

Modifikace průběhu axiálních spondyloartritid

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

Souhrn: Předmětem přehledové práce je otázka modifikace průběhu axiální spondyloartritidy (axSpA), jinými slovy, zdali je průkazný tzv. strukturální efekt léčby, tzn. efekt zpomalující rentgenovou progresi. V první části publikace jsou hodnoceny jednotlivé zobrazovací metody, které jsou používány při hodnocení strukturální progresi. Jedná se o konvenční radiologii, MRI, CT a jako slibná novinka pak nízkodávkové CT. Jako zlatý standard v kohortových a lékových studiích se stále používá klasický plochý rentgenový snímek. Nejčastější metodikou, která byla validována v řadě studií, je hodnocení pomocí tzv. modifikovaného Stoke skóre (mSASSS). Průměrná progresi v kohortových studiích je pomalá a pohybuje se kolem jedné jednotky ročně. Studie používající tento ukazatel by tedy měly být nejméně v trvání dvou let. V druhé části publikace jsou uvedeny studie, v nichž byl strukturální efekt hodnocen. Jedná se o dvě studie s NSA s nekonzistentními výsledky. Více evidence je o anti-TNF preparátech, které prokazují strukturální efekt, ale až po delší době léčby (čtyři roky a více). Podobný efekt byl zjištěn i v otevřené studii s inhibitory IL-17A. Protože byla zjištěna významná korelace mezi strukturální progresí a aktivitou axSpA, je žádoucím cílem léčby významné, rychlé a trvalé potlačení aktivity axSpA. Jediným účinným prostředkem je v současné době biologická léčba anti-TNF nebo IL-17 preparáty.

Klíčová slova: axiální spondyloartritidy, biologická léčba, strukturální progresi

Výraz modifikace průběhu nemoci jsme si zvykli nejprve používat v kontextu revmatoidní artritidy (RA). Termín chorobu modifikující léky RA (Disease Modifying Antirheumatic Drugs, DMARDs) je toho dokladem. Jaké atributy však tyto léky mají mít, aby se odlišovaly od čistě symptomaticky působících léků? Modifikací choroby bylo především míněno účinné potlačení zánětlivé aktivity onemocnění spojené se zachováním funkce, udržením kvality života a především se zpomalením strukturální progresi onemocnění. Všechny DMARDs používané u RA byly také zkoušeny v randomizovaných, kontrolovaných studiích s otázkou zpomalení strukturální progresi. Tato strukturální progresi byla u RA prokázána po metotrexátu (MTX), ale především po biologických [1] a cílených léčbách [2].

Jaká je však situace u axiálních spondyloartritid (SpA)? Je nutné konstatovat, že je mnohem složitější, a to z několika důvodů. U RA se hodnotí především inhibice negativních ukazatelů, které značí destrukci, tzn. zužování kloubních štěrbin a vznik erozí. U SpA se však kombinují tyto negativní ukazatele s pozitivními

(osteoproliferativními) změnami, což znamená tvorbou syndesmofytů. Skórovací systémy jsou tedy složitější a jejich korelace s klinickými ukazateli komplikovanější. Jaké jsou tedy znalosti o chorobu modifikujícím efektu léku u spondyloartritid (SpA)?

Proč vůbec hodnotit strukturální progresi u spondyloartritid?

Velmi významný přínos v této problematice přinesla práce Poddubného et al., jež longitudinálně hodnotila pacienty v německé kohortě GESPIC. Do studie bylo zařazeno 210 pacientů s axiální spondyloartritidou (axSpA) s trváním kratším než deset let. Strukturální progresi byla hodnocena pomocí Stoke AS spinálního skóre (mSASSS) [3], funkční stav pomocí BASFI [4] a mobilita páteře pomocí BASMI [5]. Bylo zjištěno, že funkční stav u axSpA je určen jak strukturálním postižením páteře, tak aktivitou nemoci. Aktivita nemoci má větší vliv na funkci v časném stadiu axSpA a strukturální progresi začíná být funkčně významnější u pacientů s rychlou progresí a u pacientů s pokročilou axSpA (mSASSS > 36 bodů).

Tabulka 1 Výhody a nevýhody zobrazovacích technik u pacientů s ankylozující spondylitidou.

Zobrazovací technika	Výhody	Nevýhody
Konvenční radiologie	Relativně méně drahá a široce dostupná Relativně rychlé hodnocení	Radiační zátěž, neschopnost zobrazit spolehlivě hrudní páteř Dlouhé trvání (> 2 roky) nutné pro detekci strukturální progresi, které vylučuje placebo kontrolované studie
MRI	Hodnotí zánětlivé změny kosti a měkkých tkání Nepoužívá radiaci Tomografická metodika Umožňuje vizualizaci hrudní páteře	Dlouhý akvizitní čas Skórování MRI technik je časově náročné Finančně nákladnější a široce méně dostupné než konvenční radiografie Hodnocení detekce nové kostní formace je omezeno
CT	Rychlá technika Tomografická metoda Vynikající zobrazení kosti Umožňuje vizualizaci hrudní páteře Senzitivní metoda pro detekci nové kostní formace	Použití ionizačního záření Finančně nákladnější a méně široce dostupná než konvenční radiologie

Jaké jsou možné zobrazovací metody k hodnocení strukturální progresy u axiální spondyloartritydy?

K hodnocení strukturální progresy je možné použít konvenční radiologii, magnetickou rezonanci anebo CT. V tab. 1 jsou uvedeny výhody a nevýhody jednotlivých zobrazovacích metodik.

Magnetická rezonance se stala již zlatým standardem pro hodnocení především protizánětlivých změn a nejpoužívanější je tzv. Berlínské skóre, které existuje ve formě spinálního skóre a skóre sakroiliakálních kloubů [6]. Pomocí této metodiky byl prokázán objektivně protizánětlivý efekt většiny anti-TNF léků [7] a inhibitorů IL-17 [8]. Nejčastěji používanou radiologickou metodikou je tzv. mSASSS, které je zobrazeno na obr. 1. Schopnost tohoto skó-

Obrázek 1 Hodnocení rentgenové progresy: modifikované Stoke Ankylosing Spondylitis spinální skóre (mSASSS). Upraveno podle [3].



re hodnotit strukturální progresi axSpA byla validována v řadě kohortových hodnocení, ale i v klinických studiích. Je ale pravdou, že zatím nebyla mSASSS použita jako primární ukazatel v léčkové studii. Hlavní limitací tohoto skóre je fakt, že nehodnotí hrudní páteř a že rentgenová progresy hodnocená tímto ukazatelem je relativně pomalá. V přehledné práci je uváděno, že průměrná změna tohoto skóre činí v kohortových studiích přibližně 1 jednotku za rok [9]. Van der Heijde uvádí návrh na hodnocení rentgenové progresy takto: pomalá progresy < 2 mSASSS, střední 2–5, rychlá > 5 [10]. Protože je progresy pomalá, uvádí také, že minimální doba pro hodnocení rentgenové progresy v longitudinálních studiích by měla být dva roky. Druhou alternativou je uvádění proporce pacientů, kteří rentgenově neprogredují. Ve dvouletém období to může být 50–80 % pacientů. V pražské longitudinální, kohortové studii u časných axSpA rentgenově neprogredovalo během dvou let 75 % pacientů s AS a 84 % pacientů s nr-axSpA (tab. 2). Otázkou také je, jak je definice non-progresy stanovena. Může být definována jako nulová změna skóre nebo alternativně změna skóre ≤ 1.

Tabulka 2 Progresy pacientů po dvou letech sledování v kohortě PRASPAC. Použito s laskavým svolením MUDr. K. Bubové.

Skupina	Počet (n)	Měřená hodnota	$\Delta \leq 2$ (mSASSS)	[%]
Nr-axSpA	81	mSASSS	11	13,6
AS	91	mSASSS	22	24,2
Skupina	Počet (n)	Měřená hodnota	Δ RTG	[%]
Nr-axSpA	81	Sakroilitida (NY kritéria)	18	22,2

Hodnocení strukturální progresy by mělo být především prováděno u pacientů, u nichž je pravděpodobnější rychlá rentgenová progresy. Prediktory rychlé progresy byly hodnoceny v řadě projektů a výsledky nejsou vždy konzistentní. Zdá se však, že nejdůležitějšími prediktory rychlé rentgenové progresy jsou přítomnost syndesmofytů, vysoká zánětlivá aktivita a kouření. Atraktivní se zdá do budoucna hodnocení některých biomarkerů, přičemž se v kontextu axSpA hovoří především o MMP 13, sklerostinu, VEGF, kalprotektinu, adipokinech. Jejich použití je však v současné době spíše spojeno s vědeckou praxí než s běžnou klinikou.

Novou atraktivní metodikou pro hodnocení strukturální progresy může být nízkodávkové CT, kde efektivní radiace pro jednu dávku jsou pouze přibližně 4 mSv. Bylo již i navrženo spinální skóre ICC [11], zkušenosti v terapeutických studiích jsou zatím ale minimální.

Jaká je evidence o vlivu NSA na strukturální progresy?

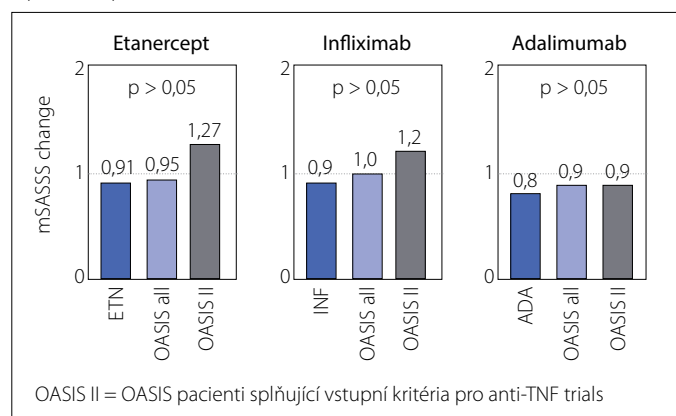
NSA byla hodnocena na strukturální efekt v několika studiích, přičemž nejkvalitnější dvě studie byly randomizované a kontrolované placebem. Výsledky byly kontroverzní. Zatímco ve studii s celecoxibem bylo prokázáno zpomalení rentgenové progresy při kontinuálním podávání [12], v novější studii s diklofenakem zpomalení rentgenové progresy prokázáno nebylo [13]. Při *post hoc* analýze bylo prokázáno, že efekt celecoxibu byl patrný pouze u pacientů s vysokými reaktanty akutní fáze. Kohortová studie GESPIC pak prokázala, že rentgenová progresy může být zpomalená u pacientů s větším používáním NSA oproti pacientům s nižším používáním [14].

Jaká je evidence o vlivu TNF inhibitorů na strukturální progresy?

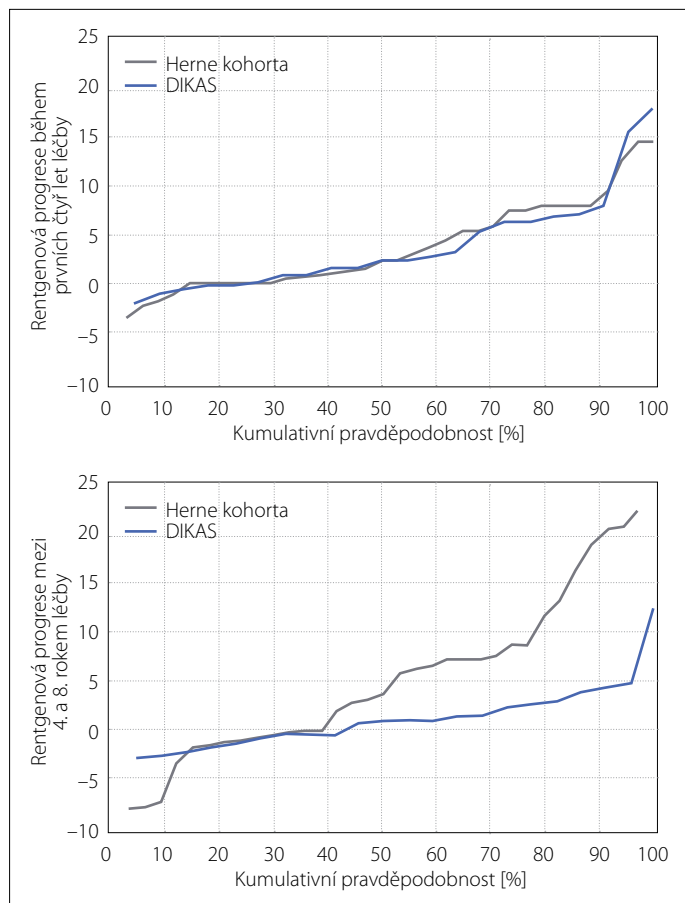
Strukturální efekt anti-TNF u AS zatím nebyl prokázán v žádné randomizované klinické studii. Problémem je, že není považováno za etické vystavovat pacienty placebo déle než dva roky. Proto byla data ze studií s různými anti-TNF léky srovnána s historickou skupinou OASIS. Srovnání však neprokázalo strukturální účinek anti-TNF léků v průběhu dvou let (obr. 2).

Několik prospektivních, longitudinálních, observačních studií však ukázalo, že anti-TNF inhibitory mohou mít zpožděný strukturu

Obrázek 2 Srovnání účinku anti-TNF terapie pomocí mSASSS v průběhu dvou let mezi anti-TNF léky a historickou kohortou OASIS. Upraveno podle [21–23].



Obrázek 3 Vliv anti-TNF léčby na rentgenovou progresi nr-axSpA. Upraveno podle [24].



modifikující efekt, který je průkazný až po čtyřech letech léčby (obr. 3) [15]. Toto bylo prokázáno např. ve studii v Groningenu (trvání až 8 let) [19], dále pak v severoamerické kohortě (trvání 1,5–9 let) nebo z extenzí studií do doby čtyř let (Go-RAISE, RAPID-axSpA)

[17, 18]. Zdá se také, že strukturu modifikující efekt anti-TNF preparátu u ax-SpA je podmíněn především snížením aktivity onemocnění [19].

Jaká je evidence o vlivu inhibitoru IL-17A na strukturální progresi?

Strukturální efekt secukinumabu byl hodnocen ve studii MEASURE I, a to nejprve po dvou a dále po čtyřech letech léčby [19]. Po čtyřech letech léčby secukinumabem (dávky 150 mg s. c. nebo 75 mg s. c. měsíčně) nebyla prokázána rentgenová progresie u 80 % pacientů. Nicméně je stále nutné mít na mysli nekontrolovaný charakter těchto pozorování.

Závěr

Velká řada observačních studií prokázala fakt, že zhoršování rentgenové progresie bylo asociováno se zhoršením příznaků AS, fyzikální funkce a mobility páteře. Proto se očekává, že intervence, které povedou ke zpomalení rentgenové progresie, budou přinášet benefit ve smyslu zlepšení symptomů a příznaků u AS. Přestože jasný průkaz zpomalení rentgenové progresie nebyl v randomizované kontrolované studii podán, evidence z více studií ukazuje, že strukturu modifikující efekt může být přítomen, ale až po delším intervalu léčby. Jedním ze zásadních faktorů, který ovlivňuje rentgenovou progresi, je aktivita axSpA. Rychlé, účinné a trvalé snížení aktivity je proto důležitým předpokladem možného ovlivnění strukturální progresie. Jako prediktory rizika rychlé progresie byly identifikovány vysoká zánětlivá aktivita, přítomnost syndesmofytů a kouření. Zlepšení predikce možného zpomalení rentgenové progresie lze očekávat od vývoje laboratorních biomarkerů a technického rozvoje zobrazovacích metod.

Podpořeno projektem MZ ČR koncepčního rozvoje výzkumné organizace 023728 Revmatologický ústav Praha

Literatura na www.actamedicinae.cz/literatura

- 1 **Keystone, E. C. – van der Heijde, D. – Kavanaugh, A., et al.**: Clinical, functional and radiographic benefits of long term adalimumab plus MTX: Final 10 year data in longstanding rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 2013, 40, s. 1487–1497.
- 2 **Taylor, P. C. – Keystone, E. C. – van der Heijde, D., et al.**: Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 2017, 376, s. 652–662.
- 3 **Creemers, M. C. – Fanssen, M. J. – van't Hof, M. A., et al.**: Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring systems. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64, s. 127–129.
- 4 **Calin, A. – Garrett, S. – Whitelock, H., et al.**: A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol*, 1994, 21, s. 2281–2285.
- 5 **Jenkinson, T. R. – Mallorie, P. A. – Whitelock, H. C., et al.**: Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol*, 1994, 21, s. 1694–1698.
- 6 **Braun, J. – Baraliakos, X. – Golder, W., et al.**: Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system. *Arthritis Rheum*, 2003, 48, s. 1126–1136.
- 7 **Landewé, R. – Braun, J. – Deodhar, A., et al.**: Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73, s. 39–47, doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204231, Epub 6. 9. 2013.
- 8 **Braun, J. – Baraliakos, X. – Deodhar, A., et al.**: Secukinumab shows sustained efficacy and low structural progression in ankylosing spondylitis: 4-year results from the MEASURE 1 study. *Rheumatology*, doi: 10.1093/rheumatology/key375.
- 9 **van der Heijde, D. – Braun, J. – Deodhar, A., et al.**: Modified Stoke ankylosing spondylitis spinal score as an outcome measure to assess the impact of treatment on structural progression in ankylosing spondylitis. *Rheumatology*, doi: 10.1093/rheumatology/key128.
- 10 **Baraliakos, X. – Listing, J. – von der Recke, A., et al.**: The natural course of radiographic progression in ankylosing spondylitis-evidence for major individual variations in a large proportion of patients. *J Rheumatol*, 2009, 36, s. 997–1002.
- 11 **de Bruin, F. – de Koning, A. – van den Berg, R., et al.**: Development of the CT Syndesmophyte Score (CTSS) in patients with ankylosing spondylitis: data from the SIAS cohort. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77, s. 371–377.
- 12 **Wanders, A. – van der Heijde, D. – Landewé, R., et al.**: Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum*, 2005, 52, s. 1756–1765.
- 13 **Sieper, J. – Listing, J. – Poddubnyy, D., et al.**: Effect of continuous versus on-demand treatment of ankylosing spondylitis with diclofenac over 2 years on radiographic progression of the spine: results from a randomised multicentre trial (ENRADAS). *Ann Rheum Dis*, 2016, 75, s. 1438–1443.
- 14 **Poddubnyy, D. – Rudwaleit, M. – Haibel, H., et al.**: Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71, s. 1616–1622.
- 15 **Braun, J. – Baraliakos, X. – Hermann, K. G., et al.**: The effect of two golimumab doses on radiographic progression in ankylosing spondylitis: results through 4 years of the GO-RAISE trial. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73, s. 1107–1113, doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203075.
- 16 **Maas, F. – Arends, S. – Brouwer, E., et al.**: Reduction in spinal radiographic progression in ankylosing spondylitis patients receiving prolonged treatment with tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Care Res*, 2017, 69, s. 1011–1019.
- 17 **Braun, J. – Baraliakos, X. – Hermann, K. G., et al.**: The effect of two golimumab doses on radiographic progression in ankylosing spondylitis: results through 4 years of the GO-RAISE trial. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73, s. 1107–1113.
- 18 **Machado, P.**: Anti-tumor necrosis factor and new bone formation in ankylosing spondylitis: the controversy continues. *Arthritis Rheum*, 2013, 65, s. 2537–2540.
- 19 **Molnar, C. – Scherer, A. – Baraliakos, X., et al.**: TNF blockers inhibit spinal radiographic progression in ankylosing spondylitis by reducing disease activity: results from the Swiss Clinical Quality Management cohort. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77, s. 63–69.
- 20 **Baraliakos, X. – Braun, J. – Deodhar, A., et al.**: Secukinumab demonstrates low radiographic progression and sustained efficacy through 4 years in patients with active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77, s. 997–998, suppl. 2, Meeting Abstract: SAT0268.
- 21 **van der Heijde, D. – Landewé, R. – Einstein, S., et al.**: Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis Rheum*, 2008, 58, s. 1324–1331.
- 22 **van der Heijde, D. – Landewé, R. – Baraliakos, X., et al.**: Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*, 2008, 58, s. 3063–3070.
- 23 **van der Heijde, D. – Salonen, D. – Weissman, B. N., et al.**: Assessment of radiographic progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years. *Arthritis Res Ther*, 2009, 11, R127.
- 24 **Baraliakos, X. – Haibel, H. – Listing, J., et al.**: Continuous long-term anti-TNF therapy does not lead to an increase in the rate of new bone formation over 8 years in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73, s. 710–715.