



Societatea Română de Reumatologie

SOCIETATEA ROMÂNĂ DE REUMATOLOGIE

GHIDURI DE TRATAMENTE BIOLOGICE ÎN REUMATOLOGIE

- Ghid terapeutic în artropatia psoriazică
- Ghid terapeutic în poliartrita reumatoidă
- Ghid terapeutic în spondilita anchilozantă și spondilartrite

Supliment al Revistei Române de Reumatologie

ISSN 1843-0791
ISSN online 2069-6086
ISSN-L 1843-0791



9 771843 079003



EDITURA MEDICALĂ AMALTEA

GHID TERAPEUTIC ÎN SPONDILITA ANCHILOZANTĂ ȘI SPONDILARTRITE

Redactor: Prof. Dr. Ruxandra Ionescu

Grup de lucru: Prof. Dr. Simona Rednic, Prof. Dr. Paulina Ciurea,
Prof. Dr. Maria Șuța, Prof. Dr. Rodica Chirieac, Prof. Dr. Anca Roșu,
Prof. Dr. Dana Fodor, Prof. Dr. Dan Nemeș, Prof. Dr. Mircea Diculescu,
Prof. Dr. Adrian Streinu Cerceș, Prof. Dr. Victoria Aramă,
Conf. Dr. Dragoș Bumbăcea, Conf. Dr. Denisa Predețeanu,
Conf. Dr. Andra Bălănescu, Conf. Dr. Cătălin Codreanu,
Conf. Dr. Mihai Bojincă, Conf. Dr. Claudia Mihailov, Conf. Dr. Liana Chicea,
Conf. Dr. Elena Rezuș, Conf. Dr. Codrina Ancuța, Dr. Magda Pârvu,
Dr. Răzvan Ionescu, Dr. Daniela Opriș, Dr. Lucian Ciobăcă,
Dr. Corina Mogoșanu, Dr. Horațiu Popoviciu, Dr. Laura Groșeanu,
Dr. Ileana Filipescu, Dr. Monica Copotoiu, Dr. Gabriela Ieremia,
Dr. Codruța Zăbălan

Secretar: Dr. Sânziana Daia

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

Spondilita anchilozantă (SA) și spondilartritele (SpA) sunt boli inflamatorii cronice, care interesează predominant coloana vertebrală, dar și articulațiile periferice, caracteristica majoră fiind afectarea precoce a articulațiilor sacroiliace (1). Impactul socio-economic al spondilartritelor este reprezentat de:

- prevalența (1%) și debutul la vârste tinere (18-30 de ani), în perioada cea mai productivă a vieții;
- evoluție rapid progresivă spre anchiloză și invaliditate ce determină pensionarea în primul an după diagnostic a 5% dintre pacienți, iar 80% dintre pacienții netratați devin invalizi după 10 ani; speranța de viață a pacienților este redusă cu 5-10 ani;
- costuri indirecte mari (aproximativ 75%) prin pensionare înaintea limitei de vârstă, invaliditate severă ce nu le permite auto-îngrijirea, pacienții având frecvent nevoie de însoțitor.

†

II. TRATAMENTUL SA ȘI SPA

II.1. Tratamentul trebuie ghidat în funcție de (1,2):

- manifestări clinice actuale ale bolii (axiale, periferice, extra-articulare);
- simptomatologia pacientului și factori de prognostic:

- activitatea bolii/inflamație;
- durere;
- nivel de funcționalitate/dizabilitate;
- afectarea articulațiilor coxofemorale, anchilozele la nivelul coloanei;
- factori individuali (sex, vârsta, comorbidități, medicație concomitentă);
- dorințele și expectativele pacientului.

II.2. Cele mai utilizate terapii sunt:

- **antiinflamatoarele non-steroidiene (AINS)** au fost primele și pentru mult timp singurele medicamente folosite în tratamentul pacienților cu SpA. Evaluarea eficacității AINS necesită administrarea unor doze maxime pe o perioadă de minimum de 6 săptămâni;
- **sulfasalazina**
 - *definiție:* sulfasalazina este un preparat cu efecte antiinflamatoare și imunomodulatoare;
 - *indicații:* sulfasalazina este cel mai folosit medicament de fond cu nivel de indicație în tratamentul afectărilor periferice din SA și SpA. Nu influențează evoluția formelor axiale sau entezite;
 - *formă farmaceutică:* comprimate filmate de 500 mg;
 - *doză uzuală și administrare:* minimum 2 g/zi, maximum 3 g/zi (în funcție de toleranță), oral; tratamentul este inițiat cu 500 mg/zi și crescut progresiv până la doza eficientă.
 - *contraindicații și precauții:*
 - alergii la sulfasalazină, la metaboliții ei și la oricare dintre excipienți;
 - porfirie;
 - insuficiență hepatică semnificativă;
 - insuficiență renală severă;
 - discrazii sangvine și deficiență de glucozo-6-fosfat dehidrogenază;
 - alergii severe sau astm bronșic;
 - sarcina și alăptarea.
 - **monitorizare:**
 - se recomandă ca înaintea inițierii terapiei să se evalueze hemoleucograma, funcția hepatică și renală, teste care ulterior vor fi repetate bilunar în primele 3 luni de tratament, ulterior la fiecare 1-3 luni;
 - managementul terapiei presupune și considerarea numeroaselor interacțiuni medicamentoase posibile și a supradozajului;
 - *reacții adverse frecvente (1-10%):* leucopenie, insomnie, tulburări neurologice (vertij, cefalee, disgeuzie, tinitus), conjunctivită, tuse, tulburări gastrointestinale (greață, dispepsie, durere abdominală, diaree, emeză, stomatită), prurit, artralgi, proteinurie, febră.
- **terapia biologică** a modificat prognosticul pacienților cu SA și SpA, determinând nu doar ameliorări semnificative ale activității bolii, ci și oprirea

evoluției bolii într-un stadiu avantajos, permițând reintegrarea socială a pacienților tineri condamnați la invaliditate, cu scăderea costurilor totale și în special a celor indirecte cauzate de handicap, și echilibrarea balanței cost-beneficiu (3,4).

II.3. Criterii de includere a pacienților cu SA și SpA axială în tratamentul cu blocați de TNF α (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab) (1,3,4):

a. diagnostic cert de SA conform criteriilor New York (1984; Tabelul 1) modificate sau diagnostic de SpA axială conform criteriilor ASAS (2009; Tabel 2). Pentru includerea în terapia biologică este obligatorie prezența leziunilor acute de sacroiliită pe imagistica prin rezonanță magnetică (IRM).

Tabelul 1. Criteriile New York modificate pentru diagnosticul SA
(după (5), cu permisiune)

<i>criterii clinice</i>
a. durere lombară joasă și redoare matinală de peste 3 luni care se ameliorează cu efort și nu dispare în repaus
b. limitarea mișcării coloanei lombare în plan sagital și frontal
c. limitarea expansiunii cutiei toracice comparativ cu valorile normale ajustate în funcție de vârstă și sex
<i>criteriu radiologic</i>
sacroiliită bilaterală grad 2-4 radiografic sau sacroiliită unilaterală grad 3-4 radiografic
<i>interpretare</i>
diagnosticul cert de SA presupune prezența criteriului radiologic asociat cel puțin unui criteriu clinic

Abrevieri: SA – spondilită anchilozantă

Tabelul 2. Criteriile ASAS de clasificare a SpA axială (după (6), cu permisiune)

un pacient cu durere lombară joasă cu durată > 3 luni și cu vârstă de debut < 45 ani va fi clasificat cu SpA axială dacă prezintă:	
HLA B27 prezent și cel puțin două caracteristici clinice de SpA	
<i>sau</i>	
sacroiliită pe imagistică și cel puțin o caracteristică clinică de SpA	
Sacroiliită pe imagistică: - prezența inflamației active (acute) pe IRM înalt sugestivă pentru sacroiliita asociată SpA - sacroiliita dovedită radiografic conform criteriilor New York modificate	Caracteristici clinice de SpA: - durere lombară inflamatoare - artrită periferică - entezită calcaneană - uveită - dactilită - psoriazis - boală inflamatoare intestinală - răspuns bun la AINS - antecedente familiale de SpA - HLA-B27 prezent - PCR crescută

Notă: PCR crescută este considerată o caracteristică de SpA cu condiția prezenței durerii lombare cronice.

Abrevieri: AINS – antiinflamatoare nonsteroidiene; ASAS – Assessment of SpondyloArthritis international Society; HLA – human leukocyte antigen; IRM – imagistică prin rezonanță magnetică; PCR – proteină C reactivă; SpA – spondilartrită.

b. boală activă și severă, definită după următoarele criterii:

- Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index (BASDAI) > 6 la 2 evaluări succesive separate de cel puțin 4 săptămâni și Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) \geq 2,5 (boală cu activitate înaltă sau foarte înaltă) (7-9);
- viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) > 28 mm/1h;
- proteina C reactivă (PCR) de 3 ori valoarea normală (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative).

BASDAI este format din 6 întrebări privind principalele 5 simptome din SA: oboseală, durerea coloanei cervicale, toracale sau lombare, durerea și/sau tumefacția articulațiilor periferice, durerea la atingere sau la presiune la nivelul entezelor, redoare matinală (severitate, durată). Aprecierea se face folosind scala analogă vizuală (VAS), o scală de 0-10 în care se notează cu 0 „absența durerii/oboselii“ și cu 10 „durere sau oboseală foarte severă“. Se face scorul total adunând valorile de la întrebările 1-4 cu media aritmetică a valorilor de la întrebările 5 și 6, iar rezultatul se împarte la 5 (vezi Anexa 1 – BASDAI).

ASDAS este format din 5 variabile: durerea lombară cuantificată de întrebarea 2 din BASDAI; durata redorii matinale cuantificată de întrebarea 6 din BASDAI; VAS (0-10) care cuantifică activitatea bolii de către pacient în ultima săptămână; durerile și tumefacțiile articulare resimțite de pacient cuantificate prin întrebarea 3 din BASDAI; VSH (în mm la o oră) sau PCR cantitativ (în mg/L). În funcție de valorile scorului ASDAS, activitatea bolii se împarte pe următoarele paliere (8,9):

- ASDAS \geq 3,5 (boală cu activitate foarte înaltă);
- $2,1 \leq$ ASDAS < 3,5 (boală cu activitate înaltă);
- $1,3 <$ ASDAS < 2,1 (boală cu activitate medie);
- ASDAS \leq 1,3 (boală inactivă).

c. eșecul terapiilor tradiționale, definit conform următoarelor criterii:

- cel puțin 2 AINS administrate continuu, cel puțin 6 săptămâni fiecare, la doze maxim recomandate sau tolerate pentru pacienții cu forme axiale. Pacienții cu afectare axială nu au nevoie de medicamente anti-reumatice modificatoare de boală (DMARD, de exemplu sulfasalazină) înainte de terapia biologică (1,3);
- sulfasalazină în formele periferice, cel puțin 4 luni de tratament la doze maxim tolerate (2-3 g/zi oral);
- răspuns ineficient la cel puțin o administrare de glucocorticoid injectabil local în artritele periferice și/sau entezitele active, dacă este indicată;
- prezența afectărilor articulațiilor coxofemorale și a manifestărilor extra-articulare reprezintă factori adiționali ce permit administrarea terapiei anti-

TNF la un scor mai mic de activitate a bolii, cu un BASDAI > 4 sau la un ASDAS > 2,1.

II.4. Screening-ul dinaintea inițierii terapiei biologice

II.4.1. Tuberculoza

Înainte de inițierea terapiei se va evalua riscul pacientului cu SpA de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologic mare al acestei populații. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays) – QuantiFERON TB Gold, sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON sau la TCT se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumo-ftiziolog, în cabinete specializate, de obicei cu hidrazidă timp de 9 luni; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumo-ftiziolog). Se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON), de obicei la 6-12 luni.

Sunt considerați cu risc crescut de tuberculoză pacienții care prezintă cel puțin una dintre următoarele caracteristici:

- test imunodiagnostic pozitiv: TCT ≥ 5 mm (diametru transversal al indurației) sau QFTG $\geq 0,35$ UI/mL (în condițiile unui test valid);
- leziuni pulmonare sechelare fibroase/calcare pe radiografia pulmonară cu un volum însumat estimat ≥ 1 cm³, fără istoric de tratament de tuberculoză;
- contact recent cu un pacient cu tuberculoză pulmonară cu bacili acido-alcoolo-rezistenți (BAAR pozitiv).

Pacienții cu risc crescut de tuberculoză necesită un tratament preventiv al infecției tuberculoase latente (ITBL) cu izoniazidă 5 mg/kg/zi (10 mg/kg/zi la copii), maximum 300 mg/zi, timp de 9 luni, prin Dispensarul teritorial de Pneumologie, cu supravegherea efectelor adverse (în principal hepatita toxică post-medicațională). Folosirea altui regim terapeutic este indicată de medicul pneumolog doar în situații speciale. Tratamentul ITBL necesită excluderea prealabilă a unei tuberculoze active.

Tratamentul biologic se recomandă a fi inițiat după minimum o lună de tratament al ITBL; în situații speciale (urgență) el poate fi început și mai devreme, cu acordul medicului pneumolog.

Întrucât această strategie preventivă nu elimină complet riscul de tuberculoză, se recomandă supravegherea atentă a pacienților sub tratament biologic pe toată durata lui prin:

- monitorizarea clinică și educația pacientului pentru a raporta orice simptome nou apărute; în caz de suspiciune de tuberculoză, indiferent de localizare, se va face rapid un demers diagnostic pentru confirmarea/infirmarea suspiciunii.
- repetarea testului imunodiagnostic (de preferință același cu cel inițial) anual, în cazul în care primul test a fost negativ și pacientul nu a avut altă indicație de tratament al ITBL. În caz de pozitivare a testului se va indica tratamentul ITBL după excluderea unei tuberculoze active (minimum evaluare clinică și radiografie pulmonară postero-anterioară).

În practică există și o serie de situații particulare:

- a. Pacientul care a urmat anterior, relativ recent, un tratament corect și complet al unei tuberculoze pulmonare active sau al unei infecții tuberculoase latente (confirmat în scris de medicul pneumolog curant) nu necesită o nouă cură de tratament al ITBL indiferent de rezultatele evaluării inițiale.
- b. Pacientul care a urmat un tratament complet și corect a unei ITBL, după evaluarea inițială cu un test imunodiagnostic pozitiv, nu necesită repetarea testului imunodiagnostic întrucât acesta poate rămâne pozitiv timp îndelungat în absența persistenței ITBL.
- c. Pacientul cu test imunodiagnostic IGRA nedeterminat va fi evaluat în mod individual de un medic pneumolog experimentat, punând în balanță riscul de tuberculoză *versus* riscul de efecte secundare ale tratamentului cu izoniazidă.

II.4.2. Hepatitele virale

Screening-ul hepatitelor virale

Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatitice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante deseori letale, este imperios necesar ca înaintea inițierii terapiei cu un agent biologic să se efectueze screening-ul infecțiilor cronice cu virusurile hepatitice B, C și D. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitați alături de transaminaze (alanin-aminotransferaza – ALT, și aspartat-aminotransferaza – AST) înainte de inițierea unei terapii biologice sunt:

- pentru virusul hepatitic B (VHB): AgHBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc totali; în cazul în care unul dintre acești 3 markeri serologici este pozitiv se impune efectuarea:
 - viremiei VHB (determinarea cantitativă a DNA-VHB în ser prin PCR);
 - markerilor serologici pentru virusul hepatic D (VHD): AgHVD, anticorpi anti-VHD IgG; în cazul în care unul dintre acești 2 markeri serologici

pentru VHD este pozitiv se recomandă efectuarea unei viremii VHD (determinarea cantitativă a RNA-VHD în ser prin PCR).

- pentru virusul hepatic C (VHC): anticorpi anti-VHC; în cazul în care rezultatul este pozitiv se recomandă efectuarea viremiei VHC (determinarea cantitativă a RNA-VHC în ser prin PCR).

Managementul infecției VHB și VHD la pacienții cu terapii biologice

Pe perioada tratamentului cu agenți biologici, reactivarea VHB se produce de obicei la pacienții cu AgHBs pozitiv, dar ea este posibilă și la pacienții cu AgHBs negativ, dar cu anticorpi anti-HBs și/sau anticorpi anti-HBc totali pozitivi, după cum urmează:(10,11)

- la pacienții cu hepatită cronică B (definiți ca AgHBs pozitiv, viremie VHB > 2.000 UI/mL și ALT crescut), se recomandă tratament antiviral curativ cu entecavir (0,5 mg/zi oral) sau tenofovir (300 mg/zi oral);
- la pacienții purtători inactivi ai VHB (definiți ca AgHBs pozitiv, viremie VHB < 2.000 UI/mL și ALT normal), care necesită tratament biologic, se recomandă profilaxia reactivării VHB cu entecavir (0,5 mg/zi oral) sau tenofovir (300 mg/zi oral) cu 2 săptămâni înaintea inițierii tratamentului biologic și timp de 6-12 luni după încheierea acestuia;
- la pacienții cu hepatită B vindecată (definiți ca AgHBs negativ, anticorpi anti-HBc pozitivi cu sau fără anticorpi anti-HBs), care necesită terapie biologică, se recomandă monitorizare hepatică (ALT lunar și viremie VHB la 3-6 luni). În cazul în care viremia VHB devine detectabilă, se recomandă profilaxia reactivării VHB folosind entecavir (0,5 mg/zi oral) sau tenofovir (300 mg/zi oral) cu 2 săptămâni înaintea inițierii tratamentului biologic și timp de 6-12 luni după încheierea acestuia.

Decizia de inițiere a terapiei antivirale curative sau a profilaxiei reactivării VHB impune avizul medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va întocmi dosarul pentru solicitarea gratuită a terapiei antivirale prin Casa de Asigurări de Sănătate, conform Protocolului terapeutic în Țigăre, pentru terapia hepatitelor cronice B.

În cazul în care pacientul cu infecție VHB are și markeri serologici pozitivi pentru VHD, se va efectua și viremie VHD. Dacă sunt pozitive atât viremia B, cât și viremia D, singura opțiune terapeutică este reprezentată de peginterferonul alfa-2a sau -2b, timp de 48 de săptămâni, tratament care la un pacient aflat sub o terapie biologică ar trebui foarte bine monitorizat în strânsă colaborare cu medicul infecționist și medicul gastroenterolog.

Managementul infecției VHC la pacienții cu terapii biologice

La pacienții cu hepatită cronică C se recomandă folosirea cu prudență a terapiilor biologice, cu o monitorizare hepatică atentă. Terapia biologică poate antrena o creștere dramatică a replicării virale a VHC ce se poate solda cu o hepatită fulminantă, care poate evolua deseori letal.

Orice pacient infectat cu VHC, care urmează să primească un tratament biologic trebuie îndrumat către un medic infecționist sau gastroenterolog pentru o evaluare completă (hepatică și virusologică). Evaluarea va cuprinde determinarea viremiei VHC și testele non-invazive pentru evaluarea fibrozei hepatice (Fibroscan sau Fibromax). Decizia de terapie antivirală la un pacient aflat sub tratament biologic trebuie luată în urma unui consult multidisciplinar. Terapia uzuală cu peginterferon alfa-2a sau -2b și ribavirină ar trebui evitată la acești pacienți, la care se preferă noile molecule antivirale de administrare orală din clasa DAA (direct acting antivirals), care au o rată susținută de răspuns virusologic de peste 90% și o foarte bună toleranță și siguranță (12). În 2015, în România sunt disponibile următoarele molecule: sofosbuvir, daclatasvir, simeprevir, obitasvir-paritaprevir-ritonavir cu dosabuvir, dar nu sunt încă incluse pe lista de medicamente compensate și prin urmare nici în protocolul terapeutic al hepatitei cronice VHC.

II.5. Scheme terapeutice cu blocați de TNF α

La pacienții la care sunt îndeplinite criteriile privind inițierea terapiei cu blocați TNF α medicul curant va alege, în funcție de particularitățile cazului și de caracteristicile produselor disponibile, preparatul anti-TNF pe care îl consideră adecvat, urmând apoi schema proprie de administrare pentru fiecare dintre acestea, astfel:

a. Adalimumab

- *definiție:* adalimumabul este un agent imunosupresor selectiv care se leagă specific de TNF, inhibând interacțiunea acestuia cu receptorii celulari, ceea ce duce la scăderea markerilor inflamației;
- *indicație:* SA și SpA axială, conform criteriilor New York modificate (1984) sau ASAS (2009) (13,14);
- *formă farmaceutice:* seringi sau stilouri pre-umplute de 0,8 mL;
- *doză uzuală și administrare:* 40 mg o dată la 2 săptămâni, injectare subcutanată;
- *contraindicații și precauții:*
 - alergie la adalimumab sau la oricare dintre excipienții soluției injectabile;
 - infecții grave active (tuberculoză, sepsis, infecții oportuniste etc.);
 - insuficiență cardiacă moderată sau severă (clasele III și IV NYHA);
 - sarcina și alăptarea;

- *monitorizare:*
 - pacienții care primesc adalimumab prezintă risc crescut de infecții (de exemplu, tuberculoză, reactivarea hepatitei B, sepsis etc.), motiv pentru care trebuie monitorizați înainte, în timpul (tratamentul cu adalimumab se oprește în cazul în care apare o infecție nouă) și 4 luni după oprirea terapiei cu adalimumab;
 - un risc crescut de neoplazie (în special limfom, leucemie, cancer de piele) al tratamentului cu adalimumab nu poate fi exclus, de aceea monitorizarea trebuie să țină cont și de acest aspect;
- *reacții adverse frecvente (1-10%):* infecții (de exemplu, faringite, sinuzite, infecții ale căilor respiratorii superioare), reacții la locul injecției (de exemplu, eritem, prurit, durere, tumefacție), afectare neurologică (cefalee, parestezii, afectarea oculară, vertij), durere musculoscheletală, contracturi musculare, afectare hematologică (leucopenie sau leucocitoză, anemie, trombocitopenie), alergii și hipersensibilitate, rash, hematoame, tahicardie, hipertensiune arterială, flushing, tuse, durere abdominală, greață și vărsături, modificarea profilului lipidic, creșterea transaminazelor, afectarea vindecării rănilor.

b. Certolizumab

- *definiție:* certolizumabul este fragmentul Fab al anticorpilor umanizați recombinanți care leagă specific TNF α , cuplați cu polietilenglicol;
- *indicații:* spondilita anchilozantă și spondilartrita axială;
- *formă farmaceutică:* seringă pre-umplută de 1 mL cu 200 mg de substanță activă;
- *doză uzuală și administrare:* la inițiere se administrează 2 injecții subcutanate (400 mg) la 0, 2 și 4 săptămâni; doza de întreținere este de 1 injecție (200 mg) subcutanată la 2 săptămâni sau 2 injecții (400 mg) la 4 săptămâni;
- *contraindicații și precauții:*
 - alergii la certolizumab sau la oricare dintre excipienți;
 - insuficiență cardiacă moderată sau severă (clasele III și IV NYHA);
 - tuberculoză activă și alte infecții grave și oportuniste.
 - pentru pacienții de vârstă fertilă, care doresc să procreze, terapia cu certolizumab poate fi luată în considerare cu prudență, după o atentă evaluare a raportului risc-beneficiu din partea medicului curant și în cadrul unei echipe multidisciplinare de specialiști.
- *monitorizare:*
 - pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de infecție înainte, în timpul și cel puțin 5 luni după oprirea terapiei;
 - riscul de neoplazie nu poate fi exclus (în special limfom, leucemie, cancer de piele), motiv pentru care se recomandă precauție în monito-

rizarea pacienților și la inițierea terapiei la pacienți cu istoric de neoplazii;

- *reații adverse frecvente (1-10%)*: infecții (bacteriene, inclusiv abcese, și virale, inclusiv herpes), afectare hematologică (eozinofilie, leucopenie), tulburări neurologice (cefalee, anomalii senzoriale), hipertensiune arterială, greață, hepatită (creșterea titrului transaminazelor), manifestări generale (febră, astenie, prurit) și la locul injecției (prurit, durere, tumefacție).

c. Etanercept

- *definiție*: etanerceptul este un receptor umanizat solubil al TNF alcătuit din fuziunea domeniului extracelular receptorial cu fragmentul Fc al IgG1;
- *indicații*: SA și SpA axială, conform criteriilor New York modificate (1984) sau ASAS (2009) (15);
- *formă farmaceutică*: seringi pre-umplute de 10, 25 și 50 mg;
- *doză uzuală și administrare*: 25 mg de două ori pe săptămână sau de 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat;
- *contraindicații și precauții*:
 - alergie la etanercept sau la oricare dintre excipienți;
 - infecții active localizate sau generalizate;
 - insuficiență cardiacă;
 - sarcina și alăptarea;
- *monitorizare*:
 - etanerceptul crește riscul de infecții, inclusiv tuberculoză, reactivarea hepatitelor virale și infecții oportuniste, de aceea se recomandă evaluarea pacienților în vederea diagnosticării infecțiilor înainte, în timpul și după oprirea terapiei;
 - nu se poate exclude creșterea riscului de neoplazii (melanom, limfom, leucemie, alte cancere hematologice și tumori solide), motiv pentru care se recomandă monitorizarea pacienților în acest sens;
- *reații adverse frecvente (1-10%)*: infecții (infecții ale căilor aeriene superioare, bronșită, cistită, infecții cutanate), reacții alergice, prurit, febră, reacții la nivelul locului injecției (echimoză, eritem, prurit, durere, tumefacție).

d. Golimumab

- *definiție*: golimumabul este un anticorp monoclonal uman, cu specificitate pentru forma solubilă și membranară a TNF α ;
- *indicații*: SA conform criteriilor New York modificate (1984) (16);
- *formă farmaceutică*: seringi pre-umplute de 1 mL cu 50 sau 100 mg;
- *doză uzuală și administrare*: 50 mg o dată pe lună; la pacienții cu masă corporală de peste 100 kg, care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze de 50 mg de golimumab, se poate folosi doza lunară de 100 mg;

- *contraindicații și precauții:*
 - alergie la golimumab sau la oricare dintre excipienți;
 - infecții active, inclusiv tuberculoza, sepsisul și infecțiile oportuniste;
 - insuficiența cardiacă cronică moderată și severă (clasele III și IV NYHA);
 - sarcina și alăptarea;
- *monitorizare:*
 - deoarece golimumabul poate crește riscul de infecții (inclusiv tuberculoza și reactivarea hepatitei virale B), se recomandă monitorizarea pacientului înainte inițierii terapiei, în timpul acesteia și cel puțin 5 luni după oprirea terapiei;
 - deoarece nu poate fi exclusă creșterea riscului de neoplazie (în special limfoame, leucemii, melanom, cancer de colon), se recomandă monitorizarea pacienților și precauție în decizia de inițiere a terapiei la pacienți cu istoric de neoplazie.
- *reacții adverse frecvente (1-10%):* infecții (infecțiile căilor aeriene superioare și inferioare, celulită, herpes, abcese, micoze), anemie, alergie, astm, manifestări psihiatrice (insomnie, depresie), manifestări neurologice (vertij, cefalee, parestezii), manifestări gastrointestinale (dispepsie, durere abdominală, greață, gastrită, colită, stomatită) hipertensiune arterială, creșterea enzimelor hepatice, manifestări generale (febră, astenie, disconfort toracic) și manifestări la nivelul locului injecției (eritem, urticarie, indurație, durere, echimoză, prurit, parestezii)

e. Infliximab (original și biosimilar)

- *definiție:* infliximabul este un anticorp monoclonal himeric, cu afinitate mare pentru formele solubile și membranare ale TNF α ;
- *indicații:* SA conform criteriilor New York modificate (1984) (17);
- *formă farmaceutică:* flacoane de 100 mg cu pulbere pentru soluție perfuzabilă;
- *doză uzuală și administrare:* 5 mg/kg infliximab administrat intravenos în ziua 0, apoi la 2 și 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni. În caz de răspuns insuficient se poate reduce intervalul dintre administrări până la 6 săptămâni între administrări. †
- *contraindicații și precauții:*
 - alergie la infliximab, la produse de origine murină și la oricare dintre excipienți;
 - insuficiență cardiacă moderată și severă (clasele III și IV NYHA);
 - tuberculoză și alte infecții grave (cum ar fi sepsis, abcese, infecții oportuniste);
 - sarcina și alăptarea;

- *monitorizare:*
 - pacientul trebuie monitorizat în timpul perfuziei și 1-2 ore după terminarea ei în vederea detectării reacțiilor de hipersensibilitate;
 - întrucât infliximabul se asociază cu o creștere a riscului de infecție (inclusiv tuberculoză și reactivarea hepatitelor virale), se recomandă monitorizarea pacientului înainte, în timpul tratamentului și 6 luni după oprirea terapiei;
 - riscul crescut de neoplazie (în special cancere hematologice și cutanate) nu poate fi exclus, de aceea pacienții trebuie monitorizați și se recomandă precauție la inițierea terapiei la un pacient cu istoric de neoplazie;
- *reacții adverse frecvente (1-10%):* infecții virale (de exemplu, gripă, herpes) și bacteriene (de exemplu, sepsis, celulită, abcese), manifestări hematologice (neutropenie, leucopenie, anemie, limfadenopatie), manifestări respiratorii (reacții alergice respiratorii, sinuzită, infecții de căi aeriene superioare), manifestări psihiatrice (insomnie, depresie), manifestări neurologice (cefalee, vertij, hipoestezie, parestezie), conjunctivită, manifestări vasculare (hipotensiune sau hipertensiune arterială, echimoze, flushing), manifestări gastrointestinale (durere abdominală, greață, creșterea titrului transaminazelor serice), manifestări cutanate (apariția sau agravarea psoriazisului, urticarie, rash, prurit, hiperhidroză sau hipohidroză, dermatită fungică, eczeme, alopecie), manifestări musculoscheletale (artralgie, mialgie, durere lombară), infecții de tract urinar, manifestări generale (febră, durere toracică, fatigabilitate, frisoane, edeme).

II.6. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu blocanți de TNF α

Evaluarea răspunsului la tratament se face inițial la 3 luni de tratament efectiv și ulterior la 6 luni, ținând cont de următoarele elemente (18):

- dinamica ASDAS definită ca diferența între valoarea ASDAS anterioară și valoarea ASDAS actuală (Δ ASDAS) (6,7):
 - Δ ASDAS \geq 1,1 – ameliorare clinică importantă
 - Δ ASDAS \geq 2 – ameliorare clinică majoră
 - Δ ASDAS $<$ 1,1 – ameliorare absent
- dinamica BASDAI care se definește ca modificare procentuală (%) sau ca scăderea acesteia în valoare absolută, față de evaluarea anterioară.

Continuarea tratamentului se face dacă (18,19):

- se înregistrează ameliorare de peste 50% a BASDAI față de momentul inițierii terapiei;

- se înregistrează o scădere a valorilor VSH și/sau PCR cu peste 50% față de valoarea de la inițierea tratamentului;
- Δ ASDAS $\geq 1,1$ sau boală cu activitate medie ASDAS $> 1,3$ și $< 2,1$ acceptată doar în primul an de tratament țintă fiind ASDAS $\leq 1,3$ (boală inactivă).

Acest profil se raportează față de inițiere (BASDAI) sau față de evaluarea anterioară (Δ ASDAS). Medicul curant este cel care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate încadra cazul ca non-responder la tratamentul administrat. Apariția unei reacții adverse poate impune schimbarea terapiei biologice. Se consideră cazul ca **non-responder** dacă (18,19):

- ASDAS $\geq 3,5$ (boală cu activitate foarte înaltă) și/sau Δ ASDAS $< 1,1$;
- BASDAI $< 50\%$ ameliorare (sau BASDAI > 4);
- VSH și/sau PCR $> 50\%$ față de momentul inițierii tratamentului.

Deoarece ținta tratamentului este remisiunea (boala inactivă) sau boala cu activitate scăzută sau medie conform ASDAS, se consideră non-responder și pacientul care după două evaluări succesive nu este cu ASDAS $> 1,3$ și $< 2,1$ (boală cu activitate medie), dacă boala este veche sau dacă după două evaluări succesive nu este cu ASDAS $\leq 1,3$ (boală inactivă), pentru pacienții cu boală recentă (18-20).

În această situație se impune schimbarea terapiei biologice cu un alt blocant TNF, iar în cazul infliximabului se poate reduce intervalul dintre administrări la 6 săptămâni. În această situație, o nouă evaluare se va face la 3 luni. Lipsa de ameliorare a criteriilor enunțate după schimbări succesive ale agenților biologici duce la oprirea tratamentului anti-TNF. În caz de discordanțe între valorile ASDAS și Δ ASDAS cu cele ale BASDAI, vor prima la evaluarea răspunsului ASDAS și Δ ASDAS.

II.7. Atitudinea la pacienții aflați în remisiune persistentă (boală inactivă)

În conformitate cu recomandările EULAR și ținând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienții aflați în remisiune persistentă (boală inactivă: ASDAS $\leq 1,3$; valori normale ale VSH și PCR la două evaluări succesive la interval de minimum 6 luni între evaluări), tratamentul biologic administrat să fie redus treptat, în sensul scăderii progresive a dozelor sau creșterii intervalului între administrări. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluția pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la dozele inițiale sau la frecvența inițială în cazul unui puseu evolutiv de boală (19,20). Reducerea expunerii la agentul biologic se face după cum urmează (20):

- **adalimumab** (40 mg subcutanat): se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni pentru 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic;
- **certolizumab** (200 mg subcutanat): se poate scădea doza de întreținere de la 400 mg la 200 mg la 4 săptămâni;
- **etanercept** (50 mg/săptămână subcutanat):
 - se crește intervalul între administrări la 10 zile pentru 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic;
 - alternativ se poate folosi doza de 25 mg la 5 zile pentru 6 luni, apoi 25 mg/săptămână, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic;
- **golimumab** (50 mg subcutanat): se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic;
- **infiximab** (original, biosimilar, utilizat în doza care a indus remisiunea): se crește intervalul între perfuzii la 10 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 12 săptămâni, fără a se depăși intervalul de 16 săptămâni între administrări.

II.8. Criterii de excludere din tratamentul anti-TNF α (1-4):

- pacienți cu infecții severe precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste, artrite septice pe o articulație nativă sau protezată în ultimele 12 luni;
- pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (clasele III și IV NYHA);
- antecedente de hipersensibilitate la substanța activă (adalimumab, etanercept, golimumab, infiximab), la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
- readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni (în cazul infiximabului);
- administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
- sarcina și alăptarea;
- afecțiuni maligne, exceptând carcinomul bazocelular sau neoplazii diagnosticate și tratate cu peste 5 ani în urmă; avizul medicului specialist oncolog este obligatoriu;
- pacienți cu lupus eritematos sistemic sau sindroame asemănătoare lupusului;
- orice contraindicații recunoscute ale blocaților de TNF α conform rezumatului caracteristicilor fiecărui produs;
- blocații TNF se folosesc cu prudență la pacienții cu infecție cronică VHC sau VHB, cu avizul și recomandarea terapeutică a medicului specialist gastroenterolog sau boli infecțioase și cu monitorizare atentă.

REFERINȚE

1. Braun J., van den Berg R., Baraliakos X., Boehm H., Burgos-Vargas R., Collantes-Estevez E. et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011, 70: 896-904.
2. Zochling J., van der Heijde D., Burgos-Vargas R., Collantes E., Davis J.C., Jr., Dijkmans B. et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006, 65: 442-452.
3. van der Heijde D., Sieper J., Maksymowych W.P., Dougados M., Burgos-Vargas R., Landewe R. et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011, 70: 905-908.
4. Sieper J. Developments in therapies for spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2012, 8: 280-287.
5. van 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.
6. Rudwaleit M., van der Heijde D., Landewe R., Listing J., Akkoc N., Brandt J. et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009, 68: 777-783.
7. Machado P., Landewe R., Lie E., Kvien T.K., Braun J., Baker D. et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis* 2011, 70: 47-53.
8. Fagerli K.M., Lie E., van der Heijde D., Heiberg M.S., Kaufmann C., Rodevand E. et al. Selecting patients with ankylosing spondylitis for TNF inhibitor therapy: comparison of ASDAS and BASDAI eligibility criteria. *Rheumatology (Oxford)* 2012, 51: 1479-1483.
9. Machado P.M., Landewe R.B., van der Heijde D.M. Endorsement of definitions of disease activity states and improvement scores for the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score: results from OMERACT 10. *J Rheumatol* 2011, 38: 1502-1506.
10. Nunes J., Marinho R.T., Fonseca J.E., Pereira da Silva J.A., Velosa J. Prophylaxis of hepatitis B reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases. Orientations for clinical practice. *Acta Reumatol Port* 2011, 36: 110-118.
11. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012, 57: 167-185.
12. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011, 55: 245-264.
13. Haibel H., Rudwaleit M., Listing J., Heldmann F., Wong R.L., Kupper H. et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum* 2008, 58: 1981-1991.
14. van der Heijde D., Pangan A.L., Schiff M.H., Braun J., Borofsky M., Torre J. et al. Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis. *Ann Rheum Dis* 2008, 67: 1218-1221.
15. Song I.H., Weiss A., Hermann K.G., Haibel H., Althoff C.E., Poddubnyy D. 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: 823-825.
16. Inman R.D., Davis J.C., Jr., Heijde D., Diekman L., Sieper J., Kim S.I. et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum* 2008, 58: 3402-3412.
17. Sieper J., Lenaerts J., Wollenhaupt J., Rudwaleit M., Mazurov V.I., Myasoutova L. et al. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. *Ann Rheum Dis* 2014, 73: 101-107.

18. Smolen J.S., Braun J., Dougados M., Emery P., Fitzgerald O., Helliwell P. et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2014, 73: 6-16.
19. Schoels M.M., Braun J., Dougados M., Emery P., Fitzgerald O., Kavanaugh A. et al. Treating axial and peripheral spondyloarthritis, including psoriatic arthritis, to target: results of a systematic literature search to support an international treat-to-target recommendation in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2014, 73: 238-242.
20. Kiltz U., Baraliakos X., Braun J., van der Heijde D. Withdrawal of medical therapies in axial spondyloarthritis: what would be the optimal trial design? *Clin Exp Rheumatol* 2013, 31: S47-S50.
21. Udrea G., Ciobanu C., Mihai C., Suteanu S., Stoica V. Versiunea românească validată a indexului BASDAI. *Revista Română de Reumatologie* 2001, 2: 61-66