

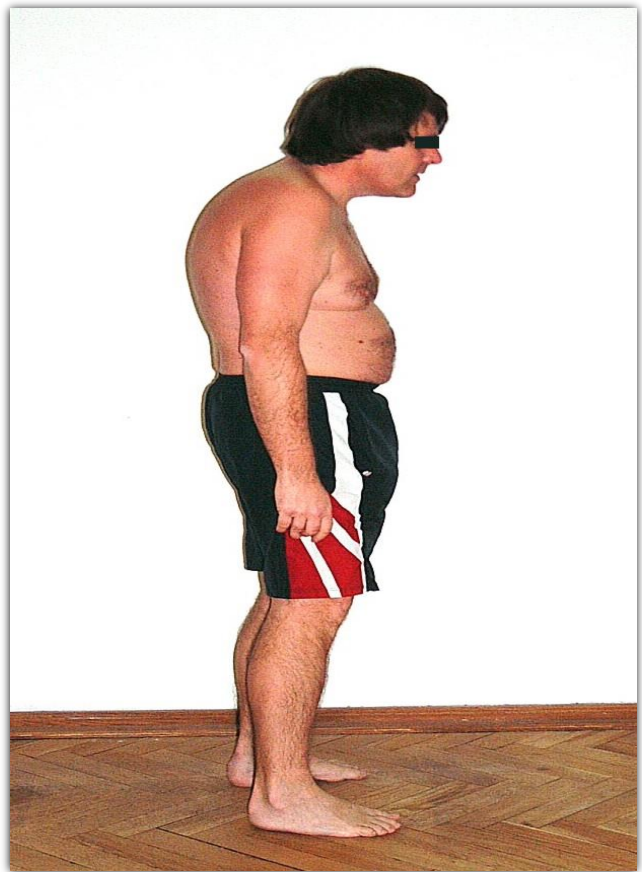
Léčba Bechtěrevovy nemoci

**prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.
Revmatologický ústav, Praha**

Pears Health Cyber, s.r.o., 2020

Před zahájením léčby AS

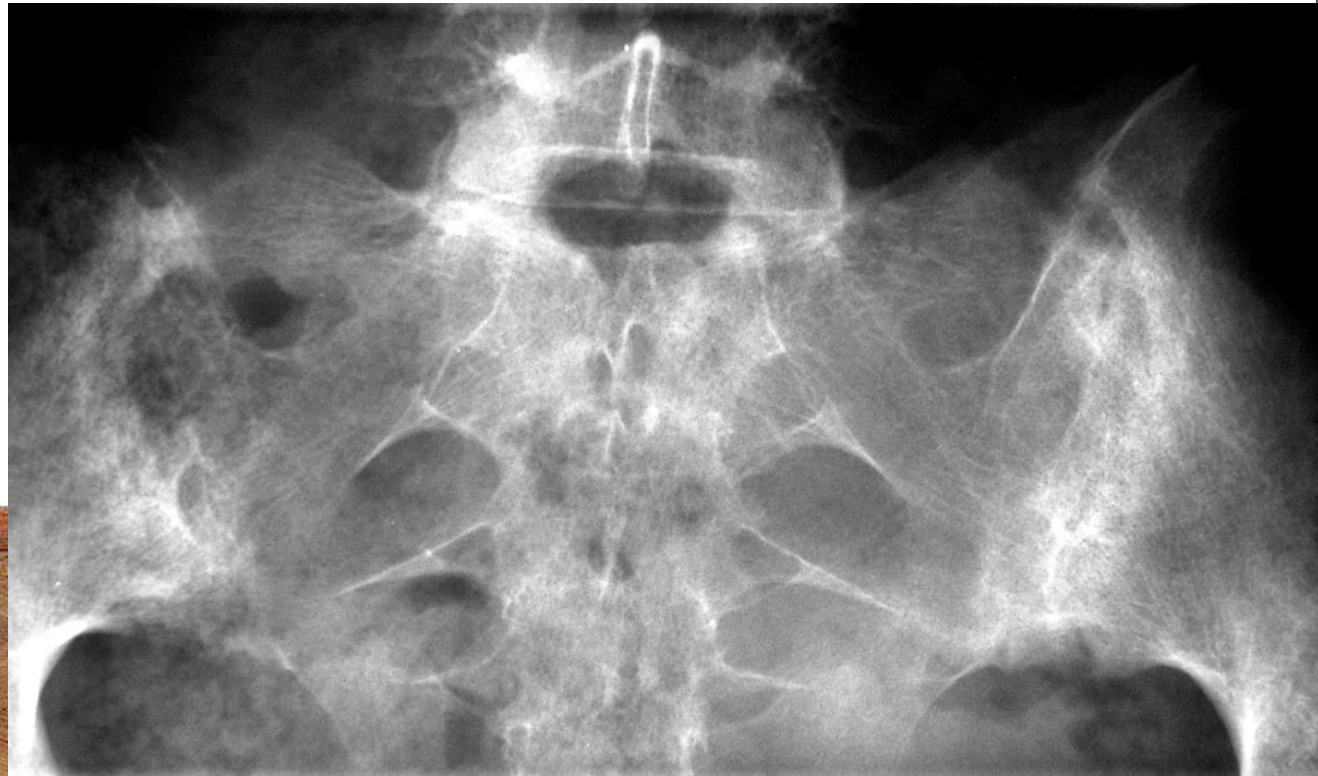
- časná a přesná diagnostika
- forma onemocnění (axiální, periferní, smíšená)
- extraartikulární manifestace
- komorbidity
- aktivita
 - BASDAI
 - ASDAS
 - kloubní index
 - entezitický index
- komedikace



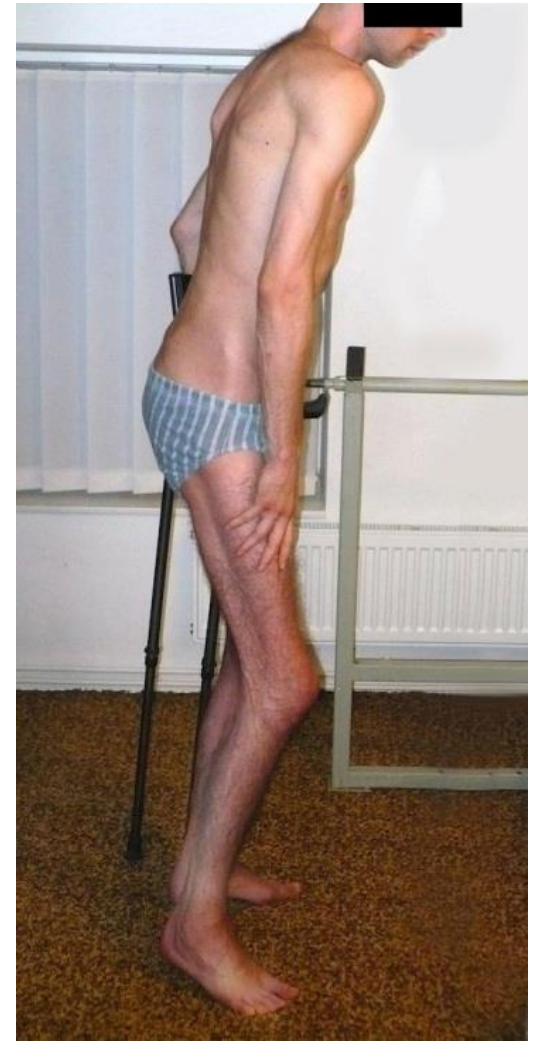
**Dvě formy
axiální SpA**



Patient s AS



Pacient s nr-axSpA



Klasifikační kritéria ASAS pro axiální SpA

chronická bolest v dolních zádech > 3 měsíce, věk < 45 let

**Sakroiliitida při zobrazovacích metodách
plus
≥ 1 SpA příznak****

**HLA-B27
plus
≥ 2 další SpA příznaky***

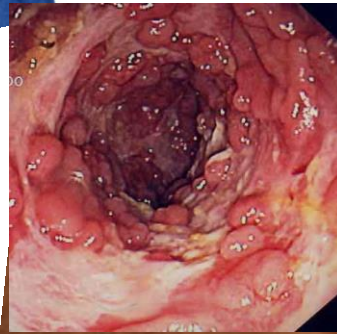
** SpA příznaky

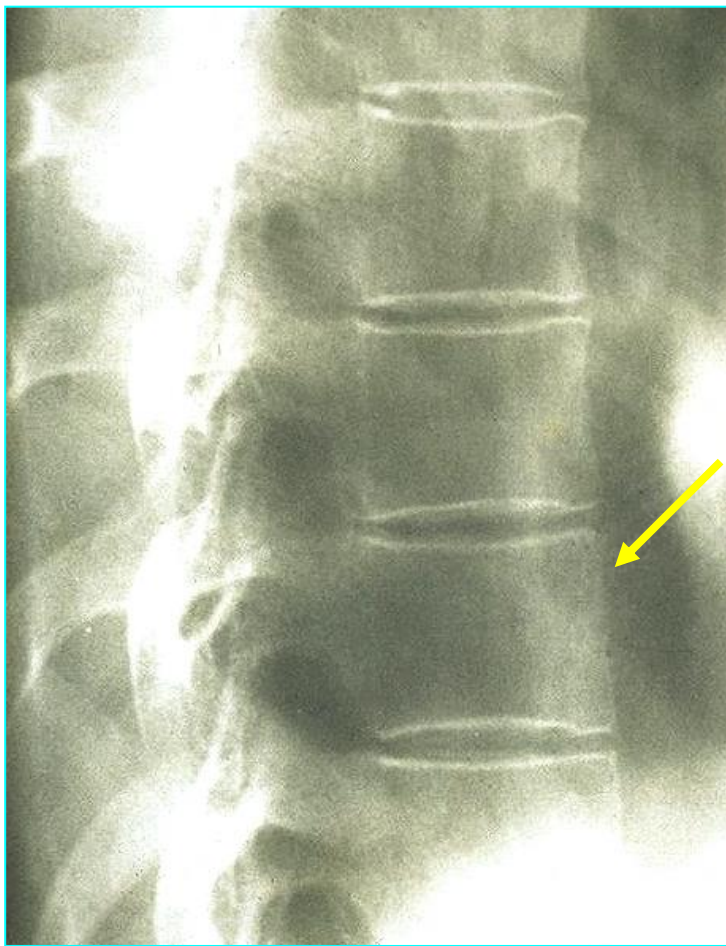
- zánětlivá bolest v zádech
- artritida
- entezitida
- uveitida
- daktylitida
- psoriáza
- Crohnova nemoc
- dobrá odpověď na NSA
- rodinná anamnéza NSA
- HLA-B27
- zvýšení CRP

* Sakroiliitida při zobrazování

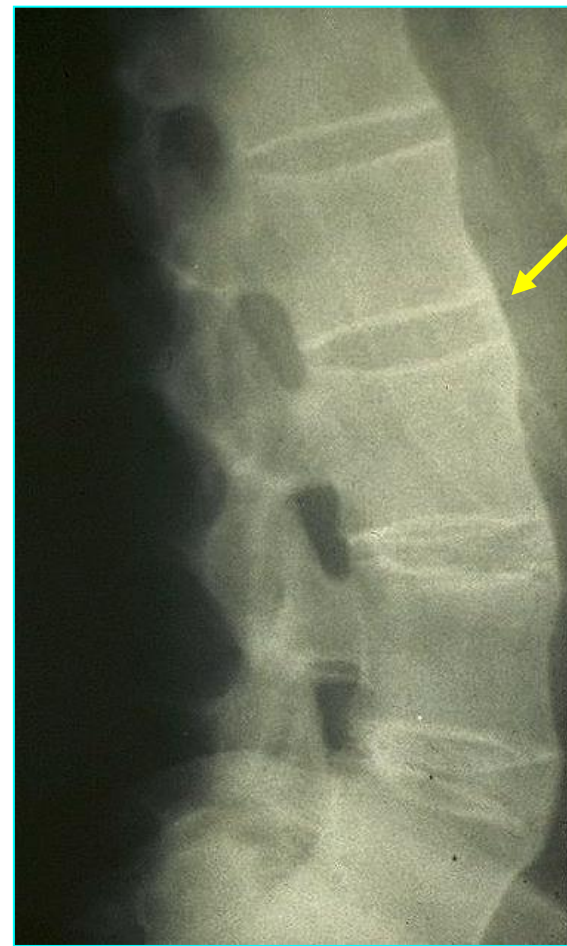
- akutní zánět na MRI
nebo
- definitivní sakroiliitida podle newyorských kritérií

Rudwaleit M, et al. Ann Rheum Dis 2009;68:770–776.





Th páteř – kvadratizace obratlů –
vyrovnání předního okraje obratlových
těl – následek spondylitidy s resorpcí
v místě úponů ligament



L páteř – osifikace předního
podélného vazy, zachování
intervertebrálních štěrbin,
normální tvar obratlových těl

AS – newyorská diagnostická kritéria

- **Klinická kritéria**

- bolest dolní části zad spojená se ztuhlostí trvající déle než tři měsíce, zmírňující se cvičením a neustupující v klidu
- omezení hybnosti bederní páteře ve 2 rovinách
- snížení expanzí hrudníku vzhledem ke korigovaným normálním hodnotám

- **Radiologické kritérium**

- sakroiliitida – zánět křížokyčelního kloubu
- *diagnóza definitivní AS znamená přítomnost radiologického kritéria a jednoho klinického kritéria*

➤ „pozdní dg.“

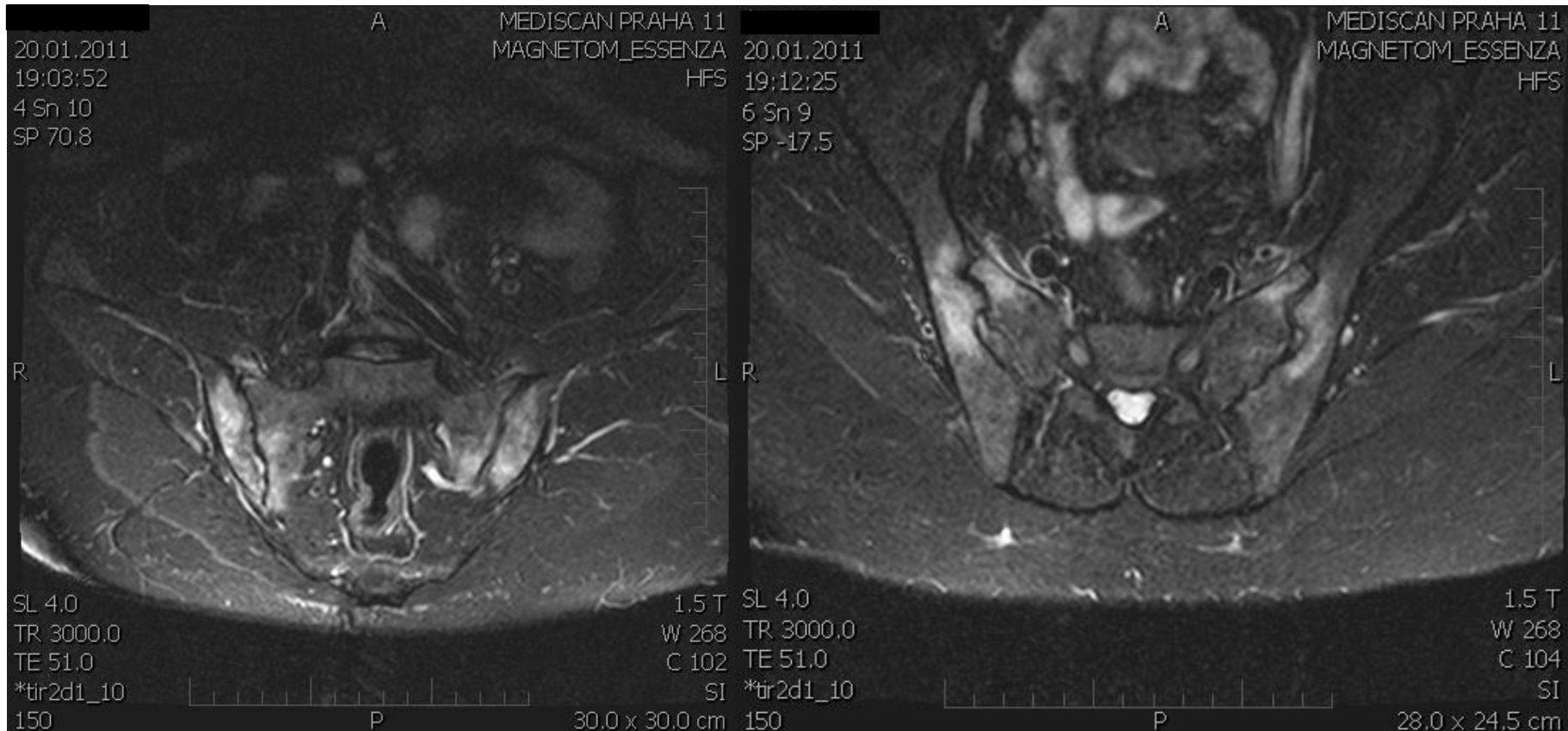
Zánětlivá bolest v zádech podle expertů ASAS (chronický back pain > 3 měsíce, věk < 45 let)

- věk < 40 let
- plíživý začátek
- zlepšení s rozcvičením
- žádné zlepšení v klidu
- bolest v noci

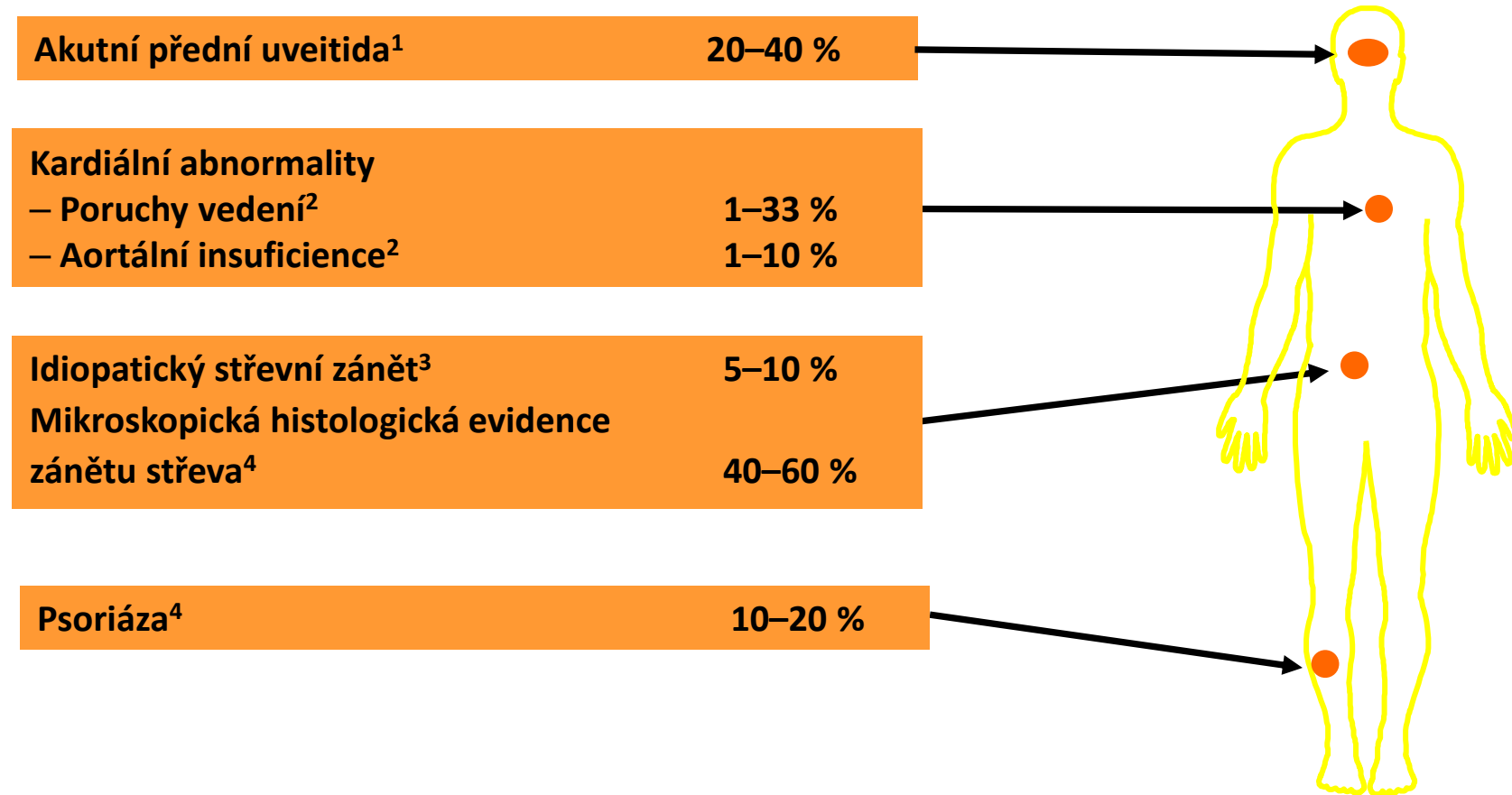
Kritéria jsou splněna, pokud jsou přítomna 4 z 5.

MRI sakroiliakálních kloubů

T2 vážený obraz s potlačením tuků, oboustranně patrný kostní edém



Extraartikulární manifestace u AS

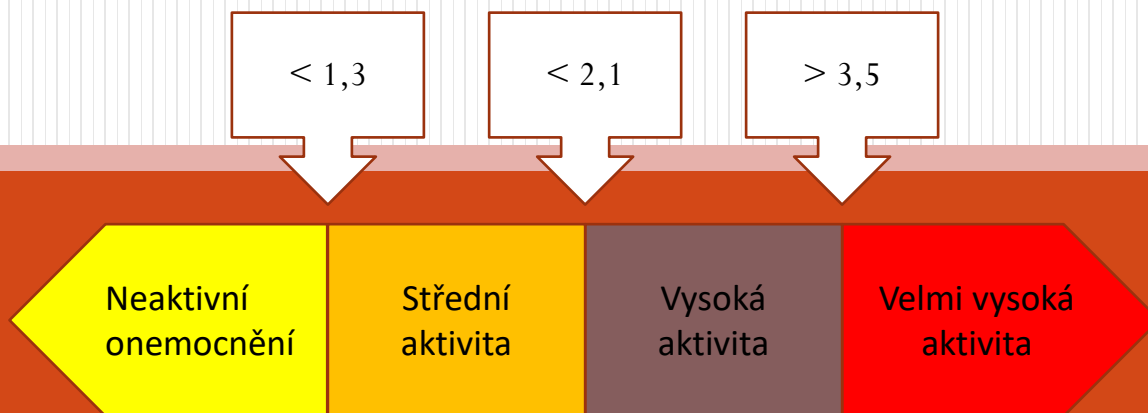


1. Boonen A, et al. J Rheumatol Suppl 2006;78:4–11. 2. Baeten D, et al. Best Pract Res Clin Rheum 2002;16:537–549.
3. Rudwaleit M, et al. Best Pract Res Clin Rheumatol 2006;20:451–471. 4. Brophy S, et al. J Rheumatol 2001;28:2283–2288.

Hodnocené ukazatele u AS

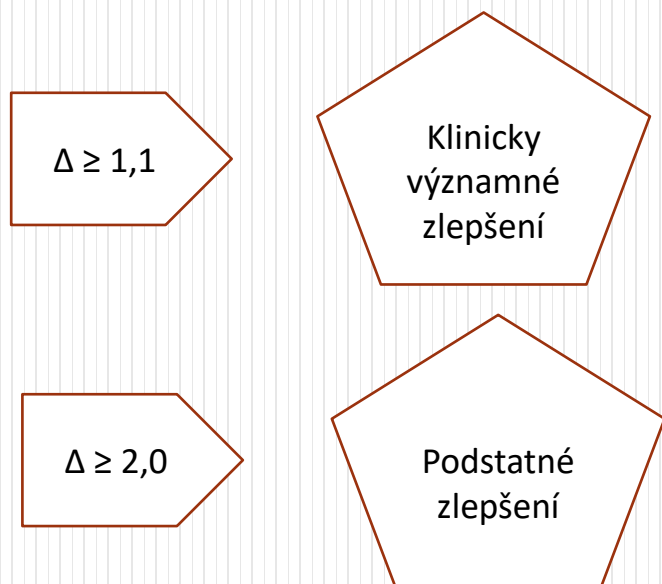
- aktivita - BASDAI, ASDAS
- bolest - VAS
- funkce - BASFI
- hybnost páteře - BASMI
- periferní artritida - kloubní index (mm)
- entezitida - MASES
- kvalita života - SF-36, EuroQuol, HAQ
- RTG progresse páteře - Stoke skóre (mSASSS), stadia 1–4
- SI klouby - kanadské MRI skóre, New York 1–5

Hodnocení aktivity podle ASDAS



Obrázek 1b

Hodnocení odpovědi na léčbu podle ASDAS



Tabulka 5 Výpočet ASDAS

ASDAS-CRP	$0,12 \times \text{otázka BASDAI-2} + 0,06 \times \text{otázka BASDAI-6} + 0,11 \times \text{PGA} + 0,07 \times \text{otázka BASDAI-3} + 0,58 \times \ln(\text{CRP}+1)$
ASDAS-FW	$0,08 \times \text{otázka BASDAI-2} + 0,07 \times \text{otázka BASDAI-6} + 0,11 \times \text{PGA} + 0,09 \times \text{otázka BASDAI-3} + 0,29 \times \sqrt{\text{FW}}$

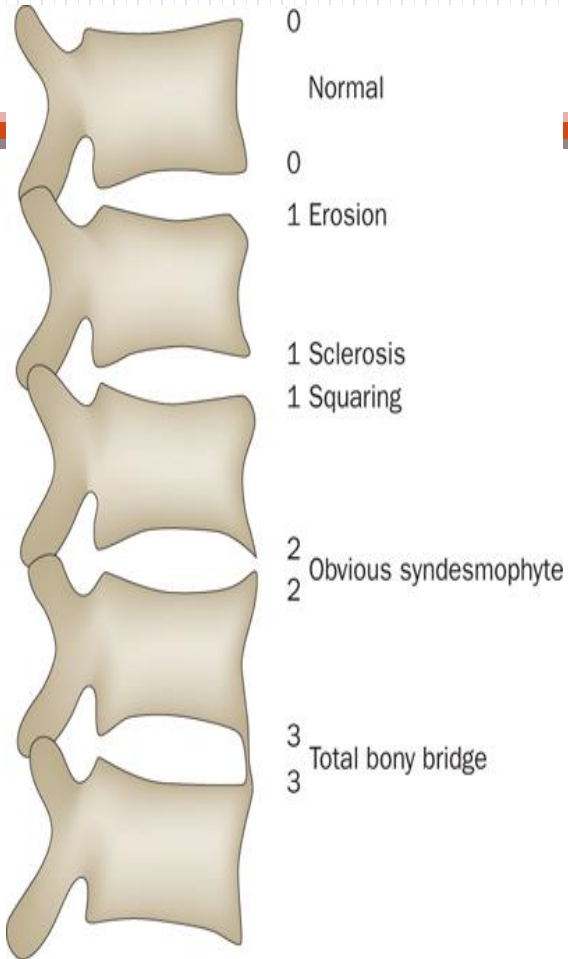
PGA – pacientem hodnocená globální aktivita

Indikátory efektivity léčby inhibitory TNF alfa

Prediktory dobré odpovědi	Prediktory špatné odpovědi
vysoká hodnota CRP	kouření
vysoká aktivita onemocnění dle ASDAS	
mladší věk/kratší doba trvání symptomů	
aktivní zánět na MRI	

Zkratky: TNF – tumor nekrotizující faktor, CRP – C-reaktivní protein, ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, MRI – zobrazení magnetickou rezonancí

Modifikované Stoke skóre u ankylozující spondylitidy (mSASSS)



Počínající syndesmofyt



Eroze



Úplný kostní můstek



Co jsou komorbidity u SpA?

Jiné nemoci než SpA, které se u CIRS vyskytují častěji než u běžné populace nebo mají závažnější průběh.

1. kardiovaskulární onemocnění
2. onemocnění ledvin
3. onemocnění plic
4. infekce
5. malignity
6. osteoporóza
7. deprese

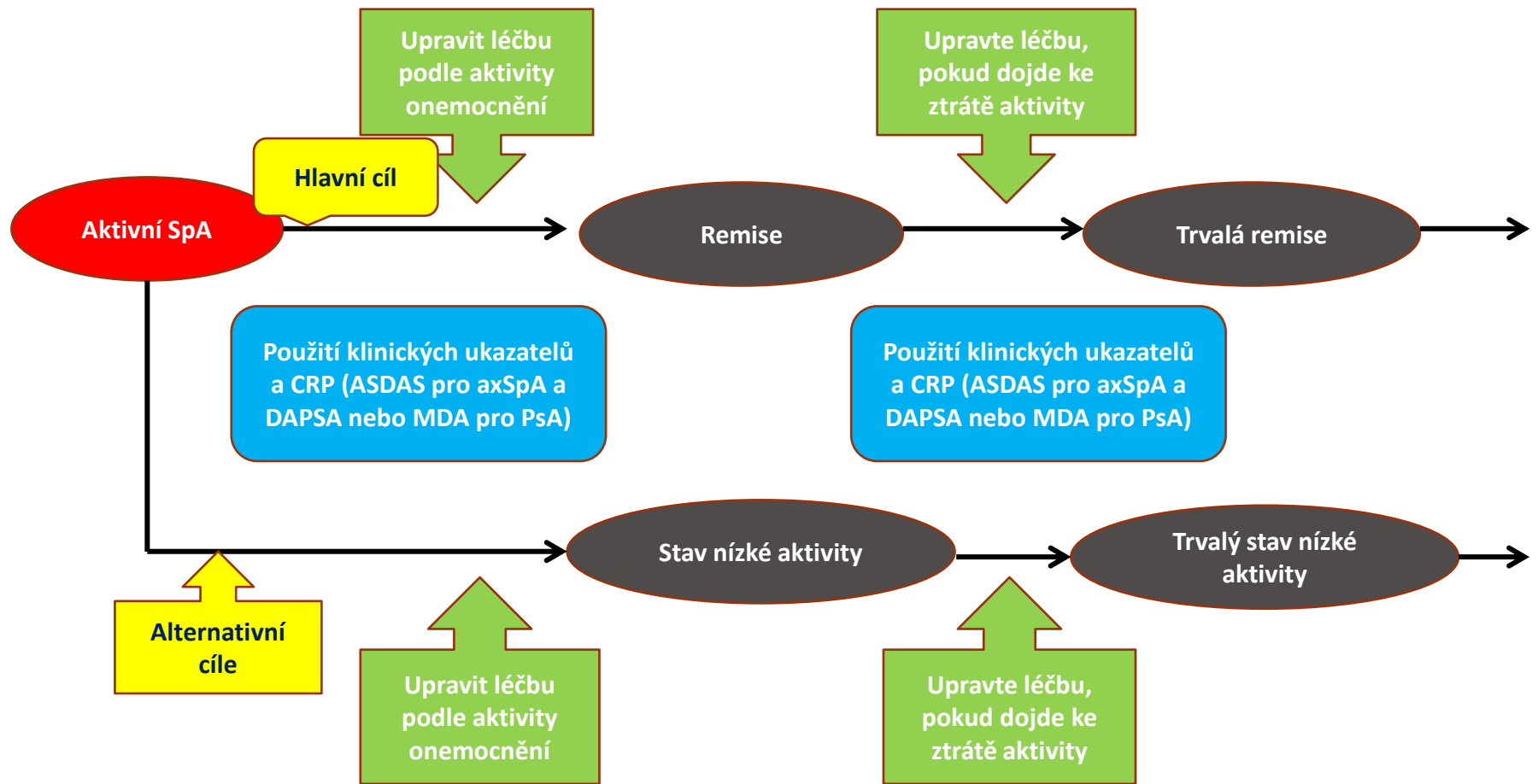
Baillet A, et al. Ann Rheum Dis 2016;75:965–973.

Mortalita u AS

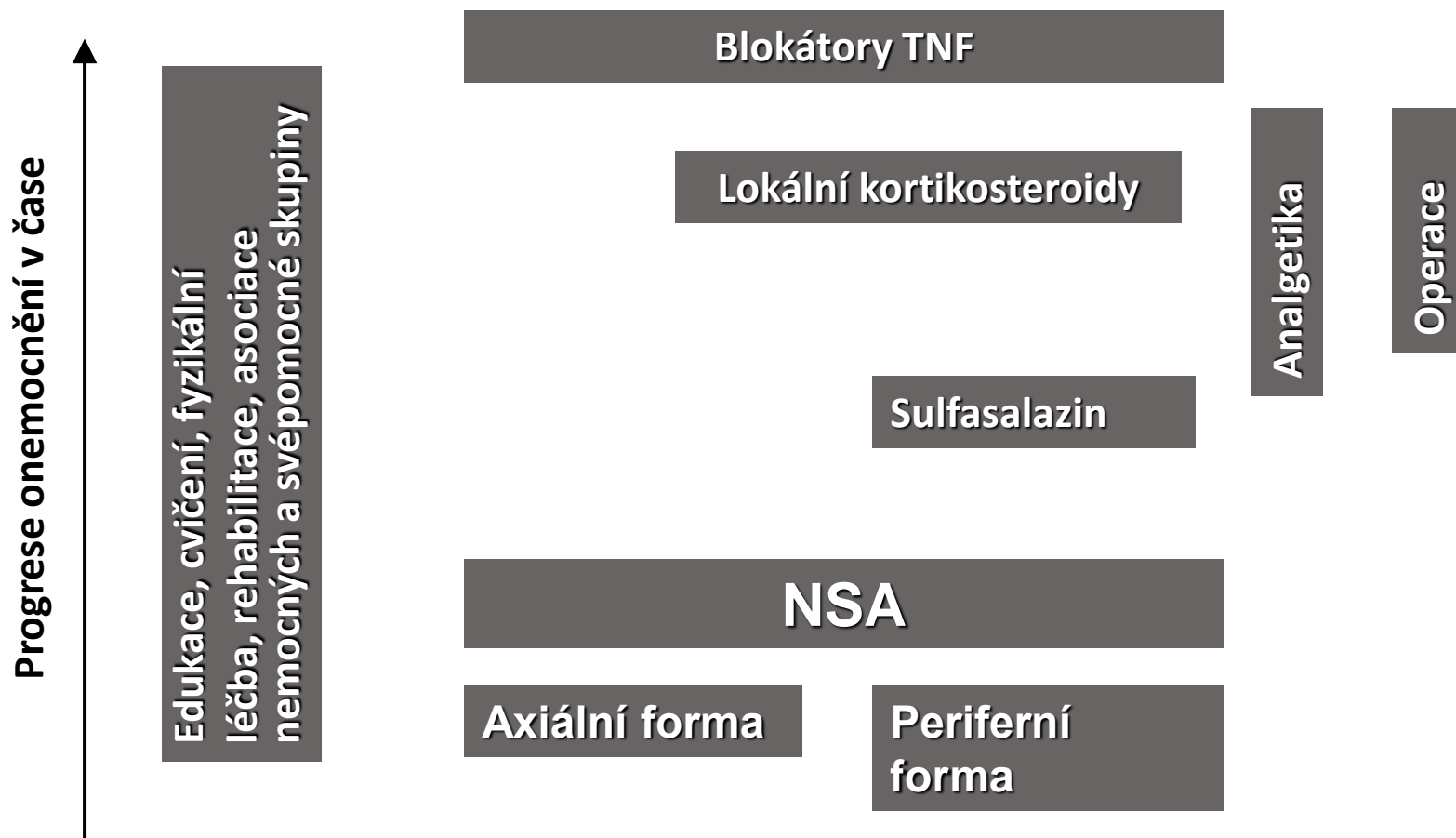
- zdroje – národní registry ve Švédsku (8 600 AS vs. 40 600 kontrol)
- adjustované riziko mezi AS vs. non-AS
 - muži HR 1,6 (95% CI 1,44–1,77)
 - ženy HR 1,83 (95% CI 1,50–2,2)
- predikční faktory úmrtí u AS:
 - nižší vzdělání
 - všeobecné komorbidity
 - předcházející TEP kyčle

Exarchou S, et al. Ann Rheum Dis 2016;75:1466–1472.

Algoritmus T2T pro SpA



Schematické znázornění strategie léčby AS



Nadřazené principy

1. AxSpA je potencionálně závažné onemocnění s různými manifestacemi, které obvykle vyžaduje **multidisciplinární přístup** koordinovaný revmatologem.
2. Primárním cílem léčby axSpA je maximalizovat **na zdraví závislou kvalitu života** prostřednictvím **kontroly symptomů a zánětu**, prevencí progresivního strukturálního poškození, zachováním a normalizací funkce a sociální účasti.
3. Optimální léčba pacientů s axSpA vyžaduje **kombinaci nefarmakologických a farmakologických způsobů terapie**.
4. Léčba axSpA by měla používat **nejlepší dostupnou péči** a být založena na **společném rozhodnutí pacienta a revmatologa**.
5. AxSpA představuje vysoké **individuální, lékařské a společenské náklady**, jež by měly být komplexně zvaženy při léčbě ošetřujícím revmatologem.

Sportovní aktivity (Klub bechtěreviků ČR)



Stichting
Bechterew in
Beweging

12^e Internationaal Bechterew Volleybaltoernooi
Zaterdag 18 april 2015
Sportcentrum Galgenwaard Utrecht

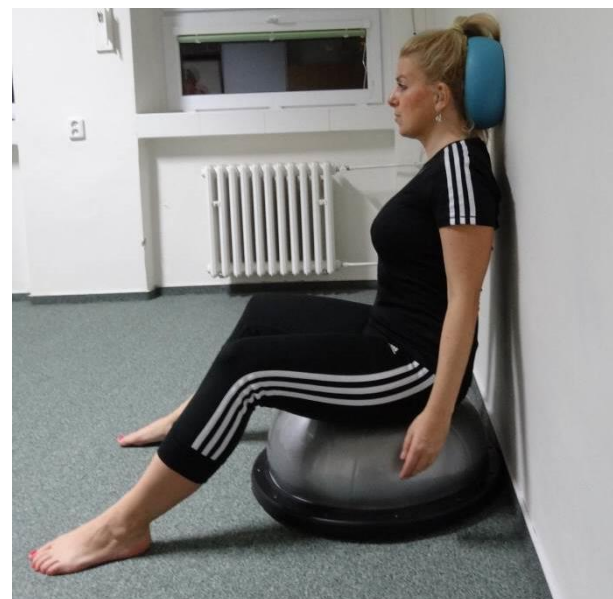
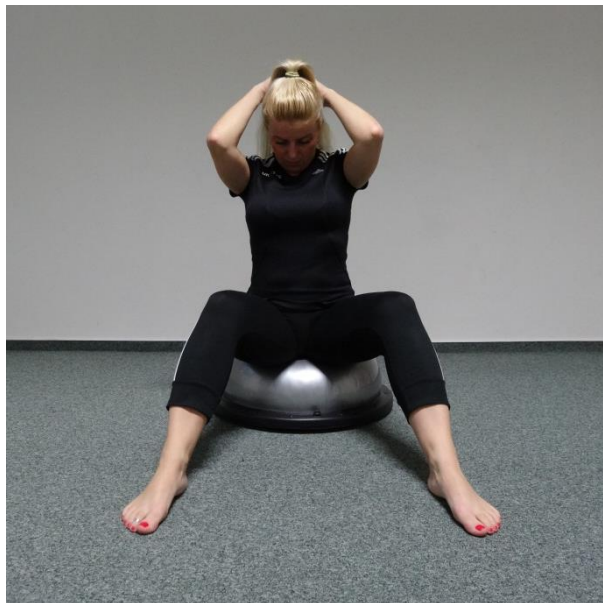
Doporučení 1, 2

1. Léčba pacientů s axSpA by měla **být individualizována** podle přítomných příznaků a symptomů nemoci (axiální, periferní, extraartikulární) a charakteristik pacienta, včetně komorbidit a psychosociálních faktorů.
2. **Monitorování** pacientů s axSpA by mělo zahrnovat pacientem reportované ukazatele (PRO), klinické nálezy, laboratorní testy a zobrazování, všechny s řádnými instrumenty relevantními ke klinickému nálezu. O frekvenci monitorování by mělo být rozhodnuto na individuálním principu podle symptomů závažnosti a léčby.

Doporučení 3, 4

3. Léčba by měla být prováděna podle předem definovaného **cíle léčby**.
4. Pacienti by měli být **edukováni** o axSpA a motivováni **ke cvičení** na regulérní bázi. Dále by měli přestat kouřit. Měla by být zvažena fyzikální léčba.

Statické protahování svalů v oblasti Cp (pasivní) (BASMI – tragus ke stěně a cervikální rotace)



Srovnání účinnosti cvičení u AS a nr-axSpA

	Všechny axSpA			nr-axSpA			AS		
	Cvičící skupina (n=40)	Skupina bez cvičení (n=29)	p	Cvičící skupina (n=18)	Skupina bez cvičení (n=15)	p	Cvičící skupina (n=22)	Skupina bez cvičení (n=14)	p
Δ ASDAS-CRP	-0.26 (0.58)	-0.13 (0.77)	<0.05	-0.29 (0.44)	0.03 (0.84)	ns	-0.24 (0.68)	-0.13 (0.72)	ns
Δ BASDAI	-0.49 (1.40)	0.12 (1.40)	<0.05	-0.70 (1.48)	0.42 (1.22)	ns	-0.32 (1.34)	0.12 (1.22)	ns
Δ CRP	-0.81 (4.67)	-0.33 (9.70)	ns	0.06 (1.94)	1.94 (12.20)	ns	-1.52 (6.02)	-2.76 (5.49)	ns
Δ Calprotectin	-604.56 (1042.80)	-149.28 (1255.70)	<0.05	-599.42 (824.00)	-190.33 (1180.60)	ns	-608.68 (1211.20)	-149.28 (1255.70)	ns

Abbreviations: axSpA – axial spondyloarthritis, nr-axSpA – non-radiographic axial spondyloarthritis, AS – ankylosing spondylitis, ASDAS-CRP – AS disease activity score, CRP – C-reactive protein, BASDAI – Bath AS disease activity index, Δ changes of the scores/biomarkers values, ns – not significant

Statistical analysis: The comparison of the mean of changes of all parameters were performed using non-parametric Mann Whitney U test. The multiple comparisons were corrected using Monte Carlo exact significance testing. All data are characterised as mean and (standard deviation).

Doporučení 5, 6

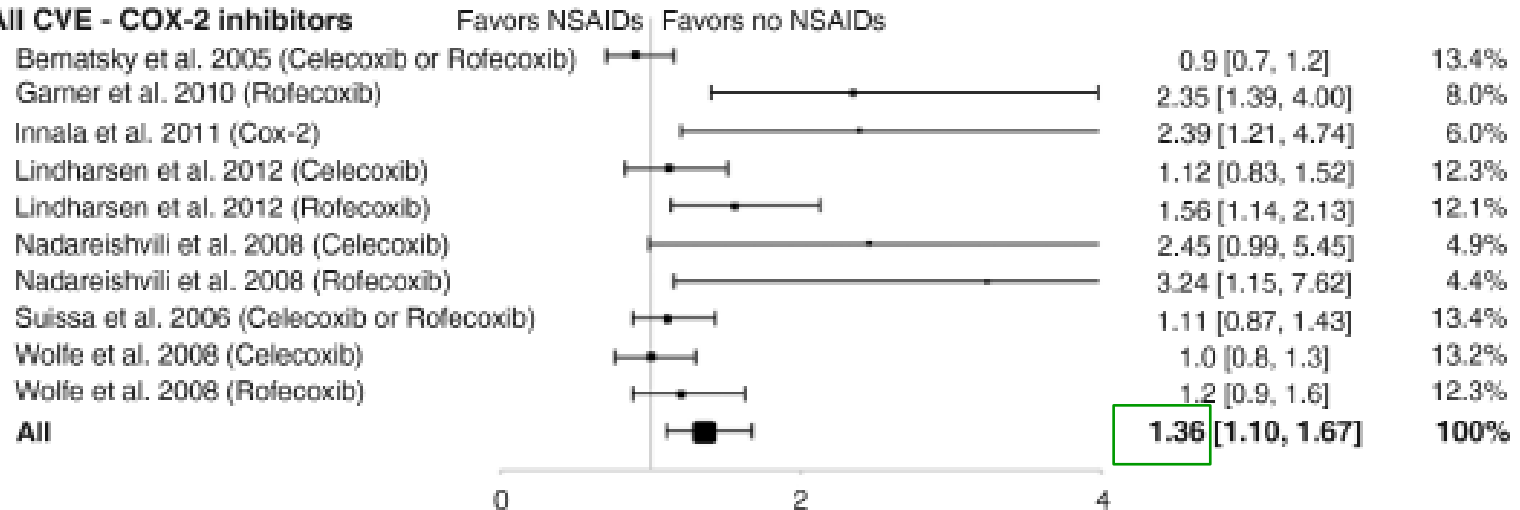
5. Pacienti, kteří trpí bolestí a ztuhlostí, by měli užívat **NSA** jako první linii léčby až do maximální dávky, přičemž by ale měly být zvažovány přínosy a rizika. Pro pacienty, kteří odpovídají dobře na léčbu, je doporučeno používat NSA kontinuálně, pokud jsou pacienti dále symptomatictí.
6. **Analgetika** jako paracetamol a opioidy by měla být zvažena pro léčbu reziduální bolesti, pokud předcházející léčba selhala nebo byla kontraindikována a/nebo byla špatně tolerována.

NSA u SpA

- Odpověď u časně SpA na NSA
 - ASAS 20 > 70 %
 - ASAS 40 > 50 %
- Maximální tolerovaná dávka
- Kontinuální vs. on demand?
 - vliv na RTG progresi nejednoznačný (různá NSA, vliv CRP?)
 - kontinuální podávání – rozhodnutí dle přetrvávání symptomů

Vliv NSA na KV riziko u RA (II)

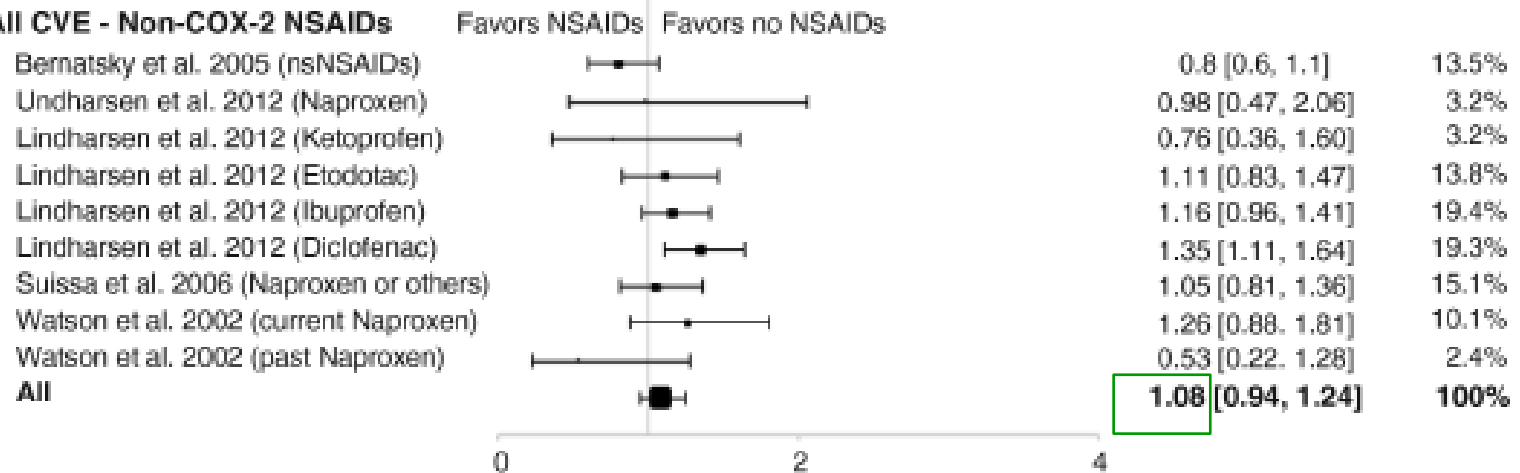
All CVE - COX-2 inhibitors



Heterogeneity: $Tau^2=0.07$; $Chi^2=28.40$, $df=9$ ($p=0.0008$); $I^2=68\%$

Test for overall effect: $Z=2.87$ ($p=0.004$)

All CVE - Non-COX-2 NSAIDs



Heterogeneity: $Tau^2=0.02$; $Chi^2=13.46$, $df=8$ ($p=0.10$); $I^2=41\%$

Test for overall effect: $Z=1.08$ ($p=0.28$)

Doporučení 7, 8

7. **Injekce glukokortikoidu** do místa muskuloskeletálního zánětu by měla být zvážena. Pacienti s axiální chorobou by neměli být dlouhodobě léčeni systémovými glukokortikoidy.
8. Pacienti s čistě axiální formou by normálně neměli být léčeni csDMARDs; **sulfasalazin** by měl být zvážen u pacientů s periferní artritidou.

Doporučení 9

9. **Biologická DMARDs** by měla být zvažena u pacientů s trvale vysokou aktivitou přes konvenční léčbu, současná praxe je začít s léčbou anti-TNF přípravky.

Doporučení ASAS/EULAR pro bDMARDs u axSpA

Revmatologem stanovená diagnóza axiální SpA

a

Zvýšená hodnota CRP a/nebo pozitivní MRI a/nebo rentgenová sakroiliitida

a

Selhání standardní léčby:

všichni pacienti

- minimálně 2 NSA po dobu 4 týdnů (celkem)

pacienti s převážně periferní manifestací

- jedna lokální injekce glukokortikoidů
- obvykle terapeutický pokus se sulfasalazinem

a

Vysoká aktivita nemoci: ASDAS \geq 2,1 nebo BASDAI \geq 4

a

Pozitivní názor revmatologa

Účinnost biologické léčby u SpA

- z klinického hlediska dělení na AS a nr-axSpA nemá smysl
- z regulačního hlediska smysl má, adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab schváleny v indikaci léčby AS i nr-axSpA (infliximab a secukinumab pouze u AS)
- pro indikaci u nr-axSpA nutná zvýšená hodnota CRP a/nebo aktivita na MRI, v České republice CRP a MRI
- CRP je prvním prediktorem odpovědi na biologickou léčbu u AS i nr-axSpA
- MRI je druhým prediktorem odpovědi u obou forem (AS i nr-axSpA)

Které první? – Jsou zde nějaké rozdíly mezi anti-TNF?



Účinnost inhibitoru anti-TNF u pacientů s radiografickou axSpA (> 2009)

Počet pacientů ve studii	Čas (týdny)	Odpověď na lék (%)	Odpověď na placebo (%)	RR	NNT
ASAS 20					
Etanercept	12	60,0	23,0	2,61	2,7
Etanercept	12	68,4	35,9	1,91	3,1
Infliximab	12	54,0	31,0	1,74	4,3
Adalimumab	12	67,2	30,4	2,21	2,7
Golimumab	24	50,0	22,9	2,18	3,7
Golimumab	24	55,0	14,0	3,93	2,4
Certolizumab	24	67,7	33,3	2,03	2,9
ASAS 40					
Etanercept	12	44,7	25,6	1,75	5,2
Infliximab	12	46,0	8,0	5,75	2,6
Adalimumab	12	44,5	9,6	4,64	2,9
Certolizumab	24	47,7	15,8	3,02	3,1

Účinnost anti-TNF ASAS 20, ASAS 40 u pacientů s nr-axSpA

Léky	Počet pacientů	Čas (týdny)	Odpověď na léčbu (%)	Odpověď na placebo (%)	NNT
ASAS 20					
Etanercept	215 (EMBARK)	12	52,4	36,1	6,1
Infliximab	-	-	-	-	-
Adalimumab	185 (ABILITY-1)	12	51,6	30,9	4,8
Golimumab	198 (GO-AHEAD)	16	71,1	40,0	3,2
Certolizumab	96 (RAPID-axSpA)	24	65,2	24,0	2,4
ASAS 40					
Etanercept	215 (EMBARK)	12	33,3	14,8	5,4
Infliximab	40 (Barkham 2009)	16	61,1	17,6	2,3
Adalimumab	185 (ABILITY-1)	12	36,3	14,9	4,7
Golimumab	198 (GO-AHEAD)	16	56,7	23,0	3,0
Certolizumab	96 (RAPID-axSpA)	24	56,5	14,0	2,7

Efekt nových biologických a cílených syntetických DMARDs u pacientů s axSpA

Lék ve studii	Design studie	Typ pacientů	Počet pacientů	Čas (týdny)	ASAS20 (%)	P
Secukinumab	Fáze 3 RCT	r-axSpA TNFi-naivní a	125	16	61	<0,01
Baeten et al. (MEASURE-1)	dvojitě zaslepená	TNF selhání (≤ 1 TNF) placebo	124 122	16 16	60 29	<0,01 REF
Secukinumab	Fáze 3 RCT	r-axSpA TNFi-naivní a	72	16	61	<0,01
Baeten et al. (MEASURE-2)	dvojitě zaslepená	TNF selhání (≤ 1 TNF)	73 74	16 16	41 28	NS REF
Ustekinumab	POC	r-axSpA TNF-naivní	20	24	75	NA
Podlubnyy et al. TOPAS	nekontrolovaná otevřená studie					
Tofacitinib	Fáze 2 RCT	r-axSpA TNF- naivní	52	12	51,9	NS
Van der Heijde et al.	dvojitě zaslepená		52	12	80,8	<0,001
			52	12	55,8	NS

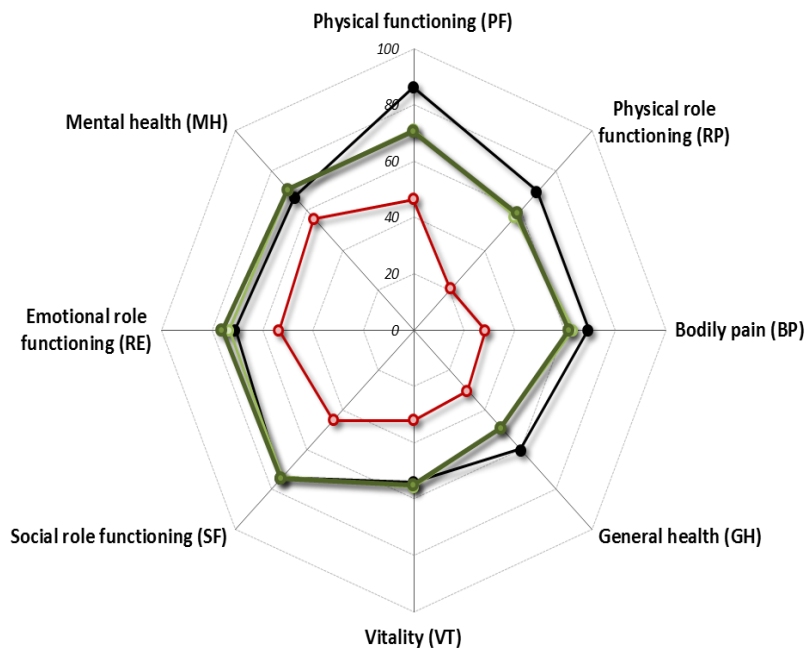
Vliv anti-TNF na kardiovaskulární onemocnění u AS

- snížené riziko / observační studie a registry
- RCT (randomizované kontrolované studie) s cílem průkazu snížení výskytu IM (infarktu myokardu) – není, obtížné provedení (etika)
- vliv anti-TNF na cimt
- anti-TNF zlepšují kardiovaskulární funkci
- anti-TNF zmírňují převodní poruchy

van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT. Ther Adv Musculoskelet Dis 2012;4:413–422.

Kvalita života – dotazník SF-36

N = 1 700



Dimension SF-36	Czech population*	Initiation of treatment	12 months*	24 months**
PF	86.2	46 ± 21	71 ± 22	70 ± 23
RP	69.4	21 ± 29	57 ± 39	58 ± 40
BP	69.5	28 ± 15	63 ± 23	62 ± 23
GH	60.3	30 ± 17	49 ± 21	49 ± 21
VT	54.1	32 ± 17	56 ± 19	55 ± 19
SF	74.6	45 ± 23	74 ± 23	74 ± 23
RE	70.7	53 ± 40	73 ± 35	76 ± 35
MH	66.6	56 ± 19	70 ± 17	70 ± 17
Number of patients	-	1524	1094	698

Mean ± SD.

Average rating dimensions of quality of life SF-36

- Czech population*
- Initiation of treatment
- 12 months
- 24 months

* Zdeněk Sobotík. Zkušenosti s použitím předběžné české verze amerického dotazníku o zdraví (SF-36). Zdravotnictví v ČR 1–2, 1998, str. 50–54.

** Wilcoxon pair test. Differences between initiation and 12 and 24 months of all dimensions of SF36 questionnaire are statistically significant ($p < 0.001$).

Srovnání účinku anti-TNF léčby na schopnost pracovat a rozdíly mezi pacienty s RA, AS a PsA

- Post-hoc analysis

Dg.	WPAI-SHP component	Baseline	12 months	Mean change after 12 months	P-value
RA	Absenteeism	16,8 (2,1)	5,4 (1,2)	7,7 (2,1)	<0,001
	Presenteism	53,1 (1,5)	27,5 (1,4)	24,5 (1,9)	<0,001
	Overall work impairment	55,2 (1,6)	29,0 (1,5)	25,2 (2,0)	<0,001
	Activity impairment	62,4 (1,1)	36,0 (1,2)	26,4 (1,5)	<0,001
AS	Absenteeism	12,7 (1,6)	4,1 (0,9)	7,1 (1,6)	<0,001
	Presenteism	53,1 (1,3)	21,3 (1,0)	32,0 (1,5)	<0,001
	Overall work impairment	54,9 (1,3)	22,3 (1,1)	33,0 (1,5)	<0,001
	Activity impairment	60,7 (1,0)	27,3 (1,0)	33,5 (1,3)	<0,001
PSA	Absenteeism	9,9 (2,5)	3,9 (1,8)	1,5 (2,6)	0,037
	Presenteism	44,9 (2,4)	17,0 (1,8)	28,6 (2,7)	<0,001
	Overall work impairment	46,5 (2,5)	17,6 (1,8)	29,3 (2,7)	<0,001
	Activity impairment	57,4 (2,1)	26,2 (1,8)	31,2 (2,3)	<0,001

Doporučení ASAS/EULAR pro pokračování v léčbě bDMARDs

Zvažte pokračování bDMARDs,
jestliže po 12 týdnech léčby



ASDAS zlepšení $> 1,1$
BASDAI zlepšení > 2 (0–10)

a

Pozitivní názor
revmatologa pokračovat

Doporučení 10

10. Jestliže anti-TNF terapie selhala, **switchování** na jiný anti-TNF nebo IL-17 by mělo být zvaženo.

Inhibitory IL-17A a IL-12/23

Inhibitory IL-17

- secukinumab (humánní) IgG1 ab proti IL-17A
- ixekizumab (humánní) IgG4 ab proti IL-17A
- brodalumab (humánní) IgG1 ab proti receptoru IL-17A

Inhibitory IL-12/23

- ustekinumab (humánní) IgG1 proti IL-12 a IL-23
- guselkumab (humánní) IgG1 proti p19 jed. IL-23
- tildrakizumab (humanizovaný) IgG1/k proti p19 jed. IL-23

Secukinumab: MEASURE 2

– Klíčové výsledky

Primary endpoint	75 mg s.c. loading → q4w (N=73)	150 mg s.c. loading → q4w (N=72)	Placebo (N=74)	P value 75 mg / 150 mg vs. placebo ^a
ASAS20 response at Week 16, % of subjects	41.1	61.1	28.4	NS / <0.001
Secondary endpoints, % of subjects				
ASAS40 response at Week 16	26.0	36.1	10.8	NS / <0.001
Mean change from baseline in BASDAI score at Week 16	-1.92	-2.19	-0.85	NS / <0.001
Speed of responses				
ASAS20	Improvement vs. placebo at Week 1 ^b for 150 mg dose			<0.05
ASAS40	Improvement vs. placebo at Week 2 for 150 mg dose			<0.01
BASDAI score	Improvement vs. placebo at Week 2 for 150 mg dose			<0.01
Sustained responses, % of subjects				
		Not reported yet		

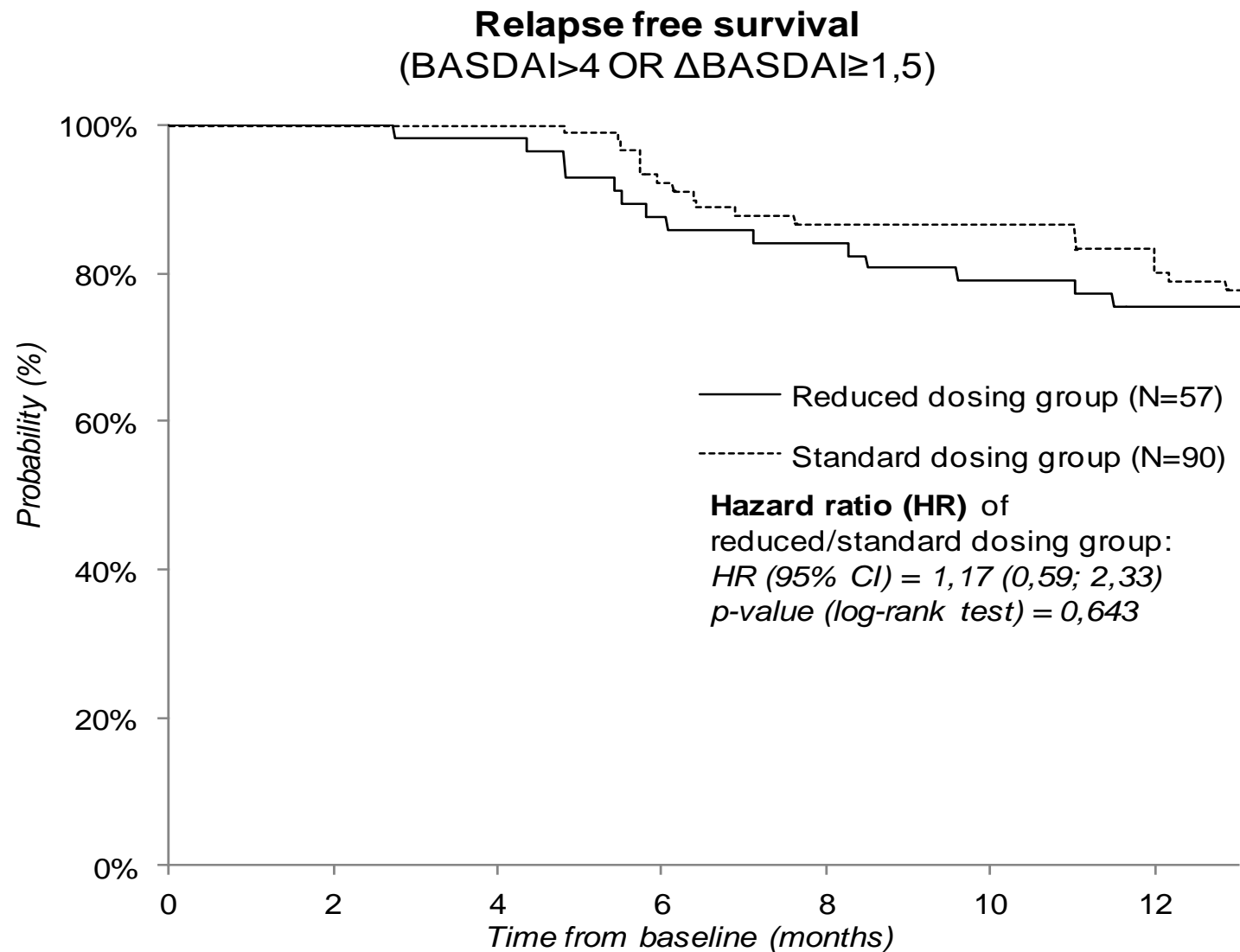
Doporučení 11

11. Pokud se pacient nachází v trvalé remisi, **snížení dávky** bDMARDs by mělo být zváženo.

Snížení dávek (tapering)

- Snížení dávek vhodnější než vysazení
- Kteří pacienti? V remisi?
- Remise = ASDAS inaktivní nemoc?
- Trvání remise – 6 měsíců
- MRI pro hodnocení inaktivní nemoci?
- Snížení dávky, či prodloužení intervalu?

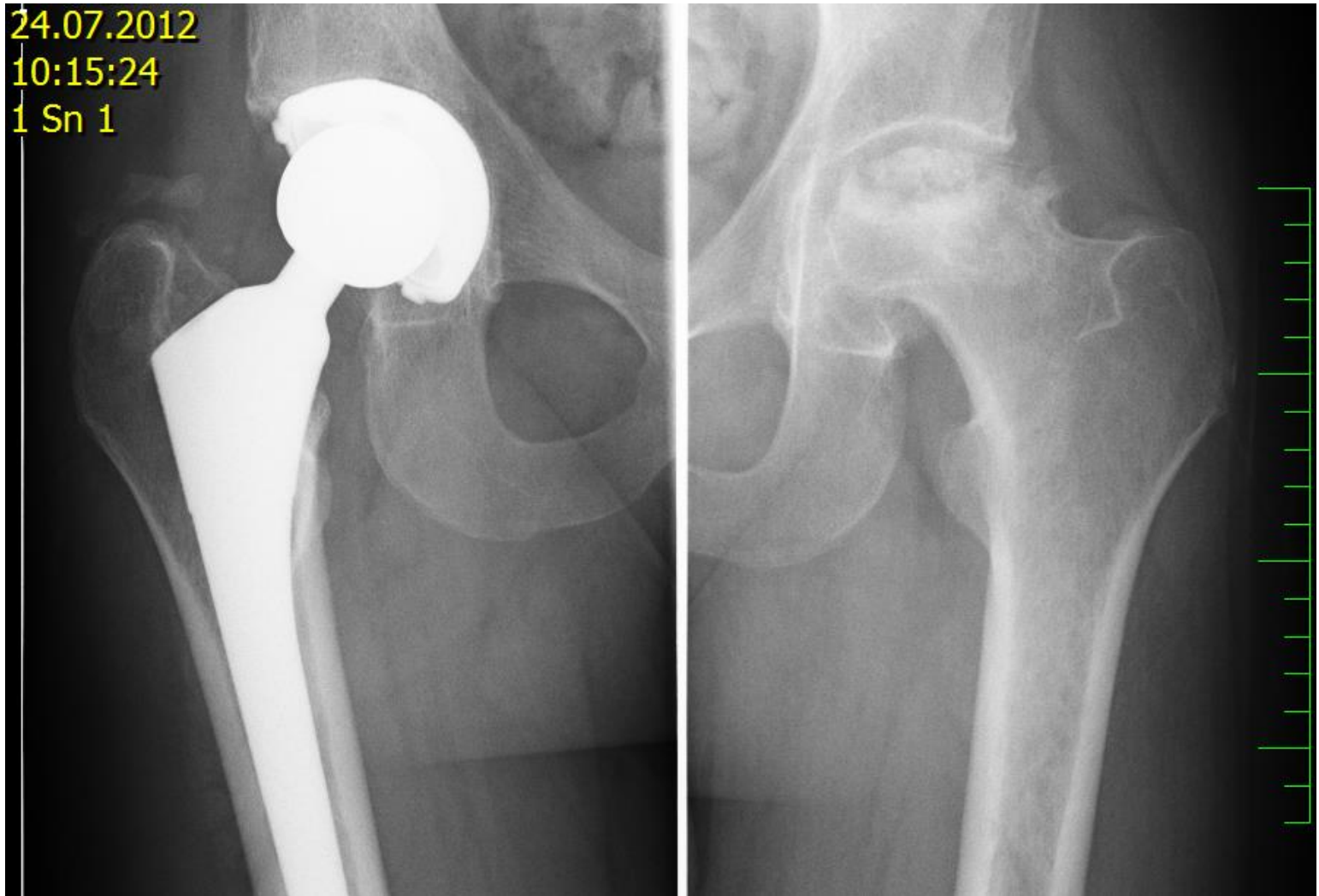
Redukované dávky anti-TNF u pacientů, kteří docílili stavu nízké aktivity (ATTRA registry)



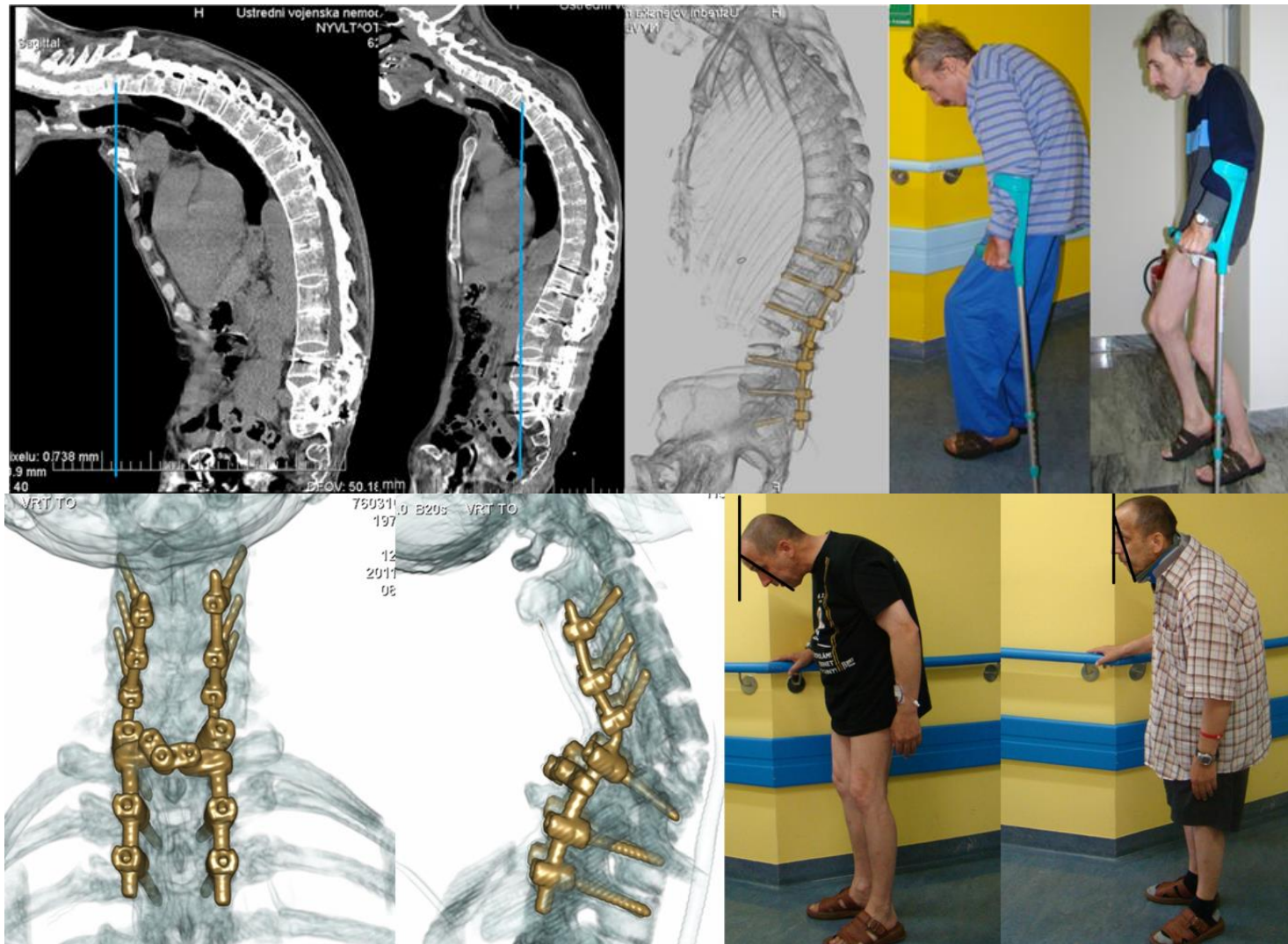
Doporučení 12

12. Totální náhrada kyčle by měla být zvažena u pacientů s refrakterní bolestí a disabilitou a s rentgenovou evidencí strukturálního poškození nezávisle na věku. **Korektivní spinální osteotomie** ve specializovaných centrech by měla být zvažena u pacientů se závažnou omezující deformitou.

Koxitida u pacientů s AS



Korekční osteotomie kyfotické deformity

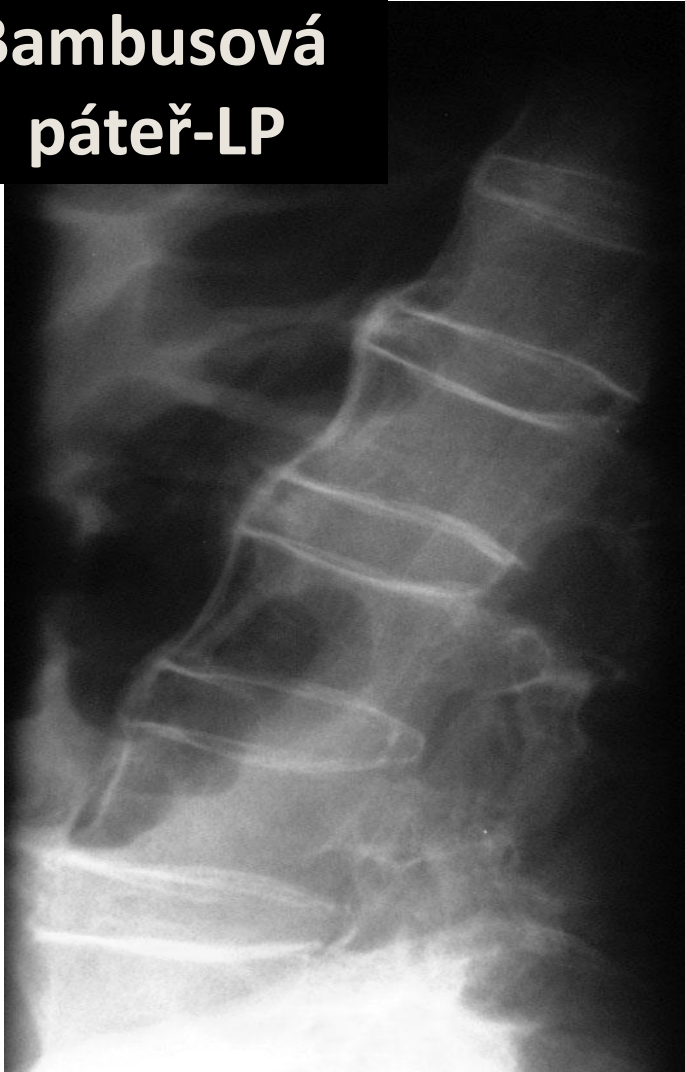


Doporučení 13

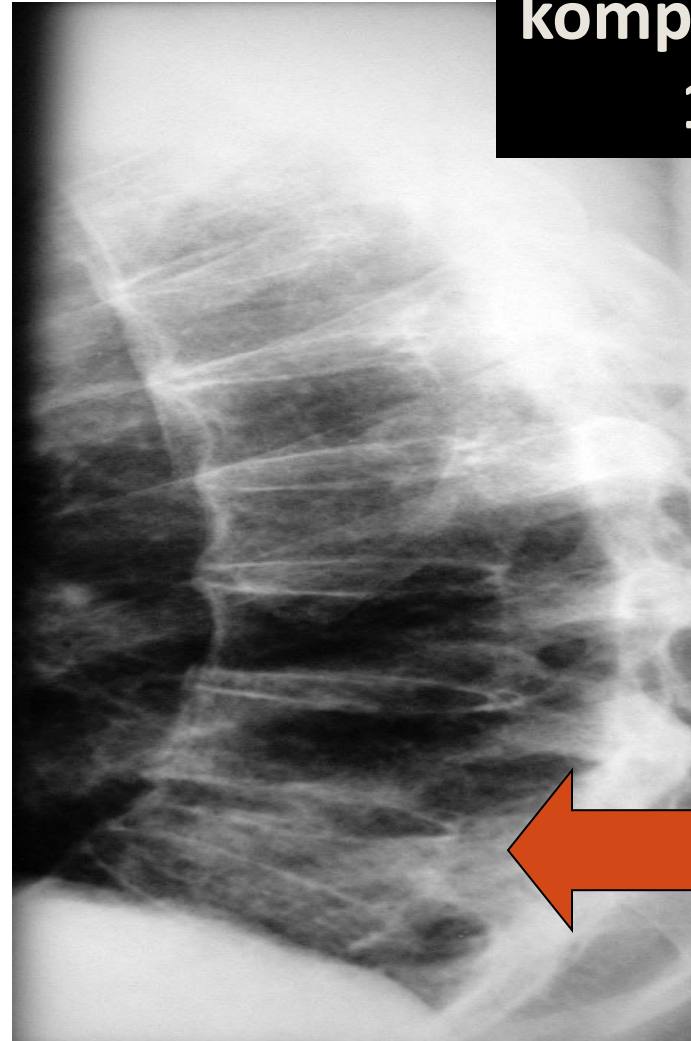
13. Jestliže se v průběhu nemoci objeví závažná změna, jako je **spinální fraktura**, měly by být zváženy jiné příčiny než zánět a mělo by být provedeno adekvátní vyhodnocení včetně zobrazovacích metod.

Ankylozující spondylitida

**Bambusová
páteř-LP**

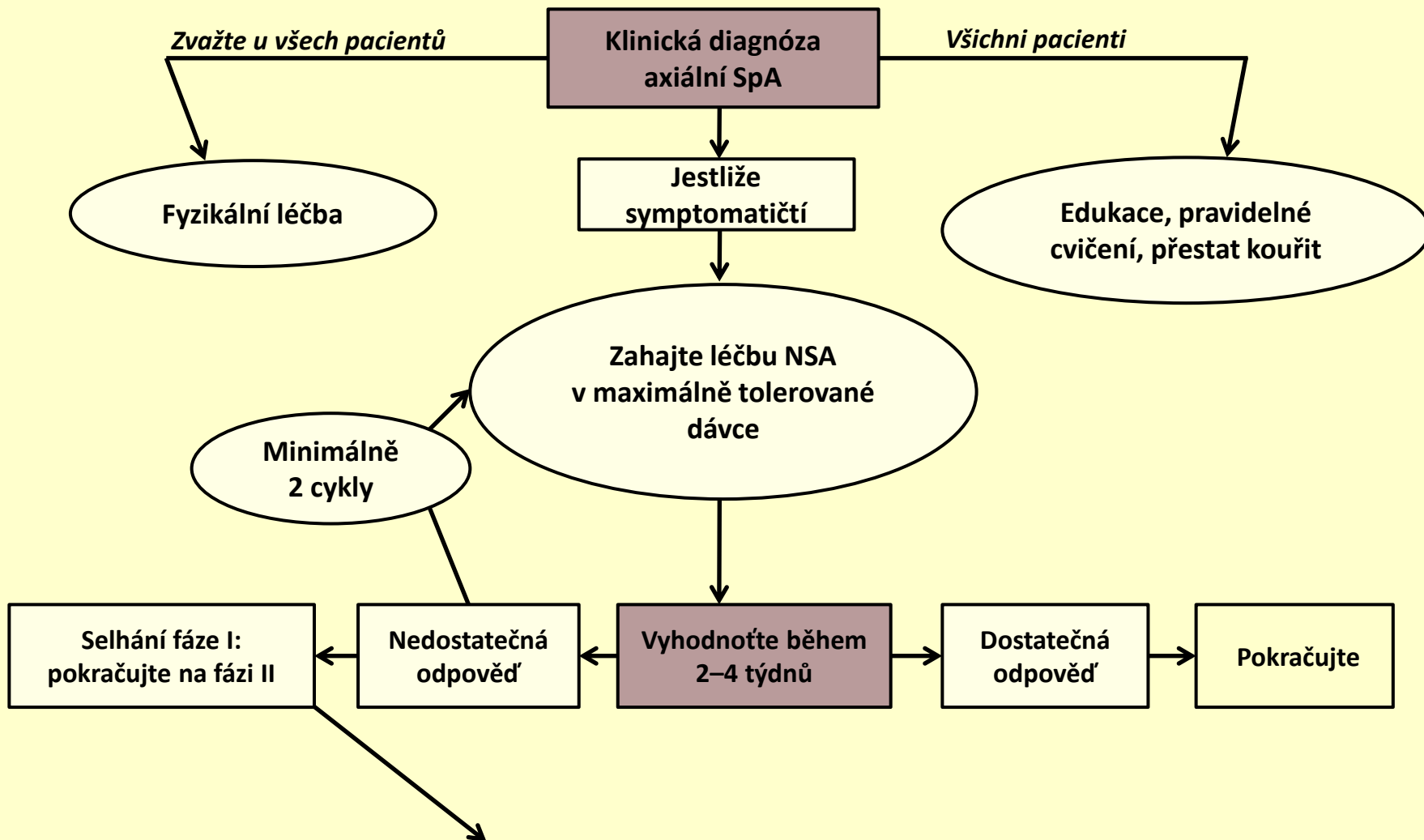


**kompresa Th
10**

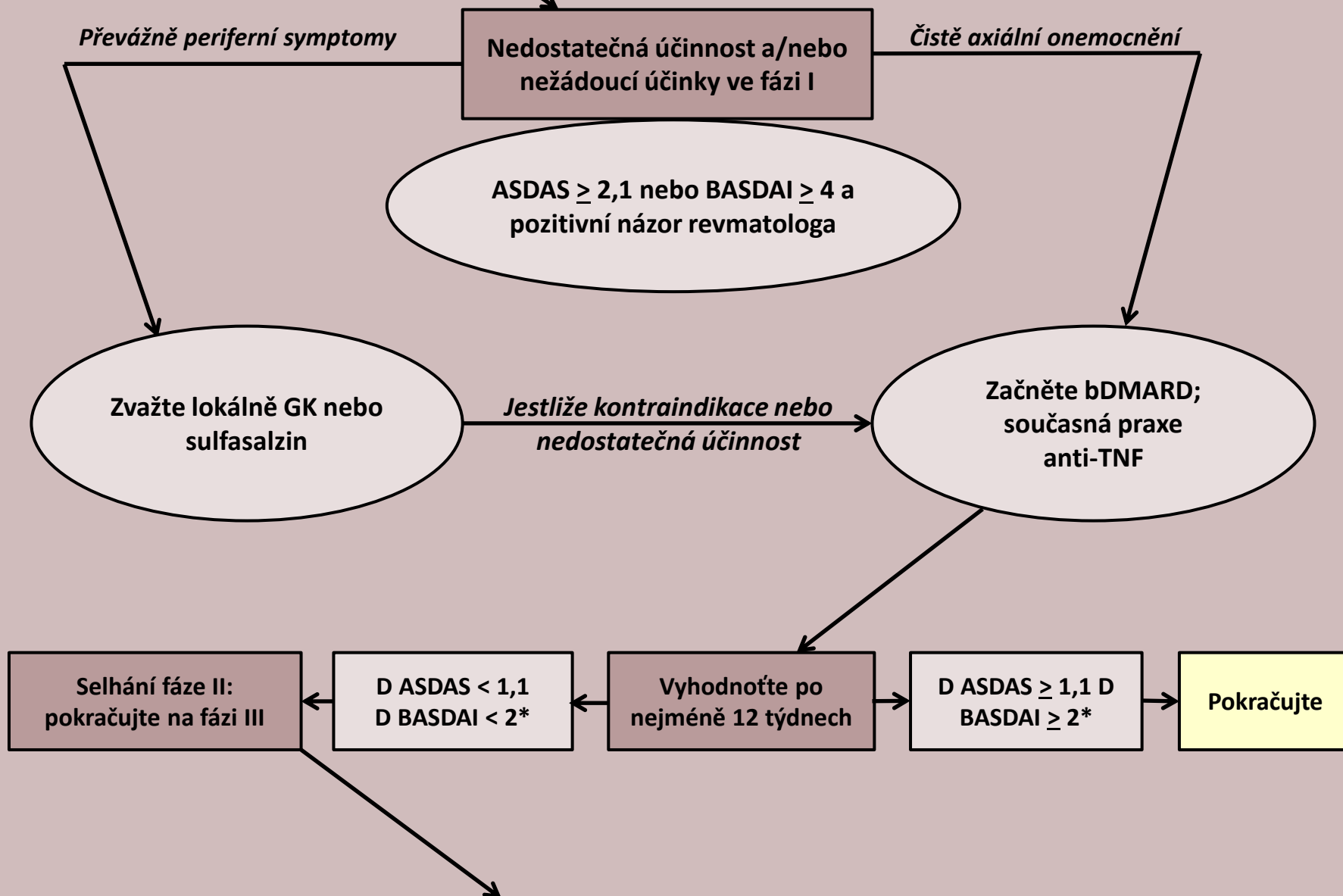


Doporučení ASAS-EULAR 2016 pro léčbu axiálních spondyloartritid

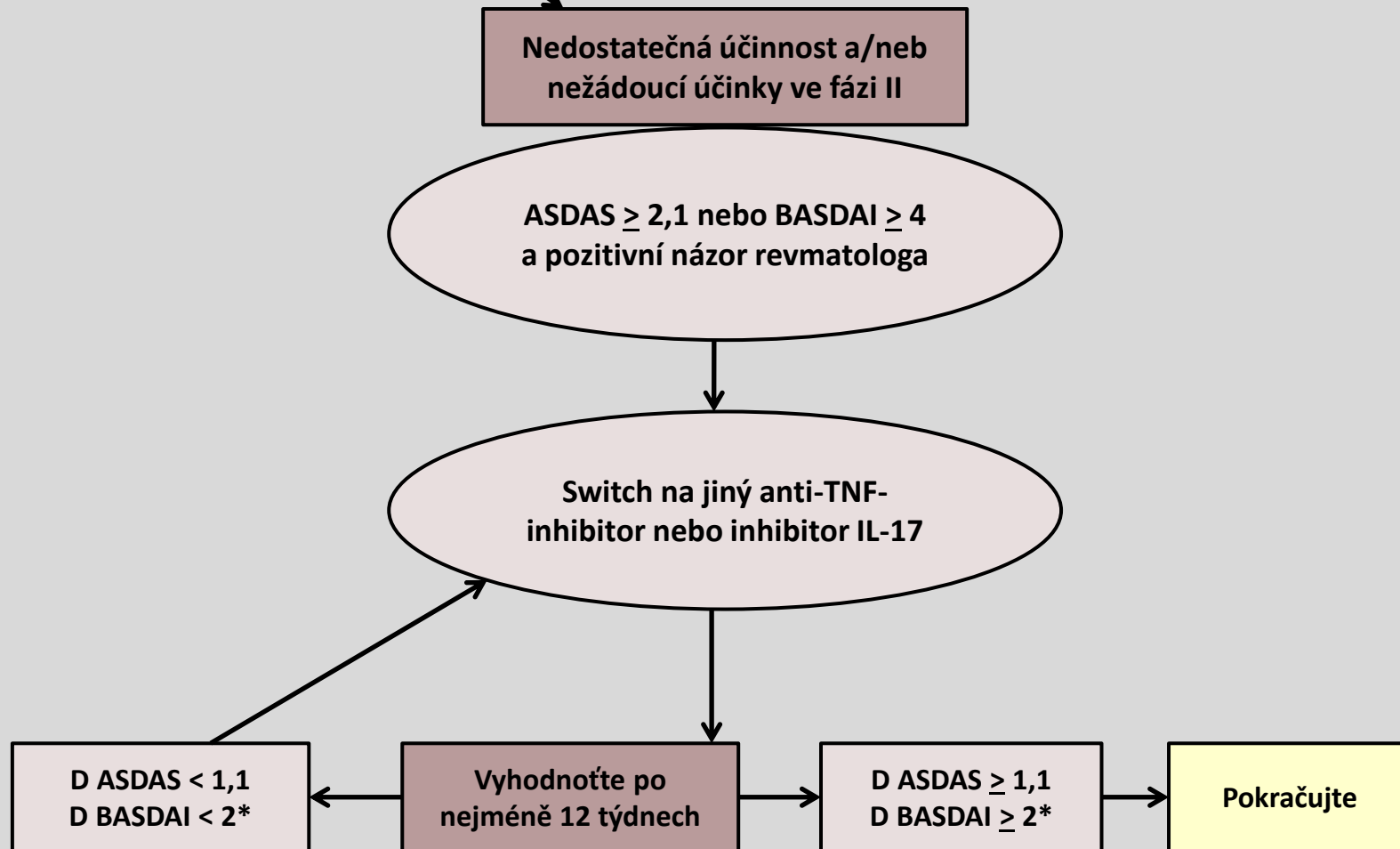
Fáze I



Fáze II



Fáze III



* Buď BASDAI, nebo ASDAS, ale stejný ukazatel u jednoho pacienta.

Závěr

- Předpokladem úspěšné léčby je dobrá diagnostika
- Popis manifestací choroby extraartikulárních projevů a komorbidit
- Hodnocení aktivity, stanovení cíle, monitorování léčby
- Edukace pacientů a motivace ke cvičení
- U periferních forem doporučeny lokální opichy glukokortikoidem a systémové podávání salazopyrinu
- U čistě axiálních forem po selhání NSA biologická léčba
- Možnost podat inhibitory TNF nebo inhibitory IL-17A, současná praxe upřednostňuje anti-TNF přípravky