

Suvremena klasifikacija i liječenje spondiloartritisa

Contemporary classification and treatment of spondyloarthritides

Simeon Grazio*, Ines Doko

Sažetak. Spondiloartritisi su skupina bolesti koje unatoč različitoj simptomatologiji dijele zajednička genetička, patofiziološka, radiološka i klinička obilježja. S obzirom na to da većina tih bolesti ima kroničan tijek, te može uzrokovati značajnu nesposobnost, važno je težiti ranom postavljanju ispravne dijagnoze i pravodobnom započinjanju liječenja. Nedavno su doneseni novi klasifikacijski kriteriji za aksijalni i periferni oblik spondiloartritisa, koji u određenim situacijama mogu pomoći u pravilnom dijagnosticiranju tih stanja. Danas se u liječenju spondiloartritisa koriste različiti modaliteti terapije s naglaskom na nove, dokazano učinkovite, tzv. biološke lijekove, koji su razvijeni na temelju razumijevanja patofiziološkog mehanizma bolesti. U kombinaciji s nefarmakološkim fizikalnim metodama na čelu s terapijskim vježbama značajno pridonose boljoj kvaliteti života. U ovom članku donosimo pregled najnovijih kriterija te suvremenih načina liječenja.

Ključne riječi: klasifikacija, liječenje, spondiloarthritis, TNF- α antagonisti

Abstract. Spondyloarthritides are a group of diseases which, in spite of different symptomatology, share common genetic, pathophysiological, radiological and clinical features. Considering the fact that most of these diseases have a chronic course and can cause considerable level of disability, it is important to pursue an early correct diagnosis and the initiation of treatment as soon as possible. Recently, new classification criteria for axial and peripheral form of spondyloarthritis have been developed and in some setting they can be helpful in establishing the right diagnosis of these conditions. At present the treatment of spondyloarthritis includes different therapy modalities with emphasis on new, proven effective biological drugs, which were developed on the basis of understanding the pathophysiological mechanisms of the disease. In combination with non-pharmacological methods with the most prominent role of therapeutic exercises, they significantly contribute to improved quality of life. In this article we present an overview of recent criteria and ways of up-to-date treatment.

Key words: classification, spondyloarthritis, TNF- α antagonists, treatment

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju,
KBC "Sestre milosrdnice", Zagreb

Prispjelo: 15. 3. 2012.
Prihvaćeno: 4. 6. 2012.

Adresa za dopisivanje:
***Prof. dr. sc. Simeon Grazio, dr. med.**
Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu
i rehabilitaciju
KBC "Sestre milosrdnice"
Referentni centar za spondiloartropatije
Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske
Vinogradska c.29, 10 000 Zagreb
e-mail: simeon.grazio@zg.t-com.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Spondiloartropatije/spondiloartritis (SpA) su skupina upalnih reumatskih bolesti čiji je glavni predstavnik i svojevrsni prototip ankilozantni spondilitis (AS)^{1,2}. To su entiteti različitog fenotipa koji imaju zajedničku genetičku predispoziciju, sličnu patofiziologiju, te klinička i radiološka obilježja. Osim AS-a, u spondiloartritisu ubrajaju se psorijatični artritis (PsA), enteropatski artritis (ar-

Novi ASAS klasifikacijski kriteriji za aksijalni i periferni spondiloarthritis predstavljaju napredak u razumijevanju, a u određenim situacijama mogu biti pomoć u pravodobnom dijagnosticiranju tih stanja. U sklopu multimodalnog liječenja bolesnika sa spondiloartritisima najveći napredak postignut je kroz primjenu bioloških lijekova, blokatora TNF- α , koji značajno smanjuju znakove i simptome bolesti, radiološku progresiju, te održavaju/poboljšavaju funkcionalnu sposobnost.

tritis povezan s upalnim bolestima crijeva), reaktivni artritis (ReA) te kronični juvenilni artritis².

Nameće se pitanje kako u tako heterogenoj skupini bolesti, gdje je, primjerice, križbolja jedno od temeljnih kliničkih obilježja istovremeno i jedna od najčešćih bolesti današnjice, pravovremeno prepoznati bolesnike sa spondiloartritisom? U ranom dijagnosticiranju i uspješnijem liječenju tih bolesnika može nam pomoći poznavanje novih algoritama i klasifikacijskih kriterija³.

KLASIFIKACIJA SPONDILOARTRITISA

SpA karakteriziraju različita artikularna i ekstraartikularna obilježja. U aksijalnim oblicima bolesti najvažniji su spondilitis i sakroileitis, a u perifernim artritis i daktilitis. Jedno od tipičnih je entezitis, za koji se drži da je preteča svih patofizioloških zbivanja u SpA⁴. Od promjena na ostalim organskim sustavima relativno česte su upale oka (uveitis), upalne promjene na crijevima te zahvaćenost mokraćno-spolnog sustava i kože. Etiopatogeneza SpA usko je povezana s HLA B27 antigenom, koji je pozitivan u većine bolesnika s aksijalnim oblikom SpA^{5,6}.

Budući da se 14 % slučajeva upalne križbolje odnosi upravo na spondiloartropatiju, kao jedan od

prvih koraka u dijagnosticiranju spondiloartropatija poželjno je razlučiti je li kronična križbolja upalnog ili mehaničkog tipa^{7,8}. Još od Calina i sur.⁹ pokušalo se klinički definirati upalnu križbolju, a u novije vrijeme učinili su to Rudwaleit i sur.¹⁰ Međunarodna skupina stručnjaka, ASAS skupina (engl. *Assessment of SpondyloArthritis international Society*) donijela je 2009. kriterije za prepoznavanje upalne boli u kralježnici, a oni uključuju: nastup bolesti prije 40. godine života, postupni početak, smanjenje simptoma tjelovježbom, izostanak poboljšanja mirovanjem te bol noću koja jenjava ustajanjem¹¹. Nalaz je pozitivan ako je ispunjeno četiri od pet elemenata kriterija, pri čemu je osjetljivost i specifičnost u slučaju radne skupine bila 77 % i 92 %, a u slučaju validacijske kohorte 80 % i 72 %. No iako najrecentniji, ni ovi kriteriji nisu bez zamjerki, što se prvenstveno odnosi na izostavljanje kriterija jutarnje zaočćenosti i neuključivanje podatka o dijelu noći u kojoj se bol javlja, što također može imati ulogu u razlučivanju prema mehaničkoj etiologiji bola⁷.

Potkraj prošlog stoljeća su razvijeni klasifikacijski kriteriji koji obuhvaćaju cijelu skupinu SpA, te su dugi niz godina korišteni u istraživačke, ali u praksi i u dijagnostičke svrhe. Najpoznatiji takvi kriteriji su oni Amora i sur. iz 1990.¹² te ESSG (engl. *European Spondyloarthropathy Study Group*) kriteriji iz 1991.¹³ Po Amorovim kriterijima zbroj bodova > 6 govori za definitivnu dijagnozu SpA, a dobiva se kombinacijom sljedećih parametara: RTG dokazanog sakroileitisa (3 boda), kliničkih obilježja (1 – 2 boda), HLAB27+ i/ili pozitivne obiteljske anamneze (2 boda) te dobrog odgovora na nesteroidne antireumatike (NSAR) (2 boda). ESSG kriteriji kao ulazni parametar imaju upalnu križbolju ili sinovitis uz jedno od sljedećih obilježja: pozitivna obiteljska anamneza, entezitis (peta), psorijaza, Crohnova bolest/ulcerozni kolitis, uretritis/cervicitis ili akutni proljev unatrag jedan mjesec prije pojave artritisa, bol u glutealnoj regiji (alterirajući) i sakroileitis. Nedostatak je u tome što je postavljanje dijagnoze SpA moguće uz ispunjenje samo kliničkih kriterija. U usporedbi ovih dvaju kriterija Amorovi kriteriji su se pokazali nešto bolji u smislu dijagnosticiranja ranog SpA¹⁴.

Koncept SpA dobio je novu kvalitetu kroz aktivnosti ASAS skupine, koja je učinila osnovnu podjelu

ove skupine bolesti na dominantno aksijalni oblik i dominantno periferni oblik^{15,16}.

AKSIJALNI SPONDILOARTRITIS

Termin aksijalnog SpA, koji se odnosi na one oblike bolesti unutar spektra različitih entiteta, koji se dominantno manifestiraju upravo simptomima koji se vezuju za kralježnicu i sakroilijakalne zglobove, uveli su 2004. Rudwaleit i sur¹⁷. Razvijeni su algoritmi za dijagnosticiranje aksijalnog SpA, posebno za reumatologe i posebno za liječnike obiteljske medicine, što predstavlja pomoć u prepoznavanju aksijalnog SpA (i AS-a) i prije nastalih promjena vidljivih na nativnom rendgenogramu¹⁸.

Dakle, dijagnosticiranje ranog oblika aksijalnog SpA je posebni izazov, a cilj je postaviti dijagnozu u "preradiografskom"¹⁷ ili bolje rečeno "neradiografskom" stadiju bolesti¹⁸. U algoritme kriterija je po prvi put uvedena magnetska rezonancija (MR) kao slikovna metoda superiorna klasičnom rendgenogramu, jer njezin pozitivan nalaz podiže vjerojatnost za dijagnozu SpA na čak 80 – 95 %¹⁷.

ASAS skupina je 2009. na uzorku od 649 bolesnika s kroničnom križoboljom (trajanje duže od 3 mjeseca i s početkom križobolje prije 45. godine života) ispitala nova dva seta kriterija za aksijalni SpA¹⁶. S obzirom na to odakle se počinje u klasifikacijskom stablu, ti su kriteriji podijeljeni u dvije grane, jednu slikovnu i drugu koja se oslanja na pozitivan nalaz HLA B27, s tim da moraju biti ispunjene najmanje jedna, odnosno dvije značajke (slika 1). Kriteriji su pokazali osjetljivost od 82,9 % i specifičnost 84,4 %, s time da slikovna grana sama za sebe ima osjetljivost 66,2 %, a specifičnost 97,3 %.

S obzirom na uvođenje MR-a u dijagnostičku granu SpA, važno je definirati što znači pozitivan nalaz za sakroileitis. ASAS i OMERCAT (engl. *Outcome Measures in Rheumatology*) radna skupina predlažu sljedeće znakove: edem koštane srži (engl. *bone marrow edema*, BME) na STIR sekvenciji MR-a ili osteitis subhondralne ili periartikularne kosti sakroilijakalnih zglobova na T1 sekvenciji MR-a. Sukladno tomu, MR sugerira SpA ako su prisutne dvije BME lezije na istom koronalnom presjeku sakroilijakalnih zglobova ili jedna BME lezija na dva uzastopna koronalna presjeka kroz sakroilijakalne zglobove²⁰.

PERIFERNI SPONDILOARTRITIS

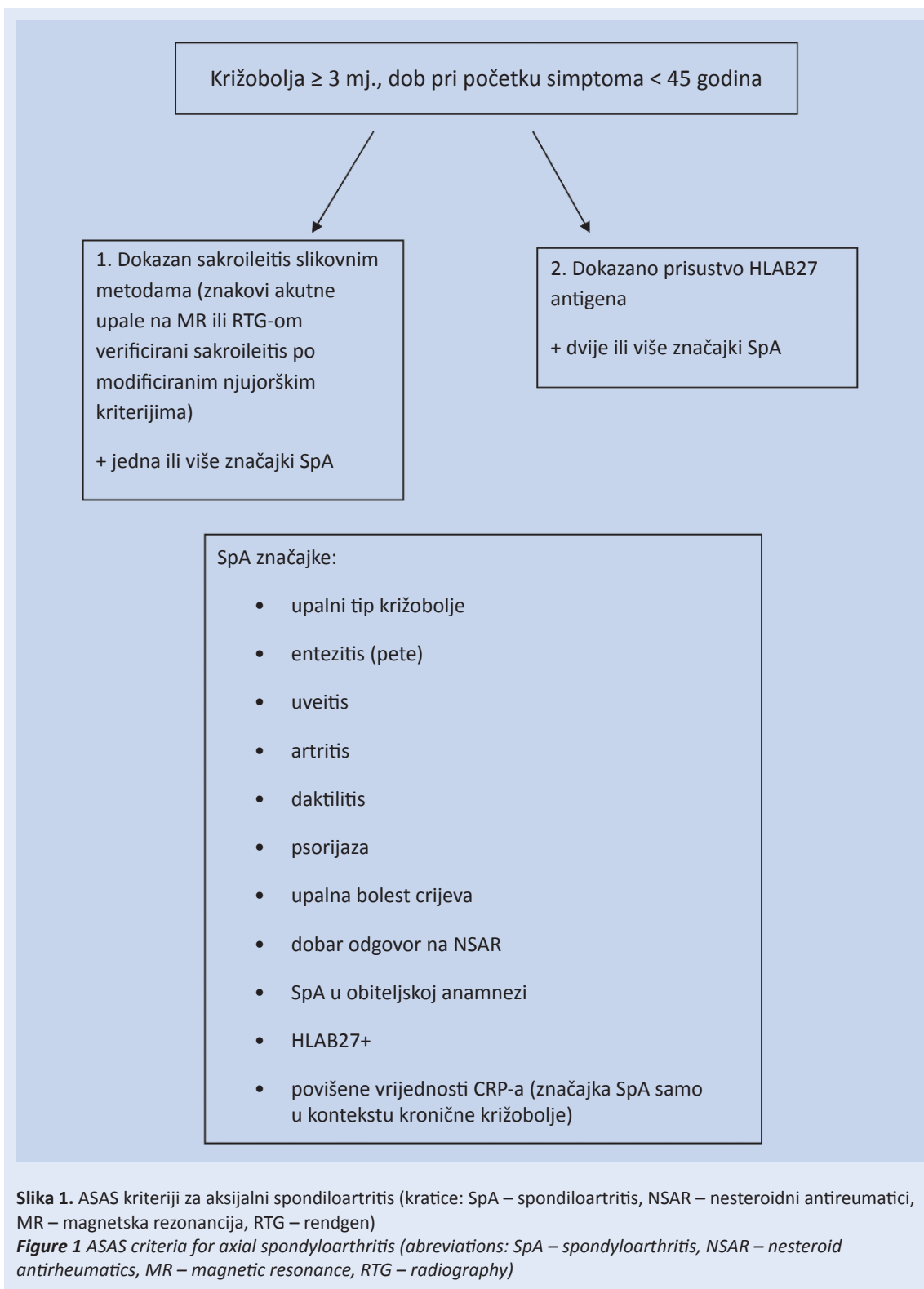
Slično studiji za definiranje aksijalnog SpA, ASAS skupina je 2010. objavila rezultate druge studije koja je uključila 266 bolesnika u kojih je postojala sumnja na SpA, a koji su imali dominantno simptome artritisa donjih udova, s asimetričnom raspodjelom, te bez bola u križima¹⁹. Time su postavljeni klasifikacijski kriteriji za periferni SpA. Ulazni parametar za te kriterija je artritis i/ili entezitis i/ili daktilitis (sadašnji), uz postojanje barem jednog od sljedećeg: psorijaza, upalna bolest crijeva, uveitis, prethodna infekcija, HLAB27+, upala sakroilijakalnih zglobova uporabom slikovnih metoda (rendgen ili MR) ili barem dvoje od sljedećeg: artritis, entezitis i daktilitis, upalna križobolja trenutno ili u anamnezi, te SpA u obitelji. Kriteriji su pokazali osjetljivost od 77,8 % i specifičnost od 82,2 %.

Na istoj kohorti bolesnika ispitana je validnost već poznatih kriterija, pa su ESSG kriteriji pokazali osjetljivost od 55,1 % i specifičnost 81,1 %, modificirani ESSG kriteriji uz dodatak pozitivnog nalaza MR-a imali su osjetljivost od 62,5 % i specifičnost 8,1 %. Amorovi kriteriji imali su osjetljivost 35,2 % i specifičnost 97,8 %, a modificirani Amorovi kriteriji uz dodatak pozitivnog nalaza MR-a imali su osjetljivost od 39,8 % i specifičnost 97,8 %. Dakle, rezultati su pokazali da su, zbog lošije specifičnosti, ti klasifikacijski kriteriji inferiorni u definiranju perifernog SpA u odnosu na nove ASAS kriterije¹⁹.

ANKILOZANTNI SPONDILITIS

Ankilozantni spondilitis prvenstveno obilježava upala sakroilijakalnih zglobova i kralježnice, a osnovni simptom je križobolja upalnog tipa, pa prema definiciji ASAS skupine, dakle, spada u aksijalni SpA^{21,22}. Kao i u drugim SpA, postoji jaka povezanost s HLAB27, što je u slučaju AS-a još izraženije (90 – 95 % bolesnika). Prevalencija AS-a u svijetu iznosi 1 – 2 %, u nekim populacijama i do 7 %, a snažno ovisi upravo o prevalenciji HLAB27 pozitivnih osoba u općoj populaciji²³⁻²⁶. Bolest uglavnom započinje u drugom i trećem desetljeću života, s tim da je učestalost u muškaraca viša nego u žena²⁷⁻³⁰.

Modificirani njujorški kriteriji, doneseni 1984. Godine, osmišljeni su u cilju jednostavnijeg klasi-



ficiranja bolesnika s AS-om, ali kao i kod drugih kriterija u praksi su se koristili za postavljanje dijagnoze³¹. Prema njima dijagnoza AS-a definitivna je ako bolesnik ispunjava: radiološki kriterij (sakroileitis 2. stupnja obostrano ili 3. – 4. stupnja

na jednoj strani) i barem jedan od kliničkih kriterija: 1. bol i zakočenost u križima u trajanju od minimalno 3 mjeseca, koja se poboljšava vježbanjem, a ne popušta u mirovanju, 2. ograničena pokretljivost slabinske kralježnice u dvije ravnine,

3. ograničenje normalnog širenja prsnog koša u odnosu na dob i spol³¹. Iako su se navedeni kriteriji u kliničkoj praksi koristili i još uvijek ponekad koriste za dijagnozu AS-a, kod njih je najveći problem nedovoljna osjetljivost u dijagnosticiranju ranog oblika bolesti. Postavljanje definitivne dijagnoze stoga je uobičajeno zakašnjelo, a iznosi prosječno 6 – 8 godina od početka simptoma, što je napose izraženo kod bolesnika koji imaju HLAB27 negativan nalaz³². Novi kriteriji ASAS skupine za aksijalni SpA, u koji spada i AS, zasigurno su dobar pomoćni alat za pravovremenu dijagnozu AS-a. Uz to ASAS i EULAR (engl. *The European League Against Rheumatism*) prvi put nakon 2005. revidirali su vlastite smjernice i donijeli načela u pristupu bolesnicima koji boluju od AS-a³³.

PSORIJATIČNI ARTRITIS

Psorijatični artritis (PsA) je kronična upalna reumatska bolest obilježena artritismom, spondilitisom, entezitisom i daktilitisom te povezanošću sa psorijazom³⁴. Često je destruktivnog karaktera i može rezultirati kroničnom nesposobnošću³⁵, te je kao takav, uz AS, najvažniji predstavnik skupine SpA. Drži se da je pojava artritisa vjerojatnija u bolesnika s proširenom psorijazom, dok nije dokazana jasna korelacija između težine kožnih i zglobnih tegoba te mjera aktivnosti bolesti³⁶⁻⁴⁰. Ono što nije dvojbeno je da je progresija bolesti (veći stupanj oštećenja zglobova) izraženija kod bolesnika koji se prvi put jave u kliniku nakon trajanja bolesti dužeg od dvije godine⁴¹, čime je i kod ove bolesti naglašena važnost rane dijagnoze.

Postoje brojni klasifikacijski kriteriji za PsA, od onih najstarijih, Molla i Wrighta⁴², pa Bennetta⁴³, Vaseya i Espinoza⁴⁴, Fourniéa⁴⁵, McGonaglea⁴⁶, Gladmanove⁴⁷, do ESSG kriterija za SpA. Klasifikacija GRAPPA skupine (engl. *Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*) 2006. predložila je CASPAR (engl. *Classification criteria for psoriatic arthritis*), kriterije prema kojima se, osim dokazane upalne bolesti zglobova i/ili kralježnice i/ili enteza, mora sakupiti još barem 3 boda od sljedećeg: postojanje psorijaze, pozitivna osobna anamneza na psorijazu, pozitivna obiteljska anamneza na psorijazu, distrofične promjene noktiju, prisutstvo daktilitisa ili pozitivna obiteljska anamneza na daktilitis, rendgenom

verificirano jukstaartikularno stvaranje nove kosti, negativni nalaz reumatoidnog faktora (RF). Svaki od navedenih kriterija boduje se s jednim bodom, a sadašnja psorijaza s 2 boda. Zbog visoke osjetljivosti (91,4 %) i specifičnosti (98,7 %) tih kriterija dobivenih u originalnoj studiji CASPAR kohorte i jednostavnosti korištenja, autori istih preporučuju njihovo korištenje i u svrhu dijagnoze^{48,49}. No glavno ograničenje studije u tom smislu je da su kriteriji izvedeni na temelju rezultata u skupini bolesnika s dugotrajnom bolešću (prosječno trajanje 12,5 godina). Godine 2009. D'Angelo i sur. ispitali su CASPAR na populaciji bolesnika s vrlo ranim oblikom PsA (prosječnog trajanja bolesti 15,8 tjedana) te su dobili osjetljivost od samo 77 %⁵⁰. Postoji mogućnost da je prezentacija bolesti izoliranim daktilitisom ili entezitisom u navedenoj studiji razlog niže uočene osjetljivosti, pa su potrebna daljnja istraživanja kako bismo odredili stvarnu korisnost CASPAR-a u dijagnozi ranog PsA⁵¹. Congi i Roussou su 2010. objavili rezultate studije u kojoj su usporedili CASPAR s drugim kriterijima za PsA. Uključili su 69 bolesnika s dijagnozom PsA i analizirali koliki udio njih će zadovoljavati pojedine od 6 kriterija (Moll i Wright, Bennett, Vasey i Espinoza, Fournié, ESSG te CASPAR). Našli su da od ukupnog broja ispitanika njih 9 nije zadovoljilo niti jedan kriterij, a 21 ih je ispunjavalo svih 6 setova kriterija. Od preostalih 39 bolesnika, Bennettovi kriteriji bili su pozitivni u 4/39 (10,2 %), kriteriji Molla i Wrighta u 12/39 (30,7 %), ESSG kriteriji u 17/39 (43,5 %), kriteriji Vaseya i Espinoza u 18/39 (46,1 %), Fourniéovi u 31/39 (79,4 %), a CASPAR u 35/39 (89,7 %). Također, neki bolesnici koji zbog negativne obiteljske anamneze i pozitivnog RF-a nisu zadovoljavali neke druge kriterije, ispunjavali su CASPAR⁵². Očekuju se studije koje će detaljnije analizirati ASAS kriterije za periferni SpA u različitim oblicima PsA.

MEĐUNARODNA KLASIFIKACIJA FUNKCIONIRANJA, NESPOSOBNOSTI I ZDRAVLJA I SPONDILOARTRITISI

Danas se dijagnoza i terapija neke bolesti i stanja više ne može sagledavati u uskom okviru, već sveobuhvatno, a optimalan okvir u tom smislu je Međunarodna klasifikacija funkcioniranja, nespo-

sobnosti i zdravlja (engl. *International Classification of Functioning and Health; ICF*). To je alat temeljen na biopsihosocijalnom pristupu, koji integrira kategorije tjelesne strukture, tjelesne funkcije te aktivnosti i sudjelovanje s okolinskim i osobnim čimbenicima u cilju strukturiranja problema pojedinca, a sve u sklopu multidisciplinarnе skrbi⁵³. Više o ICF-u općenito, s naglaskom na reumatologiji i pojedinim najčešće reumatskim bolestima može se naći u člancima S. Grazia^{54,55}. U kliničkoj praksi ICF uvelike može olakšati procjenu funkcionalnog statusa, postavljanje ciljeva, planiranje liječenja i procjenu ishoda.

Na temelju dogovora 19 stručnjaka iz 12 zemalja Boonen i sur. su 2010. objavili ICF kratki sržni set za AS (6 kategorija za tjelesne funkcije, 4 kategorije za tjelesne strukture, 7 kategorija za aktivnosti i sudjelovanje, te 2 kategorije okolišnih faktora) i ICF sveobuhvatni sržni set (23 kategorije za tjelesne funkcije, 19 kategorija za tjelesne strukture, 24 kategorije za aktivnost i sudjelovanje)⁵⁶. Postoji također i velika važnost razvoja takovih setova specifično za bolesnike s PsA, što je otežano upravo zbog heterogenosti prezentacije te bolesti zbog čega još i danas koristimo kombinaciju mjernih instrumenata aktivnosti i funkcije za RA i AS u procjeni ovih bolesnika⁵⁷. Može se očekivati da shodno novoj ASAS klasifikaciji uslijedi definiranje ICF setova i za SpA.

Iako već korišten, ICF potrebuje još mnoga istraživanja u kojima će se donijeti plan specifičnih mjernih instrumenata i intervencija za pojedine kategorije ICF-a i zdravstvena stanja u interesu standardiziranja unutar domena funkcioniranja, nesposobnosti i zdravlja na razini populacije⁵⁸.

LIJEČENJE SPONDILOARTRITISA

Liječenje SpA usmjereno je na suzbijanje upale, smanjenje simptoma koje se prvenstveno odnosi na olakšavanje bola, povećanje pokretljivosti i ponovno uključivanje u aktivnosti svakodnevnog života. Terapijski pristup mora biti sveobuhvatan. Osim farmakološkog liječenja izuzetno je važno nefarmakološko liječenje koje, uz edukaciju, uključuje medicinske vježbe i različite oblike fizikalne terapije, odnosno funkcionalno liječenje. Cilj liječenja je dugoročno poboljšati kvalitetu života povezanu sa zdravljem (engl. *Health-related*

quality of life) stavljajući pod kontrolu simptome i upalu, te uz prevenciju strukturalnih oštećenja, očuvati funkciju i sudjelovanje u društvu. Optimalni tretman mora biti zasnovan na zajedničkim odlukama bolesnika i liječnika.

Farmakološko liječenje

Od lijekova najviše se koriste nesteroidni antireumatici (NSAR), koji su dokazano učinkoviti u kupiranju bola, dok je učinak na smanjenje upalnog procesa dugoročno još upitan, napose u svjetlu praktičnih preporuka dobiti i rizika⁵⁹. Također, koriste se i lijekovi koji mijenjaju, odnosno usporavaju tijek bolesti (engl. *Disease Modifying AntiRheumatic Drugs; DMARDs*). U slučaju AS-a se iz ove skupine lijekova najčešće primjenjuje sulfasalazin, no njegova je učinkovitost dokazana samo u bolesnika koji imaju perifernu simptomatologiju⁶⁰.

Za PsA na izbor imamo nekoliko DMARDs-ova, koji se najčešće koriste kao monoterapija, a najučinkovitijim su se pokazali leflunomid i metotreksat, dok sulfasalazin, iako relativno često korišten, nije pokazao zadovoljavajuću razinu učinkovitosti^{59,61-63}.

Biološka terapija

Važnost rane dijagnoze SpA posebno dolazi do izražaja u svjetlu nove, učinkovite terapije tzv. biološkim lijekovima. Biološkom terapijom nazivamo skupinu lijekova koja je razvijena na temelju razumijevanja patofiziološkog mehanizma bolesti, a najpoznatija skupina takvih lijekova su oni koji se temelje na blokiranju čimbenika nekroze tumora – alfa (engl. *tumor necrosis factor- α* ; TNF α). U Hrvatskoj postoje četiri takva lijeka, od čega su tri monoklonska protutijela, infliksimab, adalimumab i golimumab, dok je četvrti antagonist receptora, etanercept. Slijedi kratak prikaz najvažnijih studija za pojedine biološke lijekove kod SpA.

Infliksimab je kimerično protutijelo s afinitetom za TNF α . Prvo je odobren kao lijek za liječenje Crohnove bolesti, a danas se koristi i u liječenju AS-a, PsA kao i same psorijaze. Primjenjuje se u kratkotrajnoj infuziji. ASSERT, randomizirana, placebo-kontrolirana studija provedena na 279 bolesnika s AS-om, kao osnovni ishod imala je postizanje ASAS20 kriterija poboljšanja. ASAS kriteriji terapijskog odgovora uključuju sljedeće domene:

upala, funkcija, bolesnikova globalna ocjena zdravlja, bolesnikova percepcija bola; ASAS20 je poboljšanje od 20 % i 10 jedinica (0 – 100) u najmanje 3/4 domene, a bez pogoršanja 20 % i 10 jedinica u preostaloj domeni. Nakon 6 tjedana 65 % bolesnika na terapiji infliksimabom postiglo je ASAS20 poboljšanje, koje je zadržano i do 24. tjedna. Također je njih 45,5 % do 24. tjedna postiglo poboljšanje ASAS5/6 (domene: bol u kralježnici, bolesnikova globalna ocjena aktivnosti bolesti, funkcionalni status, upala/zakočenost, pokretljivost kralježnice, reaktanti akutne faze), dok je 22,4 % ispitanika postiglo parcijalnu remisiju (smanjenje od 20 jedinica u svakoj od 4 domene: upala, funkcija, bolesnikova globalna ocjena zdravlja, bolesnikova percepcija bola). S druge strane za skupinu s placebom ASAS5/6 postignuto tek u 10 %, a remisija u 1,3 % bolesnika. Nakon produžetka studije u trajanju od dvije godine, s time da su bolesnici na terapiji placebom prešli na terapiju infliksimabom, ASAS20 je postiglo više od 70 % bolesnika, a parcijalnu remisiju njih 30 %⁶⁴. Infliksimab je potvrdio učinkovitost i u smanjenju upalnih promjena aksijalnog skeleta vidljivih na MR-u. Nakon 24 tjedna primjene srednja vrijednost poboljšanja vidljiva slikovnom metodom iznosila je 70 % u odnosu na stanje prije terapije. U kontrolnoj skupini s placebom poboljšanja nije bilo⁶⁵. U IMPACT istraživanju na uzorku od 104 bolesnika koji imaju PsA, intravenuske infuzije infliksimaba (5mg/kg TT) primijenjene su u razmacima od 0, 2, 6 i 14 tjedana. Primarni ishod bio je poboljšanje od 20 % prema kriterijima ustanove *American College of Rheumatology* (ACR), koji uključuju sljedeće domene: broj bolnih zglobova, broj otečenih zglobova, liječnikova globalna ocjena, reaktanti akutne faze (SE ili CRP), samoocijenjena fizička funkcija, bol, bolesnikova globalna ocjena i rendgenogram (za praćenje duže od 1 godine). Nakon 16 tjedana od početka primjene lijeka infliksimab je pokazao značajno bolji terapijski odgovor u odnosu na placebo. Osim ranije navedenog glavnog parametra ocjene ishoda, praćeni su i pokazatelji zahvaćenosti kože upitnikom *Psoriasis Area Severity Index* (PASI), te postizanje ACR-50 i ACR-70 terapijskog odgovora, kao i *Psoriatic Arthritis Response Criteria* (PsARC). Rezultati istraživanja pokazali su

znatno poboljšanje kožnih i zglobnih tegoba, te usporenje radiološke progresije nakon primjene infliksimaba u trajanju od 94 tjedna.

Adalimumab je prvo potpuno humano protutijelo na TNF- α koje se primjenjuje u obliku supkutanih injekcija (jednom u dva tjedna), a među SpA primjenjuje se u liječenju AS-a i PsA. U ATLAS studiji na 315 bolesnika s AS-om ispitana je učinkovitost i sigurnost njegove primjene u odnosu na placebo. Nakon 12 tjedana u skupini koja je dobivala adalimumab 58,2 % bolesnika dostiglo je ASAS20 poboljšanje, a u skupini s placebom samo 20,6 % bolesnika. Također, 45,2 % bolesnika liječenih adalimumabom postiglo je barem 50 %-tno poboljšanje u vrijednosti ocjene upale mjenog *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Indexa* (BASDAI), dok je u skupini s placebom poboljšanje postignuto u 15,9 % bolesnika⁶⁷. Rudwaleit i sur.⁶⁸ proveli su studiju kako bi istražili učinkovitost adalimumaba u liječenju entezitisa i perifernog artritisa kod bolesnika s AS-om. Bilo je uključeno 1 250 bolesnika sa znakovima aktivne bolesti, od čega njih 686 sa simptomima entezitisa, a 281 sa simptomima perifernog artritisa. Za procjenu učinka korišteni su *Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score* (MASSES) i pregled plantarne fascije za entezitis te broj bolnih zglobova (engl. *tender joint count*; TJC) i broj otečenih zglobova (engl. *swollen joint count*; SJC) za periferni artritis, a mjenen je i ASAS20 odgovor. Nakon 12 tjedana primjene adalimumaba zabilježeno je znatno poboljšanje u svima od navedenih mjera ishoda. Također, nedavno je provedena studija u kojoj je istraživana učinkovitost adalimumaba u liječenju PsA, te prediktori dobrog odgovora na artritis, psorijazu kože i noktiju. Bila su uključena 442 bolesnika, a dobar klinički odgovor je uključio: ACR50, dobar odgovor prema kriterijima Europske lige protiv reumatizma (engl. *European league Against Rheumatism*; EULAR), poboljšanja od 3 i više u liječnikovoj globalnoj ocjeni psorijaze (engl. *Physician Global Assessment of psoriasis*; PGA), 50 %-tno poboljšanje u rezultatu *Nail Psoriasis Severity Indexa* (NAPSI). Nakon 12 tjedana 74 %, 51 % i 32 % bolesnika zadovoljilo je ACR20, ACR50 i ACR70, a njih 87 % i 61 % pokazali su srednji i dobar odgovor prema EULAR-ovim kriterijima. Također, nastupila je i redukcija simptoma prema PGA i NAPSI. Kao predik-

tori lošeg ishoda navedeni su: niske vrijednosti funkcionalne sposobnosti mjerene upitnikom *Health Assessment (Questionnaire)* (HAQ), viši stupanj bola, muški spol i nedostatak terapije glukokortikoidima, dok su prediktori dobrog odgovora bili: više vrijednosti CRP-a i nezahvaćenost velikih zglobova⁶⁹.

Etanercept je čisti humani TNF receptor koji se, povezan s Fc segmentom imunoglobulina G (IgG), veže na TNF i na taj način blokira njegovu interakciju s receptorima. Koristi se u liječenju AS-a i PsA, a primjenjuje se, također, u obliku potkožnih injekcija. Etanercept je dokazano učinkovit u smanjenju aktivnosti bolesti u bolesnika s AS-om. Studije su pokazale poboljšanje u smislu smanjenja zakočenosti, bola i poboljšanja pokretljivosti kralježnice, a utječe i na poboljšanje kvalitete života^{70,71}. Novija studija Dougadosa i sur. također je pokazala statistički i klinički značajnu korist primjene etanercepta u bolesnika s refrakternim oblikom entezitisa pete u bolesnika sa SpA⁷². Na manjem broju ispitanika (N = 40) proučavano je smanjenje rizika od gubitka posla kod oboljelih od AS-a na terapiji etanerceptom. Uključeni su bolesnici s rizikom od gubitka posla koji su randomizirani u skupinu koja je dobivala 25 mg etanercepta 2 x tjedno i drugu, koja je dobivala placebo. Nakon 12 tjedana u skupini liječenoj etanerceptom 11 bolesnika smanjilo je rizik od gubitka posla u odnosu na skupinu koja je uzimala placebo, u kojoj je rizik smanjilo 7 bolesnika. Također, povećanje rizika od gubitka posla zabilježeno je u 3 bolesnika iz skupine koja je uzimala placebo, a samo kod jednog iz skupine liječenih s etanerceptom⁷³. Recentna studija pokazala je značajno po-

boljšanje statusa šaka i stopala u rendgenogramima (očitanje pomoću 3 metode) u smislu manjeg suženja zglobne pukotine i smanjenja broja erozija u bolesnika s PsA nakon korištenja etanercepta kroz 4 godine⁷⁴. U Njemačkoj je provedena velika randomizirana, dvostruko-slijepa studija (ASCEND) koja uspoređuje učinkovitost liječenja sulfasalazinom i etanerceptom u bolesnika s AS-om (aksijalnim i perifernim). Nakon 16 tjedana evaluiran je omjer bolesnika koji su postigli ASAS20 iz obje skupine. Rezultati su pokazali omjer od 75,9 % prema 52,9 % u korist etanercepta, koji je dokazano bolji već u drugom tjednu liječenja, kako u perifernim, tako i u aksijalnim manifestacijama⁶². Učinkovitost etanercepta dokazana je i u liječenju bolesnika s psorijazom i PsA-om. U multicentričnom dvostruko-slijepom istraživanju uključeno je 205 bolesnika koji imaju PsA, a u terapijskoj skupini je nakon 3 mjeseca liječenja etanerceptom 72 % ispitanika postiglo PsARC i 59 % ARC20 poboljšanje, dok je u skupini s placeboom PsARC postiglo 31 %, a ARC20 15 % ispitanika. Razina terapijskog odgovora zadržana je i nakon 6 mjeseci. Također, u terapijskoj skupini su znatno ublažene kožne promjene⁷⁵.

Golimumab je najnoviji iz ove skupine lijekova. To je humano monoklonsko protutijelo za TNF- α . Zanimljivo je da je to prvi takav lijek koji se primjenjuje samo jednom mjesečno, u obliku potkožnih injekcija. Godine 2011. objavljeni su rezultati GO-RAISE studija⁷⁶ koja je uključila 356 bolesnika s aktivnim AS-om. Randomizirani su u tri skupine, tako da je jedna skupina dobivala placebo, druga skupina 50 mg golimumaba, a treća skupina 100 mg golimumaba kroz 104 tjedna. Nakon 16 tjedna

Tablica 1. Smjernice za propisivanje TNF α blokatora u bolesnika sa spondiloartrozom prema preporuci Hrvatskog reumatološkog društva (HRD) iz 2007. (prihvatio Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje)

Table 1 Guidelines for use of TNF- α inhibitors in patients with spondyloarthritis – recommendations of the Croatian Society of Rheumatology from 2007 (accepted by Croatian Institute for Health Insurance)

Ankilozantni spondilitis	Psorijatični artritis
NY kriteriji Upalna križobolja > 3 mj. Aktivni aksijalni oblik: VAS boli \geq 4, BASDAI \geq 4	Moll & Wright kriteriji Aktivni PsA: 3 ili više bolna i otečena zgloba (daktilitis = 1 zglob)
Barem 2 NSAR-a u punoj dozi kroz min. 3 mj. (jedan od njih indometacin)	MTX 20 mg tjedno, sulfasalazin 3 g dnevno, leflunomid 20 mg dnevno i/ili 2 x infiltracija u zglob/enteze
Faktori koji pridonose procjeni aktivnosti SpA: ocjena ukupne težine bolesti koju daje specijalist reumatolog (VAS > 4), koksitis, entezitis, sinovitis, MR znaci aktivne bolesti ili Rtg progresija lezija, uveitis, CRP, SE	

na, bolesnici u skupini 1 i 2 s poboljšanjem manjim od 20 % u križobolji i zakočenosti prešli su na 50, odnosno 100 mg, a u 24. tjednu su i preostali bolesnici koji su još uvijek primali placebo prešli na 50 mg golimumaba. Nakon 104 tjedna 38,5 %, 60,1 % i 71,4 % bolesnika u skupinama 1, 2 i 3 imalo je poboljšanja prema ASAS20 kriterijima. Njih 38,5 %, 55,8 % i 54,3 % zadovoljavalo je ASAS40 kriterije. Sigurnost primjene bila je u skladu s profilom ostalih TNF- α inhibitora. Golimumab je indiciran i za liječenje aktivnog PsA. U GO-REVEAL studiji bilo je uključeno 292 bolesnika s aktivnim PsA. Također su podijeljeni u skupinu koja je dobivala injekcije placeba, te one koji su mjesečno dobivali 50 mg i 100 mg golimumaba. Terapijski odgovor evaluiran je prema ACR kriterijima. Rezultati su pokazali znatno poboljšanje statusa kože i noktiju, kao i smanjenu aktivnost PsA u bolesnika liječenih golimumabom^{77,78}. Liječenje golimumabom ima značajan povoljan utjecaj na kvalitetu spavanja u bolesnika s AS-om⁷⁹.

Rezultati iz danskog registra DABIO zabilježili su da je 842 bolesnika s AS-om, koji su na terapiji TNF- α blokatorima (infliksimab, etanercept i adalimumab) nakon jedne godine terapije pokazalo značajno poboljšanje glede vrijednosti reaktanta akutne faze, funkcionalne sposobnosti, upalne aktivnosti bolesti te pokretljivosti kralježnice. Nakon 6 mjeseci 407 od 644 bolesnika postiglo je klinički odgovor (smanjenje od 50 % ili 20 mm na 100-mm vizualnoj analognoj ljestvici u odnosu na početne vrijednosti, prema ASAS smjernicama)⁸⁰.

Smjernice za propisivanje TNF α blokatora

ASAS i EULAR su 2006. donijeli preporuke za korištenje anti-TNF α terapije u bolesnika s AS-om⁸¹. Ubrzo potom je i Hrvatsko reumatološko društvo donijelo smjernice za primjenu bioloških lijekova za SpA, što je kao kriterije za uključivanje bioloških lijekova za te bolesnike prihvatio i Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje (tablica 1). Sva četiri odobrio je Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje za liječenje bolesnika koji zadovoljavaju te kriterije.

ZAKLJUČAK

Novi algoritmi i klasifikacijski kriteriji za SpA predstavljaju dobru osnovu za postavljanje rane dija-

gnoze i pravovremenog odgovarajućeg liječenja. Temelj terapije bolesnika sa SpA je, naravno, individualni pristup, a pri odabiru treba prvenstveno uzeti u obzir aktivnost bolesti, odnosno zastupljenost upalne komponente, zahvaćenost određenih struktura (enteze, periferni zglobovi, kralježnica, prisutnost izvanzglobnih manifestacija) te zapažanja o općem stanju bolesnika, ali i komorbiditete, kao i lijekove koje već uzima. Na kraju, ali ne i manje važno, valja naglasiti da u svrhu postignuća optimalna rezultata svaku osobu treba gledati kroz psihološku dimenziju, koja se mora procijeniti prije odluke o liječenju⁸³.

LITERATURA

- Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007; 21:1379-90.
- Dougados M, Baeten D. Recent advances in spondyloarthritis. *Lancet* 18;377:2127-37.
- Grazio S, Nemčić T. Novosti u dijagnostici spondiloartropatija. *Fiz Rehabil Med* 2007;21:71-88.
- Braun J, Khan MA, Sieper J. Enthesis and ankylosis in spondyloarthropathy: What is the target of the immune response? *Ann Rheum Dis* 2000;59:985-94.
- van Onna M, Jurik AG, van der Heijde D, van Tubergen A, Heuft-Dorenbosch L, Landewé R. HLA-B27 and gender independently determine the likelihood of a positive MRI of the sacroiliac joints in patients with early inflammatory back pain: a 2-year MRI follow-up study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1981-5.
- Eder L, Chandran V, Pellet F, Shanmugarajah S, Rosen CF, Bull SB et al. Human leucocyte antigen risk alleles for psoriatic arthritis among patients with psoriasis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:50-5.
- Haroon N, Inman RD. Ankylosing Spondylitis. *New Criteria, New Treatments*. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2010;68:171-4.
- Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis* 2002;61:8-18.
- Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA* 1977;13:2613-4.
- Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum* 2006;54:569-78.
- Sieper J, van der Heijde D, Landewé R, Brandt J, Burgos-Vagas R, Collantes-Estevez E et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis* 2009;68:784-8.
- Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. [Criteria of the classification of spondylarthropathies]. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1990;57:85-9.

13. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991;34:1218-27.
14. Weisman MH, van der Heijde D, Reveille JD et al (eds). *Ankylosing spondylitis and the spondyloarthropathies*. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2006;132-44.
15. Zeidler H, Amor B. The Assessment in Spondyloarthritis International Society (ASAS) classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general: the spondyloarthritis concept in progress. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1-3.
16. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé 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(6):777-83.
17. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis* 2004;63:535-43.
18. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum* 2005;52:1000-8.
19. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011;70:25-31.
20. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG, Landewé R, van der Heijde D, Baraliakos X 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;68:1520-7.
21. Song IH, Sieper J, Rudwaleit M. Diagnosing early ankylosing spondylitis. *Curr Rheumatol Rep* 2007;9:367-74.
22. Rudwaleit M. New approaches to diagnosis and classification of axial and peripheral spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:375-80.
23. Hochberg MC. *Epidemiology*. In: Calin A (ed.) *Spondyloarthropathies*. Orlando, FL: Grune & Stratton, 1984; 21-42.
24. Khan MA. An overview of clinical spectrum and heterogeneity of spondyloarthropathies. *Rheum Dix Clin North Am* 1992;18:1-10.
25. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A et al. Prevalence of spondyloarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998;41:58-67.
26. Gran JT, Husby F, Hordvik M. Prevalence of ankylosing spondylitis in males and females in a young middle-aged population of Tromsø, Northern Norway. *Ann Rheum Dis* 1985;44:359-67.
27. Gran JT, Husby G. Epidemiology of ankylosing spondylitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH et al. (eds). *Rheumatology*. 3rd Edition. London: Mosby, 2003:1153-9.
28. McVeigh CM, Cairns AP. Diagnosis and management of ankylosing spondylitis. *BMJ* 2006;333:581-5.
29. Mansour M, Cheema GS, Naguwa SM, Greenspan A, Borchers AT, Keen CL et al. Ankylosing Spondylitis: A Contemporary Perspective on Diagnosis and Treatment. *Semin Arthritis Rheum* 2007;36:210-23.
30. Hart FD, MacLagen NF. Ankylosing spondylitis: A review of 184 cases. *Ann Rheum Dis* 1955;14:77-83.
31. Van der Linden SM, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of the diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-8.
32. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative v. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2003;23:61-6.
33. 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.
34. Mease PJ. Psoriatic Arthritis. Update on Pathophysiology, Assessment, and Management. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2010;68:191-8.
35. WHO Technical Report Series, No.919. *The Burden of Musculoskeletal Conditions at the start of the New Millennium*. Geneva: World Health Organization, 2003.
36. Eder L, Chandran V, Shen H, Cook RJ, Shanmugarajah S, Rosen CF et al. Incidence of arthritis in a prospective cohort of psoriasis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:619-22.
37. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2009;61:233-9.
38. Grazio S, Kusic Z, Grubisic F, Vlask T, Nemcic T, Matijevec V et al. No correlation of psoriasis with clinical features, measures of severity and activity in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:723.
39. Reich K, Kruger K, Mossner R, Augustin M. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol* 2009;160:1040-7.
40. Elkayam O, Ophir J, Yaron M, Caspi D. Psoriatic arthritis: interrelationship between skin and joint manifestations related to onset, course and distribution. *Clin Rheumatol* 2000;19:301-5.
41. Gladman DD, Thavaneswaran A, Chandran V, Cook RJ. Do patients with psoriatic arthritis who present early fare better than those presenting later in the disease? *Ann Rheum Dis* 2011;70:2152-4.
42. Moll JH, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973;3:55-78.
43. Bennett RM. Psoriatic arthritis. In: McCarty DJ (ed.) *Arthritis and Related Conditions*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1979;645.
44. Vasey FB, Espinoza LR. Psoriatic arthritis. In: Calin A (ed.) *Spondyloarthropathies*. Orlando: Grune and Stratton, 1984;151-85.
45. Fournie B, Crognier L, Arnaud C, Zabraniecki L, Lascaux-Lefebvre V, Marc V et al. Proposed classification criteria of psoriatic arthritis. A preliminary study in 260 patients. *Rev Rhum Engl Ed* 1999;66:446-56.

46. McGonagle D, Conaghan PG, Emery P. Psoriatic arthritis: a unified concept twenty years on. *Arthritis Rheum* 1999;42:1080-6.
47. Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, Thorne JC, Schachter RK. Psoriatic arthritis (PSA)—an analysis of 220 patients. *Q J Med* 1987;62:127-41.
48. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H et al. Classification criteria for psoriatic arthritis. Development of new criteria from a large International Study. *Arthritis Rheum* 2006;54:2665-73.
49. McGonagle D, Lyn Tan A. Are the classification criteria for psoriatic arthritis better than existing criteria for diagnosing psoriatic arthritis? Comment on the article by Taylor et al. *Arthritis Rheum* 2007;56:699-700.
50. D'Angelo S, Mennillo GA, Cutro MS, Leccese P, Nigro A, Padula A et al. Sensitivity of the classification of psoriatic arthritis criteria in early psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2009;36:368-70.
51. Rudwaleit M, Taylor WJ. Classification criteria for psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis/axial spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24:589-604.
52. Congi L, Roussou E. Clinical application of the CASPAR criteria for psoriatic arthritis compared to other existing criteria. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:304-10.
53. WHO. International Classification of Functioning, Disability and Health. World Health Organization, Geneva, 2001.
54. Grazio S. Međunarodna klasifikacija funkcioniranja, nesposobnosti i zdravlja (ICF) u najznačajnijim bolestima i stanjima reumatološke prakse. *Reumatizam* 2011;58:27-43.
55. Grazio S. Međunarodna klasifikacija funkcioniranja, nesposobnosti i zdravlja (ICF) i reumatske bolesti. *Reumatizam* 2010;57:39-49.
56. Boonen A, Braun J. ASAS/WHO ICF Core Sets for ankylosing spondylitis (AS): how to classify the impact of AS on functioning and health. *Ann Rheum Dis* 2010;69:102-7.
57. Stamm TA, Nell V, Mathis M, Coenen M, Aletaha D, Cieza A et al. Concepts important to patients with psoriatic arthritis are not adequately covered by standard measures of functioning. *Arthritis Rheum* 2007;15;57:487-94.
58. Stucki B. International Classification of Functioning, Disability, and Health (ICF): A promising framework and classification for rehabilitation medicine. *Am J Phys Med Rehabil* 2005;84:733-40.
59. Escalas C, Trijau S, Dougados M. Evaluation of the treatment effect of NSAIDs/TNF blockers according to different domains in ankylosing spondylitis: results of a meta-analysis. *Rheumatology(Oxford)* 2010;49:1317-25.
60. Chen J, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;18:CD004800.
61. Grazio S, Vlák T, Gnjidić Z. Uloga neopioidnih analgetika, nesteroidnih antireumatika i slabih opioida u liječenju križobolje. *Reumatizam* 2006;53:82-90.
62. Braun J, van der Horst-Bruinsma IE, Huang F, Burgos-Vargas R, Vlahos B, Koenig AS et al. Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in ankylosing spondylitis patients: a randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum* 2011;63:1543-51.
63. Kabasakal Y, Kitapcioglu G, Yargucu F, Taylan A, Argin M, Gumusdis G. Efficacy of SLZ and MTX (alone or combination) on the treatment of active sacroiliitis in early AS. *Rheumatol Int* 2009;29:1523-7.
64. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoddy K, Williamson P et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005;52:582-91.
65. Braun J, Landewé R, Hermann KG, Han J, Yan S, Williamson P et al. Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 2006;54:1646-52.
66. Antoni CE, Kavanaugh A, van der Heijde D, Beutler A, Keenan G, Zhou B et al. Two-year efficacy and safety of infliximab treatment in patients with active psoriatic arthritis: findings of the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). *J Rheumatol* 2008;35:869-76.
67. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BA, Braun J et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:2136-46.
68. Rudwaleit M, Claudepierre P, Kron M, Kary S, Wong R, Kupper H. Effectiveness of adalimumab in treating patients with ankylosing spondylitis associated with enthesitis and peripheral arthritis. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R43.
69. Van den Bosch F, Manger B, Goupille P, McHugh N, Rødevand E, Holck P et al. Effectiveness of adalimumab in treating patients with active psoriatic arthritis and predictors of good clinical responses for arthritis, skin and nail lesions. *Ann Rheum Dis* 2010;69:394-9.
70. Martín-Mola E, Sieper J, Leirisalo-Repo M, Dijkmans BA, Vlahos B, Pedersen R et al. Sustained efficacy and safety, including patient-reported outcomes, with etanercept treatment over 5 years in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:238-45.
71. Dijkmans B, Emery P, Hakala M, Leirisalo-Repo M, Mola EM, Paolozzi L et al. Etanercept in the longterm treatment of patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2009;36:1256-64.
72. Dougados M, Combe B, Braun J, Landewé R, Sibia J, Cantagrel A et al. A randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial of etanercept in adults with refractory heel enthesitis in spondyloarthritis: the HEEL trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1430-5.
73. Barkham N, Coates LC, Keen H, Hensor E, Fraser A, Redmond A et al. Double-blind placebo-controlled trial of etanercept in the prevention of work disability in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1926-8.
74. Eder L, Chandran V, Gladman DD. Repair of radiographic joint damage following treatment with etanercept in psoriatic arthritis is demonstrable by 3 radiographic methods. *J Rheumatol* 2011;38:1066-70.
75. Mease P, Kivitz A, Burch F, Siegel E, Cohen S, Burge D. Improvement in disease activity in patients with psoriatic arthritis receiving etanercept (Enbrel): results of phase 3 multicenter clinical trial. *Arthritis Rheum* 2001;44(Suppl 9):S90.

76. Braun J, Deodhar A, Inman RD, van der Heijde D, Mack M, Xu S et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 104-week results of the GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:661-7.
77. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2009;60:976-86.
78. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J et al. Golimumab, a new, human, TNFA alpha antibody, administered subcutaneously every 4 weeks in psoriatic arthritis patients: 104-week efficacy and safety results of the randomized, placebo-controlled GO-REVEAL study. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl 3):136.
79. Deodhar A, Braun J, Inman RD, Mack M, Parasuraman S, Buchanan J et al. Golimumab reduces sleep disturbance in patients with active ankylosing spondylitis: results from a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:1266-71.
80. Grintborg B, Ostergaard M, Krogh NS, Dreyer L, Kristensen HL, Hetland ML. Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumour necrosis factor: results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2002-8.
81. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC Jr, Dijkmans B et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:442-52.
82. Babić-Naglić Đ, Laktašić N, Jajić Z, Anić B, Morović-Vergles J, Čurković B. Prijedlog Hrvatskog reumatološkog društva za primjenu inhibitora TNF-alfa u odraslih osoba sa spondiloartritisima. *Reumatizam* 2007;54:20-30.
83. Grazio S. Nefarmakološko liječenje bolesnika sa spondiloartropatijama. *Reumatizam* 2011;58:69-84.