

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"CAROL DAVILA"



TEZĂ DE DOCTORAT

PERSONALIZAREA TERAPIEI BIOLOGICE ÎN SPONDILARTRITE

- rezumat -

Coordonator științific:

Prof. Dr. Ruxandra Ionescu

Doctorand:

Claudia Oana Deaconu

BUCUREȘTI,
2016

Managementul pacienților cu spondilartrită (SpA) a reprezentat o reală provocare pentru reumatologi în perioada în care tratamentul se baza exclusiv pe administrarea de antiinflamatoare non-steroidiene (AINS) și terapie fizicală.

Această boală poartă cu sine un impact socio-economic semnificativ, indus de prevalența ridicată a bolii la pacienți tineri, aflați în perioadă cu potențial profesional susținut, dar și prin evoluția rapidă către deformări și anchiloze ce conduc la dizabilitate și pensionare la scurt timp de la diagnostic.

Tratamentul biologic cu agenți anti-TNF a modificat substanțial evoluția pacienților cu spondilartrită, având un efect favorabil asupra simptomatologiei dureroase dar și pe activitatea globală a bolii. Există totuși o treime dintre pacienți care nu răspund sau care pierd beneficiul terapeutic la inhibitorii TNF, cu intensificarea activității bolii, iar fenomenul de imunogenicitate poate fi incriminat pentru eșecul terapeutic. Obiectivarea non-responderilor și efectuarea unui switch terapeutic justificat pare să fie abordarea corectă pentru un management de succes al acestor pacienți.

Astfel, obiectivul principal al tezei de doctorat este de a determina nivelului seric de agent anti-TNF, respectiv infliximab (IFX), adalimumab (ADL) și etanercept (ETA) precum și prezența de anticorpi anti-drog (ADA) la pacienții cu spondilartrită și corelarea acestor rezultate cu activitatea de boală. Cercetarea își propune să urmărească dacă există corelații între prezența anticorpilor anti-medicament și scăderea răspunsului terapeutic dar și asocierea cu un risc crescut de reacții adverse.

Urmărirea pacienților cu SpA se realizează în principal prin două scoruri de activitate, respectiv BASDAI și ASDAS, iar rezultatele acestora, însoțite de tabloul clinic, conduc medicul către o decizie terapeutică rațională. Totuși, studiile publicate nu au emis recomandări stricte cu privire la utilizarea preferențială a celor două instrumente sau capacitatea lor de discriminare pentru activitatea de boală. Un alt obiectiv al lucrării de față a fost să evidențiem puterea de discriminare a celor două scoruri și să investigăm dacă există superioritatea unuia, comparativ cu celălalt, în evaluarea pacienților cu SpA.

Monitorizarea pacienților sub terapie biologică prin determinarea nivelului seric de inhibitor TNF poate să reprezinte începutul medicinei individualizate în reumatologie. Cercetarea prezentă își propune să identifice nivelul seric optim terapeutic, pe care trebuie să îl țintim la pacienții cu SpA aflați în terapie biologică cu unul dintre cei trei agenți anti-TNF menționați. În funcție de

valoarea concentrației serice, medicul curant poate ajusta doza sau intervalul de administrare astfel încât să maximizeze efectele terapeutice ale produselor, dar și cu posibile beneficii financiare prin evitarea unui switch nejustificat.

În cazul unor rezultate valide susținute de o metodologie reproductibilă, ne dorim să observăm aplicabilitatea acestor investigații ca măsură de monitorizare a pacienților cu tratament biologic și integrarea lor într-un algoritm (inter)național de personalizare a terapiei biologice.

Spondilita anchilozantă (SA) și spondilartrita non-radiografică (SpA-nr) aparțin grupului de SpA axiale. Progresia SpA-nr către SA este încă un subiect dezbătut în literatura actuală, iar factorii incriminați în progresie sunt incomplet identificați. Cunoașterea influenței tratamentului biologic cu anti-TNF asupra acestei evoluții poate schimba prognosticul pacienților cu SpA. Inițierea terapiei biologice în cursul intervalului de „fereastră de oportunitate” la pacienții cu SpA-nr precoce poate preveni modificările structurale ireversibile responsabile de invaliditatea acestor pacienți. Astfel, cel de-al patrulea studiu al tezei își propune să observe particularitățile pacienților români cu SpA-nr comparativ cu SA, bazându-ne pe date din practica reală, respectiv Registrul Național de Boli Reumatice.

Pentru a putea atinge obiectivele propuse, am utilizat o metodologie de cercetare amplă și riguroasă. Pe o perioadă de zece luni (ianuarie - octombrie 2015), am desfășurat activitatea de cercetare ce a urmărit pacienții cu SpA din Spitalul Clinic “Sfânta Maria” aflați, de cel puțin șase luni, în tratament biologic cu unul dintre următorii inhibitori TNF: IFX, ADL, ETA.

Pacienții au fost diagnosticați cu spondilită anchilozantă conform criteriilor New York modificate (1984) sau cu SpA respectând criteriile ASAS (2009), iar terapia biologică cu anti-TNF alfa a fost inițiată conform recomandărilor din ghidul național de tratament.

La pacienții eligibili pentru studiu au fost colectate date demografice, date clinice și analize de laborator (viteza de sedimentare a hematiilor VSH, proteina C reactivă CRP).

Activitatea bolii a fost evaluată cu ajutorul scorurilor tradiționale, respectiv BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) și ASDAS (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*) calculat utilizând cei doi markeri de inflamație (VSH și CRP) precum și prin evaluarea realizată de către pacient (PtGA, *patient global assessment*).

Pentru determinarea nivelului seric de agent biologic din clasa anti-TNF și detectarea anticorpilor anti-medicament, s-a recoltat o probă sanguină unică. Momentul recoltării a ținut seama de indicațiile kitului utilizat și de datele din literatură, respectiv în ziua administrării

perfuziei cu IFX sau imediat înainte de injectarea subcutanată a ADL sau ETA. Probele pacienților au fost stocate în cadrul laboratorului spitalului și au fost lucrate utilizând kiturile Progenika - Promonitor® corespunzătoare fiecărui agent biologic (fiecare dintre cei trei produși biologici beneficiază de două kituri pentru determinarea nivelului seric și pentru identificarea anticorpilor anti-medicament). Aceste kituri folosesc tehnica ELISA bridging pentru detecție.

Analiza statistică a fost efectuată folosind programul SPSS versiunea 20.0. Toate testele statistice efectuate au avut o valoare P standard setată la 0.05. Pentru diferențele între grupuri a fost utilizat testul t-student, iar pentru corelații, coeficienții Spearman și Pearson. Cu ajutorul testului ANOVA au fost comparate subgrupurile din studiu, iar evaluarea capacității de discriminare a indicilor compoziți s-a realizat prin curbele ROC și analiza *standardized mean difference* (SMD).

Pentru fiecare participant la studiu s-a obținut în scris consimțământul informat, cu garantarea confidențialității datelor culese și prelucrate. Fiecare pacient inclus în studiu a fost informat despre desfășurarea studiului în fiecare etapă. Numai după acceptarea și semnarea consimțământului informat, s-a trecut la etapa de recoltare a probei biologice unice în vederea determinării analizelor de interes pentru studiu.

S-a solicitat avizul Comisiei de Etică din cadrul Spitalului Clinic "Sfânta Maria", locul de recrutare al pacienților cu răspuns favorabil asupra desfășurării studiului.

Lucrarea de față cuprinde patru studii:

Studiul 1: Imunogenicitatea agenților anti-TNF în spondilartrită și valoarea serică a acestora – corelații cu activitatea de boală

Studiul 2: Optimizarea instrumentelor existente pentru atingerea unui control adecvat al bolii la pacienții cu spondilartrită

Studiul 3: Estimarea nivelului "prag" terapeutic de anti-TNF și aplicabilitatea în practica clinică la pacienții cu spondilartrită

Studiul 4: Evoluția pacienților cu spondilartrită non-radiografică versus spondilită anchilozantă sub tratament biologic – date din RRBR

I. Imunogenicitatea agenților anti-TNF în spondilartrită și valoarea serică a acestora – corelații cu activitatea de boală

Răspunsul pacienților la terapia anti-TNF este ridicat dar, există totuși un procent estimat la 30% dintre pacienți care, în ciuda unui răspuns inițial bun, pierd această eficiență terapeutică sau suferă reacții adverse ce duc la întreruperea sau modificarea tratamentului. Mecanismul pentru această non-responsivitate ar putea să fie imunogenicitatea indusă de preparatele biologice.

Pierderea de răspuns la inhibitorii TNF poate fi datorată nivelului seric nedetectabil de substanță, dat de formarea anticorpilor anti-medicament (ADA) care se leagă de medicament, formând complexe imune și împiedicându-l astfel să acționeze.

Luând în considerare datele puține și controversate asupra rolului imunogenității din SpA, obiectivul acestui studiu a fost acela de a determina concentrația serică de agent biologic anti-TNF (ADL, IFX și ETA) împreună cu detectarea prezenței ADA și corelarea acestor rezultate cu răspunsul pacienților la tratament.

Pe o perioadă de zece luni, am înrolat un număr de 117 pacienți cu diagnostic cert de SA sau SpA axială sau periferică respectând criteriile New York modificate (1984) sau ASAS (2009), aflați în tratament biologic cu unul dintre cei trei inhibitori TNF – ADL, IFX sau ETA. Criteriile de excludere a pacienților au fost întreruperea temporară sau întârzierea în administrarea agentului anti-TNF în ultimele trei luni, prezența unei infecții clinic evidente la momentul dozării analizelor de interes pentru studiu, modificarea schemei terapeutice prin introducerea unui remisiv sintetic pentru forma periferică sau corticoterapie sistemică sau cu administrare intra-articulară în ultimele trei luni. Pentru a minimiza bias-urile de rezultat, nu au fost incluși în acest studiu pacienții în tratament asociat cu remisiv sintetic de tipul sulfasalazinei.

Date demografice (vârsta, sexul, rasa) și clinice (antecedente heredo-colaterale, istoric de uveită, chimioprofilaxie înainte de inițierea biologicului, fumatul) au fost colectate la momentul aceleiași vizite cu determinarea nivelului seric de biologic și depistarea ADA, precum și cu determinarea parametrilor de sindrom inflamator (viteza de sedimentare a hematiilor VSH, proteina C-reactivă CRP). Pacienții au fost examinați de către același evaluator pentru verificarea indicilor de mobilitate, respectiv testul Schober, distanța occiput-perete (IOP), menton-stern (IMS), deget-sol (IDS). Pacienții au fost rugați să completeze scorurile de activitate de boală BASDAI și ASDAS.

Concentrația serică de biologic și nivelul de ADA au fost determinate cu ajutorul unei probe sanguine unice, folosind kiturile Progenika PROMONITOR® specifice fiecărui biologic (Promonitor ADL®, Promonitor IFX®, Promonitor ETA®, Promonitor anti-ADL®, Promonitor anti-IFX®, Promonitor anti-ETA®) care utilizează tehnica ELISA sandwich. Toate probele pacienților au fost recoltate respectând momentul optim de colectare, respectiv imediat înainte de administrarea biologicului.

Pentru analiza statistică a acestui studiu am utilizat programul SPSS versiunea 20.0, având o valoare P standard setată la valoarea 0.05, iar pentru corelațiile datelor am folosit testele Spearman și Pearson.

Lotul final de studiu a inclus 100 de pacienți, iar dintre aceștia, 35% se aflau sub tratament cu ADL, 33% erau tratați cu IFX, iar restul de 32% aveau tratament cu ETA.

Dintre cei 33 de pacienți înrolați în studiu sub tratament cu IFX, 90% erau de sex masculin, având o vârstă medie de 37.8 ani. Durata medie a bolii în acest grup a fost de 89 luni $\pm$ 56. Toți pacienții din acest grup aveau antigenul HLA B27 pozitiv.

Persistența medie a tratamentului în lotul pacienților tratați cu IFX a fost de 56.8 luni.

A fost detectat IFX în serul a 60% dintre pacienți (20 pacienți), în timp ce 40% au avut o concentrație serică nedetectabilă de medicament.

În ceea ce privește reactanții de fază acută, pacienții cu nivel seric nedetectabil de IFX au avut valori semnificativ mai mari ale VSH ($P < 0.001$) și ale CRP ($P = 0.03$), iar . Aceștia au avut, de asemenea scoruri mai mari ale activității bolii, BASDAI ($P = 0.02$), ASDAS-VSH ($P < 0.001$) și ASDAS calculat cu CRP ($P < 0.001$), comparativ cu pacienții cu nivel seric detectabil de IFX, valoarea medie a scorurilor în ordinea menționată fiind 1.52, 1.39 și respectiv 1.34 (Tabel 3).

Prezența IFX seric s-a corelat în mod interesant cu scorurile ASDAS calculate cu cei doi markeri ($r = -0.58$, $P < 0.001$ pentru ASDAS-VSH; $r = -0.51$, $P = 0.002$ pentru ASDAS-CRP) dar nu și cu BASDAI. Valoarea biologicului seric s-a corelat de asemenea și cu biomarkerii inflamatorii ($r = -0.6$ $P < 0.001$ pentru VSH; $r = -0.57$ $P < 0.001$ pentru CRP).

În grupul IFX-pozitiv, persistența pe tratament a fost de 64 luni $\pm$ 32.5, mai mică comparativ cu pacienții cu IFX nedetectabil (45 $\pm$ 21 luni, $P = 0.06$).

Nu au existat diferențe semnificative între cele două subgrupuri cu IFX în ceea ce privește testele de mobilitate.

Anticorpul anti-IFX (Ac anti-IFX) au fost detectați la 48% dintre pacienții tratați cu IFX. Aceștia aveau scoruri de activitate a bolii semnificativ mai mari față de pacienții cu Ac anti-IFX negativi (BASDAI $P=0.002$, ASDAS-VSH $P=0.01$ și ASDAS-CRP $P=0.01$). Valoarea medie a VSH (27.5 ± 28.05 , $P=0.007$) și CRP (21.24 ± 38.52 , $P=0.02$) a fost mai mare la pacienții cu Ac anti-IFX prezenți.

Dintre pacienții cu Ac anti-IFX, 18% au suferit reacții adverse legate de infuzie, manifestate cu hipotensiune sau fenomene cutanate.

Tabel 1. Diferențele în subcategoriile de pacienți cu AIA pozitivi versus AIA negativi

Variabilă	Ac anti IFX absenți (medie $\pm$ SD)	Ac anti IFX prezenți (medie $\pm$ SD)	P
AINS (zile/săptămână)	1.65 $\pm$ 2.34	2.50 $\pm$ 1.86	0.25
BASDAI	1.17 $\pm$ 0.88	3.1 $\pm$ 2.14	0.002
ASDAS-CRP	1.35 $\pm$ 0.63	2.25 $\pm$ 1.17	0.01
ASDAS-VSH	1.49 $\pm$ 0.69	2.40 $\pm$ 1.24	0.01
VSH (mm/h)	13.59 $\pm$ 14.02	27.50 $\pm$ 28.05	0.07
CRP mg/dl	3.96 $\pm$ 4.21	21.24 $\pm$ 38.52	0.07
Doză (mg/kg)	4.90 $\pm$ 0.30	5.19 $\pm$ 0.32	0.01

Sursa: Contribuție autor

Cohorta celor tratați cu ADL a cuprins 35 de pacienți, dintre care 74% erau bărbați. Vârsta medie în acest grup a fost de 40 ani, iar durata medie a bolii de 102 luni. Antigenul HLA B27 a fost pozitiv la 91% dintre pacienți.

Durata medie a tratamentului în acest lot de pacienți a fost de 30.4 luni.

La dozarea nivelului seric de ADL, 82% dintre pacienți au avut o concentrație detectabilă de medicament în timp ce 17% au avut un nivel nedetectabil de substanță activă. Între aceste două subgrupuri au existat diferențe semnificative privind activitatea de boală evaluată prin scorul BASDAI (acesta a avut valori mai mari la pacienții cu nivel seric nedetectabil de ADL ($P<0.001$), cu o valoare medie crescută de 6.3), așa cum se observă în tabelul 6.

De asemenea, și scorurile ASDAS-VSH și ASDAS-CRP au fost mai mari la acești pacienți ($P<0.001$).

În mod interesant, la pacienții care nu au avut substanță detectabilă în ser, am identificat o frecvență mai mare de consum de AINS, exprimat în zile pe săptămână.

Atât valoarea VSH cât și a CRP au fost mai mari la pacienții fără ADL detectabil în ser la momentul recoltării probei ($P=0.002$ și respectiv $P=0.003$).

Concentrația serică de ADL s-a corelat puternic cu scorurile de activitate utilizate în SpA (BASDAI $r = -0.612$, $P < 0.001$, ASDAS-VSH $r = -0.55$, $P = 0.001$, ASDAS-CRP $r = -0.561$, $P < 0.001$) și cu utilizarea de AINS ($r = -0.66$, $P < 0.001$) dar și cu reactanții de fază acută (VSH $r = -0.54$, $P = 0.001$, CRP $r = -0.52$, $P = 0.001$).

Nu au existat diferențe semnificative pentru rezultatele testelor de mobilitate între pacienții cu nivel seric detectabil și cei cu nivel seric nedetectabil de substanță activă.

Din populația totală de studiu aflată sub ADL, 25% au avut Ac anti-ADL prezenți. Pacienții fără Ac anti-ADL au avut scoruri de activitate mai scăzute, respectiv BASDAI, ASDAS-CRP și ASDAS-VSH ($P < 0.001$) dar și un consum mai redus de AINS ($P < 0.001$), comparativ cu pacienții cu Ac anti-ADL prezenți.

Tabel 2. Diferențele în subcategoriile de pacienți cu AAA pozitivi versus AAA negativi

Variabilă	Ac anti-ADL absenți (medie $\pm$ SD)	Ac anti-ADL prezenți (medie $\pm$ SD)	P
AINS (zile/săptămână)	0.31 $\pm$ 0.78	2.78 $\pm$ 2.48	<0.001
BASDAI	1.28 $\pm$ 1.86	5.56 $\pm$ 2.87	<0.001
ASDAS-CRP	1.38 $\pm$ 1.52	4.18 $\pm$ 2.17	<0.001
ASDAS-VSH	1.29 $\pm$ 1.43	4.02 $\pm$ 2.11	<0.001
VSH (mm/h)	11.12 $\pm$ 18.01	43.89 $\pm$ 28.89	0.01
CRP mg/dl	7.67 $\pm$ 12.97	38.94 $\pm$ 30	0.001

Sursa: Contribuție autor

Nivelul seric de ADL sau prezența de Ac anti-ADL nu s-au corelat cu utilizarea anterioară de alți agenți anti-TNF ($r = -0.25$, $P = 0.13$ și $r = 0.21$, $P = 0.2$) la pacienții care au efectuat switch terapeutic de pe un alt inhibitor TNF.

În grupul pacienților tratați cu ETA, 69% (22 pacienți) au fost bărbați, iar 87% aveau antigenul HLA B27 pozitiv. Vârsta medie în acest lot a fost de 44.3 ani ± 11 , cu o durată medie a bolii de 101 luni ± 81 (aproximativ 8.5 ani).

Din totalul celor 32 de pacienți, doi au avut nivel seric nedetectabil de biologic. Fără a atinge semnificația statistică, valorile medii ale scorurilor de activitate și ale markerilor de inflamație au fost mai mari în grupul pacienților cu nivel seric nedetectabil de ETA.

Nu au fost identificați anticorpi anti-etanercept la determinarea de tip ELISA. Aceștia nu au fost prezenți nici în cazul pacienților cu nivel seric nedetectabil de substanță activă.

Între pacienții cu nivel seric detectabil de ETA, comparativ cu cei cu nivel seric nedetectabil nu au existat diferențe ale indicilor de mobilitate.

La momentul actual nu există un consens cu privire la utilitatea unei determinări unice sau regulate a nivelului seric de anti-TNF sau detectarea anticorpilor anti-medicament la pacienții cu spondilartrită.

Există studii pentru IFX și ADL care indică o rată mai mare a eșecului terapeutic la pacienții cu anticorpi anti-medicament, conducând astfel la ipoteza că dezvoltarea ADA stă la baza non-responsivității. Totuși, alte studii nu au identificat o relație între răspunsul la terapie și prezența ADA, sugerând că această determinare nu prezintă o relevanță clinică.

Aceste rezultate controversate pot fi datorate și metodei de detecție utilizate sau pot ține de momentul (*timing*-ul) recoltării probei de la pacienți. În diverse publicații de specialitate, frecvența ADA variază și este estimată a fi prezentă la 25% din pacienții cu SpA, procent relativ apropiat de rata detecției la pacienții cu PR (33%).

40% dintre pacienți au prezentat un nivel seric nedetectabil de IFX, iar 68% dintre ei aveau anticorpi anti-IFX prezenți. Acest procentaj care arată că nu toți pacienții cu substanță activă nedetectabilă prezintă anticorpi împotriva drogului poate indica faptul că tehnica ELISA nu permite detectarea complexelor imune, sugerând utilitatea unor tehnici superioare de detecție.

Acest status „imuno-serologic” s-a corelat cu scorurile BASDAI și ASDAS, cu un nivel crescut al CRP la momentul analizei și cu administrarea mai frecventă de AINS, indicând o gestionare subterapeutică a cazului.

În studiile publicate pe această temă a fost menționat faptul că prezența de AIA duce la o supraviețuire mai mică pe tratament. Arătând că persistența pe tratament a fost mai mare la pacienții fără Ac anti-IFX și reflectând rolul major al acestora la pacienții non-responderi secundari, studiul nostru este în concordanță cu aceste publicații.

Faptul că prezența anticorpilor anti-IFX s-a corelat pozitiv cu valoarea CRP dar nu și cu cea a VSH confirmă faptul că CRP este mai prompt și mai precis în a indica activitatea de boală și non-responsivitatea la terapia anti-TNF.

82% dintre pacienții aflați în tratament cu ADL au avut concentrație serică detectabilă de medicament, în timp ce pentru 17% nu a fost identificată substanță activă. Absența serică de ADL s-a corelat cu prezența anticorpilor anti-ADL dar și cu o boală activă, cu evidențierea impactului imunogenicității la pacienții non-responderi.

Asemănător observațiilor subliniate pentru IFX, cele două determinări de interes s-au corelat cu activitatea crescută de boală evaluată prin scorurile BASDAI și ASDAS precum și cu markerii de inflamație, indicând un control inadecvat al bolii.

Ingestia crescută de AINS la pacienții cu ADL seric nedetectabil este un indiciu în plus pentru controlul suboptimal al bolii.

Deși 63% dintre pacienții cu eșec la terapia anterioară cu anti-TNF au un răspuns bun la tratamentul actual cu ADL, nu se poate estima dacă există o inter-relaționare așa cum sugerează studiul efectuat de Plasencia (2013) pentru că nu au fost determinați anticorpii anti-drog. Autorul a identificat că eșecul la primul produs anti-TNF atribuibil dezvoltării de anticorpi anti-medicament poate prezice un răspuns mai bun pentru switch-ul pe cel de-al doilea anti-TNF la pacienții cu spondilartrită.

În plus, toți pacienții care au suferit reacții adverse la administrarea agentului biologic (IFX sau ADL) aveau anticorpi anti-medicament prezenți, astfel confirmând alte studii din literatură care au evaluat corelația dintre aceste evenimente.

Din întregul grup de pacienți aflați în tratament cu ETA, numai doi au avut un nivel seric nedetectabil de medicament. În acest studiu, nivelul seric de ETA s-a corelat cu ASDAS-CRP dar nu și cu ASDAS-VSH sau BASDAI. Astfel, putem sugera că scorul ASDAS-CRP este mai fidel în evaluarea evoluției pacienților în cursul vizitelor de follow-up.

Studiile care au identificat anticorpi anti-ETA confirmă activitatea lor non-neutralizantă, astfel încât nu interferează cu siguranța sau cu eficacitatea medicamentului. Totuși, majoritatea studiilor nu au detectat anticorpi anti-ETA prin utilizarea procedurilor ELISA. Nici studiul prezentat nu a detectat pozitivitatea anticorpilor anti-ETA, astfel încât se aliniază cu majoritatea publicațiilor care susțin ca ETA are imunogenicitatea cea mai scăzută dintre agenții anti-TNF.

II. Optimizarea instrumentelor existente pentru atingerea unui control adecvat al bolii la pacienții cu spondilartrită

Evaluarea pacienților cu SpA este complexă ținând seama de multiplele domenii afectate de boală. Astfel, este nevoie să urmărim activitatea bolii, funcționalitatea, mobilitatea, afectarea structurală articulară și calitatea vieții. Toate aceste elemente trebuie să reflecte cât mai îndeaproape starea pacientului.

Pentru a evalua activitatea bolii la pacienții cu SpA nu există un indice standard care să încorporeze toate domeniile menționate mai sus, ci instrumente care se adresează exclusiv pacientului (PtGA, *patient global assessment*) sau medicului (PGA, *physician global assessment*), markerii de inflamație (VSH sau CRP) și indicii compoziți. Aceștia din urmă sunt BASDAI (Bath Ankylosing Disease Severity Index) și ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score). Totuși, între cele două evaluări, nu există certitudinea superiorității sau indicații de utilizare preferențială a unuia dintre indici.

Obiectivul studiului prezent a fost acela de a împărți pacienții cu SpA aflați în terapie biologică cu anti-TNF în funcție de statusul de activitate al bolii indicat de scorurile tradiționale BASDAI, ASDAS și PtGA, pentru a putea evalua caracteristicile de grup și puterea discriminatorie a indicilor precum și superioritatea unuia față de celălalt în reflectarea fidelă a evoluției bolii.

Studiul prezent a fost de tip prospectiv, observațional și cross-secțional și a fost desfășurat pe parcursul a zece luni; el a inclus 100 de pacienți cu diagnostic sigur de SA sau SpA axială sau periferică, aflați în tratament biologic cu un preparat anti-TNF alfa (ADL, IFX sau ETA) și evaluați în Clinica de Reumatologie a Spitalului Sfânta Maria.

Respectând ghidurile citate în literatură, am considerat un scor BASDAI mai mare sau egal cu 4 ca fiind un indicator al unei boli active cu un control suboptimal al simptomatologiei.

Conform recomandărilor grupului ASAS, un scor ASDAS mai mic de 1.3 corespunde unei boli inactive, un scor cuprins între 1.3 și 2.1 definește o boală cu activitate moderată. Valoarea ASDAS între 2.1 și 3.5 indică o activitate înaltă a bolii, iar un scor de peste 3.5 reflectă o activitate foarte înaltă de boală.

Am notat, de asemenea, evaluarea globală a pacientului cu ajutorul scalei PtGA, stabilind un cut-off de peste 5 pentru o boală înalt activă și o valoare sub 5, pentru activitate joasă a bolii.

Analiza statistică a utilizat programul SPSS versiunea 20.0, cu o valoare P semnificativă setată la 0.05.

Pentru a putea compara puterea de discriminare a indicilor compoziți care reflectă activitatea bolii, am folosit *standardized mean difference* (SMD) care reprezintă diferența mediilor grupului împărțite la DS a mediilor. Valoarea SMD arată o putere discriminatorie bună (>0.80), moderată ($0.50-0.80$) sau mică (<0.50). Cu cât valoarea este mai mare, cu atât capacitatea de discriminare este superioară.

Stabilirea cut-off-ului pentru indicele PtGA în vederea diferențierii între boală cu activitate înaltă, respectiv joasă a fost efectuată prin utilizarea curbelor ROC (*receiver operating characteristic*). Am calculat aria de sub curba (AUC) și intervalele de confidență 95% pentru a aprecia puterea predictivă a indicilor de activitate de boală. O valoare a $AUC \geq 0.90$ arată acuratețe înaltă, între 0.70 și 0.90 moderată, iar între 0.50 și 0.70 acuratețe slabă.

Am evaluat activitatea bolii pentru întregul lot de studiu alcătuit din 100 de pacienți bazându-ne pe scorurile convenționale: BASDAI, ASDAS-CRP, ASDAS-VSH, reactanții de fază acută și PtGA (*Patient Global Assessment*).

Utilizând PtGA drept criteriu extern, am observat că 12% dintre pacienți aveau boală activă, cu o valoare a PtGA peste 5 în timp ce 88% au fost clasificați în categoria de boală cu activitate joasă ($PtGA < 5$). Valoarea medie a scorurilor ASDAS-CRP și ASDAS-VSH în grupul “activ” a fost de 3.39 și respectiv 3.24, așa cum este evidențiat în Tabelul 3.

Media scorului BASDAI pentru grupul cu activitate înaltă conform PtGA a fost de 5.66.

Am arătat de asemenea că cele două scoruri ASDAS, atât cel calculat cu CRP cât și cel cu VSH, au o capacitate de discriminare bună, cu valori similare la utilizarea SMD (ASDAS-CRP – SMD 2.0034 [95% CI 1.2909-2.716] and ASDAS-ESR – SMD 2.0034 [95% CI 1.2909-2.716]).

În grupul nostru de studiu divizat după PtGA, BASDAI a „întrecut” scorul ASDAS, cu un SMD de 3.3391 [95% CI 2.5334-4.1447].

Tabel 3. Scorurile de activitate a bolii la pacienții cu activitate înaltă versus joasă, conform PtGA

Variabila	Activitate înaltă a bolii ($PtGA > 5$, n=12)	Activitate joasă a bolii ($PtGA < 5$, n=88)	P
BASDAI	5.66±1.91	1.34±1.31	<0.001
ASDAS-CRP	3.39±1.31	1.44±0.8	<0.001
ASDAS-VSH	3.24±1.35	1.44±0.75	<0.001
CRP (mg/l)	34.91±29.11	8.75±18.86	<0.001
VSH (mm/h)	40.6±29.29	14.56±16.5	<0.001

Sursa: Contribuție autor

Ne-am propus să interpretăm rezultatele scorurilor de activitate a bolii în relație cu PtGA. Am utilizat curbele ROC pentru scoruri și o limită de $PtGA \geq 5$ ca variabilă pentru statusul de boală înalt activă. Pentru ASDAS-CRP, ASDAS-VSH și BASDAI, ariile de sub curbă (AUC) au fost

situate la 0.89 ($P=0.05$; 95% CI 0.80-0.99), 0.88 ($P<0.001$; 95% CI 0.77-0.99), respectiv 0.99 ($P=0.009$; 95% CI 0.97-1.00).

Pentru reacții de fază acută CRP, AUC a fost 0.81 ($P=0.001$; 95% CI 0.64-0.97), iar pentru VSH 0.79 ($P=0.003$; 95% CI 0.61-0.96).

Aceste rezultate arată acuratețea acestor trei scoruri în evaluarea activității de boală la pacienți cu SpA.

Cu ajutorul analizei ROC, am evaluat valorile cut-off optime ale ASDAS care indică o boală cu activitate înaltă. Așadar, o valoare a ASDAS-CRP >2.6 a avut o sensibilitate (Se) de 89% și o specificitate (Sp) de 80%. Pentru ASDAS-VSH, o valoare de peste 2.5 a prezentat o Se de 89% și o Sp de 70%.

La împărțirea pacienților după scorul BASDAI (>4 boală cu activitate înaltă; <4 boală cu activitate joasă), 14% au arătat o boală mai activă față de restul de 86% cu activitate joasă a bolii. Mediile scorurilor ASDAS, calculate cu cei doi markeri de inflamație pentru primul grup au fost de 3.31 și 3.16.

Cele două scoruri ASDAS au arătat o valoare discriminatorie satisfăcătoare, având o SMD de 2.1587 pentru ASDAS-CRP (95% CI 1.4822-2.8351) și de 1.8503 pentru ASDAS-VSH (95% CI 1.1922-2.5084).

La corelarea scorurilor de activitate pentru întregul grup de studiu ($n=100$) am observat că BASDAI s-a corelat cu cele două scoruri ASDAS ($r=0.65$ și 0.71 , $P<0.001$) și că PtGA s-a corelat cu cele două scoruri convenționale, arătând o corelație mai puternică cu BASDAI ($r=0.912$, $P<0.01$) față de ASDAS ($r=0.67$ cu CRP și 0.71 cu VSH, $P<0.01$ pentru ambele) și cu reacții de fază acută.

Instrumentele existente, plecând de la markerii de inflamație până la scorurile convenționale de activitate a bolii, orientează clinicianul în evaluarea intensității activității de boală.

Dintre acestea, BASDAI este instrumentul cel mai frecvent utilizat pentru aprecierea activității SpA. Totuși, el poate reflecta numai parțial severitatea bolii pentru că este în întregime dependent de pacient și nu include date obiective din examenul clinic sau paraclinic.

Pe de altă parte, scorul ASDAS combină evaluarea pacientului cu o componentă obiectivă alcătuită din reacții de fază acută și de aceea studiile recente propun acest scor pentru diferențierea gradelor de activitate a bolii.

Am identificat corelații strânse între BASDAI și cele două variante ale scorului ASDAS dar și între ASDAS și markerii de inflamație CRP și VSH.

Toate scorurile au prezentat o putere discriminatorie bună, cu rezultate similare între cele două instrumente principale. La folosirea scorului BASDAI drept criteriu, ASDAS-CRP a avut o capacitate discriminatorie mai bună decât ASDAS-VSH sau reactanții de fază acută. Capacitatea sa discriminatorie a fost similară celor din alte studii publicate.

Totuși, la aplicarea PtGA ca variabilă, BASDAI a depășit scorurile ASDAS. Aceste rezultate sunt în concordanță cu alte studii, inclusiv cel condus de Van der Heijde (2009) care afirmă că singura situație în care BASDAI poate fi superior scorului ASDAS este atunci când evaluăm dacă un pacient este sau nu într-un status cu simptomatologie acceptabilă. (*PASS patient acceptable symptom state*).

Literatura precizează că există un procent de 40-60% dintre pacienții cu SpA care au sindrom inflamator, cu creșterea CRP¹⁹⁴, iar unele publicații menționează o valoare limitată a markerilor inflamatori în evaluarea activității bolii. Astfel, deși utilizarea CRP poate crește validitatea scorului ASDAS nu îi îmbunătățește capacitatea discriminatorie, mai ales pentru populația fără sindrom inflamator. Totuși, reactanții de fază acută au fost identificați ca predictor ai răspunsului la terapia biologică cu anti-TNF astfel încât, ASDAS-CRP poate funcționa mai bine pentru selectarea populației optime care să inițieze un astfel de tratament.

Rezultatele similare între cele două scoruri nu sunt surprinzătoare ținând cont că ASDAS este constituit din întrebări din BASDAI și PtGA.

III. Estimarea nivelului “prag” terapeutic de anti-TNF și aplicabilitatea în practica clinică la pacienții cu spondilartrită

Urmând modelul propus pentru poliartrita reumatoidă, studii recente propun adaptarea tratamentului prin monitorizarea terapeutică a medicamentului (*therapeutic drug monitoring* TDM) la pacienții cu SpA. Aceasta presupune dozarea nivelului seric de medicament și determinarea anticorpilor anti-medicament.

TDM joacă un rol major în identificarea pacienților non-responderi și incriminarea imunogenității în eșecul la tratament. În plus, poate indica pacienții care beneficiază de creșterea dozei de remisiv biologic, de spațierea terapiei sau de switch pe un alt agent.

Numeroase studii au indicat relevanța clinică a monitorizării medicamentului dar nu există date solide în legătură cu nivelul cut-off-ul terapeutic de substanță. Identificarea unui nivel cut-off terapeutic reprezintă o zonă activă de cercetare. Nivelul prag de substanță este nivelul seric cel mai mic sau nivelul măsurat chiar înainte de administrarea periodică a tratamentului.

Obiectivul studiului de față a fost acela de a măsura concentrația serică de agent biologic la pacienții cu SpA și de a estima valoarea „prag” terapeutică pentru trei inhibitori TNF – adalimumab (ADL), infliximab (IFX) și etanercept (ETA).

Recrutarea pacienților a fost cea detaliată anterior, incluzând același lot de 100 de pacienți cu SpA la care am determinat nivelul seric de medicament utilizând tehnica ELISA. Kit-urile utilizate sunt de tip Progenika Promonitor® pentru fiecare biologic (Promonitor® ADL, Promonitor® ETA, Promonitor® IFX) iar cut-off-urile de detecție sunt menționate de fiecare kit în parte, respectiv o valoare sub 0.035 $\mu\text{g/mL}$ indică absența IFX sau ETA seric, iar pentru ADL o valoare mai mică de 0.024 $\mu\text{g/mL}$ este echivalentă cu absența substanței în serul pacienților.

Pentru rezultatele statistice am utilizat programul SPSS versiunea 20.0, folosind testul t Student, Spearman și Pearson, în funcție de variabilele corelate.

Cohorta de studiu a inclus cei 100 de pacienți menționați în primul studiu, dintre care 35% urmau tratament cu ADL, 33% cu IFX și 32% erau în tratament cu ETA. Durata medie a bolii la pacienții din lotul de studiu a fost de $97.2 \text{ luni} \pm 74.7$.

Determinarea cantitativă a nivelului seric de IFX la pacienții cu substanță detectabilă a arătat rezultate ce au variat între 0.38 și 14.4 $\mu\text{g/mL}$, cu o medie de 4.06 $\mu\text{g/mL}$.

Figura de mai jos ilustrează procentajul pacienților cuprinși în categorii diferite de nivel seric de IFX. Din acest subgrup, 29% prezintă un nivel seric între 2 și 4 $\mu\text{g/mL}$. La pacienții cu un nivel seric ce depășește 4 $\mu\text{g/mL}$ constatăm valori heterogene ce nu pot fi divizate în intervale mai mici, terapeutice.

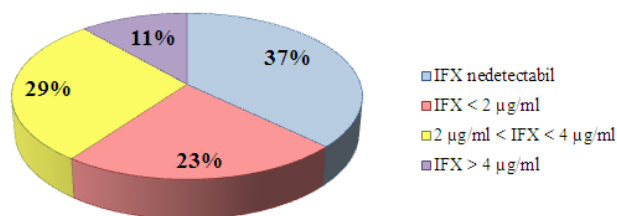


Figura 1. Distribuția pacienților funcție de nivelul seric de IFX
Sursa: Contribuție autor

Din totalul de 35 de pacienți cu SpA sub tratament cu ADL, 6 pacienți au avut un nivel seric nedetectabil de substanță activă, limita de detecție recomandată a kitului fiind de 0.024 µg/ml.

Dintre pacienții cu nivel seric prezent (29 pacienți), 8 au avut o valoare peste limita de detecție a kitului respectiv > 12 µg/ml, astfel încât au fost excluși din analiza pentru nivelul prag optim.

Nivelul seric de ADL a variat între 0.61 și 11.15 µg/ml, având o valoare medie a concentrației serice de 5.82 ± 4.7 µg/ml.

Figura următoare arată distribuția pacienților în funcție de nivelul seric de ADL; dintre aceștia, 30% au avut o concentrație serică situată între 2 și 4 µg/ml.

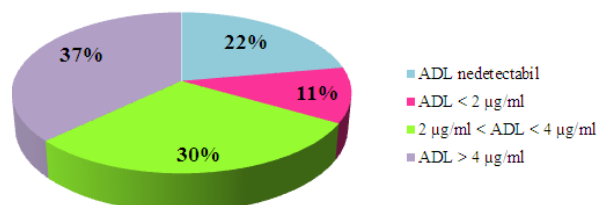


Figura 2. Distribuția pacienților funcție de nivelul seric de ADL

Sursa: Contribuție autor

În grupul de pacienți tratați cu ETA (32 de pacienți), numai doi pacienți au avut un nivel seric nedetectabil. Concentrația serică medie pentru acest subgrup a fost de 3.32 µg/ml, cu valori variind între 0.12 și 8.74 µg/ml.

Majoritatea pacienților din acest subgrup (62%) au prezentat un nivel seric de ETA situat între 2 și 4 µg/ml.

În figura de mai jos am evidențiat nivelul seric de medicament pentru fiecare produs anti-TNF, respectând distribuția scorului ASDAS-CRP. Astfel, pentru un scor cu valoarea mai mică de 2.1 ce sugerează o boală inactivă sau moderat activă, nivelul seric de medicament este situat între 2 și 4 µg/mL, indicând această valoare ca fiind ținta terapeutică la pacienții cu SpA.

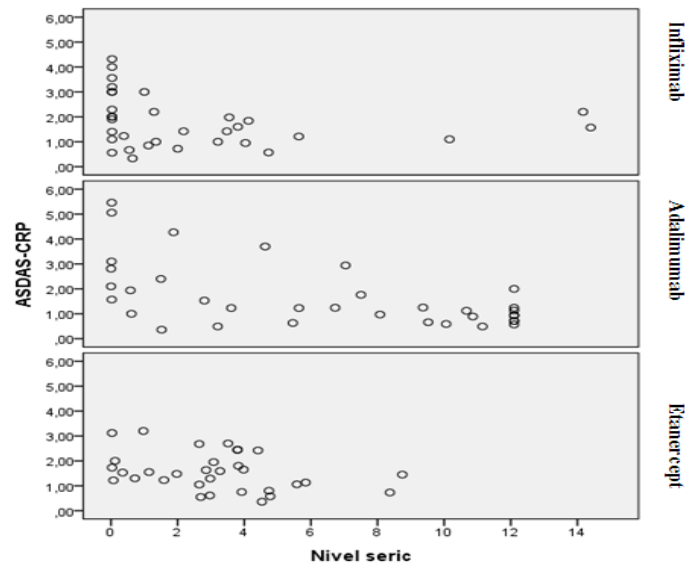


Figura 3. Nivelul seric de biologic în lotul de studiu funcție de ASDAS-CRP
Sursa: Contribuție autor

Algoritmul de mai jos oferă posibilitatea clinicienilor de a monitoriza pacienții cu SpA aflați în terapie biologică. În funcție de valoarea nivelului seric de anti-TNF, medicul poate decide completarea cu determinarea anticorpilor anti-medicament sau ajustarea schemei terapeutice prin modificarea dozei de tratament sau a intervalului de administrare. În cazul în care pacienții se situează în intervalul terapeutic optim recomandat, nu sunt necesare modificări de tratament.

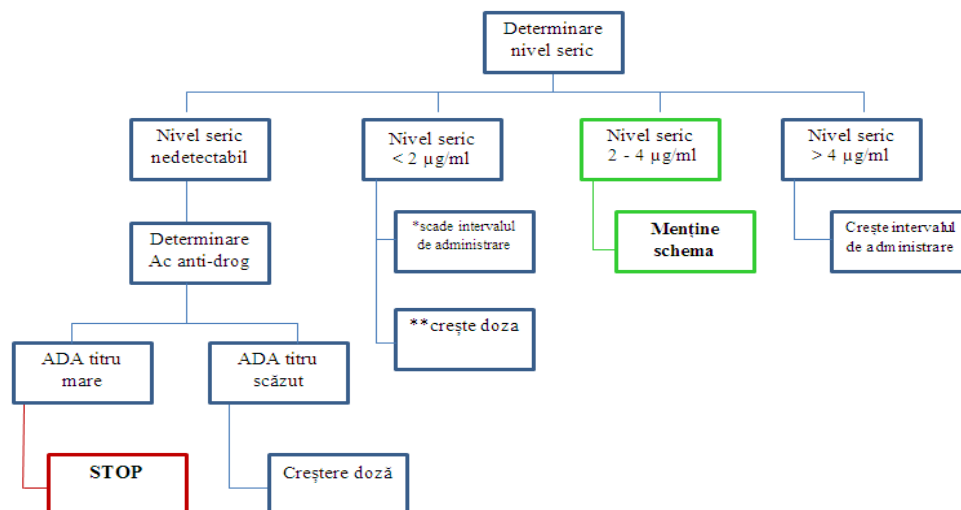


Figura 4. Algoritm de monitorizare a pacienților cu SpA sub biologic și ajustarea schemei terapeutice

Sursa: Adaptare după algoritmul TAXIT (*Trough level Adapted Infliximab Treatment trial*), Gils A, Leuven, 2013.

Există o mare variabilitate inter-individuală a răspunsului la terapia anti-TNF, influențată de farmacocinetica medicamentului. Aceasta depinde de dezvoltarea anticorpilor anti-medicament, de gradul de inflamație sistemică, de vârstă, de IMC sau de medicația concomitentă.

În studiul de față am estimat valoarea prag optimă de substanță activă ca fiind situată în intervalul 2 – 4 $\mu\text{g/ml}$. Acest nivel seric poate “acoperi” pacienții cu o boală inactivă sau moderat activă, conform ASDAS-CRP.

În funcție de rezultatul determinărilor, pacienții se împart în patru subgrupe cu strategii terapeutice individuale. Astfel, la cei cu nivel seric subterapeutic și fără ADA se poate crește doza de medicament. Pentru pacienții cu nivel terapeutic de substanță și fără ADA, dar cu boală activă, există posibilitatea dominanței unui mecanism patogenic non-TNF; la pacienții cu SpA opțiunile terapeutice limitate nu permit alegerea unei molecule din alte clase terapeutice. Pacienții cu nivel subterapeutic de medicament și ADA prezenți pot fi schimbați pe un alt antagonist TNF, în timp ce decizia în cazul pacienților cu o concentrație terapeutică de drog dar ADA prezenți este controversată – fie creșterea dozei, fie switch terapeutic.

Literatura sugerează și alte roluri ale TDM, precum optimizarea terapiei de inducție, controlul aderenței la tratament a pacienților sau evaluarea reacțiilor adverse infuzionale. Totodată, TDM cu determinarea anticorpilor anti-medicament se poate dovedi utilă atunci când se dorește reintroducerea tratamentului cu IFX după un interval de pauză.

Aceste direcții de utilizare a TDM nu au încă o indicație strictă și standardizată în bolile inflamatoare ce utilizează terapia anti-TNF.

IV. Evoluția pacienților cu spondilartrită non-radiografică versus spondilită anchilozantă sub tratament biologic – date din Registrul Național

Grupul spondilartritelor (SpA), ce prezintă manifestări axiale și anomalii radiografice comune, are ca reprezentant principal spondilita anchilozantă (SA). Modificarea radiografică tipică este sacroiliita, inclusă între criteriile de clasificare New York modificate (1984). Necesitatea de a stabili un diagnostic precoce a condus la elaborarea unui nou set de criterii de clasificare (ASAS, 2009) care și-au propus să identifice formele non-radiografice de boală (SpA-nr). Acestea au ca și criteriu imagistic prezența leziunilor de inflamație activă, acută pe IRM înalt sugestivă pentru sacroiliita asociată SpA.

Istoria naturală a SpA-nr urmează mai multe pattern-uri de evoluție; o proporție a pacienților evoluează către SA iar factorii predictivi ai progresiei radiografice includ fumatul, sexul masculin, valorile crescute ale markerilor de inflamație și leziunile radiografice inițiale. Totuși, o parte dintre pacienți pot să fie afectați de SpA-nr fără o dovadă lezională radiografică.

Obiectivul studiului de față a fost de a evalua caracteristicile pacienților cu SpA-nr comparativ cu cei cu SA aflați în tratament biologic cu un agent anti-TNF, bazându-ne pe date din viața clinică reală, respectiv Registrul Român de Boli Reumatice (RRBR).

Studiul de față a fost de tip observațional, cross-secțional. În perioada februarie – august 2016 am colectat un lot de 94 de pacienți cu SpA-nr și SA din registrul național (RRBR), aflați în observația medicilor din cadrul Spitalului Clinic “Sfânta Maria”; aceștia se aflau în tratament biologic cu un agent anti-TNF alfa, respectiv ADL, IFX, ETA sau golimumab (GOL).

Pentru analiza datelor din cadrul acestui studiu am folosit programul SPSS versiunea 20.0.

Din lotul de studiu selectat, 69 de pacienți erau diagnosticați cu SA având o vârstă medie de 44.8 ± 10.8 , în timp ce 25 de pacienți aveau SpA-nr. Aceștia din urmă aveau o vârstă medie de 32.1 ± 6.6 ani, iar 40% erau femei. Diferența de vârstă între cele două subgrupuri este semnificativă statistic ($p < 0.01$), pacienții cu SA având o vârstă mai mare.

27.5% dintre pacienții cu SA erau femei. Acest subgrup a prezentat o vârstă mai mare la debutul simptomatologiei. Vârsta medie la debut pentru aceștia este de 30.7 ani față de doar 23.8 pentru pacienții cu SpA-nr ($p < 0.01$).

Au existat diferențe semnificative în ceea ce privește procentajul femeilor din lotul de SpA-nr versus SA ($P = 0.05$), dar și pentru valoarea crescută a CRP în cazul pacienților cu SA ($P = 0.038$).

Pentru restul caracteristicilor (vârsta, prezența HLA B27, evaluarea subiectivă a activității bolii prin BASDAI și PtGA, episoadele de uveită sau fumatul) nu am identificat diferențe între cele două categorii de pacienți.

Tabel 4. Similarități și diferențe între pacienții cu SA și SpA-nr

	SA (n=69)	SpA-nr (n=25)
Vârsta, ani	44.87	32.12
HLA-B27 (+) %	91.3	92
Femei, %	27.5	40
BASDAI (0-10)	1.74	1.16
PtGA (0-10)	2.26	1.44
CRP anormală, %	37.6	20
Uveită, %	20	8
Fumători, %	21.7	28

Sursa: Contribuție autor

Distribuția pacienților din cele două subgrupuri în funcție de tipul de agent biologic utilizat este ilustrată în figura următoare.

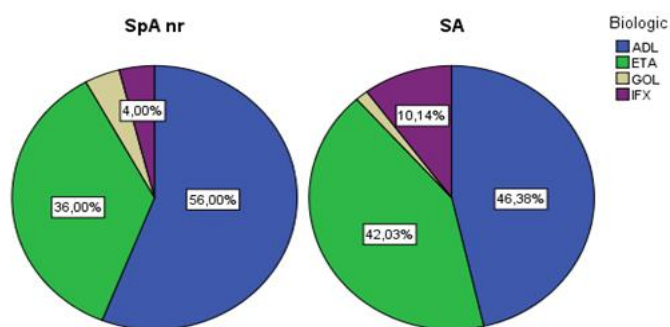


Figura 5. Distribuția agenților biologici funcție de subtipul de boală
Sursa: Contribuție autor

Între momentul apariției primelor simptome și momentul diagnosticului există un decalaj. Acesta este în medie de 2.32 ani pentru cei cu SpA-nr și mai mare, de 3.5 ani pentru cei cu SA ($P=0.01$). Caracteristicile pacienților cu boală inactivă la momentul includerii în lotul de studiu, caracterizată printr-un scor BASDAI mai mic de 4 și un scor ASDAS mai mic de 1.3 sunt exprimate în tabelul de mai jos.

Tabel 5. Caracteristicile pacienților cu boală inactivă sau moderat activă

Group Statistics					
	Boala inactivă	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Indice masă corporal	DA	55	25,25	4,118	,555
	NU	39	28,12	4,357	,698
Interval debut - inițiere	DA	55	85,2182	78,27981	10,55525
	NU	39	126,1538	101,71983	16,28821
Durata bolii	DA	55	11,2364	6,96011	,93850
	NU	39	14,4872	8,99963	1,44109
Vârsta la debut	DA	55	29,9636	11,06540	1,49206
	NU	39	27,3846	10,92707	1,74973

Sursa: Contribuție autor

Se observă astfel că pacienții cu boală inactivă au un IMC semnificativ statistic mai mic decât cei cu boală activă (25.2 comparativ cu 28.1, $p < 0.05$).

Durata bolii la pacienții aflați în prezent într-un stadiu inactiv de boală este mai mică față de cei cu boală activă, respectiv 11.2 versus 14.4, această diferență fiind semnificativă statistic.

În plus, pacienții cu boală controlată au inițiat tratamentul biologic cu agent anti-TNF alfa mai devreme comparativ cu ceilalți pacienți, intervalul de la momentul diagnosticului fiind de 85.2 luni față de 126.1 luni pentru cel de-al doilea subgrup de studiu.

Cunoscând existența celor două categorii de pacienți, respectiv SpA-nr și SA, trebuie investigată existența unor factori protectori împotriva formării de os nou patologic.

Cohortele de studiu cu SpA-nr includ un procentaj mai mare de femei comparativ cu loturile cu SA, astfel încât se sugerează implicarea fondului hormonal în producția de os.

Cohorta GESPIC din studiul german inițiat în 2000 a comparat 226 de pacienți cu SpA-nr cu durată sub cinci ani și 236 pacienți cu SA cu vechime de sub 10 ani. Între cele două categorii de pacienți nu au fost identificate diferențe semnificative în ceea ce privește prezența HLA-B27, artrita, entezita, uveita sau activitatea de boală evaluată prin scorul BASDAI, sugerând că SpA-nr și SA sunt de fapt aceeași entitate.

În studiul prezent care evaluează pacienții din RRBR, nu am identificat diferențe semnificative între pacienții cu SpA-nr și SA pentru detectarea HLA B27, frecvența episoadelor de uveită sau activitatea de boală evaluată prin scorul BASDAI și PtGA (*Patient Global Assessment*), fiind în concordanță cu literatura publicată pe această temă.

SpA-nr ridică de asemenea problema opțiunilor terapeutice în acest stadiu al bolii, iar inițierea precoce a tratamentului poate preveni modificările structurale.

Agenții anti-TNF alfa au fost evaluați în studii clinice randomizate la pacienții cu SpA-nr, cu rezultate favorabile, mai ales la pacienții cu boală recentă și accentuând astfel conceptul de „fereastră de oportunitate”.

În studiul de față am identificat că la pacienții cu SA exista o întârziere semnificativ mai mare între debutul bolii și stabilirea certă a diagnosticului (3.5 ani versus 2.32 ani la pacienții cu SpA-nr). Acest decalaj indică un interval liber de evoluție a bolii la pacienții cu SA care poate produce modificările structurale ireversibile, vizibile radiografic la momentul diagnosticului.

Din rezultatele studiului prezent, susținem recomandarea de a iniția tratamentul într-un timp cât mai scurt după diagnosticare. Pacienții cu boală inactivă din lotul de studiu au început tratamentul la un interval mediu de 85.2 luni de la diagnostic. Mai mult, durata mai scurtă a bolii a fost confirmată la pacienții cu boală inactivă.

În plus, pentru a menține boala în stadiul inactiv este important de asemenea controlul greutateii, acești pacienți având un IMC mai mic comparativ cu cei cu boală activă.

CONCLUZII GENERALE

1. Identificarea factorilor ce conduc la administrarea celui mai adecvat tratament biologic în spondilartrite și identificarea precoce a non-responderilor poate conduce la îmbunătățirea prognosticului acestor pacienți și evitarea costurilor nejustificate.
2. Nivelul seric nedetectabil al agenților anti-TNF s-a corelat cu prezența de anticorpi anti-medicament la pacienții cu SpA; acești pacienți au avut scoruri de activitate semnificativ mai mari și un consumul crescut de antiinflamatoare non-steroidiene.
3. La pacienții care au suferit efecte adverse în cursul administrării tratamentului s-au identificat anticorpi anti-medicament.
4. ETA este preparatul cu imunogenicitatea cea mai redusă, pentru acesta nu au fost detectați anticorpi anti-medicament.
5. Dintre pacienții cu boală inactivă conform scorului BASDAI <4 (86%), numai 82.6% au avut un ASDAS-CRP <1.3, astfel accentuând importanța obiectivării scorurilor de activitate prin markerii inflamatori (VSH sau CRP).
6. Cele două scoruri BASDAI și ASDAS au arătat o capacitate discriminatorie bună pentru activitatea de boală, iar scala PtGA s-a corelat mai puternic cu BASDAI, comparativ cu ASDAS.
7. Nivelul seric “prag” terapeutic de anti-TNF este situat între 2 și 4 $\mu\text{g/ml}$, cu recomandarea ajustării schemei terapeutice în funcție de această valoare țintă; nivelul seric absent sau subterapeutic de medicament se asociază cu un răspuns clinic inefficient.
8. Algoritmul de monitorizare a pacienților cu SpA este reproductibil pentru fiecare biologic și reprezintă un pas înainte spre personalizarea tratamentului biologic la pacienții cu SpA.
9. În lotul de pacienți cu SpA-nr au fost mai multe femei comparativ cu cel de SA. Acesta din urmă a prezentat valori mai mari ale proteinei C-reactive.
10. Caracteristicile pacienților din RRBR cu boală inactivă au fost valoarea mai mică a IMC, durata scurtă a bolii și inițierea precoce a tratamentului cu inhibitor TNF.

Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei

Managementul optim și modern al unui pacient presupune ajustarea individuală a schemelor terapeutice, ținând seama de particularitățile fiecărui individ. Astfel, ne dorim ca personalizarea terapiei biologice la pacienții cu spondilartrită să ne conducă la o evoluție favorabilă a acestora, cu ștergerea simptomatologiei dureroase și evitarea semnelor de invaliditate.

Această teză de doctorat are la bază o cercetare aprofundată a literaturii de specialitate inclusă în baze de date prestigioase și actuale.

Lucrarea cuprinde primul studiu din România care evaluează legătura dintre nivelul seric de biologic și prezența anticorpilor anti-medicament și corelația acestora cu răspunsul terapeutic. Primele rezultate obținute, care confirmă că nivelul seric nedetectabil al agenților anti-TNF se corelează cu prezența de anticorpi anti-medicament la pacienții cu spondilartrită și că aceștia au scoruri de activitate mai mari au fost publicate în articolul *„How useful is anti-TNF serum level and anti-drug antibodies detection in evaluating patients with spondyloarthritis”* din revista Journal of Arthritis.

În plus, analiza statistică a datelor acumulate a permis identificarea valorii “prag” optimă pentru cei trei agenți anti-TNF utilizați mai frecvent în practică, cu întocmirea unui algoritm terapeutic. Rezultatele au fost publicate în Revista Română de Reumatologie (*“Assessing anti-TNF trough levels and its applicability in daily practice in spondyloarthritis patients”*) și au făcut subiectul unei comunicări orale în cadrul sesiunii de lucrări originale de la Congresul Național de Reumatologie, 2016.

Până în prezent nu au mai fost publicate studii comparative între pacienții români cu SpA-nr și SA, înregistrați în Registrul Național de Boli Reumatice. Rezultatele obținute în teza de doctorat se alătură publicațiilor internaționale care au evaluat similaritățile și diferențele dintre cele două categorii de afecțiuni.

Rezultatele studiilor din lucrarea prezentată reprezintă puncte de plecare în cercetarea bolilor reumatologice, respectiv în grupul spondilartritelor. Ne propunem să lărgim obiectivele de studiu astfel încât impactul rezultatelor obținute să conducă la o conduită terapeutică desăvârșită pentru pacienții cu spondilartrită.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Van Tubergen A, Weber U. Diagnosis and classification in spondyloarthritis: identifying a chameleon. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(5):253-261. doi:10.1038/nrrheum.2012.33.
2. Akgul O, Ozgocmen S. Classification criteria for spondyloarthropathies. *World J Orthop*. 2011;2(12):107-115. doi:10.5312/wjo.v2.i12.07.
3. Colbert RA, DeLay ML, Klenk EI, Layh-Schmitt G. From HLA-B27 to spondyloarthritis: a journey through the ER. *Immunol Rev*. 2010;233(1):181-202. doi:10.1111/j.0105-2896.2009.00865.x.
4. Stolwijk C, Boonen A, van Tubergen A, Reveille JD. Epidemiology of spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38(3):441-476. doi:10.1016/j.rdc.2012.09.003.
5. Reveille JD, Weisman MH. The epidemiology of back pain, axial spondyloarthritis and HLA-B27 in the United States. *Am J Med Sci*. 2013;345(6):431-436. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23841117>. Accessed July 26, 2016.
6. Reveille JD. Epidemiology of spondyloarthritis in North America. *Am J Med Sci*. 2011;341(4):284-286. doi:10.1097/MAJ.0b013e31820f8c99.
7. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann K-GA, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(10):1520-1527. doi:10.1136/ard.2009.110767.
8. Arnbak B, Leboeuf-Yde C, Jensen TS. A systematic critical review on MRI in spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(2):R55. doi:10.1186/ar3768.
9. Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):770-776. doi:10.1136/ard.2009.108217.
10. Rheum A, Dougados D, Hermann K-G, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. 2009;68:1-44. doi:10.1136/ard.2008.104018.
11. Societatea Romana de Reumatologie. *Ghiduri de Tratamente Biologice in Reumatologie*; 2015. <https://view.publitas.com/amph/ghiduri-de-tratamente-biologice-in-reumatologie/page/2-3>.
12. Maksymowych WP. Progress in spondylarthritis. Spondyloarthritis: lessons from imaging. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(3):222. doi:10.1186/ar2665.
13. Baraliakos X, Braun J. Non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis: what are the similarities and differences?: Table 1. *RMD Open*. 2015;1(Suppl 1):e000053. doi:10.1136/rmdopen-2015-000053.
14. Poddubnyy D, Brandt H, Vahldiek J, et al. The frequency of non-radiographic axial spondyloarthritis in relation to symptom duration in patients referred because of chronic back pain: results from the Berlin early spondyloarthritis clinic. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(12):1998-2001. doi:10.1136/annrheumdis-2012-201945.

15. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(8):1369-1374. doi:10.1136/ard.2010.145995.
16. Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, et al. Do patients with non-radiographic axial spondylarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(9):1415-1422. doi:10.1002/acr.21688.
17. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum.* 2009;60(3):717-727. doi:10.1002/art.24483.
18. Van Der Horst-Bruinsma IE. Treatment of non-radiographic axial spondyloarthritis: it is only the beginning. *Ann Rheum Dis.* 2016.
19. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al. 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(6):815-822. doi:10.1136/annrheumdis-2012-201766.
20. Song I-H, Weiß A, Hermann K-GA, et al. Similar response rates in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis after 1 year of treatment with etanercept: results from the ESTHER trial. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):823-825. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202389.
21. Van der Heijde D, Salonen D, Weissman BN, 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(4):R127. doi:10.1186/ar2794.
22. 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(5):1324-1331. doi:10.1002/art.23471.
23. Reveille JD. An update on the contribution of the MHC to AS susceptibility. *Clin Rheumatol.* 2014;33(6):749-757. doi:10.1007/s10067-014-2662-7.
24. Colbert RA, Tran TM, Layh-Schmitt G. HLA-B27 misfolding and ankylosing spondylitis. *Mol Immunol.* 2014;57(1):44-51. doi:10.1016/j.molimm.2013.07.013.
25. Zambrano-Zaragoza JF, Agraz-Cibrian JM, González-Reyes C, Durán-Avelar M de J, Vibanco-Pérez N. Ankylosing spondylitis: from cells to genes. *Int J Inflam.* 2013;2013:501653. doi:10.1155/2013/501653.
26. Frauendorf E, von Goessel H, May E, Märker-Hermann E. HLA-B27-restricted T cells from patients with ankylosing spondylitis recognize peptides from B*2705 that are similar to bacteria-derived peptides. *Clin Exp Immunol.* 2003;134(2):351-359. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14616798>. Accessed July 26, 2016.
27. Evans DM, Spencer CCA, Pointon JJ, et al. Interaction between ERAP1 and HLA-B27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA-B27 in disease susceptibility. *Nat Genet.* 2011;43(8):761-767. doi:10.1038/ng.873.

