

# Spondyloartropatia a zmiany narządowe – kompleksowe podejście do pacjenta

## Spondyloarthritis and extra-articular manifestations – comprehensive approach to the patient

Anna Felis-Giemza

Klinika i Poliklinika Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie

### Streszczenie

Spondyloartropatia zapalna (SpA), czyli zapalenie stawów z zajęciem stawów kręgosłupa, to przewlekła choroba zapalna z różnorodnymi manifestacjami klinicznymi, obejmującymi objawy ze strony układu mięśniowo-szkieletowego oraz objawy pozastawowe. Osiowa spondyloartropatia (axSpA) obejmuje nie tylko chorych z obecnością zmian w badaniu radiologicznym w obrębie stawów krzyżowo-biodrowych (zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa lub radiologiczna axSpA), lecz również chorych bez zmian radiologicznych w tych stawach (nieradiologiczna axSpA). W czasie trwania choroby zmiany pozastawowe mogą wystąpić u ponad 40% chorych. Do najczęściej występujących zmian należą: zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oczu (AAU), łuszczyca skóry, zapalne choroby jelit oraz objawy ze strony układu krążenia. Niektóre z tych objawów wymagają szybkiej oceny lekarza innej specjalności czy wręcz konsultacji wielospecjalistycznej, celem ustalenia strategii dalszego postępowania z chorym i wyboru leczenia, które będzie skuteczne w objawach reumatologicznych, jak również w towarzyszących zmianach pozastawowych.

Słowa kluczowe: spondyloartropatia zapalna, zmiany narządowe, ostre zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oczu, łuszczyca skóry, nieswoiste choroby zapalne jelit

Przedrukowano za zgodą z: Forum Reumatologiczne 2017; 3 (3): 160–167

### Wstęp

Spondyloartropatia zapalna (SpA, *spondyloarthritis*), czyli zapalenie stawów z zajęciem stawów kręgosłupa, to przewlekła choroba zapalna z różnorodnymi manifestacjami klinicznymi, obejmującymi objawy ze strony układu mięśniowo-szkieletowego (zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych, kręgosłupa i tkanek okołokręgosłupowych, ból zapalny pleców, sztywność poranną, zapalenie stawów obwodowych, zapalenie przyczepów ścięgniastych, zapalenie pochewek ścięgien palców) oraz objawy pozastawowe (zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oczu, łuszczyca skóry, nieswoiste choroby zapalne jelit).

Obraz kliniczny i objawy niezbędne do rozpoznania tej jednostki chorobowej ewoluowały w ciągu kilkadziesiąt ostatnich lat. Początkowo rozpoznawanie zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) stawiano u chorego z charakterystyczną postawą (przodopochylenie) i obecnością syndesmofitów w badaniu radiologicznym kręgosłupa. W kolejnych latach jednym z ważniejszych objawów, niezbędnych do postawienia rozpoznania (wg kryteriów nowojorskich dla ZZSK) było uwidocznienie zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu radiologicznym (RTG) [2]. W ostatnich latach dowiedziono, że zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych widoczne jest już dość późno w badaniu RTG, natomiast znacznie wcześniej można uwi-

Adres do korespondencji: dr n. med. Anna Felis-Giemza

Klinika i Poliklinika Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie,  
e-mail: annafelis@wp.pl, tel.: +48 228445726

docznić zmiany zapalne w stawach krzyżowo-biodrowych badaniem metodą rezonansu magnetycznego (MRI), umożliwiając w ten sposób wcześniejsze postawienie rozpoznania i włączenie odpowiedniego leczenia. Dlatego obecnie termin „osiowa spondyloartropatia” (axSpA) obejmuje nie tylko chorych z obecnością zmian w badaniu radiologicznym w obrębie stawów krzyżowo-biodrowych (ZZSK lub radiologiczna axSpA), lecz również chorych bez zmian radiologicznych w tych stawach (nieradiologiczna axSpA). Postać choroby z zajęciem/zapaleniem głównie stawów obwodowych nosi nazwę spondyloartropatii obwodowej [1]. Zajęcie stawów obwodowych występuje u około 30% chorych i dotyczy zazwyczaj kilku dużych stawów (*oligoarthritis*) kończyn dolnych, rzadziej drobnych stawów, a w późniejszym okresie choroby może wystąpić symetryczne zapalenie wielostawowe [3].

W czasie trwania choroby zmiany pozastawowe mogą wystąpić u ponad 40% chorych [4]. Do najczęściej występujących zmian należą: zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka, łuszczyca skóry, zapalne choroby jelit oraz objawy ze strony układu krążenia. Większość z tych objawów wymaga szybkiej oceny lekarza innej specjalności czy wręcz konsultacji wielospecjalistycznej celem ustalenia strategii dalszego postępowania. Strategia obejmuje wybór leczenia, które będzie skuteczne nie tylko w objawach reumatologicznych ale także w towarzyszących zmianach pozastawowych. Dlatego pierwszą z głównych zasad, która została sformułowana w zaktualizowanych w 2016 roku zaleceniach postępowania w osiowej spondyloartropatii według *Assessment in Ankylosing Spondylitis International Society-European League Against Rheumatism* (ASAS-EULAR) jest zasada wielospecjalistycznego podejścia do chorego z axSpA. W procesie leczenia nadrzędną, koordynującą rolę powinien odgrywać specjalista reumatolog [1].

## Leczenie

### Zasady ogólne

Podstawowym celem leczenia chorych na axSpA jest postępowanie zmierzające do długoterminowej poprawy jakości życia poprzez kontrolę aktywności choroby, zapobieganie progresji objawów i uszkodzeń w przebiegu choroby, zapobieganie ograniczeniom lub normalizowanie funkcjonowania tej grupy chorych w społeczeństwie (zasada 2 zaleceń ASAS-EULAR 2016). Aby to uzyskać, konieczne jest zastosowanie nie tylko właściwego leczenia, ale i postępowania nefarmakologicznego (zasada 3 zaleceń ASAS-EULAR 2016). Strategię postępowania terapeutycznego należy ustalić z najbardziej zainteresowanym, czyli samym chorym na axSpA. Wspólne podejmowanie decyzji przez pacjenta i reumatologa powinno dotyczyć wszystkich aspektów choroby: informacji o samej chorobie i ryzyku jakie niesie, sposobów oceny aktywności choroby, określenia co jest celem leczenia i metod jego osiągnięcia, dostępnych

leków, opracowania planu strategicznego i przedyskutowania korzyści i ryzyka jakie niosą ze sobą poszczególne terapie, omówienia roli i obowiązków lekarza i pacjenta w osiągnięciu wspólnego celu leczenia, jakim jest brak aktywności choroby (zasada 4 zaleceń ASAS-EULAR 2016).

W planie strategicznym powinny zostać również uwzględnione aspekty ekonomiczne z zastrzeżeniem, że skuteczne leczenie axSpA zmniejszy w przyszłości obciążenie finansowe rodzin chorych i społeczeństwa, poprzez niedopuszczenie do niepełnosprawności chorego, a co za tym idzie – przedwczesnych świadczeń rehabilitacyjnych i rentowych (zasada 5 zaleceń ASAS-EULAR 2016) [1].

W monitorowaniu chorych powinno się uwzględniać nie tylko ocenę aktywności choroby przez pacjenta, lecz również objawy kliniczne, wyniki badań laboratoryjnych i obrazowych. Częstotliwość monitorowania aktywności choroby powinna być dobierana indywidualnie dla chorego, w zależności od objawów, ciężkości choroby i rodzaju stosowanego leczenia (zalecenie 2 wg ASAS-EULAR 2016). Nowym elementem jest wykorzystanie wskaźnika *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* (ASDAS), który łączy ocenę aktywności choroby przez pacjenta oraz zawiera obiektywny parametr zapalenia – białko C reaktywne (CRP, *C-reactive protein*). *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* służy również ocenie odpowiedzi na leczenie biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (bLMPCh) oraz podejmowaniu decyzji o kontynuowaniu takiego leczenia. Nadal (jeszcze) jest akceptowana ocena za pomocą kwestionariusza *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI).

W zaleceniach postępowania z axSpA według ASAS-EULAR podkreślono znaczenie występowania aktywnych zmian zapalnych w stawach krzyżowo-biodrowych w badaniu MRI, pozwalające na szybsze rozpoznanie choroby i predysponujące do większej skuteczności terapii biologicznych. Nie zaleca się powtarzania badania MRI stawów krzyżowo-biodrowych w ocenie efektywności leczenia. Nie wykonuje się również RTG stawów krzyżowo-biodrowych dla oceny dynamiki zmian. Badanie RTG nadal jednak jest konieczne w celu postawienia właściwego rozpoznania. W późniejszym okresie choroby więcej informacji dostarczy MRI kręgosłupa [5]. Badanie radiologiczne kręgosłupa z oceną występowania syndesmofitów ma funkcję prognostyczną – udowodniono, że ich obecność jest czynnikiem ryzyka wystąpienia kolejnych syndesmofitów [6]. Powtórzenie tego badania w celu monitorowania choroby ma ograniczoną wartość z powodu bardzo powolnej progresji tego typu zmian u większości chorych.

Leczenie powinno być prowadzone zgodnie z wcześniej określonym celem leczenia (zalecenie 3 wg ASAS-EULAR 2016). Po raz pierwszy w rekomendacjach postępowania u chorych na axSpA zalecono leczenie *treat-to-target* (T2T), czyli leczenie do uzyskania założonego celu, jakim jest brak aktywności choroby. Aktywność choroby prowadzi do

progresji choroby, powstawania nowych syntesomfitów [6]. Choć celem leczenia jest brak aktywności choroby, bierze się pod uwagę zaawansowanie choroby, wcześniej stosowane leczenie, tak aby ustalony wcześniej cel leczenia był możliwy do osiągnięcia [1].

### Leczenie niefarmakologiczne

Fizykoterapia ma udowodnioną skuteczność w tej jednostce chorobowej, udowodniono też jej wyższą skuteczność w porównaniu z ćwiczeniami wykonywanymi w warunkach domowych [7]. Zaprzestanie palenia ma korzystny wpływ na zdrowie każdego człowieka, jednak w grupie chorych na axSpA ma to szczególne znaczenie, ponieważ istnieje związek pomiędzy paleniem tytoniu a aktywnością choroby, zapaleniem stwierdzanym w badaniu MRI i tworzeniem syndesmotów [8, 9]. Chorzy na axSpA powinni być edukowani na temat choroby podstawowej, zachęceni do regularnych ćwiczeń i rzucenia palenia (zalecenie 4 wg ASAS-EULAR 2016) [1].

### Leki

U chorych na axSpA z bólem i sztywnością poranną lekami pierwszego wyboru, w dalszym ciągu pozostają niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) stosowane w maksymalnych rekomendowanych dawkach. U chorych z dobrą odpowiedzią na NLPZ, jeśli objawy nawracają, korzystne jest długotrwałe ich stosowanie (zalecenie 5 wg ASAS-EULAR 2016) [1]. Za każdym razem należy rozważać stosunek korzyści do ryzyka podczas przewlekłego stosowania NLPZ. Długotrwałe stosowanie NLPZ może być korzystne u chorych z czynnikami ryzyka progresji powstawania syndesmotów. Konieczne są jednak kolejne badania potwierdzające korzyść ich zastosowania w porównaniu z ryzykiem. Czynniki ryzyka powstawania syndesmotów są: wcześniejsza obecność syndesmotów, podwyższone stężenie CRP, długi czas trwania choroby, zapalenie stawów kręgosłupa w MRI [1, 6, 10].

W przypadku nieskuteczności, nietolerancji czy przeciwwskazań do zastosowania NLPZ można rozważyć włączenie leków przeciwbólowych, takich jak paracetamol czy opioidy (zalecenie 6 wg ASAS-EULAR 2016) [1]. Zaleca się rozważyć miejscowe stosowanie iniekcji glikokortykosteroidów (GKS) w przypadkach zapalenia stawu, przyczepów ścięgien, natomiast nie zaleca się ich długotrwałego stosowania ogólnoustrojowo (zalecenie 7 wg ASAS-EULAR 2016) [1]. U chorych z zajęciem stawów obwodowych można rozważyć zastosowanie sulfasalazyny (SSA). W postaci axSpA zazwyczaj nie stosuje się leków z grupy LMPCH (zalecenie 8 wg ASAS-EULAR 2016) [1].

U chorych z utrzymującą się wysoką aktywnością choroby, mimo zastosowanego leczenia (przynajmniej 2 leki NLPZ przez co najmniej 4 tygodnie, SSA, GKS miejscowo) należy rozważyć włączenie bLMPCH. Obecnie zaleca się zastosowanie w pierwszej linii leków z grupy przeciw

nowotworowemu czynnikowi nowotworów  $\alpha$  (anty-TNF- $\alpha$ , *tumors necrosis factor  $\alpha$* ) (zalecenie 9 wg ASAS-EULAR 2016) [1]. Chorzy kwalifikowani do leczenia biologicznego powinni spełniać dodatkowe kryteria, do których należą: obecność podwyższonego stężenia CRP, zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych i/lub kręgosłupa w badaniu MRI lub obecność zmian w stawach krzyżowo-biodrowych w badaniu RTG, spełniających zmodyfikowane kryteria nowojorskie. Zwrócono uwagę na znacznie podwyższonego stężenia CRP, którego obecność pozwala przewidzieć dobrą odpowiedź na leczenie lekami z grupy anty-TNF- $\alpha$  w obu postaciach spondyloartropatii – radiologicznej i nieradiologicznej [11, 12]. To sama zasada dotyczy zmian zapalnych w stawach krzyżowo-biodrowych w MRI, ich obecność również w dużym stopniu pozwala przewidzieć dobrą odpowiedź na leczenie lekami z tej grupy [12]. Do leków anty-TNF- $\alpha$  stosowanych w spondyloartropatii osiowej należą (w kolejności alfabetycznej): adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab i infliksymab. Kolejną, nową grupą leków biologicznych, stosowanych w tym wskazaniu, są inhibitory interleukiny 17 (IL-17, *interleukin 17*), reprezentowane przez już zarejestrowany sekukinumab. Należy zaznaczyć, że zarówno inhibitory IL-17, jak i infliksymab nie są dopuszczone do stosowania w nieradiologicznej postaci axSpA. Ponadto inhibitory IL-17 nie powinny być stosowane u chorych z aktywną zapalną chorobą jelit.

U chorego z nieskutecznością leku z grupy anty-TNF- $\alpha$  możliwe jest zastosowanie kolejnego leku z tej grupy, jak również inhibitora IL-17. W przypadku osiągnięcia remisji, a także w celu jej utrzymania oraz uniknięcia nawrotów, można rozważyć zastosowanie zmniejszonych dawek leku biologicznego.

### Indywidualizacja postępowania w zależności od zajęcia narządowego

Do najczęściej występujących zmian pozastawowych u chorych na SpA należą: zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oczu (25–30%), łuszczyca skóry (10–25%), nieswoiste choroby zapalne jelit (5–10%) oraz objawy ze strony układu krążenia, w tym zajęcie zastawki aorty (1–10%) [3].

#### Zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oczu

Do objawów klinicznych zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej oczu (AAU, *acute anterior uveitis*) zalicza się nagły ból i zaczerwienienie z nadwrażliwością na światło. Na śródłonku rogówki występują osady, w cieczy wodnistej stwierdza się komórki zapalne, wysięk w przedniej komorze oka tworzy menisk (ropostek), powstają okrężne zlepy, a następnie zrosty między brzegiem źrenicy a przednią torebką soczewki; źrenica ulega zwężeniu, staje się nieregularna i nie reaguje prawidłowo na światło. W wyniku zrostów

okrężnych może dojść do zablokowania prawidłowego krążenia cieczy wodnistej między tylną a przednią komorą oka i podniesienia ciśnienia wewnątrzgałkowego. Zapalenie może prowadzić do powstania obniżonej ostrości wzroku z ubytkami w polu widzenia. Zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oczu zazwyczaj ustępuje samoistnie w ciągu 3 miesięcy, jednak powikłaniem nieleczzonego AAU może być jaskra i utrata wzroku. Dlatego chory z nagłym bólem i zaczerwienieniem oka i axSpA powinien być szybko skierowany do okulisty. Zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oczu może być pierwszym objawem axSpA. Istnieje związek tego typu zapalenia z antygenem HLA-B27 – u 1% z obecnością tego antygeny może się pojawić AAU, podczas gdy w populacji ogólnej, bez tego antygeny – ryzyko wystąpienia AAU wynosi 0,2% [13]. Leczenie okulistyczne obejmuje stosowanie GKS miejscowo, a w cięższych przypadkach – w postaci iniekcji okołogałkowych lub GKS podawanych ogólnie (nawet do 60 mg/d.) oraz leków rozszerzających źrenicę i porażających mięsień rzęskowy krótko- i długodziałających, a także NLPZ [3]. W cięższych i nawrotowych przypadkach AAU wskazane jest zastosowanie LMPCH. Udowodnione działanie ma SSA, azatiopryna, mykofenolan mofetylu, takrolimus, metotreksat i cyklosporyna A [14–16].

W leczeniu nawrotowego AAU czy opornego na standardowe leczenie okulistyczne, można również uwzględnić leki z grupy anty-TNF- $\alpha$ . Udowodnioną skuteczność w leczeniu AAU ma adalimumab. W prospektywnym badaniu u chorych z axSpA leczonych adalimumabem wykazano znaczny spadek (73%) nawrotów zapalenia błony naczyniowej [17]. Infliksymab również zmniejsza liczbę nawrotów AAU i ma udowodnioną skuteczność w nawrotowym zapaleniu przedniego odcinka błony naczyniowej oka [18]. Skuteczność etanerceptu jest wątpliwa, natomiast dotychczas brak dostępnych danych dotyczących golimumabu [3, 18].

### Łuszczyca skóry

Łuszczyca jest przewlekłą autoimmunologiczną chorobą zapalną skóry dotyczącą około 1–3% populacji. U chorych z łuszczycą skóry, łuszcycowe zapalenie stawów występuje u 5–20% chorych, a postać osiowa spondyloartropatii u 5%, gdzie łuszczyca w 1/3 przypadków współistnieje z asymetrycznym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych, a w pozostałej części z zapaleniem stawów kręgosłupa bez zajęcia stawów krzyżowo-biodrowych. U chorych z rozpoznaniem axSpA łuszczyca może wystąpić u 5–10% [3, 19]. Jeśli chory ma zmiany na skórze czy paznokciach wskazujące na łuszcycę, wtedy konieczna jest konsultacja i dalszego leczenia we współpracy z dermatologiem. Zmiany łuszcycowe skóry dobrze reagują na leczenie miejscowe GKS czy fotochemoterapię – psoralenem (P) w skojarzeniu z terapią UVA (PUVA). W przypadku łuszcycowego zapalenia stawów (postać z zajęciem jednego lub kilku stawów) udokumentowaną skuteczność mają NLPZ

i GKS podawane dostawowo, a w postaci wielostawowej – metotreksat, cyklosporyna A i leflunomid [3, 19]. U chorych z nasiloną łuszczycą plackowatą, u których stwierdzono nieskuteczność dwóch innych metod terapii systemowej łuszcycy lub którzy mają potwierdzone przeciwwskazania do zastosowania przynajmniej dwóch klasycznych metod leczenia ogólnego łuszcycy i/lub u których występowały objawy nietolerancji klasycznego leczenia, można rozważyć leki biologiczne. Udowodnione działanie na łuszcycę skóry mają leki z grupy anty-TNF- $\alpha$  (adalimumab, golimumab i infliksymab), inhibitory IL-17 (sekukinumab) oraz leki blokujące szlak interleukiny 12/23 (ustekinumab) [1, 3, 19, 20]. Etanercept wydaje się mniej skuteczny niż inne leki z grupy anty-TNF- $\alpha$ , lecz wciąż jest brak badań *head-to-head* potwierdzających tę obserwację [19]. Nie należy również zapominać o możliwości wystąpienia łuszcycy grudkowo-krostkowej, jako działania niepożądanego w takcie terapii axSpA lekami z grupy anty-TNF- $\alpha$ .

### Nieswoiste choroby zapalne jelit (NCHZJ)

U 10% chorych z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit, które obejmują zarówno chorobę Leśniowskiego-Crohna (CD, *Crohn disease*), jak i wrzodziejące zapalenie jelita grubego (UC, *ulcerative colitis*), może wystąpić axSpA. W grupie chorych na axSpA – choroby zapalne jelit mogą wystąpić u 5–10% [3]. Natomiast u 60% chorych na SpA mogą występować bezobjawowe NCHZJ, możliwe do wykrycia jedynie po wykonaniu badania endoskopowego (gastroskopia/kolonoskopia) [21]. Jeśli u chorego na axSpA wystąpi nawracająca biegunka, przewlekły ból brzucha, krwawienie lub śluz z odbytu, gorączka, spadek masy ciała, niedokrwistość, podwyższenie parametrów zapalnych, większe niż wynikające z aktywności axSpA, występowanie NCHZJ w wywiadzie rodzinnym, kierując do gastroenterologa na badanie endoskopowe, należy mieć na uwadze możliwość współwystępowania NCHZJ [22]. Leczenie NCHZJ przez gastroenterologów jest oparte głównie na stosowaniu leków immunosupresyjnych i leków z grupy anty-TNF- $\alpha$ . Stosowanie NLPZ zaostrza objawy NCHZJ, dlatego powinno być zredukowane do minimum. Pod tym względem wydają się bezpieczniejsze inhibitory cyklooksygenazy 2 (nimesulid, celekoksyb i etorykoksyb), lecz w dostępnych badaniach porównujących je z klasycznymi NLPZ, leki te stosowane były u chorych bez zaostrzenia choroby jelit [23]. Korzystne dla obu jednostek chorobowych jest stosowanie sulfasalazyny, inne stosowane przez gastroenterologów leki immunosupresyjne (metotreksat, azatiopryna, 6-merkaptopuryna, cyklosporyna A) nie mają udowodnionego działania w obawach typowych dla axSpA. W spondyloartropatiach z zajęciem stawów obwodowych czy pozastawowymi objawami (*dactylitis*, *enthesitis*), opisywano poprawę po krótkotrwałym zastosowaniu NLPZ w tym selektywnych inhibitorów COX-2 (nie dłużej niż 2 tygodnie), miejscowym podawaniu GKS, po podaniu SSA wraz z niski-



mi dawkami GKS (ogólnoustrojowo) czy po zastosowaniu metotreksatu zarówno w formie doustnej, jak i podskórnej.

U chorych, u których choroba zapalna jelit jest steroidozależna i nie obserwuje się poprawy po zastosowanym klasycznym leczeniu, czy występują objawy stawowe, zaleca się rozważenie włączenia leków z grupy anty-TNF- $\alpha$ , poza etanerceptem, który wydaje się być nieskuteczny w leczeniu NCHZJ [24]. Najdłużej stosowanymi, a przez to najlepiej poznanymi, lekami z grupy anty-TNF- $\alpha$  we wskazaniu NCHZJ są infliksymab i adalimumab. Mają one zastosowanie w ciężkiej i umiarkowanej postaci choroby jelit (infliksymab – CD i UC, adalimumab – CD), jak również mają udowodnioną skuteczność w postaci osiowej i obwodowej SpA [24]. Podobnie skuteczny jest golimumab zarówno w osiowej spondyloartropatii, jak i umiarkowanej do ciężkiej postaci aktywnego UC, które nie odpowiada na standardowe leczenie, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną [24, 25]. Certolizumab pegol jest dopuszczony do leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci CLC u chorych z nieskutecznością standardowego leczenia tylko w Stanach Zjednoczonych [24]. Dlatego nowe, opublikowane w styczniu 2017 roku, zalecenia ASAS-EULAR postępowania w axSpA, mówią o podobnej skuteczności przeciwciał monoklonalnych (infliksymab, adalimumab, certolizumab pegol i golimumab) we współistnieniu spondyloartropatii z chorobami jelit oraz braku skuteczności etanerceptu. W aktywnej postaci NCHZJ nie powinno się również stosować inhibitorów IL-17 z powodu ich nieskuteczności [1, 27].

### Zapalenie przyczepów ścięgniętych (*enthesitis*), zapalenie pochewek ścięgien palców (*dactylitis*)

Zapalenia pochewek ścięgien palców czy zapalenia przyczepów ścięgien są częstymi objawami towarzyszącymi spondyloartropatiom zapalnym. W zależności od badanej populacji występują z częstością 10–70% u chorych na SpA. W przypadku braku poprawy po GKS stosowanych miejscowo, przy braku odpowiedzi na NLPZ czy przeciwwskazaniach dla tej grupy leków – zastosowanie leków z grupy anty-TNF- $\alpha$  daje nam nadzieję na skuteczność leczenia dactylitis i enthesitis, zgodnie z 8 zaleceniem EULAR dotyczącym leczenia chorych na łuszczykowe zapalenie stawów [19]. Choć wcześniejsze badania wskazują, że leki z grupy anty-TNF- $\alpha$  są w tym przypadku skuteczne, czyli dają kliniczną poprawę i pozwalają efektywnie kontrolować te objawy, wciąż dane z badań klinicznych są ograniczone. Analiza danych z amerykańskiego rejestru CORRONA potwierdza skuteczność kliniczną tych leków [28].

### Zajęcie układu sercowo-naczyniowego

U chorych na SpA istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia objawów sercowych, charakterystycznych dla SpA, takich jak: niedomykalność zastawki aorty, niewydolność

lewej komory, zaburzenia przewodnictwa. Choroby dotyczące układu krążenia są najczęstszą przyczyną zgonu chorych na SpA (40%). Czynniki prognostycznymi wystąpienia zgonu w tej grupie chorych okazały się podwyższone stężenie CRP i niewystarczające lub brak zastosowania NLPZ [3]. U chorych na SpA z zajęciem stawów obwodowych przy stosowaniu NLPZ, obserwowano zmniejszone ryzyko śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, w przeciwieństwie do populacji ogólnej, w której stosowanie NLPZ zwiększa to ryzyko blisko 2-krotnie [29]. U niewielkiego odsetka chorych (1–10%) z wieloletnim wywiadem ZZSK może wystąpić niedomykalność zastawki aorty, jako wynik przebytego zapalenia aorty zstępującej. Ryzyko to zwiększa się wraz z wiekiem, czasem trwania choroby i zajęciem stawów obwodowych. U około 5% chorych na ZZSK obserwowano różnego stopnia bloki przedsionkowo-komorowe lub bloki odnogi pęczka Hisa.

Szacuje się, że u chorych na ZZSK ryzyko wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego jest 2-krotnie większe niż w zdrowej populacji [29]. Tradycyjne czynniki ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowych tylko częściowo tłumaczą zwiększone ryzyko ich wystąpienia u chorych na ZZSK. Ważną rolę w nasileniu miażdżycy oraz w wystąpieniu objawów sercowych charakterystycznych dla SpA odgrywa zapalenie. Leczenie przeciwzapalne, w tym lekami z grupy anty-TNF- $\alpha$ , może zmniejszyć ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych, choć brak na to jednoznacznych dowodów w piśmiennictwie. Istotnym aspektem staje się więc postępowanie zmniejszające ryzyko wystąpienia miażdżycy w tej grupie chorych. Postępowanie z chorymi na choroby zapalne stawów w celu ograniczenia ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego zaproponowano w zaleceniach EULAR. Obejmują one leczenie stanu zapalnego poprzez właściwą kontrolę aktywności choroby, kontrolę profilu lipidowego i leczenie hiperlipidemi według obowiązujących krajowych zaleceń, stosowanie najniższych możliwych dawek GKS, ostrożne stosowanie NLPZ, zwłaszcza u chorych z wywiadem w kierunku chorób sercowo-naczyniowych oraz zaprzestanie palenia [30].

### Podsumowanie

Podstawowym celem leczenia chorych na axSpA jest postępowanie zmierzające do długodystansowej poprawy jakości życia poprzez kontrolę aktywności choroby, zapobieganie progresji objawów i uszkodzeń w przebiegu choroby, zapobieganie ograniczeniom lub normalizowanie funkcjonowania tej grupy chorych w społeczeństwie. Strategię postępowania ustala się z najbardziej zainteresowanym, czyli chorym na axSpA. Celem leczenia jest uzyskanie braku aktywności choroby, jednak bierze się pod uwagę zaawansowanie choroby, wcześniej stosowane leczenie, tak aby ustalony wcześniej cel leczenia był możliwy do osiągnięcia.

Fizykoterapia ma udowodnioną skuteczność w tej jednostce chorobowej. Udowodniono, że zaprzestanie palenia ma korzystny wpływ na aktywność choroby.

U chorych na axSpA z bólem i sztywnością poranną lekami pierwszego wyboru nadal pozostają NLPZ w maksymalnych rekomendowanych dawkach. U chorych z utrzymującą się wysoką aktywnością choroby, mimo zastosowanego leczenia (przynajmniej 2 leki NLPZ przez co najmniej 4 tygodnie, SSA, GKS miejscowo), należy rozważyć włączenie bLMPCH. Obecnie zaleca się zastosowanie w pierwszej linii leków z grupy anty-TNF- $\alpha$  lub inhibitorów IL-17. U chorych na axSpA często występują objawy narządowe, dlatego warto o tym pamiętać w aspekcie wyboru strategii leczenia z uwzględnieniem zajętego narządu. Dobra skuteczność leków z grupy anty-TNF- $\alpha$  udowodniona jest w przypadku objawów axSpA z towarzyszącym zapaleniem stawów, łuszczyką czy enthesitis. W cięższych i nawrotowych przypadkach AAU, niereagujących na standardowe leczenie okulistyczne, wskazane jest zastosowanie LMPCH (SSA,

azatiopryna, mykofenolan mofetylu, takrolimus, metotrexat i cyklosporyna A), można również uwzględnić leki z grupy anty-TNF- $\alpha$ . Udowodnioną skuteczność w leczeniu AAU ma adalimumab i infliksymab, skuteczność etanerceptu jest wątpliwa. U chorych z NCHZJ stosowanie NLPZ zaostrza objawy choroby jelit, dlatego powinno być zredukowane do minimum. Pod tym względem wydają się bezpieczniejsze inhibitory cyklooksygenazy 2. U chorych, u których NCHZJ jest steroidozależna i nie obserwuje się poprawy po zastosowanym klasycznym leczeniu czy występują objawy stawowe, zaleca się rozważenie włączenia leków z grupy anty-TNF- $\alpha$  (adalimumab, infliksymab), poza etanerceptem i inhibitorami IL-17.

Nie ma jednoznacznych dowodów w piśmiennictwie, że leczenie lekami z grupy anty-TNF- $\alpha$ , może zmniejszyć ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych. Ważnym aspektem staje się więc postępowanie profilaktyczne, zmniejszające ryzyko wystąpienia miażdżycy i jej powikłań.

## Abstract

Spondyloarthritis (SpA) or spondylarthritis of the spine joints is a chronic inflammatory disease with a variety of clinical manifestations, including musculoskeletal symptoms and extra-articular symptoms. The term axSpA comprises the whole spectrum of patients with radiographic sacroiliitis (AS or radiographic axSpA) and without radiographic sacroiliitis (non-radiographic axSpA). During the course of the disease extra-articular manifestations may occur in more than 40% of patients. The most common manifestations are: anterior uveitis (AAU), psoriasis, inflammatory bowel disease (IBD) and cardiovascular manifestations. Some of these extra-articular manifestations require the immediate consultation of other experts, pointing to the presence of multidisciplinary networks to establish a strategy for patient treatment and the best choice of the treatment, that will be efficacious for both rheumatic and the extra-articular manifestations.

Key words: spondyloarthritis;organ involvement; acute anterior uveitis; psoriasis; inflammatory bowel disease

## Piśmiennictwo

1. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R. i wsp. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76: 978–991.
2. an der Linden S., Valkenburg H.A., Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984; 27: 361–368.
3. van der Horst-Bruinsma I.E. Nurmohamed M.T. Management and evaluation of extra-articular manifestations in spondyloarthritis. *Ther. Adv. Musculoskel. Dis.* 2012; 4: 413–422.
4. Stolwijk C., van Tubergen A., Castillo-Ortiz J.D. i wsp. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74: 65–73.
5. van der Heijde D., Maksymowych W., Landewé R. i wsp. Effect of certolizumab pegol on inflammation of spine and sacroiliac joints in patients with axial spondyloarthritis: 12-week magnetic resonance imaging results of RAPID-AxSpA study. *Ann. Rheum. Dis.* 2013; 72: 515.
6. Poddubny D., Protopopov M., Haibel H. i wsp. High disease activity according to the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score is associated with accelerated radiographic spinal progression in patients with early axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 2114–18.
7. Dagfinrud H., Kvien T.K., Hagen K.B. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008; (1).
8. Poddubny D., Haibel H., Listing J. i wsp. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheum.* 2012; 64: 1388–1398.
9. Ramiro S., Landewé R., van Tubergen A. i wsp. Lifestyle factors may modify the effect of disease activity on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a longitudinal analysis. *RMD Open* 2015; 1.

10. Machado P.M., Baraliakos X., van der Heijde D. et al. MRI vertebral corner inflammation followed by fat deposition is the strongest contributor to the development of new bone at the same vertebral corner: a multilevel longitudinal analysis in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1486–93.
11. Rudwaleit M., Schwarzlose S., Hilgert E.S. i wsp. MRI in predicting a major clinical response to anti-tumour necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67: 1276–1281.
12. Sieper J., van der Heijde D., Dougados M. i wsp. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann. Rheum. Dis.* 2013; 72: 815–822.
13. Linssen A., Rothova A., Valkenburg H. i wsp. The lifetime cumulative incidence of acute anterior uveitis in a normal population and its relation to ankylosing spondylitis and histocompatibility antigen HLA-B27. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1991; 32: 2568–2578.
14. Cervantes-Castaneda R.A., Bhat P.V., Huynh N. i wsp. The role of aza-thioprine in the treatment of ocular inflammatory disease: a six month follow-up analysis. Program and abstracts of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2008 Annual Meeting; April 27-May 1, 2008; Fort Lauderdale, Florida. Abstract 5822.
15. Munoz-Fernández S., Hidalgo V., Fernández-Melón J. i wsp. Sulfasalazine reduces the number of flares of acute anterior uveitis over a one-year period. *J. Rheumatol.* 2003; 30: 1277–1279.
16. Sobrin L., Christen W., Foster C.S. Mycophenolate mofetil after methotrexate failure of intolerance in the treatment of scleritis or uveitis. *Arch. Ophthalmol.* 2008; 126: 186–191.
17. Van Der Horst-Bruinsma I., Van Denderen J., Visman I. i wsp. Decreased recurrence rate of anterior uveitis in ankylosing spondylitis treated with adalimumab – an interim analysis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2010; 28: 630–630.
18. Braun J., Baraliakos X., Listing J. i wsp. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 2447–2451.
19. Gossec L., Smolen J.S., Ramiro S. i wsp. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann. Rheum. Dis.* 2016; 75: 499–510.
20. Langley R.G., Elewski B.E., Lebwohl M. i wsp. Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 326–338.
21. Mielants H., Veys E., Cuvelier C. i wsp. Ileocolonoscopy and Spondylarthritis. *Br J* 1988
22. Olivieri I., Cantini F., Castiglione F. i wsp. Italian Expert Panel on the management of patients with coexisting spondyloarthritis and inflammatory bowel disease. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13: 822–830.
23. Kvasnovsky C.L., Aujla U., Bjarnason I. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and exacerbations of inflammatory bowel disease. *Scand J. Gastroenterol.* 2015; 50: 255–263.
24. Peluso R., Manguso F., Vitiello M. i wsp. Management of arthropathy in inflammatory bowel diseases. *Ther. Adv. Chronic Dis.* 2015; 6: 65–77.
25. Sandborn W., Feagan B., Marano C. i wsp. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 96–109.
26. Braun J., Baraliakos X., Hermann K. i wsp. 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: 1107–1113.
27. Hueber W., Sands B.E., Lewitzky S. i wsp. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut* 2012; 61: 1693–700.
28. Mease P.J., Singh R., Douglas K. i wsp. Effectiveness of anti-tnfs on dactylitis and enthesitis in patients with psoriatic arthritis: results from the corona psoriatic arthritis/spondyloarthritis registry. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; AB0784. EULAR abstract.1532.
29. Goodson N., Brookhart A., Symmons D. i wsp. Non-steroidal anti-inflammatory drug use does not appear to be associated with increased cardiovascular mortality in patients with inflammatory polyarthritis: results from a primary care based inception cohort of patients. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68: 367–372.
30. Peters M., Symmons D., McCarey D. i wsp. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69: 325–331.