

Rekomendacje w postępowaniu diagnostycznym i terapeutycznym u chorych na zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa.

Opracowane przez Zespół Konsultanta Krajowego z dziedziny Reumatologii

The Expert Panel of the National Consultant for Rheumatology recommendations for the management of ankylosing spondylitis

Piotr Wiland¹, Anna Filipowicz-Sosnowska², Piotr Głuszko³, Eugeniusz J. Kucharz⁴,
Włodzimierz Maśliński⁵, Włodzimierz Samborski⁶, Jacek Szechiński⁷, Witold Tłustołowicz⁸,
Marek Brzosko⁹

¹Zakład Balneologii Akademii Medycznej we Wrocławiu i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Akademickiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu, kierownik Zakładu dr hab. med. Piotr Wiland, prof. nadzw. AM

²Klinika Reumatologii Instytutu Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Anna Filipowicz-Sosnowska

³Zakład Reumatologii i Balneologii, *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, kierownik Zakładu dr hab. med. Piotr Głuszko

⁴Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Eugeniusz J. Kucharz

⁵Zakład Patofizjologii i Immunologii Instytutu Reumatologii w Warszawie, kierownik Zakładu prof. dr hab. biol. Włodzimierz Maśliński

⁶Katedra i Klinika Fizjoterapii, Reumatologii i Rehabilitacji Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik Kliniki dr hab. med. Włodzimierz Samborski, prof. nadzw. UM

⁷Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej we Wrocławiu, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Jacek Szechiński

⁸Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Witold Tłustołowicz

⁹Klinika Reumatologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie, kierownik Kliniki dr hab. med. Marek Brzosko, prof. nadzw. PAM

Słowa kluczowe: zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa, wczesna diagnostyka, kryteria klasyfikacyjne, inhibitory TNF- α .

Key words: ankylosing spondylitis, early diagnosis, classification criteria, anti-TNF- α agents.

Streszczenie

Rozpoznanie zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) ustala się średnio po 5–7 latach od wystąpienia pierwszych objawów. Proponowany algorytm diagnostyczny u chorych z podejrzeniem wczesnego ZZSK może pomóc lekarzom w ustaleniu właściwego rozpoznania, zanim pojawią się ewidentne zmiany radiologiczne.

Summary

Diagnosis of ankylosing spondylitis (AS) is still delayed by 5–7 years. The proposed diagnostic algorithm in patients with suspected early AS may help physicians confidently diagnose patients before definite radiographic changes are detectable. Magnetic resonance imaging is a useful imaging modality for detecting early changes of AS.

Adres do korespondencji:

dr hab. med., prof. nadzw. AM Piotr Wiland, Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Akademicki Szpital Kliniczny we Wrocławiu, ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław, tel. +48 71 734 33 05, faks +48 71 734 33 09, e-mail: pwiland@provider.pl

Praca wpłynęła: 12.05.2008 r.

Rezonans magnetyczny jest bardzo użytecznym badaniem w diagnostyce wczesnej postaci ZZSK. Jest bardzo ważne, aby ustalić rozpoznanie ZZSK jak najwcześniej i w aktywnej postaci choroby rozpocząć intensywne leczenie, w tym również inhibitorami TNF- α , zanim wystąpią nieodwracalne zmiany strukturalne.

Definicja

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) jest przewlekłą, postępującą układową chorobą o nieznanym etiologii, o charakterze zapalno-kostniejącym. Obejmuje ona stawy krzyżowo-biodrowe i stawy kręgosłupa, w tym stawy żebrowo-kręgowe i stawy żebrowo-poprzeczne, oraz stawy obwodowe i przyczepy ścięgnowe. Wywołuje ból, sztywność, obrzęk zajętych stawów obwodowych, prowadząc do ograniczenia ruchomości i częściowego lub całkowitego zeszywnienia zajętych stawów, głównie kręgosłupa. U niektórych pacjentów choroba może mieć ciężki przebieg, co wynika z zajęcia stawów biodrowych, zwiększonej częstości złamań, szczególnie kręgosłupa, i występowania zmian pozaszkieletowych [1].

Epidemiologia

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa jest drugą pod względem częstości, po reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS), chorobą zapalną stawów. Częstość występowania choroby w populacji polskiej nie została dokładnie określona; w szacunkowych danych epidemiologicznych, opartych na badaniach prowadzonych w Wielkiej Brytanii, na Węgrzech i w Finlandii, odsetek chorych na ZZSK waha się od 0,05 do 0,23% [2]. Dane te są oparte na rejestrach szpitalnych. Zakrojone na dużą skalę badania populacyjne mogą dowieść częstszego występowania tej choroby. Z kolei roczne występowanie tej choroby – oparte również na statystykach szpitalnych – jest oceniane na ok. 6,6–6,9 przypadku na 100 000 mieszkańców [3, 4], natomiast w badaniach populacyjnych prowadzonych w Wielkiej Brytanii częstość występowania ZZSK wynosiła 150 na 100 000 mieszkańców [5]. Choroba jest częściej rozpoznawana u mężczyzn i ma u nich cięższy przebieg. U krewnych pierwszego stopnia stwierdza się ją 10–20-krotnie częściej niż w populacji ogólnej, co wiąże się z obecnością antygeny HLA-B27. U 90% pacjentów pierwsze objawy pojawiają się pomiędzy 15. a 40. rokiem życia.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa należy uznać za chorobę nie w pełni docenianą przez lekarzy pierwszego kontaktu i niedoszacowaną pod względem rzeczywistej chorobowości. Zmiany w obrazie radiologicznym stawów krzyżowo-biodrowych pojawiają się relatywnie późno.

It is critical to make an early diagnosis of AS and in active cases start intensive therapy including anti-TNF- α agents before irreversible damage takes place.

Chorobę rozpoznaje się zazwyczaj po 5–7 latach od wystąpienia pierwszych objawów (średnio u osób w wieku 28 lat), co jest spowodowane zbyt późnym kierowaniem przez lekarzy pierwszego kontaktu młodych osób z dolegliwościami o typie zapalnego bólu krzyża do specjalisty reumatologa [6]. Rozpoznanie ZZSK rzadko jest ustalane jeszcze przed wystąpieniem nieodwracalnych zmian kostno-stawowych. Tymczasem wczesne rozpoznanie i wdrożenie postępowania terapeutycznego pozwala zmniejszyć ryzyko trwałego kalectwa. Szacuje się, że koszty społeczne związane z odległymi następstwami długotrwałego ZZSK – biorąc pod uwagę, iż ZZSK rozpoczyna się w młodym wieku – są przynajmniej takie same, jak w przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów [7, 8].

Objawy kliniczne

Choroba przebiega z zajęciem stawów krzyżowo-biodrowych, kręgosłupa, biodrowych, innych stawów obwodowych oraz z zapaleniem przyczepów ścięgniowych. Postać młodzieńcza, w której pierwsze objawy występują przed 16. rokiem życia, różni się od postaci dorosłej częstszym zajęciem stawów biodrowych i związanym z tym wcześniejszym wskazaniem do endoprotezoplastyki.

Objawy pozaszkieletowe występują u 1/3–1/2 chorych. Należą do nich:

- nawracające, ostre zapalenie tęczówki występujące u 25–40% chorych [9]; jeśli nie jest odpowiednio leczone we właściwym czasie może częściej powodować powikłania (np. wtórną jaskrę, zaćmę czy zaburzenia ostrości widzenia) w porównaniu z idiopatycznymi zapaleniami tęczówki u osób z nieobecny antygenem HLA-B27 [10];
- objawy sercowo-naczyniowe, takie jak: zaburzenia przewodnictwa i rytmu, których częstość zwiększa się od 3 do 9% wraz z czasem trwania choroby [11, 12]; w przebiegu ZZSK obserwuje się też zapalenie części wstępującej aorty (*aortitis*) z następczym wytworzeniem niedomykalności zastawek aorty oraz inne zmiany zastawkowe [12];
- zmiany w płucach, które we względnie łagodnej postaci przejawiają się zaburzeniami restrykcyjnymi w wentylacji, spowodowanymi ograniczeniem ruchomości klatki piersiowej; u niektórych chorych obserwuje się w szczytach płuc torbielowate zmiany włókniste, które stają się symptomatyczne wtedy, gdy dojdzie

- do ich bakteryjnego lub grzybiczego nadkażenia [13]; palenie papierosów jest związane z gorszą długoterminową prognozą choroby w aspekcie klinicznym, czynnościowym oraz radiologicznym [14];
- zmiany w nerkach, wywołane głównie wtórną skrobiawicą (3–13,7% wszystkich chorych na ZZSK), która może prowadzić do niekorzystnej prognozie niewydolności nerek; wśród innych zaburzeń nerek spotkać można nefropatię IgA, kłębuszkowe zapalenie nerek oraz nefropatię wywołaną podawaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych [15, 16];
 - osteoporoza, obserwowana u ok. 1/3 chorych, która często ma związek z dużą aktywnością choroby i może się pojawić nawet w ciągu pierwszych kilku lat trwania ZZSK; większym problemem w tej chorobie są złamania kręgow niż biodra, choć z uwagi na specyfikę choroby nie są łatwe do zidentyfikowania [17, 18];
 - powikłania neurologiczne, w tym ucisk na rdzeń kręgowy, wywołane niestabilnością w odcinku szyjnym kręgosłupa lub złamaniem kręgow szyjnych [19, 20].

Kryteria diagnostyczne zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

W rozpoznaniu ZZSK stosuje się zmodyfikowane kryteria nowojorskie z 1984 r. [21].

Kryterium radiologiczne:

- zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych co najmniej II stopnia obustronne lub III–IV stopnia jednostronne.

Kryteria kliniczne:

- ból krzyża i sztywność tej okolicy trwające dłużej niż 3 mies., które zmniejszają się pod wpływem ćwiczeń, a nie po odpoczynku,
- ograniczenie ruchomości odcinka lędźwiowego kręgosłupa, zarówno w płaszczyźnie strzałkowej, jak i czołowej,
- ograniczenie ruchomości klatki piersiowej (w odniesieniu do wartości należnych dla płci i wieku).

Rozpoznanie wymaga spełnienia kryterium radiologicznego oraz przynajmniej dwóch z trzech kryteriów klinicznych.

Wczesna diagnostyka zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

Przewlekły ból krzyża, który trwa co najmniej 3 mies., oraz początek choroby przed 45. rokiem życia powinny stanowić dla lekarza wskazanie do rozważenia dalszej diagnostyki w kierunku ZZSK.

W tej sytuacji wskazane jest:

1. Dokonanie oceny, czy u chorego można podejrzewać zapalny ból krzyża, który występuje wtedy, gdy:

- ból trwa >3 mies.,
 - współistnieje sztywność poranna okolicy krzyżowo-lędźwiowej trwająca >30 min,
 - ból występuje w nocy lub wcześniej rano,
 - ból zmniejsza się po ćwiczeniach.
2. Jeśli ból ma charakter zapalny, to należy skierować chorego na badanie krwi HLA-B27 i badanie radiologiczne stawów krzyżowo-biodrowych.
 3. Jeśli wynik badania radiologicznego stawów krzyżowo-biodrowych jest prawidłowy lub wątpliwy, a u chorego występuje HLA-B27, wtedy pomocne jest określenie u chorego liczby punktów wynikających z klasyfikacji Amora (załącznik nr 1) [22]. Jeśli suma tych punktów jest większa niż 4, zaleca się przeprowadzenie dalszej diagnostyki wymienionej w punkcie 4.
 4. Wykonanie badania stawów krzyżowo-biodrowych metodą rezonansu magnetycznego (badanie tomografii komputerowej może mieć znaczenie, jeśli zachodzą przeciwwskazania do badania rezonansu magnetycznego).
 5. Jeśli wyniki badania nie są rozstrzygające i w opinii reumatologa chory nie spełnia kryteriów pewnego rozpoznania ZZSK, w tym nie ma radiologicznych typowych objawów zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych, a wynik badania metodą rezonansu magnetycznego jest wątpliwy, zalecana jest obserwacja w kierunku **przedradiologicznej zapalnej spondyloartropatii (pre-radiographic axial spondyloarthritis)** [23, 24]. W takich przypadkach wskazane jest kontrolne badanie przeprowadzone po 6–12 mies.

Rokowanie

W rokowaniu co do ciężkości choroby istotna może być ocena przebiegu ZZSK w ciągu pierwszych 2 lat od rozpoznania [25, 26]. Pod uwagę należy brać występowanie takich czynników, jak:

- zapalenie stawów biodrowych,
- słaba skuteczność niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ),
- stale utrzymujące się parametry laboratoryjne zapalenia, OB i/lub CRP,
- ograniczenie ruchomości odcinka lędźwiowego kręgosłupa,
- zajęcie kilku stawów obwodowych,
- początek choroby przed 16. rokiem życia,
- ciężki przebieg ZZSK u osoby spokrewnionej [27].

Istotną rolę w prognozowaniu choroby odgrywa również pojawienie się niektórych zmian narządowych, w tym przede wszystkim zmian nerkowych (wtórnej amyloidozy), zaburzeń przewodnictwa w sercu, zmian płucnych oraz powikłań neurologicznych.

Leczenie niefarmakologiczne

Leczenie niefarmakologiczne obejmuje:

- edukację chorego,
- regularne, codzienne ćwiczenia fizyczne w domu,
- okresowe ćwiczenia w grupie pod kontrolą fizjoterapeuty,
- w niektórych przypadkach wskazane jest stosowanie zabiegów fizjoterapeutycznych [28].

Chorego trzeba uprzedzić o niekorzystnym wpływie palenia tytoniu na przebieg choroby.

Leczenie farmakologiczne standardowe

1. Lekami pierwszego rzutu w terapii ZZSK są **niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)** [29]. U chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań ze strony przewodu pokarmowego należy podawać nieselektywne NLPZ wraz z lekami blokującymi pompę protonową lub zastosować selektywny inhibitor COX-2. U niektórych chorych w celu zmniejszenia bólu, gdy NLPZ są nieskuteczne, przeciwwskazane lub źle tolerowane, do rozważenia pozostaje zastosowanie leków analgetycznych, takich jak paracetamol czy tramadolol.
2. **Glikokortykosteroidy (GKS)** powinny być stosowane miejscowo w ostrym zapaleniu tęczówki lub dostawowo w przypadku znacznego zapalenia w jednym lub dwóch stawach obwodowych, a także w okolicy bolesnych przyczepów więzadeł (entezopatii). Nie ma dowodów na skuteczność GKS w postaci doustnej lub pozajelitowej w zahamowaniu postępu zmian w kręgosłupie, a ich przewlekłe stosowanie może przyspieszyć rozwój zmian osteoporotycznych w kręgosłupie.
3. **Leki modyfikujące przebieg choroby** działają w bardzo ograniczonym zakresie. Dotychczas wykazano jedynie skuteczność sulfasalazyny u chorych na ZZSK z zajęciem stawów obwodowych [30]. Nie ma udowodnionej skuteczności podawania metotreksatu (MTX), choć dotychczasowe próby kliniczne dotyczyły jego podawania w małych dawkach i obejmowały nieliczne grupy chorych [31].

Leczenie zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa blokerami TNF- α (leczenie biologiczne)

1. Do leczenia biologicznego kwalifikują się chorzy [32]:
 - z ustalonym rozpoznaniem ZZSK wg zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich,
 - u których leczenie objawów chorobowych wynikających z zajęcia kręgosłupa lub stawów obwodowych, lub przyczepów ścięgniastych nie przyniosło rezultatów,
 - z utrzymującą się dużą aktywnością choroby i ryzykiem rozwoju jej ciężkiej postaci.

Przed zakwalifikowaniem pacjenta do leczenia biologicznego należy:

- Wykazać nieskuteczność leczenia objawów zajęcia kręgosłupa lub stawów obwodowych, lub przyczepów ścięgniastych.
 - Leczenie objawowe polega na podawaniu przez przynajmniej 3 mies. co najmniej dwóch (nie podawanych w tym samym czasie) NLPZ w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce.
 - W przypadku objawów ze strony kręgosłupa nie jest wymagane stosowanie leków modyfikujących przed decyzją o rozpoczęciu podawania blokerów TNF- α .
 - Gdy pojawia się zapalenie stawów obwodowych, należy wykazać nieskuteczność leczniczą co najmniej dwóch dostawowych iniekcji glikokortykosteroidów (przy zajęciu kilku stawów obwodowych).
 - Jeżeli zajęte są stawy obwodowe, przy braku przeciwwskazań i dobrej tolerancji leku, należy najpierw zastosować sulfasalazynę w dawce do 3 g/dobę przez 4 mies.
 - We współistnieniu zmian w przyczepach ścięgniastych należy wykazać nieskuteczność przynajmniej 2 miejscowych iniekcji glikokortykosteroidów (o ile nie ma przeciwwskazań do takiego leczenia), z uwzględnieniem możliwości powikłania w postaci zerwania przyczepu ścięgna Achillesa.
- Wykazać, iż utrzymuje się aktywne zapalenie w zakresie kręgosłupa. Powinny być wtedy spełnione przynajmniej dwa z trzech kryteriów:
 - wartość BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) ≥ 4 ,
 - ból kręgosłupa na wizualnej skali 10 cm większy niż 4,
 - stężenie CRP we krwi >10 mg/l.

Powyższe warunki powinny wystąpić w ciągu 12 tyg. przy dwóch okresach przy stabilnym leczeniu.

- Wykazać w badaniu lekarskim utrzymujące się ograniczenie ruchomości kręgosłupa w co najmniej dwóch kolejnych badaniach w odstępie miesięcznym, w przynajmniej jednym z poniższych testów:
 - nieprawidłowym teście Schobera,
 - rozszerzalności klatki piersiowej,
 - odległości potylica-ściana.
- Przed rozpoczęciem leczenia należy u chorego określić stan funkcjonalny (wskaźnik BASFI; *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) oraz dokonać wyliczenia wskaźnika BASMI (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*) na podstawie pięciu klinicznych pomiarów: rotacji odcinka szyjnego, pomiaru odstępu *tragus*-ściana, zgięcia boczego lędźwiowego, zmodyfikowanego

testu Schobera oraz odległości międzykostkowej [33] (http://www.nass.co.uk/07_tbi.htm).

2. Leczenie inhibitorami TNF- α jest szczególnie wskazane, gdy:

- choroba zaczęła się przed 16. rokiem życia,
- występują powikłania narządowe, w tym wtórna amyloidozą potwierdzoną badaniem biopsyjnym tkanki tłuszczowej,
- występuje zajęcie narządu wzroku z częstymi zaostreżeniami,
- stwierdza się zapalenie stawu biodrowego.

3. Spośród leków biologicznych w Polsce do leczenia ZZSK zostały zarejestrowane trzy produkty:

- infliksymab – dożylnie w dawce 5 mg/kg m.c. w tygodniach 0, 2., 6., a następnie co 6 tyg.; podawanie w odstępie co 6 tyg. ma korzystniejsze działanie niż wtedy, gdy lek jest stosowany w okresie ponownego narastania dolegliwości [34]; leczenie mniejszymi dawkami, 3 mg/kg m.c. oraz z zachowaniem dłuższych przerw między podawaniem leku, wg niektórych obserwacji może być również skuteczne u części chorych [35, 36],
- etanercept w dawce 25 mg podskórnie 2 razy w tygodniu lub raz w tygodniu 50 mg podskórnie [37],

- adalimumab w dawce 40 mg co 2 tyg. w iniekcji podskórnej [38].

Przegląd danych klinicznych z badań z randomizacją nad wymienionymi trzema inhibitorami TNF- α , wskazuje, iż stosowanie tych leków w czasie 12–24 tyg. wydaje się skuteczne klinicznie w ocenie takich parametrów, jak ASAS (*Assessment In Ankylosing Spondylitis*), BASDAI oraz BASFI w porównaniu z konwencjonalnym leczeniem. W pośrednich porównaniach tych trzech leków nie wykazano istotnej różnicy w skuteczności tych preparatów. Biorąc pod uwagę wskaźnik koszt-skuteczność, podawanie infliksymabu u chorych na ZZSK w zalecanych dawkach 5 mg/kg m.c. wydaje się najmniej korzystne w badanym czasie do 24 tyg. [39].

4. Monitorowanie skuteczności leczenia:

- do oceny skuteczności leczenia służą wskaźniki BASDAI, BASFI, BASMI, ocena bólu kręgosłupa na 10-centymetrowej skali wizualnej, wskaźniki ostrej fazy; celem jest zmniejszenie wartości BASDAI <4;
- w codziennej praktyce do uproszczonej oceny można stosować: wskaźnik BASDAI, ocenę bólu kręgosłupa na 10-centymetrowej skali wizualnej, prędkość opadania krwinek (OB) i/lub stężenie CRP;

Załącznik 1

Kryteria diagnostyczne seronegatywnych spondyloartropatii (kryteria proponowane przez Amora i wsp. z 1990 r.) [22]		
Lp.	Objawy kliniczne obecne lub przebyte	Punkty
1.	Ból okolicy lędźwiowej i grzbietowej występujący w nocy i/lub sztywność poranna tych okolic	1
2.	Asymetryczne zapalenie stawów	2
3.	Ból pośladków (jeśli jest naprzemienny)	1 (2)
4.	<i>Dactylitis</i> (zapalenie palców)	2
5.	Ból pięty lub inna dobrze zdefiniowana entezopatia	2
6.	Ostre zapalenie przedniej naczyniówki	2
7.	Ostre zapalenie cewki moczowej lub szyjki macicy na miesiąc przed zapaleniem stawów	1
8.	Ostra biegunka na miesiąc przed zapaleniem stawów	1
9.	Łuszczyca lub <i>balanitis</i> , lub zapalna choroba jelit	2
10.	Zmiany radiologiczne; zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych 2. stopnia, jeśli jest obustronne, 3. stopnia, jeśli jest jednostronne	2
11.	Podłoże genetyczne; obecność antygenu HLA-B27 i/lub występowanie w rodzinie ZZSK, reaktywnych zapaleń stawów, zapalenia błony naczyniowej, łuszczycy lub zapalnej choroby jelit	2
12.	Odpowiedź na leczenie, poprawa po 48 godz. przyjmowania NLPZ lub gwałtowny nawrót bólu po odstawieniu	2
Minimum do ustalenia rozpoznania =6 punktów Czułość oceniana jest na 90%, specyficzność na 86,6%		

- aktywność procesu chorobowego u pacjenta poddanego leczeniu biologicznemu powinna być monitorowana w odstępach miesięcznych w celu oceny odpowiedzi na leczenie do 12–18 tyg., a następnie – przy dobrej odpowiedzi terapeutycznej – co 3–4 mies.

5. Monitorowanie działań niepożądanych

Ocena kliniczna powinna być dokonywana w czasie każdej wizyty, badania laboratoryjne należy wykonywać zgodnie z powszechnie przyjętymi standardami i charakterystyką produktów leczniczych.

Piśmiennictwo

- Braun J, Pincus T. Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20 (Suppl 28): S16-S22.
- Gran JT, Husby G. Epidemiology of ankylosing spondylitis. In: *Rheumatology*. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME (eds). 3rd ed. Mosby, London 2003; 102: 1153-1159.
- Carter ET, McKenna CH, Brian DD, Kurland LT. Epidemiology of ankylosing spondylitis in Rochester, Minnesota 1935-1973. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 365-370.
- Gran JT, Husby G, Hordvik M. Prevalence of ankylosing spondylitis in males and females in a young middle-aged population in Tromsø, Northern Norway. *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 359-367.
- The spondyloarthritides. Calin A, Taugrog JD (eds). Oxford University Press, Oxford 1998.
- Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, et al. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2003; 23: 61-66.
- Zink A, Braun J, Listing J, Wollenhaupt J. Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. Results from the German rheumatological database. German Collaborative Arthritis Centers. *J Rheumatol* 2000; 27: 613-622.
- Bonnen A. Socioeconomic consequences of ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20 (Suppl 28): S23-S26.
- Wakefield D, Montanaro A, McCluskey P. Acute anterior uveitis and HLA-B27 uveitis. *Surv Ophthalmol* 1991; 36: 223-232.
- Power WJ, Rodriguez A, Pedroza-Seres M, Foster CS. Outcomes in anterior uveitis associated with the HLA-B27 haplotype. *Ophthalmology* 1998; 105: 1646-1651.
- Kazmierczak J, Peregud-Pogorzelska M, Biernawska J, et al. Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in patients with ankylosing spondylitis. *Angiology* 2007; 58: 751-756.
- Lautermann D, Braun J. Ankylosing spondylitis – cardiac manifestations. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20 (Suppl 28): S11-S15.
- Rosenow E, Strimlan CV, Muhm JR, Fergusson RH. Pleuropulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Mayo Clin Proc* 1977; 52: 641-649.
- Averns HL, Oxtoby J, Taylor HG, et al. Smoking and outcome in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1996; 25: 138-142.
- Strobel ES, Fritschka E. Renal diseases in ankylosing spondylitis: review of the literature illustrated by case reports. *Clin Rheumatol* 1998; 17: 524-530.
- Gratacos J, Orellana C, Sanmarti R, et al. Secondary amyloidosis in ankylosing spondylitis. A systematic survey of 137 patients using abdominal fat aspiration. *J Rheumatol* 1997; 24: 912-915.
- Gratacos J, Collado A, Pons F, et al. Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis: a follow up study. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2319-2324.
- Przepiera-Będzak H, Cyryłowski L, Brzosko M i wsp. Częstość występowania złamań trzonów kręgow u chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. *Pol Przegl Radiol* 2000; 65: 109-113.
- Karasick D, Schweitzer ME, Abidi NA, Cotler JM. Fractures of the vertebrae with spinal cord injuries in patients with ankylosing spondylitis: imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 165: 1205-1208.
- Ramos-Remus C, Gomez-Vargas A, Hernandez-Chavez A, et al. Two year follow-up anterior and vertical atlantoaxial subluxation in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1997; 24: 507-510.
- van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modifications of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 361-368.
- Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Criteria of the classification of spondyloarthropathies. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1990; 57: 85-89.
- Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1000-1008.
- Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, et al. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 535-543.
- Amor B, Santos RS, Nahal R, et al. Predictive factors for the long-term outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 1994; 21: 1883-1887.
- Claudepierre P, Gueguen A, Ladjouze A, et al. Predictive factors of severity of spondyloarthropathy in North Africa. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 1139-1145.
- Hamersma J, Cardon LR, Bradbury L, et al. Is disease severity in ankylosing spondylitis genetically determined? *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1396-1400.
- van der Linden, van Tubergen A, Hidding A. Physiotherapy in ankylosing spondylitis; what is the evidence? *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20 (Suppl. 28): S60-S64.
- Wanders A, Heijde D, Landewe R, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1756-1765.
- Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M, Ward RH. Comparison of Sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondyloarthropathies. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2325-2329.
- Gonzalez-Lopez L, Garcia-Gonzalez A, Vazquez-Del-Mercado M. Efficacy of methotrexate in ankylosing spondylitis: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 2004; 31: 1568-1574.
- Szechiński J, Wiland P, Kucharz EJ i wsp. Rekomendacje stosowania blokerów TNF- α u chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. *Reumatologia* 2004; 42: 393-402.
- Wiland P. Ocena chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. W: *Monitorowanie stanu pacjenta w chorobach*

- reumatycznych. Wiland P (red.). Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2008.
34. Breban M, Ravaud P, Claudepierre P, et al. Maintenance of infliximab treatment in ankylosing spondylitis: results of a one-year randomized controlled trial comparing systematic versus on-demand treatment. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 88-97.
 35. Keeling S, Oswald A, Mallon C, et al. Prospective observational analysis of the efficacy and safety of low-dose (3 mg/kg) infliximab in ankylosing spondylitis: 4-year follow-up. *J Rheumatol* 2006; 33: 558-561.
 36. Jois RN, Leeder J, Gibb A et al. Low dose infliximab treatment for ankylosing spondylitis – clinically- and cost-effective. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 1566-1569.
 37. Davis JC Jr, van der Heijde DM, Braun J, et al. Efficacy and safety of up to 192 weeks of etanercept therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 346-352.
 38. Lambert RG, Salonen D, Rahman P, et al. Adalimumab significantly reduces both spinal and sacroiliac joint inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 4005-4014.
 39. McLeod C, Bagust A, Boland A, et al. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007; 11: 1-158.