



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**Universitat Autònoma de Barcelona**

Programa de Doctorat en Medicina, Departament de Medicina

**CARACTERÍSTIQUES CLÍNiques I MANEIG DELS MALALTS AMB  
ESPONDILOARTRITIS AXIAL  
REFRACTARIS A ANTIINFLAMATORIS NO ESTEROIDEOS.**

**Tesi Doctoral presentada per optar al grau de Doctor**

**Any de dipòsit : 2020**

**Doctoranda:**

Mireia Moreno Martínez-Losa

**Tutor:**

Jaume Almirall Daly

**Director:**

Jordi Gratacós Masmitjà

## **AGRAÏMENTS**

La tesi en el meu cas, ha suposat un gran repte professional a la vessant científica, que ha requerit de la integració de la meva vida personal i professional. Per això que vull agrair a tothom que em coneix la seva ajuda. Perquè d'una o altre manera tots han actuat sobre mi.

Vull agrair a la meva família la seva comprensió, suport i ànims. Al Joan Ramon que sempre està allà per fer-me pensar i treure'm un somriure quan ningú altre ho aconsegueix. A la Jana i al Martí que han sabut tenir paciència i donar-me tot el carinyo del món. Als meus pares per motivar-me quan em frustrava i donar-me la tranquil·litat necessària per tirar endavant. A la meva mare, sense qui no hagués pogut acabar el meu projecte. Ella sempre està quan la necessito i ajuda sense saber-ho. I no puc oblidar als Pérez-Mas, a tots i cadascun d'ells, que amb el seu un humor cínic i sarcàstic, saben gaudir i plantar cara a totes les situacions. Sempre com una pinya.

He d'agraciar al Dr. Jordi Gratacós la seva perseverança i insistència en aconseguir que ens superem a nosaltres dia a dia en totes les vessants però posant especial interès en la part científica. Agrair-li la seva confiança en mi. Sense ell no hagués pogut ni encetar aquest projecte.

A la Dra. Marta Larrosa que sempre ha sabut transmetre la solidaritat a la feina. Ha estat algú inoblidable i memorable que ha deixat petjada per tot arreu per on ha estat i evidentment en mi. Sempre ha sabut entendre't, animar-te i ensenyar-te a no rendir-te.

Als companys de Reumatologia de l'Hospital Parc Taulí, sense la seva ajuda impagable, no podria presentar la tesi. Han estat en tot moment ajudant, cadascú

a la seva manera, però tot suma en aquests moments. Gràcies Joan, Marta, Maria Llop, Eduard però també al Quique, Toni, Carlos, Maria, Cristòbal i Noemí.

Agrair al meu grup d'amigues de la residència a Sant Pau. Sempre estant allà , de vegades crítiques però sempre oferint la seva ajuda i sempre estimulant-nos mútuament per aconseguir nous reptes siguin en el aspecte personal o professional. Gràcies noies !!

## **LLISTAT ABREVIACIONS**

ADA: adalimumab

AINE: antiinflamatori no esteroïdal

antiIL17: anti-interleucina 17

antiTNF: anti-factor de necrosi tumoral

APs: artritis psoriàsica

ASAS: Assessment in SpondyloArthritis International Society

ASASBIO: criteris de resposta a teràpia biològica Assessment of Spondyloarthritis International Society

ASAS-HI: ASAS Health index

ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

ASDAS-CI : Milloria clínica -ASDAS (clinical improvement)

ASDAS-MI: Gran milloria-ASDAS (major improvement)

ASQoL : Ankylosing Spondylitis Quality of Life

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

BASMI: Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index

BASRI: Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index

CZP: certolizumab pegol

DAPSA: Disease Activity index for PSoriatic Arthritis

DMO: densitometria òssia

EA: espondilitis anquilosant

ECO : ecografia

ERAP1: endoplasmic reticulum aminopeptidase 1

EspA: espondiloartritis

EspAax: espondiloartritis axial

EspAax-r: espondiloartritis axial radiogràfica.

EspAax-nr: espondiloartritis axial no radiogràfica

EspAp: espondiloartritis perifèrica

ETA: etanercept

EULAR: European League Against Rheumatism

EVA: Escala Analògica Visual

FAME: fàrmac modificador de malaltia

FAMEcs: fàrmac modificador de malaltia convencional

FAMEe: fàrmac modificador de malaltia diana específic

FILGO: filgotinib

FM: fibromiàlgia

FR: factor reumatoide

GMB: golimumab

HLAB27: antígen leucocitari humà B\*27

IFX: infliximab

IL: interleuquina

ILC3: cèl·lules limfoides innates tipus 3

IXE: ixekizumab

JAK: jaquinasa

LFN: leflunomida

LTi: limfòcits T indiferenciats

MASES: Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis

MIIC: malaltia inflammatòria intestinal crònica.

mSASSS: modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score

MTX: metotrexat

NAD: nombre d'articulacions doloroses

NAI: nombre d'articulacions inflamades.

OP: osteoporosi

OPv: osteoporosi vertebral

PCR: proteïna C Reactiva

Pso: psoriasi

PsAQoL: Psoriatic Arthritis Quality of Life

RC: remissió clínica

RFA: reactants de fase aguda

RM: ressonància magnètica

RM-SI: ressonància magnètica de les articulacions sacroilíaqes

RP-ASAS: Remissió parcial-ASAS (ASAS partial remission)

RX: radiografia simple

SK: secukinumab

SSZ: salazopyrina

TB: teràpia biològica

TNF: factor de necrosi tumoral

TOFA: tofacitinib

USK: ustekinumab

UAA: uveïtis anterior aguda

UPA: upadacitinib

VSG: velocitat de sedimentació globular



## **ÍNDEX**

AGRAÏMENTS .....	2
LLISTAT D'ABREVIACIONS .....	4
ÍNDEX .....	8
RESUM .....	10
INTRODUCCIÓ .....	13
1. Definició i diagnòstic o classificació d'espondiloartritis.....	14
2. Epidemiologia .....	17
3. Fisiopatogènia de les espondiloartritis .....	17
4. Manifestacions articulars .....	19
5. Manifestacions extraarticulares .....	21
6. Comorbiditats .....	22
7. Valoració de l'activitat inflamatòria .....	23
8. Maneig i tractament .....	28
8.1. Generalitats .....	28
8.2. Tractament no farmacològic .....	33
8.3. Tractament farmacològic .....	33
JUSTIFICACIÓ .....	41
HIPÒTESI .....	44
OBJECTIU .....	46
EXPOSICIÓ DE LA RECERCA: MATERIAL I MÈTODES .....	48
RESULTATS .....	54
DISCUSSIÓ .....	63
CONCLUSIONS .....	74
LÍNIES DE FUTUR .....	76

BIBLIOGRAFIA .....	79
ANNEXES .....	88



**RESUM / ABSTRACT**

## **ABSTRACT**

Axial spondylarthritis have experienced a lot of changes in the last decade. The implementation of the new ASAS classification criteria of axial spondyloarthritis (axSpA) had led a deep change in the vision and spectrum of axial spondylarthritis. In this thesis, we evaluate how the new ASAS classification criteria of axial spondylarthritis had modified the management of patients with axSpA in real world practice. On the other hand, the irruption of biological therapy (BT), as a new therapeutic strategy two decades ago, has significantly changed the pharmacological management of this patient however, several controversial issues remains to be elucidated. Is the BT a chronic therapy? Is it possible to reduce the doses in well controlled patients? How we can define well controlled patients? How about long-term safety of these therapies? My thesis is focused and try to evaluate some of these main concerns previously exposed.

## RESUM

Les espondiloartritis axials (EspAax) han experimentat profunds canvis en la última dècada. Canvis que han condicionat modificacions en la conducta mèdica des de l'aproximació diagnòstica, passant pel maneig i acabant amb el tractament. Tots els canvis comporten períodes d'adaptació i apareixen incògnites a respondre mentre els implementem a la pràctica clínica. La implementació dels nous criteris ASAS de classificació de les espondilartritis ha suposat un profund canvi en el maneig d'aquests malalts. En aquesta tesis avaluem com els nous criteris de classificació ASAS han modificat el maneig dels malalts amb EspAax a la pràctica clínica. D'altra banda, l'aparició de la teràpia biològica (TB), ara fa dues dècades, ha modificat significativament el maneig farmacològic d'aquests malalts, i tot haver incorporat moltes novetats, encara a dia d'avui, hi ha moltes incògnites pendents de resoldre. La TB és un tractament crònic en aquests malalts? És possible reduir la dosis de la TB en els malalts que presenten bona resposta clínica? Què entenem per bona resposta clínica en aquests malalts? Està ben avaluada la seguretat de aquests tractament a llarg termini?. Aquests i altres aspectes que no estan del tot ben definits són els que a la tesis que presento intento abordar.



**INTRODUCCIÓ**

## INTRODUCCIÓ

### 1. Definició i diagnòstic o classificació d'espondilartritis

Les espondiloartritis són un grup de malalties inflamatòries cròniques que inclouen les espondilartritis axials i també l'Artritis Psoriàsica (APs) , l'Artritis reactiva (ARe) i les espondilartritis associades a malaltia inflamatòria intestinal crònica (MIIC) (figura 1). Totes elles, dintre de la seva heterogeneïtat, comparteixen característiques comunes en diferents vessants de la malaltia, començant per la càrrega genètica, la fisiopatogènia, les manifestacions clíniques, l'afectació de les articulacions sacroilíaques i les manifestacions extra articulars associades.

Fins a la data, no s'han validat criteris diagnòstics d'espondiloartritis axial (EspAax), però s'han proposat diferents criteris de classificació. Els més utilitzats i acceptats de forma universal són els criteris Assessment in SpondyloArthritis International Society (ASAS) (1) (figura 3) , que han estat validats i provats en nombroses ocasions demostrant la seva validesa(2, 3).

El grup de treball internacional en Espondiloartritis ASAS (Assessment in SpondyloArthritis International Society) diferencia entre les formes en les que clínicament predominen els símptomes axials i les anomena Espondiloartritis axials (EspAax)(1) i les que els símptomes es localitzen fonamentalment a les extremitats que les anomena Espondiloartritis perifèriques (EspAp)(4). Les EspAax es divideixen en dos subgrups: les formes radiogràfiques (EspAax-r) o espondilitis anquilosant (EA) que venen definides pels criteris de Nova York modificats (NYm)(5) (figura 2) i que inclouen necessàriament un afectació radiogràfica de les articulacions sacroilíaques que sigui com a mínim grau 2

bilateral o 3 unilateral. I el segon subgrup, són les formes d'espondiloartritis axial no radiogràfiques (EspAax-nr) que inclouria les formes que no compleixen els criteris de NYm i sí compleixen els criteris ASAS del 2009, ja sigui per la branca d'imatge o bé per la del HLAB27.

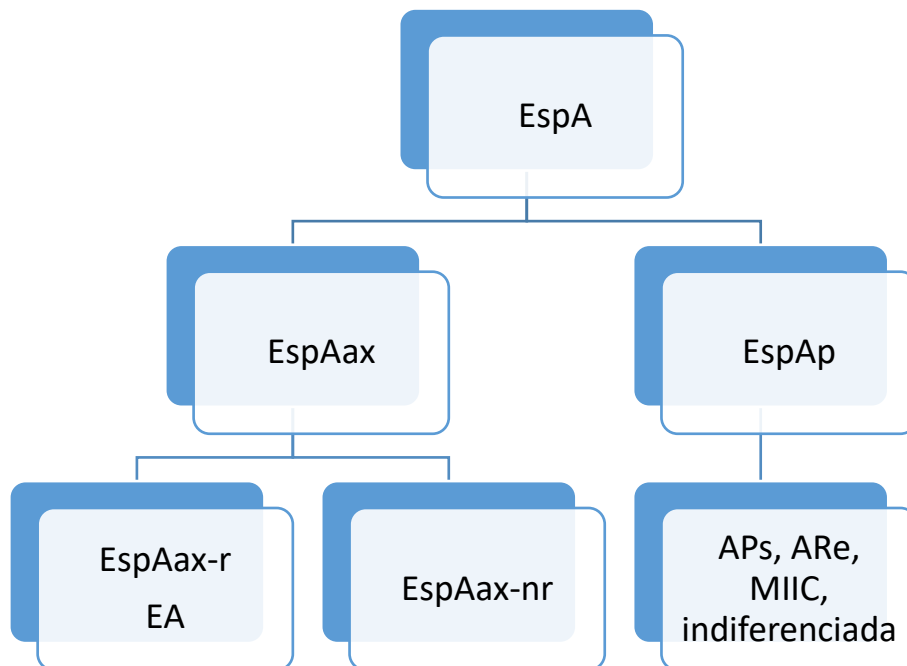


Figura 1: Algorisme de classificació de les diferents formes d'espondiloartritis.

*EspA: espondiloartritis ; EspAax: espondiloartritis axial; EspAax-r: espondiloartritis axial radiogràfica, EA:espondilitis Anquilosant; EspAax-nr: espondiloartritis axial no radiogràfica; APs: artritis psoriàsica; ARe: artritis reactiva; MIIC: malaltia inflammatòria intestinal crònica.*



Figura 2: Criteris Nova York modificats. Adaptat de van der Linden et al. (5)

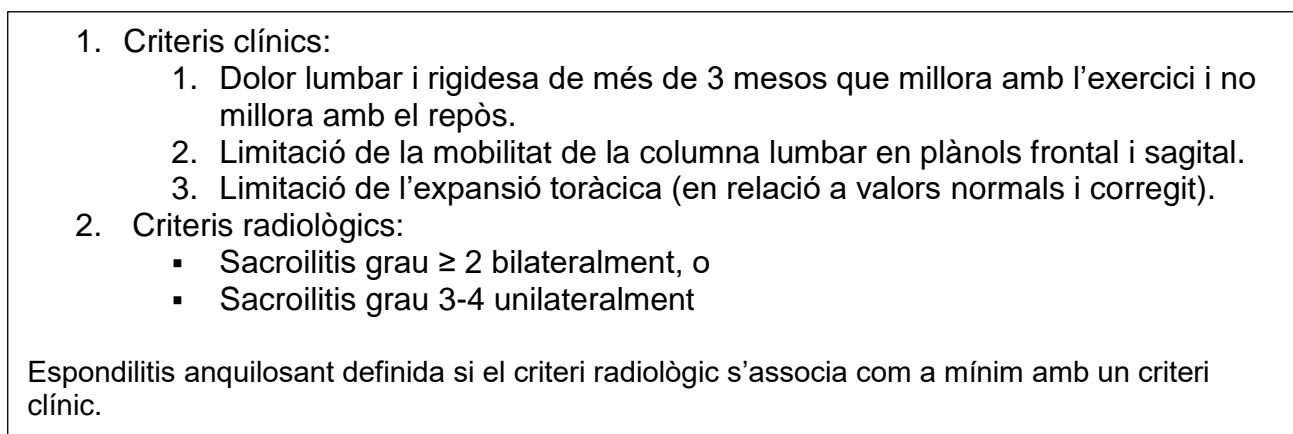
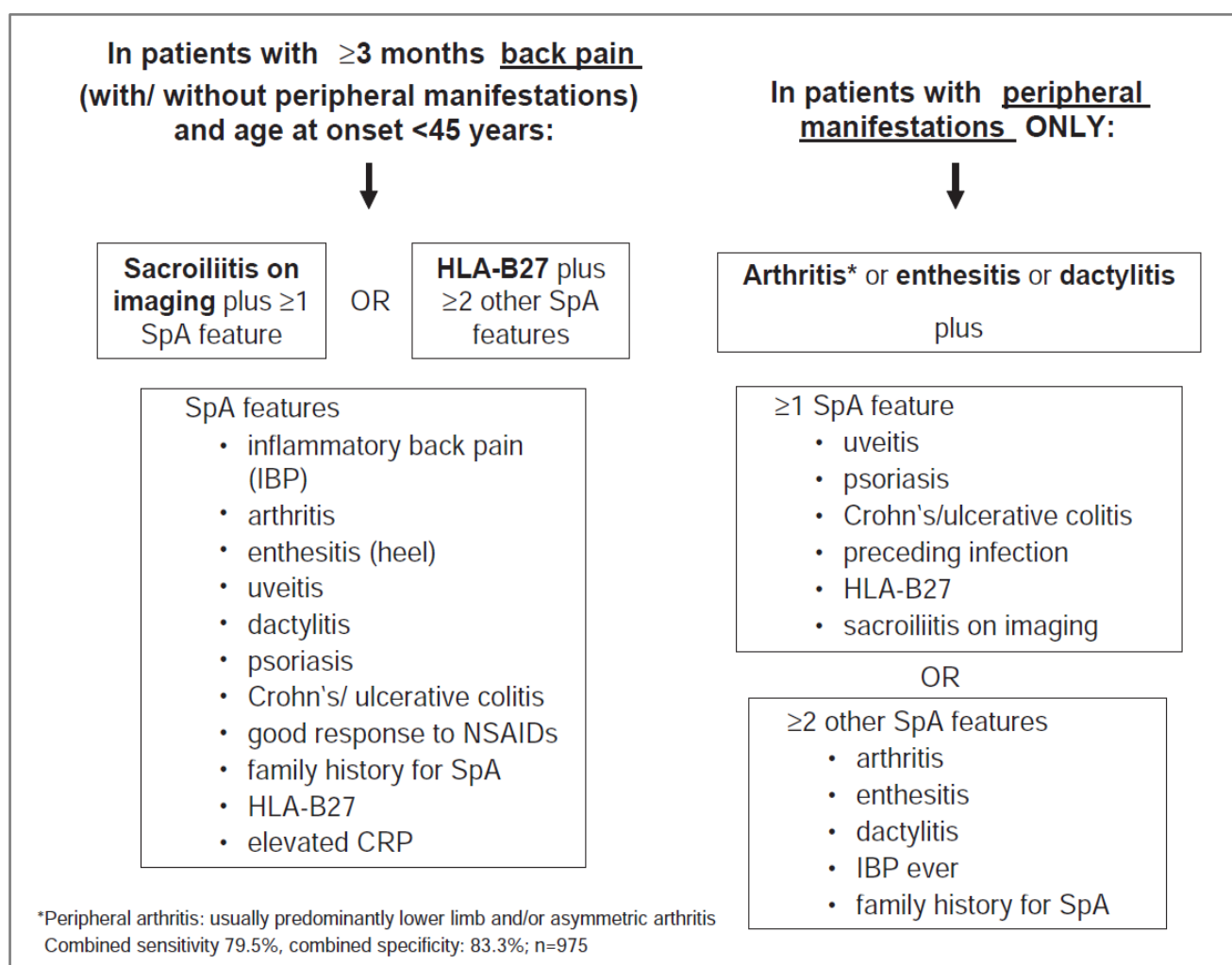


Figura 3: Criteris de classificació EspAax i EspAp. Adaptat de Rudwaleit et al. (4)



**Arthritis\* or enthesitis or dactylitis plus**

plus

**$\geq 1$  SpA feature**

- uveitis
- psoriasis
- Crohn's/ulcerative colitis
- preceding infection
- HLA-B27
- sacroiliitis on imaging

**$\geq 2$  other SpA features**

- arthritis
- enthesitis
- dactylitis
- IBP ever
- family history for SpA

## **2. Epidemiologia**

La prevalença de les EspAax en global varia entre 0.1-1.4%(6). S'observen diferències geogràfiques en la prevalença d'EspAax que poden està en relació amb la prevalença del HLAB27 i amb la diferent metodologia emprada.

L'HLAB27 està present en el 8-10% de la població general i a la població amb EA o EspAax-r la prevalença del HLAB27 és del 80-90%.

L' EspAax acostuma a ser més freqüent en homes joves. De manera que la proporció home /dona en les formes EA o EspAax-r és aproximadament de 2-3/1(7) mentre que les formes no radiogràfiques és del 2-1/1(8) depenent de les cohorts avaluades.

L'edat d'aparició clàssica de la malaltia és per sota dels 40 anys, sobretot en la segona – tercera dècada de la vida sense diferències entre les formes radiogràfiques i les no radiogràfiques(7, 8)

## **3. Fisiopatogènia**

La fisiopatogènia de les EspA no és del tot ben coneguda però en les últimes dècades s'ha avançat de forma important establint com a diana inicial de la malaltia a la entesi(9, 10). És a dir, la entesitis és el fet distintiu a partir del qual es desencadena la cadena inflamatòria que produeix fenòmens destructius i neoforimatius. Essent la neoformació òssia una conseqüència típica i distintiva de totes les espondilartritis incloent les EspAax i perifèriques.

Molt resumidament, ens trobaríem que en individus genèticament predisposats (HLAB27 positius) es produeix un canvi en la microbiota intestinal respecte als HLAB27 negatius, aquest canvi en la microbiota comporta una resposta

inflatòria a nivell del sistema limfoide intestinal amb producció de nivells molt elevats de IL23. Aquesta IL23 a més de tenir un efecte local i comportar una ruptura de la tolerabilitat intestinal a antígens, passa a nivell sistèmic i poden tenir efecte a distància actuant sobre cèl·lules limfoides innates tipus 3 amb receptors per IL23 que es localitzen a nivell de les entesis.

En Lories i col·laboradors(11) presenten un esquema molt il·lustratiu per exposar una hipòtesi plausible de la fisiopatogènia de les EspA (Figura 4).

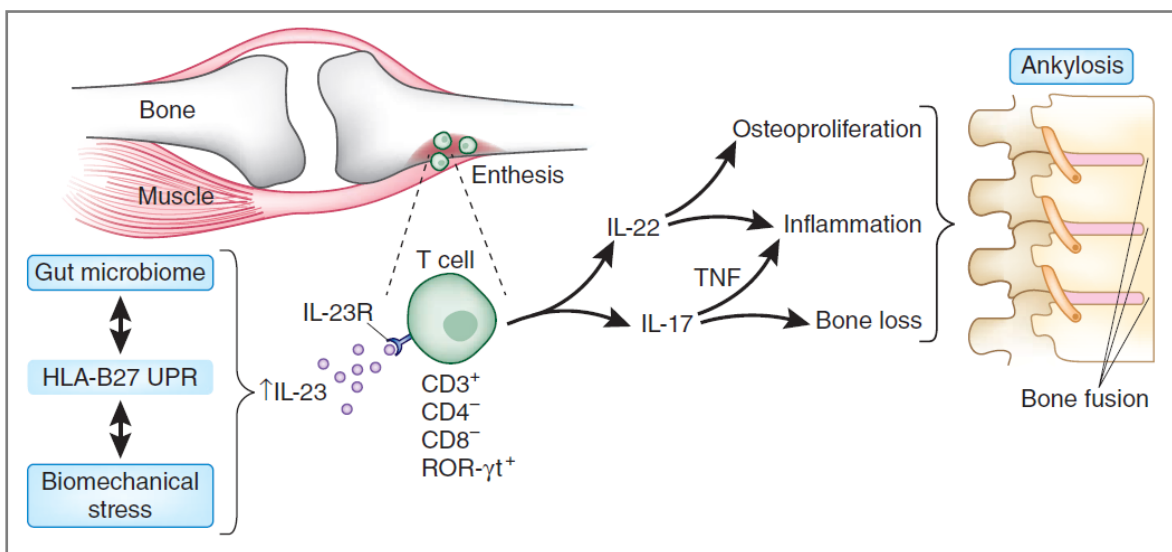


Figura 4: Adaptat de Lories i col.(11) i Sherlock i col.(12).

La entesi és la diana originària del procés inflamatori a les EspA. En aquesta localització hi ha un microambient immunològic específic que s'activa en combinar-se amb diferents factors com són l'estrès mecànic, la predisposició genètica com podria ser el HLAB27, ERAP1 (endoplasmic reticulum aminopeptidase 1) i d'altres; i per últim, un factor ambiental, possiblement de tipus bacterià, amb porta d'entrada intestinal i formant part del microbioma. També s'ha relacionat amb la Klebsiella o la Clamidia però cap ha estat demostrat (9, 13). El microbioma humà està adquirint un gran protagonisme a les EspAax com mostren diferents publicacions(14, 15) . La combinació d'aquests

factors condicionen l'activació del microambient. Augmenta la prostaglandina E2 (PGE2) i la interleuquina23 (IL23), això condiciona vasodilatació que afavoreix que arribin mediadors de la inflamació com el TNF (tumor necrosis factor) i activació de l'eix IL17 i es posa en marxa una resposta immunitària innata a través de cèl·lules limfoides innates tipo 3 (ILC3), mastòcits, macròfag, neutròfil i una resposta immunitària adaptativa mitjançant els limfòcits T. Tot el procés condueix amb una reacció mesenquimal consistent en que les cèl·lules mesenquimals es diferenciïn a condroblastes i osteoblastes per influència de IL17, IL22 i PG2. A partir d'aquí intervenen proteïnes de la via wnt, la esclerostina, la dickkopf-related protein 1 (DKK1) i "bone morphogenetic proteins" (BMP) donant lloc a l'aparició de la neoformació òssia (9, 11, 12, 16).

#### **4. Manifestacions clíniques**

Les manifestacions clíniques de les EspAax-r i EspAax-nr són comparables(7, 8, 17, 18) segons han demostrat diferents articles que ho analitzen en les cohorts corresponents des que es van començar a aplicar els criteris de classificació ASAS. Es recomana que s'avaluïn, es mesurin i es tractin de la mateixa manera totes les formes d'EspAax.

Es poden identificar diferents síndromes que es presenten en major o menor freqüència i intensitat al llarg de la història de la malaltia(17) de forma combinada o consecutiva. En general, la malaltia presenta una evolució insidiosa amb exacerbacions de durada i curs variables.

*Síndrome raquídia o dolor a columna vertebral*

Dolor en qualsevol regió del raquis (cervical, dorsal, lumbar). La més freqüent és la lumbar. Inici insidiós. Acostuma a ser dolor de característiques inflamatòries i amb bona resposta a tractament amb antiinflamatoris no esteroïdeos (AINE).

#### *Síndrome sacroilíac*

Dolor localitzat a terç superior de natja que irradia per cara posterior de extremitat fins màxim el genoll. Dolor inflamatori (millora amb el moviment, empitjora amb el repòs, altera la segona meitat de la nit, acompanyat de rigidesa matutina) i pot aparèixer tant a costat dret com a esquerra (“dolor altern a natges” o “a bàscula”).

#### *Síndrome articular perifèrica*

Acostuma a ser una oliogartritis asimètrica d'extremitats inferiors (maluc, genoll, turmell, i metatarsfalàngiques (MTF). Apareix en un terç dels pacients amb EspAax-r . López-Medina senyala que les formes d'EspAax-nr presenten major afectació perifèrica en forma d'artritis, dactilitis o qualsevol entesitis(18).

#### *Síndrome dactilític o dit en salsitxa*

Es tracta d'una tenosinovitis de flexors amb implicació en ocasions d'artritis de interfalàngiques (IF) juntament amb entesitis de les politzes digitals. És molt característic de l'APs encara que també apareix a les EspA i de forma excepcional a altres entitats reumàtiques com l'artritis reumatoide,...

#### *Síndrome entesítica*

Dolor a la regió de la entesi de diferents localitzacions. Les més característiques es localitzen a nivell del taló (tendó Aquil·les i fàscia plantar).

També apareixen altres símptomes de forma freqüent com són l'*astènia* i la *rigidesa matutina* en presència o absència de dolor.

## 5. Manifestacions extraarticulars

Les EspA poden presentar afectació d'òrgans fora de l'aparell locomotor. No hi diferències en les prevalences entre les EspAax-r i les EspAax-nr(19, 20). Les més freqüents són la uveïtis, la psoriasi i la malaltia inflamatòria intestinal crònica. Poden aparèixer abans, després o simultàniament al diagnòstic de EspA i la seva presència condicionarà el maneig i el tractament.

### *Uveïtis*

Es tracta de la manifestació extraarticular més freqüent a les EspAax. Apareix fins el 33% de les EspAax. En el 90% dels casos fan una afectació anterior, són agudes en el 93%, unilaterals en el 85%(21) i recurrents, de manera que al llarg del temps acaben afectant als dos ulls. La presència d'UAA s'ha relacionat amb l' HLAB27 i temps d'evolució llarg d'EspA(22).

### *Malaltia inflamatòria intestinal crònica (MIIC)*

S'ha detectat inflamació intestinal subclínica per endoscòpia fins en dos terços dels pacients amb EspAax, però només el 6-10% desenvolupen una MIIC establerta(23). D'altra banda , l'afectació articular és la manifestació extraintestinal més freqüent a la MIIC. La prevalença d'artritis perifèrica es situa entre el 9 i el 53%, i l'afectació axial en el 1-26% encara que la sacroilitis radiogràfica asimptomàtica es detecta en un 14-61%(23).

### *Psoriasi*

Aquesta manifestació cutània es relaciona més amb formes perifèriques que amb les axials. No sembla que estigui relacionada amb el temps d'evolució de

l'EspA (24). En ocasions apareix com a efecte paradoxal d'algun fàrmac com ara els antagonistes del tumor de necrosi tumoral (antiTNF).

Hi ha d'altres afectacions extraarticulares menys freqüents com són: *manifestacions cardiovasculars* ( inflamació de l'arrel aòrtica, valvulopatia, trastorn del ritme), *manifestacions pulmonars* ( per limitació de la mobilitat de la caixa toràcica, fibrosi apical), *manifestacions renals* ( toxicitat per antiinflamatori no esteroideo, nefropatia IgA, amiloïdosi secundària), *amiloïdosi sistèmica* secundària.

## **5. Comorbiditats**

S'entén per comorbiditat la coexistència en el mateix individu de dos o més malalties, generalment relacionades. L'evidència en la prevalença de les comorbiditats a les EspAax està creixent, essent les més freqüents la cardiovascular, la osteoporosi (OP), la úlcera gastroduodenal, la fibromiàlgia (FM) i la depressió i ansietat (25-28). El risc d'events cardiovasculars està augmentat a les EspAax respecte a la població general, aquest increment no només és atribuïble a l'ús dels antiinflamatoris no esteroideos (AINE), sinó que recentment s'ha associat amb l'aparició d'aterosclerosi precoç relacionada amb el procés inflamatori crònic(29). La osteoporosi vertebral (OPv) és una complicació relacionada clàssicament amb la EspA. Es desconeixen els factors implicats en el seu desenvolupament però si bé, s'ha relacionat històricament amb la limitació de la mobilitat per la rigidesa i l'anquilosi; més recentment, s'ha pogut observar una pèrdua de massa òssia ja en fases inicials de la malaltia i que sembla que es relacionaria amb la pròpia inflamació(30) valorada per PCR i per edema en RM. La prevalença global és del 19 al 50% aproximadament i a

les formes de poc temps d'evolució del 13%(26). La prevalença de fractura vertebral és superior a la de la població general i és del 30-40% dels pacients amb EspAax(26). A l'avaluar el paper dels tractaments de la EspAax en la OPv s'ha vist que els AINE i els antiTNF milloren la densitat mineral òssia (DMO) i disminueixen el risc de fractura(6), fenomen relacionat possiblement amb la seva capacitat de reduir el procés inflamatori(6, 26). La prevalença de la FM a la població general és del 2-7%, sobretot en dones, a les EspAax s'eleva fins al 15-25%(26).

Fer una recollida activa de les comorbiditats com antecedents, fer despitatges periòdics de la seva existència, prevenció de la seva aparició i en cas d'aparèixer, tractament de les mateixes, és una recomanació creixent si tenim present que les comorbiditats impacten sobre els desenllaços de la malaltia i els seus tractaments. De manera que, apareixen índexs d'activitat més elevats, més afectació de la funcionalitat, pitjors desenllaços laborals i augment de la mortalitat(26).

## **6. Valoració de l'activitat inflamatòria**

Mesurar l'activitat inflamatòria a les EspA no és fàcil, especialment a les formes axials, per l'escassetat de signes clínics objectius, el curs de la malaltia a brots, la gran heterogeneïtat interindividual i la sensibilitat dels marcadors biològics i d'imatge que fem servir. A la pràctica clínica es recomana avaluar les EspAax en el moment inicial per quantificar i filiar l'activitat que ajudi a l'elecció del tractament més adequat. Posteriorment, en el seguiment permetrà valorar la resposta terapèutica i fer el seguiment de la malaltia. Es pot fer una avaluació de l'activitat inflamatòria mitjançant la clínica, els marcadors biològics o bé per



imatge amb les noves tècniques d'imatge com la ressonància magnètica (RM) o la radiografia simple (RX)(31).

### Marcadors clínics

A nivell de la clínica, els símptomes els intentem quantificar proposant preguntes que es responen a través d'escala analogovisuals (EVA) que van de 0 a 10 cm. Les preguntes recomanades són : “*dolor de diürn*” o dolor que experimenta el pacient la última setmana al llarg del dia, *EVA de “dolor nocturn*” o dolor que apareix a les 3 o 4 hores de està dormint, *EVA de “malaltia del pacient*” o percepció per part del malalt de l'activitat actual de la seva malaltia, *EVA de metge* o percepció del metge de l'activitat de malaltia. Es considera bon control de malaltia amb EVA  $\leq 4$  de pacient i de metge. El *BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)*(32) és un qüestionari autoaplicable, que consta de sis preguntes que es responen en EVA de 0 a 10 , les quals avaluen l'afectació axial, articular i entesitis alhora que la fatiga i la rigidesa, i tot durant la última setmana. Considerem baixa activitat *BASDAI*  $< 4$  i remissió clínica *BASDAI*  $\leq 2$  amb proteïna C reactiva (PCR) dintre de la normalitat(33). Actualment, l'índex més utilitzat per la seva millor correlació amb altres marcadors d'activitat com la PCR o el edema per RM és el *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)*(34). Es tracta d'un índex complex amb diferents variables ponderades en forma de pregunta amb respostes de EVA ( pregunta 2 del *BASDAI* (dolor d'esquena total), pregunta 3 del *BASDAI* (dolor/tumefacció de localitzacions perifèriques), pregunta 6 del *BASDAI* (duració de la rigidesa matutina), valoració global del pacient ) i incorpora un marcador biològic que pot ser VSG o PCR, preferiblement PCR. I es defineixen punts de tall d'activitat (figura 5) i de resposta(35) (figura 6). Al 2018, es fa un petit canvi a la nomenclatura

considerant que s'adequa més a la realitat del pacient i l'estat de "moderada activitat" passa dir-se "baixa activitat"(36) (figura 7). Es considera Milloria clínica-ASDAS (clinical improvement ASDAS-CI) quan hi ha un canvi de  $\geq 1,1$  i Gran milloria-ASDAS (major improvement ASDAS-MI) quan el canvi és  $\geq 2,0$ .

Figura 5: Punts de talla en relació a l'activitat de malaltia mesurada per ASDAS

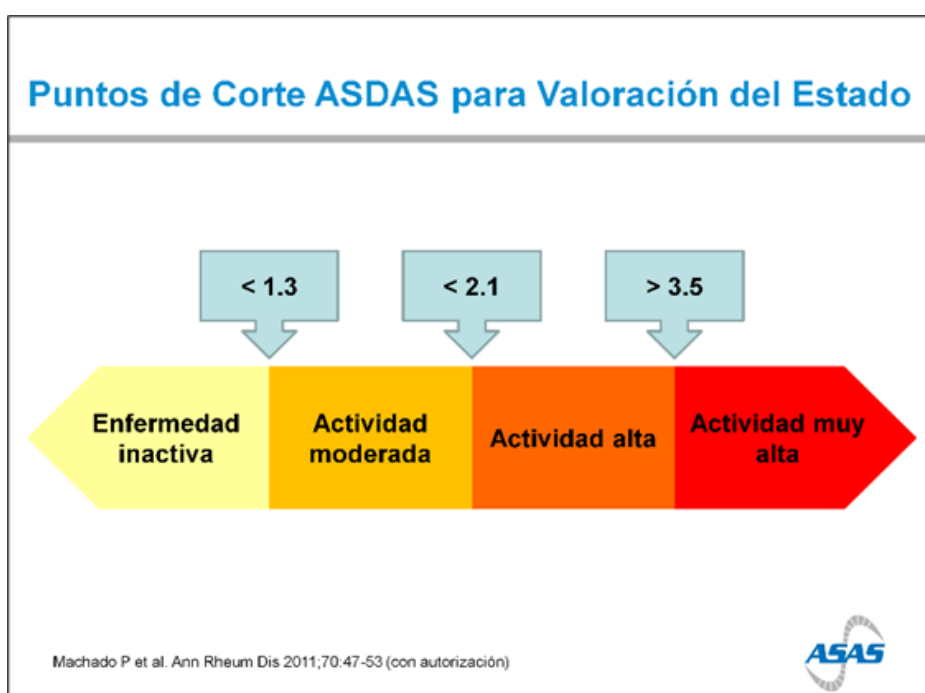


Figura 7: canvi de nomenclatura dels punts de tall d'activitat de malaltia segons ASDAS

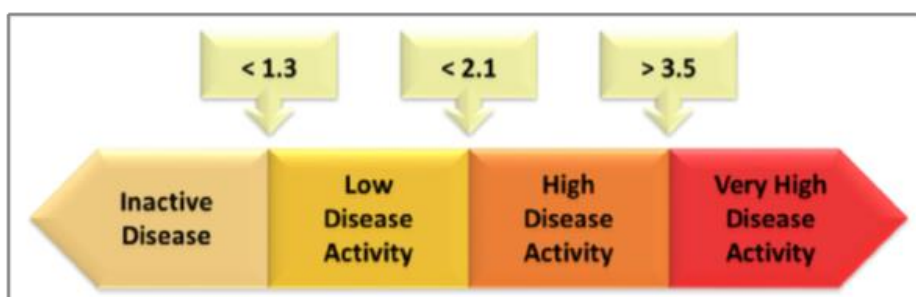
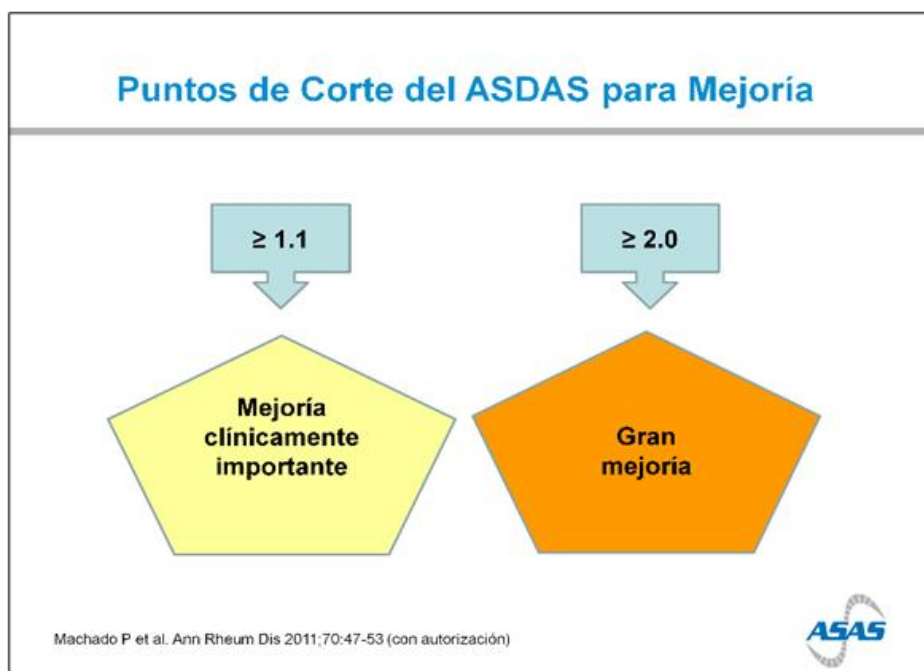


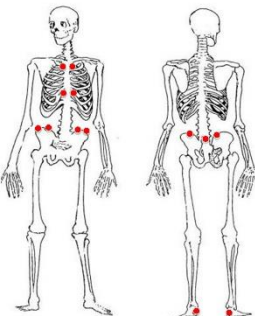
Figura 6: punts de tall per valorar resposta en relació al canvi de valor ASDASPCR



En el cas que la EspAax presenti artritis perifèrica les valorarem indicant el nombre d'articulacions doloroses (NAD) i tumefactes o inflamades (NAI) sobre 44, presència/absència de dactilitis i localització. Un índex complex cada vegada més implementat a la pràctica clínica habitualment utilitzat a l' APs , però aplicable a les EspAp és el Disease Activity index for PSoriatic Arthritis (DAPSA) que resulta de la suma de NAD i NAI valorades sobre 68 i 66 articulacions, EVA de dolor del pacient (0-10), EVA global de malaltia (0-10) i la PCR en mg/dL(37). La presència d'entesitis s'explora mitjançant la palpació seguint l'índex MASES(38). (figura 8)

Figura 8: Index MASES per valorar entesitis


**MASES:**  
**Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score**



- 13 regiones
- Fàcil de localitzar
- Sin graduación
- Puntuación del 0 al 13

1ª Costocondral der/izq  
 7ª Costocondral der/izq  
 Espina iliaca antero-superior der/izq  
 Cresta iliaca der/izq  
 Espina iliaca posterior-superior der/izq  
 Apófisis espinosa L5  
 Inserción prox. tendón de Aquiles der/izq

Adapted from Heuft et al. Ann Rheum Dis 2003;62:127-32 (con autorización)



La mobilitat espinal també es considera una eina per mesurar l'activitat inflamatòria mitjançant la distància trago-paret, flexió lateral, Schöber modificat, rotacions cervicals i distància intermaleolar. Totes aquestes mesures es quantifiquen formant un índex compost anomenat BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index).

### Marcadors biològics:

Els marcadors biològics d'inflamació més estesos i inclosos en els índex complexes són proteïna C reactiva (PCR) i velocitat de sedimentació globular (VSG). No sempre apareixen elevats quan hi ha inflamació. És per això que durant un temps es va indagar en altres marcadors com les immunoglobulines (Ig), La PCR d'alta sensibilitat, la IL6 o el sèrum amiloid A protein (SAA). Però malauradament cap de ells sembla aportar res addicional a la mesura de la PCR motiu pel qual no es fan servir de forma habitual a la pràctica clínica i el seu ús està limitat a estudis específics de la malaltia.

### Marcadors d'imatge

La ressonància magnètica (RM) permet objectivar l'activitat inflamatòria aguda en forma d'edema ossi. Aquest es pot quantificar amb diferents índexs però no

s'apliquen a la pràctica clínica diària. D'altra banda, a la pràctica clínica es recomana fer valoració del dany estructural per radiografia simple de pelvis, columna cervical i lumbar. La valoració del dany estructural es recomana fer en el moment del diagnòstic de la malaltia i en el seguiment, amb un interval mínim de 2 anys(39). Existeixen índexs per quantificar el dany estructural a columna vertebral com el mSASSS (modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score) o BASRI (Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index) de columna i de sacroilíagues.

## **7. Maneig i tractament de les EspAax**

### **7.1. Generalitats**

Els diferents grups d'experts de les diferents organitzacions han anat divulgant recomanacions per tal de millorar el maneig i tractament de les EspAax. En el nostre medi, ens fixem fonamentalment en una organització internacional, Assessment in SpondyloArthritis International Society (ASAS) i en una de nacional, Sociedad Española de Reumatología (SER).

El maneig comença des del moment que apareix la sospita diagnòstica. Recentment, ASAS ha publicat uns estàndards de qualitat(40) a on exposa quins serien els objectius desitjables a assolir en el procés sanitari per aconseguir una bona qualitat assistencial. Un cop diagnosticat, les diferents guies(33, 41, 42) ja són aplicables juntament amb els estàndards de qualitat. Totes les recomanacions tenen un primer bloc de generalitats molt important a tenir sempre present. Els punts que mencionen els exposen a continuació fusionant les diferents fonts:

1. *Atenent que les EspAax són molt heterogènies es recomana un maneig multidisciplinari coordinat pel reumatòleg.*

Les EspAax tenen manifestacions a l'aparell locomotor però també com hem dit anteriorment poden tenir manifestacions extraarticulares (UAA, MIIC, Pso) fins al 40% dels pacients al llarg de la seva història(41). I també hi ha una sèrie de comorbiditats que són més prevalents en aquesta malaltia i que es recomana fer una recerca activa anual(40). Per tot això es recomana que el maneig sigui multidisciplinari liderat pel reumatòleg.

2. *Es recomana iniciar tractament de forma precoç. El tractament ha d'incloure mesures no farmacològiques i farmacològiques.*

El tractament del pacient s'inicia tan bon punt es diagnostica. Si està actiu, comencem amb antiinflamatoris no esteroideos (AINE), i si aquests fracassen passàriem a la teràpia biològica. Hi ha evidències que demostren que les taxes de resposta al tractament farmacològic són majors en les formes d'EspAax precoç que a les formes establertes(43). Però també les mesures no farmacològiques han demostrat millorar els desenllaços (44-47). Dintre del tractament no farmacològic s'ha de promoure els hàbits saludables (no fumar, no sobrepès, fer exercici de forma regular, dieta saludable) i incentivar i motivar al pacient en aquest sentit.

3. *Es recomana com objectiu de tractament la remissió de malaltia o en el seu defecte, la baixa activitat.*

Això implica maximitzar la seva qualitat de vida aconseguint control de símptomes de inflamació, prevenció del dany estructural i normalització o preservació de la funcionalitat i participació social. Alhora que minimitzem les

comorbiditats i evitem toxicitats. I tot això, un cop aconseguit, s'ha de mantenir en el temps.

Es defineix com a remissió d'activitat quan presenta BASDAI $\leq$ 2 amb PCR normal o bé amb ASDAS-PCR $<$ 1,3 i EVA de metge $\leq$ 2. I com a baixa activitat si BASDAI $\leq$ 4 amb PCR normal o ASDAS-PCR $<$ 2,1 i EVA de metge $\leq$ 4 (33). Recentment, Fernández-Carballido i col·laboradors han publicat un article a on exposen la definició de remissió de EspAax i baixa activitat evidenciant que no hi ha consens en la definició però recomanen fer servir com a eina en pràctica clínica l'ASDAS-PCR i BASDAI en el seu defecte(48).

4. *El tractament farmacològic i l'objectiu ha de ser una decisió compartida amb el pacient. A l'hora de fer l'elecció del tractament s'ha de tenir present l'eficàcia, l'opinió del pacient, la seguretat, les manifestacions extraarticulars, les comorbiditats i els costos.*

---

Si analitzem el diferents punts per a l'elecció del tractament que diu la recomanació, veiem que l'eficàcia dels diferents fàrmacs, tan de la TB com dels AINE, ha estat demostrada en els estudis principals que els han donat la indicació i s'ha corroborat a la pràctica clínica publicant-se les dades dels diferents registres (49-59). En relació a l'opinió del pacient , és cert que millorant el coneixement per part del pacient de la seva malaltia, es millora el compliment dels tractaments i els desenllaços. Per tant, el pacient ha de ser coneixedor de la realitat de la seva malaltia, i nosaltres hem de conèixer les seves característiques i inquietuds personals i professionals.

A l'hora de pensar en la seguretat de la TB per escollir amb criteri, acudim a l'evidència descrita en primer terme pels estudis que els van donar la indicació, però també pels registres. Tot i així, parlem de una seguretat de màxim de 20 anys d'experiència amb els primers fàrmacs biològics. Desconeixem la seguretat a molt llarg termini en la majoria de les opcions terapèutiques. D'altra banda, no tothom té la mateixa probabilitat de patir alguna toxicitat o efecte advers. Hi ha individus amb malalties prèvies o comorbiditats o tractament concomitants o d'una edat concreta, que predisposen a determinats efectes adversos. Això ho hem de tenir present quan escollim el fàrmac. També hem de tenir present que, no tots els tractament que són efectius per la EspAax són també efectius per tractar les manifestacions extraarticulars(60). De manera que per les uveïtis està indicat els antiTNF monoclonals però no el receptor (ETA), ni els antiIL17. Per la malaltia inflamatòria intestinal tenen indicació els antiTNF: IFX, ADA i CZP a alguns països, USK i TOFA però aquest dos últims no tenen indicació per EspAax. I per la psoriasi tenen indicació els antiTNF i els antiIL17. De la mateixa manera, al tractar la malaltia s'ha de tenir en compte les comorbiditats que impacten molt en l'evolució de la malaltia i poden influir en l'elecció del tractament (33, 41, 61) en tant en quan, poden augmentar la probabilitat de toxicitat del fàrmac, o bé disminuir l'eficàcia del mateix. I finalment, hem de tenir en conte el sistema sanitari que ens correspon. S'ha de fer un ús racional dels recursos perquè aquests estiguin disponibles per tota la població que ho necessiti.

- 
5. *Es recomana fer controls periòdics inicialment cada 1-3 mesos fins aconseguir controlar l'activitat de malaltia. Es recomana fer servir índexs complexos , preferentment ASDAS-PCR o com alternativa BASDAI.*



A dia d'avui l'estratègia "treat to target" o "tractar per objectius" no ha demostrat els seus beneficis a les EspAax, encara que tot fa pensar que sigui una estratègia adequada per millorar els desenllaços de malaltia. De fet, disposem de dades que demostren que controlant l'activitat de malaltia, mesurada per ASDAS, millorem els desenllaços, mesurat per dany estructural(62). Actualment hi ha un estudi en marxa per tal d'avaluar dita estratègia (Treat to Target Trial in Axial Spondylo Arthritis: The TICOSPA (Tight Control in Spondyloarthritis (TICOSPA) NCT03043846). L'altre estudi dissenyat per avaluar aquesta estratègia de tractament va tancar prematurament pel lent reclutament (Study Treating Participants With Early Axial Spondyloarthritis (axSpA) Taking an Intense Treatment Approach Versus Routine Treatment (STRIKE) NCT02897115). Malgrat l'absència d'evidència científica específica a les EspAax, es recomana fer una estratègia per objectius per analogia a altres malalties inflamatòries reumàtiques com ara la Artritis Reumatoide (AR) o l'APs i amb l'esperança de millora així els desenllaços de la malaltia.

També s'han de fer servir altres índexs per avaluar altres aspectes de la malaltia com el BASFI per la funcionalitat i el ASAS-HI per la qualitat de vida.

---

En la monitorització es recomana fer un mínim d'un cop cada 6 mesos els índexs d'activitat i anuals la resta(40).

Es defineix com a malaltia activa quan presenta BASDAI $\geq$ 4 o ASDAS $\geq$ 2,1 amb EVA de metge  $\geq$ 4. I considerem bona resposta a tractament si hi ha una disminució del 50% del BASDAI o una disminució absoluta de més 2 punts respecte a valors previs , o hi ha una disminució de 1,1 punts a l'ASDAS-PCR que diem Milloria clínica-ASDAS (clinical improvement ASDAS-CI) i Gran

milloria-ASDAS (major improvement ASDAS-MI) quan disminueix dos o més punts l'ASDAS-PCR. La resposta a la teràpia biològica (TB) es valora cada 3 mesos fins aconseguir l'objectiu terapèutic.

## **7.2. Tractament no farmacològic**

El tractament no farmacològic sempre ha estat present en el maneig integral del pacient amb EspAax i surt a les diferents recomanacions nacionals i internacionals(33, 41, 61). Té un efecte sinèrgic i millora els resultats en els desenllaços com severitat dels símptomes, activitat de malalties, discapacitat i qualitat de vida(44-47). Hi ha evidència de l'efecte de l'exercici millorant els desenllaços (44), de com afecta el tabac de forma directe en determinats desenllaços i disminuint la resposta a la teràpia antiTNF(46); i recentment està sortint més evidència que la obesitat també influencia l'evolució de la malaltia(63, 64) i alhora, hem de ser coneixedors que alguns fàrmacs com els antiTNF poden augmentar el pes(65). Podem incloure com a tractament no farmacològic: programes d'informació i formació del pacient en la seva malaltia, exercici físic i/o rehabilitació, tabac i hàbits de vida saludable.

## **7.3. Tractament farmacològic**

Per tractar les formes de EspAax disposem de diferents fàrmacs. En primera línia trobem els antiinflamatoris no esteroideos (AINE). Quan aquests fracassen, escalem a la teràpia biològica (TB) a on trobem que els fàrmacs que han demostrat eficàcia van dirigits contra 2 dianes fonamentalment: el factor de necrosis tumoral (TNF), la interleuquina 17 (IL17). Les jaquinases (JAK) són una tercera diana que actualment està en estudi i sembla que podria tenir bons resultats.

Els analgèsics com el paracetamol i els opioïds es poden fer servir com a tractament del dolor residual però no són útils en el control de l'activitat de malaltia.

Els corticoides es consideren útils administrats de forma local en forma d'infiltracions. Però la forma sistèmica no es recomana, malgrat ha aparegut alguna publicació que indica que els corticoides a dosis altes (50 mg/dia ) poden tenir un efecte modest sobre els símptomes de les EspAax(66).

Els fàrmacs modificadors de malaltia convencionals o clàssics (FAMEcs) com ara sulfasalazina (SSZ), metotrexat (MTX) o leflunomida (LFN) no es recomanen en el tractament de les EspAax per no haver demostrat eficàcia en aquest domini. Tampoc han demostrat que augmentin l'eficàcia de la TB, pel que no es recomana teràpia combinada. En relació a l'augment de supervivència dels antiTNF en combinació amb els FAMEcs és un tema controvertit i no amb suficient evidència com per recomanar la teràpia combinada sistemàticament(33). De manera que els FAMEcs no estan indicats en el tractament de les EspAax en cap cas; i tan sols es contempla la seva administració en cas d'afecció perifèrica, preferentment la SSZ.

#### *Antiinflamatoris no esteroïdeos : AINE*

Els AINE són la primera línia de tractament a les EspAax i el pilar del tractament al llarg de tota la malaltia. Han demostrat eficàcia en el control de signes i símptomes d'EspAax en formes establertes i també en EspAax tempranes. De fet, en un estudi recent que utilitzaven naproxè a dosis plenes en EspAax tempranes aconseguien unes taxes de resposta ASAS20 del 70% aproximadament, ASAS40 del 50% i ASAS-PR (ASAS- remissió parcial) del 35%(43). Un terç dels malalts entren en remissió de malaltia i dos terços no

arriben a remissió parcial. Unes respostes millors que les aconseguides en pacients més evolucionats. Cal recordar que hi ha diferents estudis que senyalen que el temps d'evolució de la malaltia és un factor predictor de la resposta a tractament(67, 68) i del rebrot de malaltia després de suspendre teràpia amb antiTNF(69). A la vista d'aquests resultats es recomana iniciar tractament tan aviat com s'arriba al diagnòstic, amb AINE com a primera línia, per millorar les respostes(33, 40, 41).

Inclús quan els AINE fracassen com a tractament únic, continuen sent importants per millorar les respostes obtingudes amb TB. Recordem que els estudis fase 3 de TB (antiTNF, antiIL17) a la setmana 12 i 24 presenten una resposta ASAS40 de 39,4% i 58,1%, això vol dir que entre el 40-60% requeriran AINE per millorar els seus símptomes.

No hi ha cap AINE que hagi demostrat superioritat respecte als altres. De manera es pot començar per qualsevol d'ells. Però des de l'aparició dels COX2 sembla que tinguessin una eficàcia superior als AINE convencionals, tot i no haver-se demostrat superioritat, ja sigui pel diferent mecanisme d'acció, o bé per la posologia que assegura l'adherència o la bona tolerància. Un altre fet al seu favor són les publicacions que mostren eficàcia de l'etoricoxib en situacions a on havien fracassat 2 AINE previs i amb malaltia activa, és a dir, tributaris de TB(70-72). L'efecte dels AINE, en general, i els COX2, en particular, sobre el dany estructural és un tema controvertit. A partir d'alguns estudis es planteja la possibilitat que els AINE a dosis plenes i en pauta continua podien tenir un efecte sobre la progressió estructural(73-75), sobretot en aquells individus amb PCR elevada. Però l'estudi ENRADAS(59) no objectiva aquest efecte fent servir diclofenac com a AINE, a diferència de Wanders que fa servir celecoxib. Deixa

així la incertesa de l'efecte real dels AINE sobre el dany estructural o si aquest efecte és només d'alguns AINE específics. Actualment està en marxa un tercer estudi que avalua l'efecte de celecoxib amb GMB comparat amb GMB sol sobre el dany estructural en pacients amb EA (CONSUL trial, NCT02758782). De fet, les recomanacions actuals no contempnen fer tractament combinat amb AINE+TB amb aquest objectiu sobre el dany estructural, encara que sí per millorar els símptomes.

En relació a la pauta a seguir es recomana que sigui continua a la màxima dosi tolerada mentre hi hagi símptomes. I que es discontinuï quan es troba asimptomàtic per tal de minimitzar les toxicitats.

S'ha de tenir present les potencials toxicitats tan en consum crònic com agut, però són més severes si es fa un consum crònic d'AINE. Les toxicitats més freqüents es presenten a nivell de la tensió arterial, gastrointestinal, renal, i el risc cardiovascular.

### Teràpia biològica (TB)

La indicació de TB segons les recomanacions EULAR(41) i SER(33) per les EspAax és quan es manté la malaltia activa ( $BASDAI \geq 4$  o  $ASDAS \geq 2,1$  amb EVA del metge  $\geq 4$ ) malgrat ha fet tractament amb 2 AINE durant un mínim de 4 setmanes i a les dosis màximes tolerades. En el cas de les EspAax-nr, també requereixen PCR elevada i/o edema a ossi objectivat per RM això últim per evitar un sobre-tractament de formes lleus o poc agressives de EspAax-nr. Aquests requeriment estan en relació al fet que les EspAax-nr presentaven molt millor resposta a antiTNF si tenien algun dels dos marcadors d'activitat de forma

significativa(54). Aquests marcadors entren a la llista dels factors predictius de bona resposta, alhora que són factors predictius de major dany estructural.

En el cas de les EspA, la TB no requereix de teràpia combinada amb FAMEcs ni per millorar l'eficàcia ni la supervivència.

Disposem de 2 dianes contra les que els diferents fàrmacs han demostrat eficàcia en el tractament de les EspAax, són el TNF, la IL17. Hi ha una tercera diana, les JAK, amb resultats prometedors però encara sense l'aprovació de les autoritats sanitàries pertinents

#### *TB: antiTumor Necrosis Factor (antiTNF)*

Hi ha 5 molècules disponibles : adalimumab (ADA), certolizumab pegol (CZP), etanercept (ETA), golimumab (GMB) i infliximab (IFX). Tots ells han demostrat eficàcia en el tractament de les EspAax-r i EspAax-nr refractàries a AINE, amb reducció de les manifestacions clíniques, activitat inflamatòria mesurada per RM i/o PCR, capacitat funcional i qualitat de vida. I inclús hi ha dades sobre el possible efecte sobre la progressió radiogràfica. Totes tenen la indicació de EspAax-r i totes excepte IFX, tenen la indicació de EspAax-nr, malgrat IFX va demostrar ser eficaç en el tractament d'EspAax precoç(43) i EspAax-nr (76). Les taxes de resposta ASAS20 són aproximadament entorn al 60% i ASAS40 entorn al 40-50% per EspAax-r. Les taxes de resposta en EspAax-nr són similars. L'únic estudi que inclou ambdues poblacions en el mateix estudi és el RAPIDaxSPA(53) i mostra que totes dues responen de forma similar. A més, s'ha demostrat que l'eficàcia obtinguda es manté en el temps.

S'han descrit uns factors predictius de resposta a antiTNF que es recomana es tinguin en compte a l'hora de prescriure la TB però si no hi són tampoc està

contraïndicada la indicació. Els factors predictius de resposta a antiTNF són: edat, sexe, tabac, pes, activitat de malaltia (edema ossi per RM, PCR), temps d'evolució de malaltia i HLAB27(33). Els factors predictius més determinants són l'elevació de la PCR, i en segon lloc la inflamació per RM. I un d'ells o els dos són imprescindibles per indicar TB en EspAax-nr com hem explicat amb anterioritat.

L'efecte dels antiTNF sobre la progressió radiogràfica encara està obert. Inicialment dels estudis que els van donar la indicació a dos anys, no demostraven que tinguessin cap efecte. Però després han anat apareixent evidències que mostren una disminució de la progressió a partir del 4 any de tractament, sobretot en aquells que s'ha mantingut més temps i han començat el tractament de forma més temprana(77, 78). La progressió radiogràfica és un desenllaç molt important ja que condiciona la qualitat de vida de forma irreversible. Motiu pel qual es recomana fer control evolutiu de la mateix amb RX de pelvis i columna cervical i lumbar en intervals no inferiors a dos anys(39) i identificar els individus de risc de progressió per individualitzar el tractament i maneig(33). Els factors predictius de dany estructural són els següents: dany radiogràfic basal, afectació per RM, el sexe, el tabac i l'activitat inflamatòria (PCR, RM, ASDAS). Els més important de tots ells és la presència de sindesmòfits a la columna vertebral.

Recentment, s'ha publicat una definició de consens de Remissió a les EspAax que proposa que es base en un punt de tall de l'ASDAS de malaltia inactiva ( ASDAS <1,3) associat a absència de manifestacions extraarticulars (UAA, MIIC, psoriasi) i de manifestacions perifèriques (artritis, entesitis, dactilitis), juntament amb valors normals de PCR. Es va suggerir afegir l'absència de progressió

radiogràfica a la definició(48).Quan un pacient arriba a aquesta situació clínica de benestar i es manté en el temps un mínim de 6-12 mesos, la qüestió és què fer amb la TB. En aquest sentit, les recomanacions tan ASAS-EULAR del 2016 com les de la SER del 2018, coincideixen que ha de ser una decisió compartida amb el pacient. I recomanen fer una reducció progressiva i lenta de la dosi. D'altra banda, es desaconsella suspendre la TB de forma sistemàtica a tots els pacients per l'elevat índex de recidiva de malaltia (33, 41, 79, 80). Tot i que en algunes recomanacions es plantegen alguna estratègia de suspensió en situacions concretes com seria mantenir RC durant tot el procés de reducció progressiva de la dosi, i sempre que es tracti d'un pacient sense malaltia de llarga evolució ni dany estructural sever(81).

S'ha de tenir present les comorbiditats en relació als antiTNF i les manifestacions extraarticulars, ja que no tots els antiTNF són igualment eficaços sobre aquestes últimes.

Els biosimilars són fàrmacs biològics que contenen una versió de la substància activa d'un producte biològic original ja autoritzat. Actualment, només hi ha biosimilars d'alguns antiTNF (IFX, ETA, ADA) i està acceptat el seu ús.

#### *TB: anti Interleuquina 17 (antiIL17)*

Hi ha 2 molècules que han demostrat eficàcia en el tractament de les EspAax. Les molècules són secukinumab (SK)(57, 82-86) i ixekizumab (IXE)(87-89) totes dues són antiIL17A però tan sols SK està aprovada per tractar EspAax-r resistents a tractament amb AINE. Han demostrat eficàcia en el control de signes i símptomes amb bones respostes ASAS20 i ASAS40 , en disminució de PCR i edema per RM, en qualitat de vida, en funcionalitat amb ambdues molècules.



Amb SK a més s'observa que l'efecte es manté al llarg del temps i sembla tenir un efecte sobre la progressió radiogràfica.

SK es situa a la mateixa línia de tractament a les recomanacions de la SER mentre que a EULAR el posicionen després de antiTNF, no perquè el considerin per sota, sinó perquè tenim més anys d'experiència amb antiTNF.

No s'han descrit predictors de bona resposta a la inhibició de la diana IL17. Tampoc hi ha dades sobre la possibilitat de fer optimització o suspensió del tractament, ni tampoc de la resposta de les altres dianes (switching) després d'haver fallat als fàrmacs antiIL17.

#### *Inhibidors de les jakinases (antiJAK)*

Els antiJAK no són TB sinó que són de síntesi química i es denominen FAME contra diana específica (FAMEe). Hi ha 3 molècules que ha demostrat eficàcia en el tractament de les EspAax-r o EA que són el tofacitinib (TOFA)(90, 91), el filgotinib (FILGO)(92) i l'upadacitinib (UPA)(93). El seu mecanisme d'actuació és per inhibició de la cadena de transmissió de la resposta a nivell intracel·lular amb reducció significativa de la inflamació dependent de IL6 i IL-23 especialment; però de moment cap d'ells no té l'autorització de les autoritats sanitàries.

**JUSTIFICACIÓ**

## JUSTIFICACIÓ

A partir del segle XXI el món de les EspA va canviar de forma important. Va canviar la manera de denominar-se. Es va ampliar el concepte d'EspAax reconeixent formes precoces que anteriorment no estaven classificades. Van aparèixer tractaments com la teràpia biològica que realment semblava que podien canviar la història natural de la malaltia. I van aparèixer tècniques d'imatge (ECO, RM) que ens van donar llum en el coneixement de la patogènia, obrint la porta a un ventall de possibles dianes terapèutiques. Tot això ha comportat un canvi en el maneig i tractament de les EspAax. És en aquest sentit a on vam posar el focus de la meva tesi.

Amb la implementació a la pràctica clínica dels criteris ASAS del 2009 van començar a canviar les conductes de maneig i la necessitat de tractament precoç amb la hipòtesi que poguéssim incidir en els desenllaços de la malaltia. Aquest fet podia induir a tractar pacients amb EspAax-nr lleus i/o que no haguessin de progressar mai a formes radiogràfiques. No podem oblidar que la TB té un preu monetari però també un preu en la seguretat de l'individu, ja que la TB implica un risc de potencials toxicitats i efectes adversos tan lleus com severos. Tractar indiscriminadament o tractar formes lleus podria suposar un increment dels requeriments sanitaris tan pel cost del fàrmac com per tractar les complicacions derivades del fàrmac.

En aquesta línia i aprofitant les dades d'un registre de pacients amb EspAax en TB multicèntric espanyol (REGISPONSERBIO), vam avaluar si els pacients a qui se'ls indicava TB a partir del 2011, moment en el que ja estaven implementats

el nous criteris ASAS de espondilartritis axial a la pràctica clínica, presentaven unes característiques més lleus que els que havíem indicat amb anterioritat.

D'altra banda, tractar de manera precoç ens obliga a plantejar- nos si quan aconseguíssim la resposta desitjada es podria disminuir la dosi del fàrmac o inclús suspendre, per tal de disminuir els riscos en quan a toxicitat i efectes adversos però també per tal de disminuir la despesa sanitària. És per això que vam endegar un estudi (REMINEA) per avaluar, en condicions de pràctica clínica, què suposava la retirada i/ó reducció de la TB en aquest grup de malalts que es trobaven en una situació de remissió clínica de la malaltia de forma sostinguda en el temps.



**HIPÒTESI**

## **HIPÒTESIS**

### Hipòtesi general

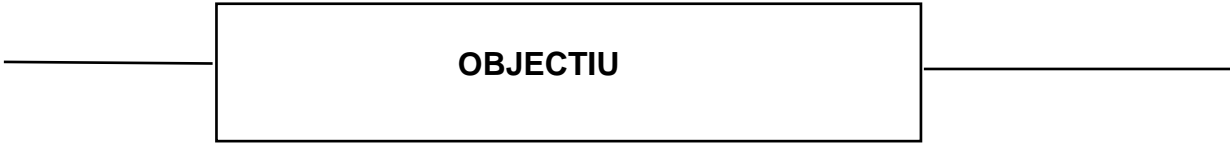
L'aparició de tantes novetats al món de les EspAax ens ha fet qüestionar el maneig i tractament més adient a l'actualitat. És possible que amb els nous coneixements en la fisiopatogènia, els nous criteris de classificació, les noves molècules de tractament i els nostres sistemes sanitaris, ens haguem de plantejar possibles canvis a les estratègies de maneig i tractament per aconseguir millors desenllaços de malaltia, a curt i llarg termini; alhora que minimitzem riscos pels malalts i optimitzem el cost sanitari.

### Hipòtesi de l'estudi:

El canvi dels criteris ASAS ha permès ampliar l'espectre de l' EspAax amb indicació de TB, i per tant la TB actualment es dona en malalts que abans no complien criteris per la seva administració. La implementació d'aquests criteris comporta iniciar el tractament en malalts amb EspAax més lleus o amb menor càrrega de malaltia.

### Hipòtesi de l'estudi :

El malalts amb EA en remissió clínica mantinguda poden suspendre el tractament de forma segura. Hi ha marcadors clínics i/o biològics que permeten seleccionar quins són els individus amb EA que estan en remissió clínica que poden suspendre el tractament amb TB de forma segura.



## **OBJECTIUS**

### Objectiu primari:

- Avaluar el maneig dels malalts amb EspAax centrant-nos en les diferències que ha comportat l'aparició dels nous criteris de classificació per EspAax ASAS, i les possibles alternatives al tractament crònic amb TB que es fa actualment.

### Objectius secundaris :

- Avaluar si el percentatge malalts amb EspAax-nr amb antiTNF ha augmentat significativament
- Valorar si aquests malalts amb EspAax-nr són mes lleus que les EspAax-r o EA que estan habitualment amb TB.
- Avaluar si la suspensió del tractament amb TB (antiTNF) en malalts amb EA i remissió clínica és segura i es manté la resposta clínica.
- Avaluar si hi ha biomarcadors que permetin identificar els malalts als quals es pot retirar el tractament de forma segura sabent que mantindran la resposta clínica.



**EXPOSICIÓ DE LA RECERCA: MATERIAL I MÈTODES**

## **EXPOSICIÓ DE LA RECERCA : MATERIAL I MÈTODES**

Per poder analitzar els dos primers objectius de la tesi i concretament com havia afectat la implementació del criteris ASAS a la pràctica clínica vam aprofitar el registre REGISPONSERBIO (registre espanyol del que el nostre grup de treball forma part del comitè científic i el Dr. J Gratacós és un dels investigadors principals). Es tracta d'un registre de pràctica clínica, nacional, multicèntric, prospectiu, observacional de pacients que compleixen criteris ASAS per EspAax i que a més, compleixen criteris per ser tractats amb TB segons les recomanacions SER vigents(94). El registre es va dur a terme d'acord amb els principis de la Declaració de Helsinki i va ser aprovat pel Comitè Ètic de tots els centres participants. Així mateix, era necessari que els individus firmessin el consentiment informat per ser inclosos al registre. Es van incloure dos tipus de malalts: malalts que en diem "prevalents" i que són malalts que ja portaven tractament amb TB (antiTNF) sempre que es disposés en la història clínica del malalt de la informació requerida pel registre; i pacients que en diem "incidents" perquè inicien l' antiTNF juntament amb la visita basal del registre. La inclusió de malalts "prevalent" i "incidents" ens ha de permetre avaluar el canvi de tendència en la administració de la TB en els últims anys coincidint amb la implementació a la pràctica clínica dels nous criteris ASAS. Durant un període que va de Setembre del 2013 a Desembre del 2014 es van incloure de forma consecutiva tots els malalts que complien els criteris de inclusió en 17 hospitals del territori Espanyol participants en l'estudi. El seguiment era amb controls clínics i analítics cada 6 mesos fins a completar 3 anys. Com criteri d'exclusió es van considerar: tenir una clínica predominantment perifèrica de la seva EspA, tenir una malaltia

reumàtica concomitant que dificultés la valoració de la malaltia d'estudi com ara la fibromiàlgia, i aquells individus amb EspAax que no tinguessin la informació requerida a la visita basal del registre.

Les variables que es van recollir a tots els malalts van ser sociodemogràfiques, clíniques i de laboratori, i inclouen: BASDAI, EVA global del pacient, EVA global del metge, EVA de dolor nocturn, HLAB27, PCR, VSG, BASMI, BASFI, *Work Productivity and Activity impairment Questionnaire* (WAPAI), *Ankylosing Spondylitis Quality of Life questionnaire* (ASQoL), manifestacions extraarticulars (uveïtis, malaltia inflamatòria intestinal crònica, psoriasi), comorbiditats, tractaments, efectes adversos, variables demogràfiques, tipus d'EspAax i durada de la malaltia. Es podia fer estudi radiogràfic a criteri mèdic però no era obligatori. En el cas dels pacients "prevalents" les variables mínimes obligatòries demogràfiques, clíniques i analítiques per poder ser inclosos al registre, van ser: BASDAI, EVA global del metge i del pacient, PCR, VSG, HLAB27, tractaments i radiografia. En aquest grup els criteris ASAS(1) se'ls va aplicar retrospectivament a l'inici del tractament amb antiTNF.

Totes les dades es van anonimitzar. Es van recollir i emmagatzemar en format electrònic. De fet, per aquest registre es va crear una plataforma digital (<http://www.regisponsebiogresser.com>). Es va designar un administrador i un monitor de la base electrònica i es va comprovar el funcionament del sistema.

La programació i l'anàlisi estadístic es van dur a terme mitjançant un software estadística validat SPSS20.0 Demographic. A les variables contínues, els resultats es resumeixen i es presenten en forma de "n", mitja, desviació estàndard o mitjana i rang en funció de la distribució de les variables. A les variables categòriques es fa servir el número i el percentatge relatiu de subjectes.

Per a la comparació entre grups , es va fer servir el test de Chi quadrat per a variables qualitatives i el test de T de Student per a les variables quantitatives . Considerant que les diferències eren estadísticament significatives si el valor de la “*p*” fos igual o inferior a 0,05.

Per a poder resoldre els objectius 3 i 4 es va desenvolupar un estudi prospectiu observacional multicèntric de pràctica clínica . L’ estudi es van fer sobre un cohort de malalts procedents de 23 centres catalans que estaven en tractament amb un primer antiTNF (infiximab) segons criteris de pràctica clínica habitual.

La indicació del tractament antiTNF venia definida pels criteris consensuats a les recomanacions SER(95) (BASDAI $\geq$ 4 després de fer 2 AINE a dosis màximes tolerades un mínim de 3 mesos). En el nostre cas, el antiTNF emprat va ser concretament infiximab (IFX) i era el primer antiTNF que feia el pacient. Es va decidir incloure només malalts amb un infiximab per a poder reduir la variabilitat del resultats lligada a les diferències entre fàrmacs que pogués impossibilitar donar resultats concloents. Tots els centres participants van obtenir l’autorització del seus Comitès Ètics i tots els pacients participants van donar el seu consentiment informat. Els pacients amb altres malalties reumàtiques concomitants que poguessin alterar l’avaluació de la malaltia com ara la fibromiàlgia quedaven exclosos. De la mateixa manera, tampoc s’admetien altres formes d’EspA (artritis psoriàsica, artritis reactiva, artritis associada a malaltia inflamatori intestinal).

Els malalts inclosos en el estudi van ser tots aquells que presentaven una remissió clínica persistent després de una inducció amb infiximab a dosis estàndard (0-2-4 setmanes a una dosi de 5 mg/Kg administrat per via endovenosa) mantinguda un mínim de 6 mesos. Es va definir remissió clínica

persistent com a BASDAI $\leq$ 2, PCR en nivells normals, absència d'artritis i/o entesitis i/o qualsevol altre manifestació extraarticular. A tots els malalts inclosos se'ls va suspendre l'IFX. I se'ls va seguir durant un període mínim de 12 mesos recollint segons pràctica clínica cada 6-8 setmanes les dades clíniques i biològiques. Les variables recollides eren: edat, sexe, temps d'evolució de malaltia, presència d'HLA27, presència i nombre d'artritis perifèrica o entesitis, BASDAI, PCR, VSG, BASFI, EVA de dolor, EVA de dolor nocturn i EVA global del pacient. Per a poder determinar la presència de biomarcadors l'inici del tractament que poguessin predir mes tard a qui es pot retirar la medicació de forma segura també es van recollir les dades d'activitat de malaltia de tots els malalts en el moment en que es va iniciar el tractament amb IFX.

Es va definir "rebrot de malaltia" si presentaven de nou BASDAI  $\geq$ 4 i/o PCR  $\geq$  0,8mg/dL en qualsevol moment. En els casos que aparegués rebrot de malaltia després d'haver modificat la dosi d'IFX, es reiniciava IFX sense inducció segons pràctica clínica habitual en la majoria de centres. Es va realitzar una visita final a tots els individus inclosos a la cohort.

L'anàlisi estadística es va dur a terme mitjançant un software estadístic validat SPSS20.0 Demographic. A les variables contínues, els resultats es resumeixen i es presenten en forma de "n", mitja, desviació estàndard o mitjana i rang en funció de la distribució de les variables. A les variables categòriques es fa servir el número i el percentatge relatiu de subjectes. De manera els individus que entren en RC amb IFX, i els pacients que no fan rebrot després de suspendre IFX s'expressen en freqüències i percentatges. I els altres paràmetres s'expressen en freqüències, percentatges, mitja, mitjana, desviació estàndard (DS), percentils 25 i 75 i intervals de confiança del 95% (95%IC), segons

convingui. Donades les característiques del estudi i els resultats observats es va decidir no fer cap anàlisis inferencials.



**RESULTATS**

## RESULTATS

En el registre REGISPONSERBIO van col·laborar de forma activa 17 centres repartits per l'estat espanyol (taula 1), que van reclutar 256 pacients amb EspAax. 174 (68%) dels quals ja estaven rebent antiTNF (malalts "prevalents") i 82 (32%) dels pacients van iniciar la teràpia antiTNF en el moment de ser reclutats pel registre (malalts "incidents")

Taula 1 : llista de centres participants

1	Hospital Bellvitge
2	Hospital Central de Asturias
3	Hospital de Móstoles
4	Hospital de Palamós
5	Hospital de Virgen Macarena
6	Hospital del Mar
7	Hospital Doce de Octubre
8	Hospital Dr. Negrín
9	Hospital Fundación Alcorcón
10	Hospital General de Valencia
11	Hospital La Paz
12	Hospital ParcTaulí
13	Hospital Puerta de Hierro
14	Hospital Reina Sofía
15	Hospital Sant Joan d'Alacant
16	Hospital Universitario de Alicante
17	Hospital Virgen de la Arrixaca

A la taula 2 exposem el resultat de les variables estudiades que inclouen dades demogràfiques, variables en relació a l'activitat de la malaltia i amb el tractament de tots els pacients que es van incloure al registre. Totes les variables es presenten de forma global i de forma estratificada per individus "prevalents " i "incidents".

La majoria de pacients inclosos van ser de sexe masculí 199 (78%) i d'edat mitja  $48 \pm 12$  anys. La durada de la malaltia era de  $13 \pm 11$  anys. A l'inici del tractament amb els fàrmacs antiTNF la mitja de BASDAI  $5,5 \pm 2,0$ , el BASFI era  $5,1 \pm 2,4$  i la EVA global del pacient i de dolor nocturn van ser  $6,3 \pm 2,2$  i  $5,8 \pm 2,6$



respectivament. El 58,9% dels pacients presentaven una PCR alta, essent la mitja de PCR i VSG de 14,51 mg/L y 24,74 mm/h respectivament.

Al comparar les característiques estudiades fent una anàlisi de les dades estratificat entre la població de pacients “prevalents” respecte als pacients “incidents” es van observar diferències significatives a la proporció d’homes (83% vs 67%,  $p < 0,01$ ), a la durada de malaltia a la visita basal ( $15 \pm 11$  anys vs  $8,6 \pm 10$  anys,  $p < 0,001$ ), a la prevalença d’ HLAB27 positiu (85% vs 73%,  $p = 0,02$ ) i de forma molt significativa en el tipus d’ EspAax essent la proporció d’EspAax-nr clarament menor en el grup de pacients “prevalents” respecte als “incidents” (17% vs 32%  $p < 0,01$ ). Finalment, es van observar diferències significatives en el tipus d’ antiTNF amb una menor proporció d’ infliximab i més freqüència d’altres antiTNF d’administració subcutània entre els pacients “incidents” comparat amb els “prevalents”. S’ha de destacar que no es van observar diferències estadísticament significatives entre les dues poblacions en relació a l’activitat de malaltia, el grau de discapacitat, la qualitat de vida ni a la prevalença de manifestacions extraarticulars.

Taula 2: Variables a la visita basal del registre REGISPONSERBIO

	No disponibles	Global N= 256	Prevalents n=174 (68%)	Incidents n= 82 (32%)	Valor p
<b>Edat (anys), m<math>\pm</math>SD</b>	1 (0,1)	48 $\pm$ 12	48 $\pm$ 11	48 $\pm$ 13	0,8
<b>Sexe (home), n(%)</b>	0	199 (78)	144 (83)	55 (67)	<0,01
<b>Duració de la malaltia a la visita basal (anys), m<math>\pm</math>SD</b>	6 (1,5)	13 $\pm$ 11	15 $\pm$ 11	8,6 $\pm$ 10	<0,001
<b>Índex de massa corporal IMC, m<math>\pm</math>SD</b>	23 (14,9)	27 $\pm$ 11	28 $\pm$ 4	26 $\pm$ 4	0,3
<b>Tabac, n (%)</b>	1 (1,0)				0,7
No fumador		104 (41)	73 (42)	31 (38)	
Ex fumador		72 (28)	49 (28)	23 (28)	

Fumador actiu		79 (31)	51 (30)	28 (34)	
<b>Incapacitat laboral, n (%)</b>	12 (5,7)	43 (18)	26 (15)	17 (23)	0,2
<b>Tipo de EspAax, n (%)</b>	0				
EspAax-r o EA		201 (79)	145 (83)	56 (68)	<0,01
EspAax-nr		55 (22)	29 (17)	26 (32)	<0,01
<b>HLAB27 positiu, n (%)</b>	5 (3, 2)	204 (81)	146 (85)	58 (73)	0,02
<b>Manifestacions Extra-articulars, n (%)</b>					
Uveïtis	1 (1,0)	67 (26)	47 (27)	20 (24)	0,6
Psoriasis	3 (3,0)	20 (8)	15 (9)	5 (6)	0,5
MIIC	4 (3,1)	24 (9)	15 (9)	9 (11)	0,6
<b>antiTNF actual, n (%)</b>	2 (2,0)				<0,001
Adalimumab		90 (35)	65 (38)	25 (31)	
Etanercept		82 (32)	60 (35)	22 (27)	
Infliximab		35 (14)	29 (17)	6 (7)	
Golimumab		41 (16)	17 (10)	24 (29)	
Certolizumabpegol		6 (2)	1 (0.6)	5 (6)	
<b>Activitat de malaltia</b>					
VSG (mm/h), m±SD	8 (5,3)	25 ± 21	26 ± 22	22 ± 19	0,1
PCR (mg/L), m±SD	5	17 ± 19	19 ± 20	13 ± 15	0,04
BASDAI(0-10), m±SD	1 (1,0)	5.5 ± 2.0	5.4 ± 1.9	5.7 ± 2.3	0,2
EVA global del pacient (0-10) m±SD	5 (5,0)	6.3 ± 2.2	6.2 ± 2.0	6.4 ± 2.5	0,6
EVA dolor axial nocturn (0-10) m±SD	36 (28,8)	5,8 ± 2,6	5,7 ± 2,5	6,2 ± 2,6	0,2
BASFI m±SD	9 (9,0)	5,1 ± 2,4	4,9 ± 2,3	5,4 ± 2,5	0,07
AINE concomitant	1 (1,0)	155 (61)	92 (53)	63 (77)	<0,001
FAME concomitant	1 (1,0)	57 (22)	39 (23)	18 (22)	0,9
<b>Primer antiTNF</b>	2 (2,0)				<0,001
Adalimumab		95 (37)	70 (41)	25 (31)	

Etanercept		65 (26)	43 (25)	22 (27)	
Infliximab		55 (22)	49 (29)	6 (7)	
Golimumab		34 (13)	10 (6)	24 (29)	
Certolizumab		5 (2)	-	5 (6)	
<b>Duració de la malaltia a l'inici del primer biològic ( anys), m±SD</b>	6 (3,3)	9,5 ± 9,9	10,0 ± 9,7	8,3 ± 10,4	0,2
<b>Temps des de l'inici del primer antiTNF(anys), m±SD</b>	6	3,4 ± 3,3	4,9 ± 3,0	0,04 ± 0,2	<0,001

*m: mitja, n: número, SD: desviació estàndard (Standard deviation), BASDAI: Bath ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; PCR: proteïna C reactiva; VSG: velocitat de sedimentació globular; BASMI: Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis functional Index; ASQoL: Ankylosing Spondylitis Quality of Life; WAPAI: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire; AINE: antiinflamatori no esteroïdal; FAMEcs: fàrmac modificador de malaltia convencional sintètic; antiTNF: anti-factor de necrosi tumoral*

Per alta banda, la cohort de malalts amb tractament amb infliximab consistia en un total 107 pacients amb EA procedents de 23 centres distribuïts per la geografia Catalana. La taula 3 mostra les característiques basals del total d'individus inclosos.

Taula 3: Característiques basals dels 107 pacients amb EA que inicien tractament amb IFX.

	Nombre de valors vàlids	Característiques basals
Edat (anys), m±SD	104	41,8 ± 12,0
Temps d'evolució (anys) <sup>†</sup> , m±SD	91	11,9 ± 10,4
Sexe masculí , n (%)	107	75 (70,1%)
HLAB27 positiu, n(%)	77	69 (89,6%)

Test de Schöber modificat (cm), m±SD	87	3,7 ± 1,9
Distància dit-terra (cm), m±SD	101	19,6 ± 13,9
Nombre d'articulacions inflamades, m±SD	107	1,13 ± 2,2
PCR (mg/dL), m±SD	103	2,23 ± 2,82
VSG (mm/h), m±SD	105	35,3 ± 28,0
EVA de dolor nocturn (cm), m±SD	99	5,7 ± 2,8
EVA dolor (cm), m±SD	98	6,3 ± 2,4
EVA global del pacient (cm), m±SD	99	7,2 ± 1,8
Índex BASDAI (cm), m±SD	102	6,2 ± 1,9
Índex BASFI (cm), m±SD	100	4,9 ± 2,7

*n: número, m: mitja, SD: desviació estàndard (standard deviation), PCR: proteïna C Reactiva, VSG: velocitat de sedimentació globular, EVA : escala visual analògica de 0 (cap) a 10 (el pitjor), Índex BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, Índex BASFI Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. †50% dels pacients presenten un temps d'evolució de malaltia inferior a 10 anys.*

D'aquests 107 pacients amb EA que iniciaven IFX, 36 (34%) van aconseguir una RC mantinguda i es van incloure en l'estudi prospectiu observacional de retirada del tractament. El període de RC fins a la discontinuació de l'IFX variava entre 6 i 12 mesos en tots els casos. En el seguiment de després de suspendre l'IFX, 21/36 (58,3%) van presentar algun rebrot de malaltia mentre 12 individus (33,3%) mantenia la RC. Es van perdre 3 pacients durant el seguiment. La meitat dels rebrots van aparèixer en els primers 6 mesos després de suspendre el fàrmac. Es va reiniciar IFX als 21 individus que havien patit un rebrot de malaltia, el 52%

(11/21 individus) van aconseguir de nou la RC i sense consumir tractament amb AINE ni corticoides, però el 48% (10/21 individus) tot i presentar certa milloria no van aconseguir arribar als paràmetres per assolir el que hem definit com a RC (BASDAI $\leq$ 2 amb PCR normal, absència de manifestacions extraarticulars i/o entesitis i/o artritis actives i sense consumir tractament amb AINE ni corticoides). Dels 10 pacients d'aquest grup , 7 d'ells van tenir bona resposta (absència de brot, BASDAI $<$ 4 i/o PCR $<$ 0,8 mg/dl), tot i que, no arribaven a la RC i en 3 d'aquests individus (el 14%) no van aconseguir cap resposta i es va haver de canviar el tractament. No vam objectivar cap reacció infusional ni efecte advers relacionat amb la reintroducció de l'IFX.

Figura 1: Diagrama de flux dels pacients inclosos.

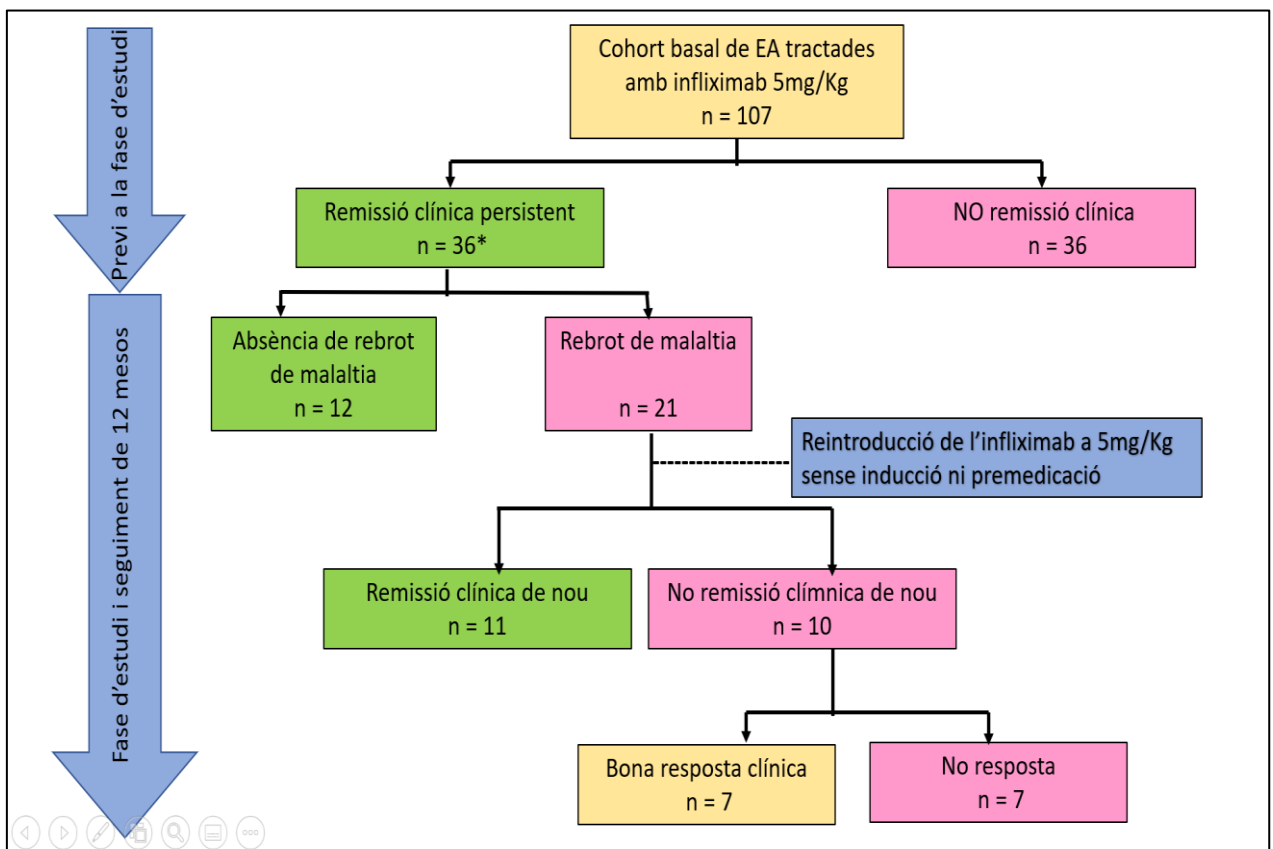


Figura 1: Diagrama de flux dels pacients inclosos. Remissió clínica persistent: BASDAI  $\leq 2$  i proteïna C reactiva normal i absència d'artritis i/o entesitis activa i absència d'altres manifestacions extraarticulars durant un mínim de 6 mesos i sense requeriments addicionals de tractaments amb AINE ni glucocorticoids. Rebrot de malaltia : presentaven de nou BASDAI  $\geq 4$  i/o PCR  $\geq 0,8$  mg/dL en qualsevol moment. Bona resposta clínica: BASDAI  $< 4$  i/o PCR  $< 0.8$  mg/dl.

\*: indica que es van perdre 3 pacients durant la fase de seguiment.

No es va trobar cap marcador ni clínic ni biològic, ni en el moment de iniciar l'infliximab ni en el moment de la retirada, que permetés predir quins malalts aquesta retirada era segura i no s'acompanyava de rebrot clínic. En canvi, sí que es van trobar una sèrie de factors a l'inici del tractament amb infliximab que van ser predictors de RC: l'edat ( $39 \pm 12$  vs  $43 \pm 14$  anys;  $p=0,05$ ), el temps d'evolució de malaltia ( $9 \pm 8$  vs  $14 \pm 11$  anys;  $p=0,02$ ) i la PCR a l'inici ( $3,41 \pm 3,65$  vs  $1,63 \pm 2,10$ ;  $p=0,02$ ) (taula 4).

Taula 4: Comparació de les variables significatives entre pacients amb IFX segons l'estat de remissió clínica i després de suspendre el fàrmac segons l'absència de rebrot de malaltia.

	Tractament amb IFX			Suspensió de l'IFX		
	Remissió clínica mantinguda* n = 36	No remissió clínica n = 71	Valor p	Rebrot de malaltia** n = 21	No rebrot de malaltia n = 12	Valor p
Edat (anys), m $\pm$ SD	38,52 $\pm$ 11,96	3,39 $\pm$ 11,81	0,05	40 $\pm$ 12	37 $\pm$ 12	Ns
Temps d'evolució (anys) <sup>†</sup> , m $\pm$ SD	8,94 $\pm$ 8,09	13,69 $\pm$ 11,29	0,02	9 $\pm$ 8,0	9 $\pm$ 9,0	ns

PCR (mg/dL), m±SD	3,41 ± 3,65	1,63 ± 2,10	0,01	3,9 ± 3,5	3,0 ± 3,1	ns
Índex BASDAI (cm), m±SD	5,95 ± 1,85	6,4 ± 1,82	ns	6 ± 2,0	6 ± 2,0	ns
Índex BASFI (cm), m±SD	4,35 ± 2,44	5,18 ± 2,81	ns	4 ± 3,0	5 ± 2,0	ns

*m: mitja, SD: desviació estàndard (standard deviation), PCR: proteïna C reactiva,*

*índex BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, índex BASFI:*

*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. IFX: infliximab*

*\*Remissió clínica persistent: BASDAI ≤ 2 amb proteïna C reactiva dintre de la normalitat i absència d'artritis i/o entesitis activa i/o qualsevol altre manifestació extraarticular durant un mínim de 6 mesos sense necessitat de prendre tractaments addicionals com ara AINE i/o corticoides.*

*\*\*Rebrot de malaltia: aparició de nou en qualsevol moment d'activitat de malaltia definida com BASDAI ≥ 4 i/o PCR ≥ 0.8 mg/dl després de la suspensió del tractament amb infliximab.*

*†50% dels pacients presentaven un temps de malaltia de menys de 10 anys.*



**DISCUSSIÓ**



## **DISCUSSION**

La història natural de qualsevol malaltia es defineix pel curs de les seves mesures de desenllaç, i a les EspAax les principals mesures de desenllaç són la discapacitat física, l'activitat inflamatòria i la progressió radiogràfica. El maneig i tractament de les malalties va orientat a incidir sobre els diferents desenllaços de la mateixa. En el cas de les EspAax han aparegut múltiples novetats en totes les vessants, que han condicionat un canvi global en el maneig i tractament. Tants canvis han donat lloc a l'aparició d'incògnites sobre les quals es treballa de forma activa per poder respondre-les. En aquesta línia vam orientar la nostra recerca i la meua tesi planteja l'abordatge de dues de aquestes incògnites.

Primerament, ens vam plantejar si amb la introducció dels nous criteris de classificació ASAS(1) per EspAax s'ha modificat la conducta mèdica en relació a la prescripció o inici de la TB ( antiTNF).

Cal recordar que els nous criteris de classificació ASAS per a EspAax han aportat una sèrie d'avantatges que es podrien resumir en tres. En primer lloc, diferencia formes perifèriques i formes axials, i això facilita la classificació de les formes perifèriques pures que abans quedaven inclassificables. D'altra banda, amplia l'espectre de la malaltia axial ja que inclou formes sense dany radiogràfic a les articulacions sacroilíaqües (SI) disminuint el retard diagnòstic i facilitant la intervenció precoç en aquest grup de malalts, millorant així els desenllaços de la malaltia. I per últim, introdueix l'ús de la ressonància magnètica de les articulacions sacroilíaqües (RM-SI) com a eina de classificació. D'aquesta manera es reforça la implementació de la tècnica d'imatge a la pràctica clínica i conforme augmenta l'experiència en la tècnica també augmenta el coneixement en la patogènia de la malaltia.

Les EspAax-nr han aparegut amb els nous criteris ASAS i han creat una discussió al respecte. Es desconeix si es tracta de diferents estadis evolutius de la mateixa malaltia o bé es tracta d'una entitat diferent. En un estudi recent de López-Medina i col·laboradors(18) es suggereix que possiblement es tracta de diferents estadis evolutius de la mateixa malaltia. Una altra dubte molt rellevant és quina influència té l'aplicació de aquests criteris a la pràctica clínica habitual i en especial, en el maneig farmacològic d'aquests malalts. Es dona abans TB en aquest malalts?, està aquesta TB ben indicada ?

L'avaluació de les dades basals dels registre REGISPONSERBIO ens han permès objectivar que s'ha avançat la prescripció de TB, és a dir, s'indica de manera més precoç i ha augmentat el nombre de pacients amb EspAax-nr que inicien TB. Malgrat això, s'ha comprovat que la càrrega de malaltia no ha disminuït, és a dir, que tot i començar abans la TB, els nivells d'activitat inflamatòria i discapacitat funcional es manté estable, i per tant dona suport a que no hi ha un sobretractament de formes més lleus d'aquests malalts.

Aquesta dada reportada pel nostre treball és especialment rellevant doncs Weib i col·laboradors van exposar que els desenllaços de la malaltia eren millors en els pacients que es tractaven de forma precoç(96). I el grup d'Haroon demostra que l'inici precoç de la teràpia antiTNF millora, no només desenllaços clínics, sinó també la progressió estructural en pacients amb EA(97). En aquest sentit i en línia amb els nostres resultats han aparegut altres publicacions basades en dades de registres(98, 99) que corroboren aquesta hipòtesi, i mostren una tendència a fer prescripció de TB en pacients amb menor temps d'evolució de malaltia. Actualment, a les recomanacions i guies de tractament de les

EspAax(33, 40, 41, 61) indiquen iniciar tractament tan aviat com s'arribi al diagnòstic de la malaltia.

En el nostre treball la proporció de pacients amb EspAax-nr augmenta passant del 17% en el grup dels "prevalents" al 32% en el grup dels "incidents". Objectivant una proporció global a la nostra sèrie del 22% d'EspAax-nr, que coincideix amb altres publicacions(100). D'altra banda, les proporcions a les diferents cohorts presenten amplies variacions depenent de l'edat dels pacients i el temps d'evolució de la malaltia(8). De fet, diferents articles que comparen EspAax-r i EspAax-nr, mostren que el grup d'EspAax-nr hi ha una major proporció de dones i un temps d'evolució menor, de la mateixa manera que observem nosaltres(99, 101).

El nostre registre, així com altres, posen de manifest també la ràpida incorporació a la pràctica clínica dels criteris ASAS publicats al 2009. Això implica acceptar també l'existència de les noves formes denominades EspAax-nr, i integrar-les a totes les vessants de la patologia inclòs el tractament. Els últims en integrar aquesta població a la pràctica i a les recomanacions van ser els americans, però finalment ja han sigut reconegudes i inclús han modificat les seves recomanacions (61, 102). L'evidència que els va acabar de convèncer va ser l'estudi RAPID-axSpA, a on avaluen l'eficàcia i seguretat de CZP en EspAax tant radiogràfiques com no-radiogràfiques. Es tracta de l'únic estudi que inclou simultàniament les dues poblacions a la mateixa cohort objecte d'avaluació, permeten així realitzar una comparativa directe entre ambdues poblacions.

En analitzar les dades de forma global vam veure predominança del sexe masculí (78%) i de l'HLAB27 positiu (81%) de la mateixa manera que altres registres previs(103-105) a on predominen les formes de EA o EspAax-r. Les

manifestacions extraarticulares com uveïtis (26%), psoriasi (8%) i malaltia inflammatòria intestinal (9%) apareixen amb percentatges semblants a altres sèries (24, 99, 104, 105). Finalment, quan observem la proporció d'invalidesa és del 18% i es troba a la franja baixa de la observada en els registres europeus que van del 15-45%(106, 107) i a Canadà (104). Mentre que ambdues poblacions mantenen similituds en quan a càrrega de malaltia (activitat inflammatòria discapacitat i qualitat de vida) i dades clíniques, tal com descrivim nosaltres i altres autors(99, 106).

En relació a les diferents molècules d'antiTNF es pot apreciar que hi ha un canvi en el tipus de antiTNF prescrit, de manera que disminueix IFX, que és d'administració endovenosa, i augmenten els d'administració subcutània. Aquest canvi possiblement sigui per preferències del pacient i/o del metge ja que no hi ha cap estudi que mostri superioritat de cap de les molècules antiTNF envers la resta. I també reflecteix com han anat apareixent les diferents molècules d'antiTNF en el temps, i com aquestes s'han anat incorporant progressivament a la pràctica clínica.

La fortalesa més important del nostre estudi és el fet d'haver inclòs en el registre pacient "incidents" (iniciem teràpia biològica en el moment de ser reclutat pel registre) i "prevalents" (són reclutats pel registre però ja estan en tractament amb teràpia biològica). Aquest fet permet comparar les rutines en el maneig de la teràpia biològica a la pràctica clínica i detectar com han anat canviant al llarg el temps. Hi ha limitacions que caldria assenyalar del nostre treball. La primera és que seria desitjable tenir una mostra més nombrosa, tot i que amb aquest petit numero ja aconseguim veure diferències. La segona limitació es deriva del fet que ens centrem en un registre de pràctica clínica, això dificulta la recollida de

totes les dades i facilita que hi hagi dades absents. D'aquest fet apareix la tercera limitació, consistent en que no disposem de tècniques d'imatge (RX, RM) en tots els pacients, això és degut a que es basa en un registre de pràctica clínica i la sol·licitud de la imatge depenia de la opinió del metge.

En resum, el nostre registre confirma la primera hipòtesi del treball objectivant que la implementació dels criteris ASAS han comportat diferències en el maneig de les EspAax. També respon el primer dels objectius secundaris mostrant un increment en la proporció de pacients amb EspAax-nr en tractament amb antiTNF. De la mateixa manera, hi ha una tendència creixent a tractar de forma més precoç. Malgrat aquest canvi en la prescripció de teràpia biològica, no ha conduït a un sobretractament d'individus amb menor càrrega de malaltia. Aquest resultat de l'avaluació del segon objectiu proposat, no confirma la segona part de la hipòtesi plantejada de que la implementació dels criteris ASAS a la pràctica clínica comportarien un sobretractament d'aquests malalts.

La segona hipòtesi plantejada en aquesta Tesi és que en malalts amb bona resposta mantinguda a la TB, aquesta es pot suspendre; i que hi ha biomarcadors que permeten identificar a quins malalts aquesta retirada és segura. És per això que plantejem un estudi de retirada de tractament en una cohort de malalts amb EA establerta, que es troben en remissió clínica mantinguda seguint tractament amb infliximab (IFX). Les dades obtingudes ens mostren que en la majoria de malalts amb EA de llarga evolució la retirada del tractament comporta un rebrot de malaltia en els següents 12 mesos. La reintroducció de l'IFX és segura i efectiva en la majoria dels casos, però quasi la meitat no aconsegueixen arribar a l'estat de remissió que tenien quan es va suspendre; i en un 10%, el tractament no és efectiu i obliga a canviar-lo.

Altres estudis publicats prèviament van en la mateixa línia que nosaltres i objectiven reactivació de la malaltia en pacients amb EA quan es suspèn el tractament(81, 108-110). Cal assenyalar algunes diferències, la primera és que en aquests estudis no requerien està en remissió clínica ni tenir PCR normal en el moment de la retirada del tractament. La segona seria que aquesta premissa de manteniment de l'excel·lent resposta tampoc es valora en els altres estudis (108, 109). Landewé i col·laboradors (111) estudien la suspensió de tractament de forma sobtada, sense descens progressiu de la dosi com nosaltres. També coincideix en el fet que és imprescindible que es trobin en RC de forma mantinguda. La diferència entre ambdós és que ells ho estudien en una població de EspAax-nr. Tot i això arriba a la mateixa conclusió, els pacients a qui se'ls retira el tractament presenten més brots de malaltia que els que persisteixen amb el tractament. Tan les nostres dades com les de l'estudi d'en Landewé(111) desaconsellen la retirada sistemàtica i sobtada del tractament, però algunes recomanacions basant-se en la pràctica clínica i la opinió d'experts, suggereixen la possibilitat de suspendre del tot el tractament, en casos excepcionals, en els que es mantingui la remissió clínica i biològica havent disminuït la dosi de forma progressiva i significativa (110, 112) i que no pateixin dany estructural sever o una malaltia de molt temps d'evolució(81, 113).

La possibilitat de reduir la dosis en malalts amb bona resposta clínica resulta també un tema de fort debat actualment. Diversos estudis no controlats, amb un nombre reduït de malalts i sense clares definicions de bona resposta clínica ni bona resposta clínica mantinguda en el temps; suggereixen la possibilitat de reduir la dosis de TB de forma segura (116, 117). Recentment el nostre grup de treball ha publicat un estudi que demostrem la no-inferioritat de la pauta

disminuïda de antiTNF versus pauta segons fitxa tècnica en pacients amb EA en RC mantinguda (114). El tema és encara controvertit com ho demostra un meta-anàlisi acabat de publicar(112), que objectiva que les pautes disminuïdes presenten índex d'activitat més elevats sense diferències significatives en el nombre d'infeccions, suggerint per tant que la reducció de dosis en la TB no seria una estratègia terapèutica segura a implementar a la pràctica clínica. Aquest estudi però té, al nostre entendre, algunes limitacions. La primera i més important és el tamany de la mostra, són només 6 estudis controlats randomitzats. Dels quals 5 són de dosi reduïdes, i 1 de suspensió de tractament.. I dels de reducció de dosi, només 2(114, 115) dels 5(114-118) es fa una reducció en pacients que presenten malaltia inactiva. Tot això fa que sigui complicat fer una afirmació en un o altre sentit, però en la experiència clínica i les dades obtingudes en els nostres estudis, podem concloure que la reducció de dosis només és recomanable en malalts que presenten una RC mantinguda; mentre que la suspensió del tractament, no és una pràctica clínica recomanable a dia de avui. Una altre incògnita que el nostre projecte també va abordar és el que passa amb la reintroducció de la medicació en aquells malalts a qui se'ls ha retirat quan estaven en RC. En aquest sentit, nosaltres objectivem que malgrat la reintroducció és segura, la meitat aproximadament dels pacients no assoleixen la resposta que tenien anteriorment. Podríem pensar que és pel fet que nosaltres no fem la inducció de nou quan passem a dosis estàndard, però aquests mateixos resultats també els objectiva el grup de Landewé en la seva població de EspAax-nr i fent servir adalimumab com a antiTNF(111). En els altres estudis, a diferència de nosaltres, obtenen respostes semblant a les del moment de la suspensió (79, 109, 119). S'ha de tenir present que els pacients en aquests

estudis no es trobaven en remissió clínica en el moment de la suspensió. Per tant, qualsevol mínima eficàcia podria ser comparable.

A l'altre banda de la balança, hi ha la seguretat de la TB a llarg termini. El perfil de risc-benefici en la seguretat de la TB és bo basant-nos en les dades de seguretat dels fàrmacs en els seus estudis principals. Aquestes dades s'han replicat en avaluar les dades de registres de pràctica clínica. Però desconeixem el perfil de seguretat a molt llarg termini, més enllà de 20 anys, perquè no tenim experiència encara. Seria lògic pensar que si disminuïm la dosi del fàrmac, també augmentaríem la seguretat disminuint la potencial toxicitat. Malauradament però, les dades del recent meta-anàlisi no troba diferències estadísticament significatives entre la dosi estàndard i la reduïda(112) tot i que són dades a curt termini i basades fonamentalment en infeccions i reaccions infusionals o locals. En base a totes aquestes dades, les últimes recomanacions EULAR i SER plantegen que en els pacients amb EspAax que assoleixen l'estat de remissió clínica mantinguda, es faci una reducció de dosi progressiva però no s'arribi a suspendre el tractament(33, 41). És evident que la suspensió del tractament amb les dades que disposem, i la falta de biomarcadors per predir aquells individus en que es pugui fer una suspensió segura; no s'ha de contemplar com un objectiu de la nostre pràctica clínica.

El nostre estudi tenia com objectiu també avaluar la existència de biomarcadors predictius de resposta al tractament. En aquest sentit, vam identificar factors predictius de bona resposta i RC (edat jove, curt temps d'evolució de malaltia i PCR elevada) que van en concordança amb les publicacions prèvies (120), però desgraciadament no vam aconseguir identificar cap factor predictor de mantenir la remissió clínica sense tractament, i a data d'avui no hi ha cap publicació que



els hagi identificat biomarcadors de forma clara (79, 111). Els altres projectes o no els identifiquen(79, 110, 121) o no els estudien(109). Tant l'estudi del Baraliakos (69) com el de Landewé(111) apunten que els que tenien menor activitat i PCR més baixa en el moment de la suspensió tardaven més a presentar rebrot.

El projecte que dona resposta als objectius 2 i 3 presenta, de totes maneres, diverses limitacions. La primera és que el tamany de la mostra és petit per poder identificar els factors predictors de persistència de la remissió clínica sense tractament; tot i que altres estudis amb una mostra més gran tampoc han aconseguit identificar-los (79, 111). La segona limitació és el fet que només hem recollit pacients tractats amb infliximab. Per tant, hauríem de replicar els resultats amb els altres antiTNF, Landewé ho estudia amb adalimumab trobant resultats comparables. També seria recomanable poder replicar-ho amb altres tipus de teràpia biològica o antiJAK, però el nostre estudi es va realitzar amb anterioritat a la seva aparició. Per últim, hagués estat molt interessant afegir la imatge per completar la definició de remissió. De fet, sabem que hi ha discrepàncies entre la remissió clínica i per imatge, i que només en una petita proporció apareix de forma simultània(122). Malgrat tot, prevenir, disminuir o evitar la progressió radiogràfica i el dany estructural, es considera un objectiu de tractament, seria lògic plantejar-se una definició de remissió que inclogués també la imatge tal i com recentment han publicat un grup de experts en el tema (33). I també valorar com aquestes noves estratègies terapèutiques, afecten al desenllaç radiogràfic. En Park i col·laboradors objectiven que el grup de dosi reduïda progressa més que el de dosis estàndard en aquells malalts amb lesió vertebral basal(123).

Per finalitzar, no es pot descartar del tot la possibilitat de la suspensió de tractament, potser en individus seleccionats amb una remissió mantinguda més temps i fent disminució progressiva fins a suspendre seria una opció. Però ha de quedar clar que la suspensió del tractament es desaconsella de forma sistemàtica, i es proposa com alternativa fer disminució progressiva de la dosi sempre i quan es mantingui la remissió clínica. Aquests resultats s'han estudiat només en antiTNF.

Fent una reflexió global en la línia d'investigació de la tesi. A dia d'avui, els avançaments en el coneixement de la malaltia ens ha permès explorar diferents estratègies de maneig clínic, que juntament amb l'aparició de noves dianes de tractament i el coneixement del benefici coadjuvant que aporta el canvi de determinats hàbits (tabac, exercici, pes) ens posa en una posició que ens ha de permetre aconseguir assolir millors desenllaços de malaltia. I començar a aplicar una medicina individualitzada, encara que aquesta sigui, encara, molt rudimentària .



**CONCLUSIONS**

## CONCLUSIONS

- Els nous criteris de classificació ASAS d'EspAax estant incorporats completament a la pràctica clínica habitual en maneig i tractament dels malalts amb EspAax com ho demostra l'increment progressiu de la indicació de TB en formes no radiogràfiques. Això comporta una tendència progressiva a prescriure el tractament de forma més precoç.
- Els malalts amb EspAx-nr que reben TB no implica una sobretractament ni un tractament de formes lleus de malaltia, tal i com ho demostra el nostre estudi en base a la càrrega de malaltia d'ambdós processos.
- La retirada de la TB en la pràctica clínica en malalts amb EA no sembla una estratègia a tenir en compte, ni tan sols en malalts en remissió clínica mantinguda.
- Tot i que diversos factors (valors de PCR, edat i temps d'evolució de malaltia) s'han associat a bona resposta a teràpia antiTNF, no hi ha a dia d'avui cap tipus de biomarcador que permeti predir aquells malalts amb EA en els que es pot fer una retirada segura de la teràpia antiTNF



**LÍNIES DE FUTUR**

## LÍNIES DE FUTUR

La nostra recerca s'ha centrat en dos punts estratègics del maneig i tractament del pacients amb EspAax. Per una banda valorem els criteris ASAS del 2009 evidenciant una excel·lent implementació, que han marcat l'increment de formes més joves sobre les que s'incideix abans amb tot tipus d'accions, inclòs l'inici de la teràpia biològica de forma precoç.

D'aquesta línia d'investigació encara continuarem valorant:

- Avaluar l'efecte de la TB especialment administrada de forma precoç sobre la progressió radiogràfica en les EspAax.
- Avaluar si el tractament precoç i la instauració d'una estratègia "treat to target" (T2T) o "de seguiment estret", pot canviar els desenllaços de malaltia i la relació d'aquests desenllaços malalts amb al món laboral.
- Avaluar si controlant l'activitat de l'EspAax de forma precoç modifica l'aparició i/o gravetat de les manifestacions extraarticulars i/o comorbiditats relacionades.
- Avaluar el impacta del inici precoç de la TB sobre la discapacitat i productivitat d'aquest malalts

D'altra banda en relació a possibles estratègies un cop assolit l'estat de remissió clínica, i havent descartat l'opció de suspensió directe de l'antiTNF, ens plantegem:

- Avaluar eficàcia i seguretat de la retirada de la teràpia biològica després de fer una disminució progressiva de la dosi, i mantenint sempre la remissió clínica.

- Identificar biomarcadors que identifiquin individus tributaris de reducció o suspensió de teràpia biològica.
- Avaluar la progressió radiogràfica en aquells pacients en remissió clínica a qui se`ls ha reduït la dosi de teràpia biològica.
- Avaluar la prevalença i/o gravetat de manifestacions extraarticulars i/o comorbiditats quan fem disminució de la teràpia biològica.
- Avaluar a llarg termini la seguretat dels règims de TB amb dosi reduïda versus els règims amb tractament segons fitxa tècnica.



**BIBLIOGRAFIA**



## BIBLIOGRAFIA

1. 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.
2. Sepriano A, Rubio R, Ramiro S, Landewé R, van der Heijde D. Performance of the ASAS classification criteria for axial and peripheral spondyloarthritis: a systematic literature review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(5):886-90.
3. Moltó A, Paternotte S, van der Heijde D, Claudepierre P, Rudwaleit M, Dougados M. Evaluation of the validity of the different arms of the ASAS set of criteria for axial spondyloarthritis and description of the different imaging abnormalities suggestive of spondyloarthritis: data from the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):746-51.
4. 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(1):25-31.
5. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27(4):361-8.
6. López-Medina C, Moltó A. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of axial spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(2):241-53.
7. Baraliakos X, Braun J. Non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis: what are the similarities and differences? *RMD Open*. 2015;1(Suppl 1):e000053.
8. Sieper J, van der Heijde D. Review: Nonradiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease? *Arthritis Rheum*. 2013;65(3):543-51.
9. Schett G, Lories RJ, D'Agostino MA, Elewaut D, Kirkham B, Soriano ER, et al. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(12):731-41.
10. McGonagle D, Gibbon W, Emery P. Classification of inflammatory arthritis by enthesitis. *Lancet*. 1998;352(9134):1137-40.
11. Lories RJ, McInnes IB. Primed for inflammation: enthesitis-resident T cells. *Nat Med*. 2012;18(7):1018-9.
12. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, Chao CC, Sathe M, Grein J, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- $\gamma$ t+ CD3+CD4-CD8- enthesal resident T cells. *Nat Med*. 2012;18(7):1069-76.
13. de Koning A, Schoones JW, van der Heijde D, van Gaalen FA. Pathophysiology of axial spondyloarthritis: Consensus and controversies. *Eur J Clin Invest*. 2018;48(5):e12913.
14. Breban M, Tap J, Leboime A, Said-Nahal R, Langella P, Chiocchia G, et al. Faecal microbiota study reveals specific dysbiosis in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(9):1614-22.
15. Breban M, Beaufrère M, Glatigny S. The microbiome in spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020:101495.
16. Pedersen SJ, Maksymowych WP. The Pathogenesis of Ankylosing Spondylitis: an Update. *Curr Rheumatol Rep*. 2019;21(10):58.
17. Collantes E. Espondilitis Anquilosante. In: Alperi López M, editor. *Manual SER de Enfermedades Reumáticas* 2014. p. 261-70.
18. López-Medina C, Ramiro S, van der Heijde D, Sieper J, Dougados M, Molto A. Characteristics and burden of disease in patients with radiographic and non-radiographic axial Spondyloarthritis: a comparison by systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open*. 2019;5(2):e001108.

19. Erol K, Gok K, Cengiz G, Kilic G, Kilic E, Ozgocmen S. Extra-articular manifestations and burden of disease in patients with radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Acta Reumatol Port.* 2018;43(1):32-9.
20. de Winter JJ, van Mens LJ, van der Heijde D, Landewé R, Baeten DL. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:196.
21. Sharma SM, Jackson D. Uveitis and spondyloarthropathies. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017;31(6):846-62.
22. Canoui-Poitrine F, Lekpa FK, Farrenq V, Boissinot V, Hacquard-Bouder C, Comet D, et al. Prevalence and factors associated with uveitis in spondylarthritis patients in France: results from an observational survey. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(6):919-24.
23. Gratacos J, Moreno M. Artritis asociada a Enfermedad Inflamatoria Intestinal y otras artritis enteropáticas. In: Alperi López M, editor. *Manual SER de Enfermedades Reumáticas* 2014. p. 279-83.
24. Varkas G, Vastesaegeer N, Cypers H, Colman R, Renson T, Praet LV, et al. Association of Inflammatory Bowel Disease and Acute Anterior Uveitis, but Not Psoriasis, With Disease Duration in Patients With Axial Spondyloarthritis: Results From Two Belgian Nationwide Axial Spondyloarthritis Cohorts. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(10):1588-96.
25. Carli L, Calabresi E, Governato G, Braun J. One year in review 2018: axial spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37(6):889-98.
26. Moltó A, Dougados M. Comorbidities in spondyloarthritis including psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32(3):390-400.
27. Moltó A, Etcheto A, van der Heijde D, Landewé R, van den Bosch F, Bautista Molano W, et al. Prevalence of comorbidities and evaluation of their screening in spondyloarthritis: results of the international cross-sectional ASAS-COMOSPA study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6):1016-23.
28. Walsh JA, Song X, Kim G, Park Y. Evaluation of the comorbidity burden in patients with ankylosing spondylitis using a large US administrative claims data set. *Clin Rheumatol.* 2018;37(7):1869-78.
29. Liew JW, Ramiro S, Gensler LS. Cardiovascular morbidity and mortality in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32(3):369-89.
30. Gratacós J, Collado A, Pons F, Osaba M, Sanmartí R, Roqué M, et al. Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis: a followup study. *Arthritis Rheum.* 1999;42(11):2319-24.
31. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68 Suppl 2:ii1-44.
32. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994;21(12):2286-91.
33. Gratacós J, Díaz Del Campo Fontecha P, Fernández-Carballido C, Juanola Roura X, Linares Ferrando LF, de Miguel Mendieta E, et al. Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on the Use of Biological Therapies in Axial Spondyloarthritis. *Reumatol Clin.* 2018;14(6):320-33.
34. Lukas C, Landewé R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(1):18-24.
35. Machado P, Landewé R, Lie E, Kvien TK, 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(1):47-53.
36. Machado PM, Landewé R, Heijde DV, (ASAS) AoSiS. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): 2018 update of the nomenclature for disease activity states. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(10):1539-40.

37. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Disease activity states of the DAPSA, a psoriatic arthritis specific instrument, are valid against functional status and structural progression. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(2):418-21.
38. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, Landewé R, van der Tempel H, Mielants H, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(2):127-32.
39. Mandl P, Navarro-Compán V, Terslev L, Aegerter P, van der Heijde D, D'Agostino MA, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(7):1327-39.
40. Kiltz U, Landewé RBM, van der Heijde D, Rudwaleit M, Weisman MH, Akkoc N, et al. Development of ASAS quality standards to improve the quality of health and care services for patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(2):193-201.
41. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017.
42. Smolen JS, Schöls M, Braun J, Dougados M, FitzGerald O, Gladman DD, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(1):3-17.
43. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, Rudwaleit M, Mazurov VI, 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(1):101-7.
44. Perrotta FM, Musto A, Lubrano E. New Insights in Physical Therapy and Rehabilitation in Axial Spondyloarthritis: A Review. *Rheumatol Ther.* 2019;6(4):479-86.
45. Coulter EH, McDonald MT, Cameron S, Siebert S, Paul L. Physical activity and sedentary behaviour and their associations with clinical measures in axial spondyloarthritis. *Rheumatol Int.* 2020;40(3):375-81.
46. Villaverde-García V, Cobo-Ibáñez T, Candelas-Rodríguez G, Seoane-Mato D, Campo-Fontecha PDD, Guerra M, et al. The effect of smoking on clinical and structural damage in patients with axial spondyloarthritis: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;46(5):569-83.
47. Deminger A, Klingberg E, Geijer M, Göthlin J, Hedberg M, Rehnberg E, et al. A five-year prospective study of spinal radiographic progression and its predictors in men and women with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):162.
48. Fernández-Carballido C, Collantes-Estévez E, Gratacós J, Juanola X, Zarco P. Remission in Axial Spondyloarthritis: Developing a Consensus Definition. *Reumatol Clin.* 2020.
49. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet.* 2002;359(9313):1187-93.
50. Davis JC, Van Der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48(11):3230-6.
51. 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(7):2136-46.
52. Inman RD, Davis JC, Heijde D, Diekman L, Sieper J, Kim SI, 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(11):3402-12.
53. Landewé R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including

ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):39-47.

54. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Maksymowych WP, Brown MA, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):815-22.

55. Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Maksymowych WP, Citera G, et al. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(8):2091-102.

56. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Maksymowych WP, Scott BB, Boice JA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, sixteen-week study of subcutaneous golimumab in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(10):2702-12.

57. Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med.* 2015;373(26):2534-48.

58. Tang HY, Zhao Y, Li YZ, Wang TS. Efficacy of etoricoxib for ankylosing spondylitis: A protocol for systematic review of randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(15):e15155.

59. Sieper J, Listing J, Poddubnyy D, Song IH, Hermann KG, Callhoff J, et al. Effect of continuous versus on-demand treatment of ankylosing spondylitis with diclofenac over 2 years on radiographic progression of the spine: results from a randomised multicentre trial (ENRADAS). *Ann Rheum Dis.* 2016;75(8):1438-43.

60. Sepriano A, Regel A, van der Heijde D, Braun J, Baraliakos X, Landewé R, et al. Efficacy and safety of biological and targeted-synthetic DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *RMD Open.* 2017;3(1):e000396.

61. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(10):1599-613.

62. Ramiro S, van der Heijde D, van Tubergen A, Stolwijk C, Dougados M, van den Bosch F, et al. Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(8):1455-61.

63. Maas F, Arends S, van der Veer E, Wink F, Efde M, Bootsma H, et al. Obesity Is Common in Axial Spondyloarthritis and Is Associated with Poor Clinical Outcome. *J Rheumatol.* 2016;43(2):383-7.

64. Bakirci S, Dabague J, Eder L, McGonagle D, Aydin SZ. The role of obesity on inflammation and damage in spondyloarthritis: a systematic literature review on body mass index and imaging. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38(1):144-8.

65. Toussiroit E. The Interrelations between Biological and Targeted Synthetic Agents Used in Inflammatory Joint Diseases, and Obesity or Body Composition. *Metabolites.* 2020;10(3).

66. Haibel H, Fendler C, Listing J, Callhoff J, Braun J, Sieper J. Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):243-6.

67. Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, Braun J, Sieper J. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(6):665-70.

68. Seo MR, Baek HL, Yoon HH, Ryu HJ, Choi HJ, Baek HJ, et al. Delayed diagnosis is linked to worse outcomes and unfavourable treatment responses in patients with axial spondyloarthritis. *Clin Rheumatol.* 2015;34(8):1397-405.

69. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Zink A, Alten R, Burmester G, et al. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(3):R439-44.
70. Gratacós J, Moreno Martínez-Losa M, Font P, Montilla C, Fernández-Espartero C, Linares LF, et al. Etoricoxib in ankylosing spondylitis: is there a role for active patients refractory to traditional NSAIDs? *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(1):94-9.
71. Peloso PM, Gammaitoni A, Smugar SS, Wang H, Moore AR. Longitudinal numbers-needed-to-treat (NNT) for achieving various levels of analgesic response and improvement with etoricoxib, naproxen, and placebo in ankylosing spondylitis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12:165.
72. Jarrett SJ, Sivera F, Cawkwell LS, Marzo-Ortega H, McGonagle D, Hensor E, et al. MRI and clinical findings in patients with ankylosing spondylitis eligible for anti-tumour necrosis factor therapy after a short course of etoricoxib. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(9):1466-9.
73. Wanders A, Heijde D, Landewé R, Béhier JM, Calin A, Olivieri I, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(6):1756-65.
74. Kroon F, Landewé R, Dougados M, van der Heijde D. Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(10):1623-9.
75. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(10):1616-22.
76. Barkham N, Keen HI, Coates LC, O'Connor P, Hensor E, Fraser AD, et al. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-Positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(4):946-54.
77. van der Heijde D, Baraliakos X, Hermann KA, Landewé RBM, Machado PM, Maksymowych WP, et al. Limited radiographic progression and sustained reductions in MRI inflammation in patients with axial spondyloarthritis: 4-year imaging outcomes from the RAPID-axSpA phase III randomised trial. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(5):699-705.
78. Karmacharya P, Duarte-Garcia A, Dubreuil M, Murad MH, Shahukhal R, Shrestha P, et al. The Effect of Therapy on Radiographic Progression in Axial Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Rheumatol.* 2020.
79. Haibel H, Heldmann F, Braun J, Listing J, Kupper H, Sieper J. Long-term efficacy of adalimumab after drug withdrawal and retreatment in patients with active non-radiographically evident axial spondyloarthritis who experience a flare. *Arthritis Rheum.* 2013;65(8):2211-3.
80. Song IH, Althoff CE, Haibel H, Hermann KG, Poddubnyy D, Listing J, et al. Frequency and duration of drug-free remission after 1 year of treatment with etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis: 2 year data of the ESTHER trial. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(7):1212-5.
81. González-Álvaro I, Martínez-Fernández C, Dorantes-Calderón B, García-Vicuña R, Hernández-Cruz B, Herrero-Ambrosio A, et al. Spanish Rheumatology Society and Hospital Pharmacy Society Consensus on recommendations for biologics optimization in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(7):1200-9.
82. Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H, Aelion JA, Blanco R, Jui-Cheng T, et al. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naïve and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(3):571-92.
83. Baraliakos X, Kivitz AJ, Deodhar AA, Braun J, Wei JC, Delicha EM, et al. Long-term effects of interleukin-17A inhibition with secukinumab in active ankylosing spondylitis: 3-year efficacy and safety results from an extension of the Phase 3 MEASURE 1 trial. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36(1):50-5.

84. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, Baeten D, Sieper J, Emery P, et al. Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):1070-7.
85. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, Poddubnyy D, Emery P, Delicha EM, et al. Secukinumab shows sustained efficacy and low structural progression in ankylosing spondylitis: 4-year results from the MEASURE 1 study. *Rheumatology (Oxford)*. 2018.
86. Deodhar A. Secukinumab 150mg significantly Improved Signs and Symptoms of Non-radiographic Axial Spondyloarthritis: Results from a Phase 3 Double-Blind, Randomized, Placebo-controlled study. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71.
87. van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, Mease P, Deodhar A, Maksymowych WP, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10163):2441-51.
88. Deodhar A, Poddubnyy D, Pacheco-Tena C, Salvarani C, Lespessailles E, Rahman P, et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab in the Treatment of Radiographic Axial Spondyloarthritis: Sixteen-Week Results From a Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients With Prior Inadequate Response to or Intolerance of Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(4):599-611.
89. Deodhar A, van der Heijde D, Gensler LS, Kim TH, Maksymowych WP, Østergaard M, et al. Ixekizumab for patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (COAST-X): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2020;395(10217):53-64.
90. van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, Drescher E, Fleishaker D, Hendriks T, et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(8):1340-7.
91. Maksymowych WP, van der Heijde D, Baraliakos X, Deodhar A, Sherlock SP, Li D, et al. Tofacitinib is associated with attainment of the minimally important reduction in axial magnetic resonance imaging inflammation in ankylosing spondylitis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(8):1390-9.
92. van der Heijde D, Baraliakos X, Gensler LS, Maksymowych WP, Tseluyko V, Nadashkevich O, et al. Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active ankylosing spondylitis (TORTUGA): results from a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;392(10162):2378-87.
93. van der Heijde D, Song IH, Pangan AL, Deodhar A, van den Bosch F, Maksymowych WP, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;394(10214):2108-17.
94. Juanola Roura X, Zarco Montejó P, Sanz Sanz J, Muñoz Fernández S, Mulero Mendoza J, Linares Ferrando LF, et al. [Consensus Statement of the Spanish Society of Rheumatology on the management of biologic therapies in spondyloarthritis except for psoriatic arthritis]. *Reumatol Clin*. 2011;7(2):113-23.
95. Mulero J. Primer documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de antagonistas del TNF- $\alpha$  en las espondiloartritis. *Reumatol Clin*. 2005;1(1):32-7.
96. Weiß A, Song IH, Haibel H, Listing J, Sieper J. Good correlation between changes in objective and subjective signs of inflammation in patients with short- but not long duration of axial spondyloarthritis treated with tumor necrosis factor-blockers. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(1):R35.
97. Haroon N, Inman RD, Learch TJ, Weisman MH, Lee M, Rahbar MH, et al. The impact of tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2013;65(10):2645-54.

98. Glintborg B, Sørensen IJ, Østergaard M, Dreyer L, Mohamoud AA, Krogh NS, et al. Ankylosing Spondylitis versus Nonradiographic Axial Spondyloarthritis: Comparison of Tumor Necrosis Factor Inhibitor Effectiveness and Effect of HLA-B27 Status. An Observational Cohort Study from the Nationwide DANBIO Registry. *J Rheumatol*. 2017;44(1):59-69.
99. Wallman JK, Kapetanovic MC, Petersson IF, Geborek P, Kristensen LE. Comparison of non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis patients--baseline characteristics, treatment adherence, and development of clinical variables during three years of anti-TNF therapy in clinical practice. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:378.
100. Ciurea A, Scherer A, Exer P, Bernhard J, Dudler J, Beyeler B, et al. Tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibition in radiographic and nonradiographic axial spondyloarthritis: results from a large observational cohort. *Arthritis Rheum*. 2013;65(12):3096-106.
101. Baraliakos X, Braun J, Deodhar A, Poddubnyy D, Kivitz A, Tahir H, et al. Long-term efficacy and safety of secukinumab 150 mg in ankylosing spondylitis: 5-year results from the phase III MEASURE 1 extension study. *RMD Open*. 2019;5(2):e001005.
102. van der Heijde D, Dougados M, Landewé R, Sieper J, Maksymowych WP, Rudwaleit M, et al. Sustained efficacy, safety and patient-reported outcomes of certolizumab pegol in axial spondyloarthritis: 4-year outcomes from RAPID-axSpA. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(9):1498-509.
103. Collantes E, Zarco P, Muñoz E, Juanola X, Mulero J, Fernández-Sueiro JL, et al. Disease pattern of spondyloarthropathies in Spain: description of the first national registry (REGISPONSER) extended report. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(8):1309-15.
104. Rahman P, Choquette D, Bensen WG, Khraishi M, Chow A, Zummer M, et al. Biologic Treatment Registry Across Canada (BioTRAC): a multicentre, prospective, observational study of patients treated with infliximab for ankylosing spondylitis. *BMJ Open*. 2016;6(4):e009661.
105. Vander Cruyssen B, Ribbens C, Boonen A, Mielants H, de Vlam K, Lenaerts J, et al. The epidemiology of ankylosing spondylitis and the commencement of anti-TNF therapy in daily rheumatology practice. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(8):1072-7.
106. Exarchou S, Lindström U, Askling J, Eriksson JK, Forsblad-d'Elia H, Neovius M, et al. The prevalence of clinically diagnosed ankylosing spondylitis and its clinical manifestations: a nationwide register study. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:118.
107. Healey EL, Haywood KL, Jordan KP, Garratt A, Packham JC. Impact of ankylosing spondylitis on work in patients across the UK. *Scand J Rheumatol*. 2011;40(1):34-40.
108. Brandt J, Haibel H, Cornely D, Golder W, Gonzalez J, Reddig J, et al. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody infliximab. *Arthritis Rheum*. 2000;43(6):1346-52.
109. Brandt J, Listing J, Haibel H, Sørensen H, Schwebig A, Rudwaleit M, et al. Long-term efficacy and safety of etanercept after readministration in patients with active ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(3):342-8.
110. Breban M, Vignon E, Claudepierre P, Devauchelle V, Wendling D, Lespessailles E, et al. Efficacy of infliximab in refractory ankylosing spondylitis: results of a six-month open-label study. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(11):1280-5.
111. Landewé R, Sieper J, Mease P, Inman RD, Lambert RG, Deodhar A, et al. Efficacy and safety of continuing versus withdrawing adalimumab therapy in maintaining remission in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (ABILITY-3): a multicentre, randomised, double-blind study. *Lancet*. 2018;392(10142):134-44.
112. Lawson DO, Eraso M, Mbuagbaw L, Joanes M, Aves T, Leenus A, et al. Tumour necrosis factor inhibitor dose reduction for axial spondyloarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020.
113. González-Álvaro I, Blasco AJ, Lázaro P, Sánchez-Piedra C, Almodovar R, Bachiller-Corral J, et al. REDOSER project: optimising biological therapy dose for rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients. *Heliyon*. 2017;3(11):e00452.

114. Gratacós J, Pontes C, Juanola X, Sanz J, Torres F, Avendaño C, et al. Non-inferiority of dose reduction versus standard dosing of TNF-inhibitors in axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):11.
115. Cantini F, Niccoli L, Cassarà E, Kaloudi O, Nannini C. Duration of remission after halving of the etanercept dose in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, prospective, long-term, follow-up study. *Biologics.* 2013;7:1-6.
116. Breban M, Ravaud P, Claudepierre P, Baron G, Henry YD, Hudry C, 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(1):88-97.
117. Yates M, Hamilton LE, Elender F, Dean L, Doll H, MacGregor AJ, et al. Is Etanercept 25 mg Once Weekly as Effective as 50 mg at Maintaining Response in Patients with Ankylosing Spondylitis? A Randomized Control Trial. *J Rheumatol.* 2015;42(7):1177-85.
118. Li J, Wang X, Han Z, Zhang Y, Wang Y, Li W. Dose reduction of recombinant human tumor necrosis factor inhibitors (etanercept) can be effective in ankylosing spondylitis patients with synovitis of the hip in a Chinese population. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2016;29(3):510-5.
119. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Brandt J, Alten R, Burmester G, et al. Safety and efficacy of readministration of infliximab after longterm continuous therapy and withdrawal in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2007;34(3):510-5.
120. Baraliakos X, Koenig AS, Jones H, Szumski A, Collier D, Bananis E. Predictors of Clinical Remission under Anti-tumor Necrosis Factor Treatment in Patients with Ankylosing Spondylitis: Pooled Analysis from Large Randomized Clinical Trials. *J Rheumatol.* 2015;42(8):1418-26.
121. Kádár G, Balázs E, Soós B, Laduver A, Keszthelyi P, Szekanecz Z, et al. Disease activity after the discontinuation of biological therapy in inflammatory rheumatic diseases. *Clin Rheumatol.* 2014;33(3):329-33.
122. Song IH, Hermann K, Haibel H, Althoff CE, Althoff C, Listing J, et al. Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): a 48-week randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(4):590-6.
123. Park JW, Kwon HM, Park JK, Choi JY, Lee EB, Song YW, et al. Impact of Dose Tapering of Tumor Necrosis Factor Inhibitor on Radiographic Progression in Ankylosing Spondylitis. *PLoS One.* 2016;11(12):e0168958.



**APÈNDIX O ANNEXES**

## APÈNDIX o ANNEXES

### Publicacions lligades a la línia de recerca de la Tesis

**Should over-treatment of axial spondyloarthritis with biologics remain a concern after the issue of the new ASAS criteria? Data from REGISPONSERBIO (Spanish Register of Biological Therapy in Spondyloarthritides). M. Moreno<sup>1</sup>, J. Gratacós<sup>1</sup>, V. Navarro-Compán<sup>2</sup>, E. de Miguel<sup>2</sup>, P. Font<sup>3</sup>, T. Clavaguera<sup>4</sup>, L.F. Linares<sup>5</sup>, B. Joven<sup>6</sup>, X. Juanola<sup>7</sup> and the Regisponserbio group. *Clin Exp Rheumatol.* 2018 Nov-Dec;36(6):1038-1042. PMID: 29745878. Factor d'impacte 2018: 3'238 Q2**

# Should over-treatment of axial spondyloarthritis with biologics remain a concern after the issue of the new ASAS criteria? Data from REGISPONSERBIO (Spanish Register of Biological Therapy in Spondyloarthritis)

M. Moreno<sup>1</sup>, J. Gratacós<sup>1</sup>, V. Navarro-Compán<sup>2</sup>, E. de Miguel<sup>2</sup>, P. Font<sup>3</sup>, T. Clavaguera<sup>4</sup>, L.F. Linares<sup>5</sup>, B. Joven<sup>6</sup>, X. Juanola<sup>7</sup> and the Regisponserbio group.

<sup>1</sup>Rheumatology Department, University Hospital Parc Taulí Sabadell, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain; <sup>2</sup>Rheumatology Department, University Hospital La Paz, Madrid, Spain;

<sup>3</sup>Rheumatology Department, University Hospital Reina Sofía, Córdoba, Spain;

<sup>4</sup>Rheumatology Department, Hospital de Palanós, Girona, Spain;

<sup>5</sup>Rheumatology Department, Hospital de la Arrixaca, Murcia, Spain;

<sup>6</sup>Rheumatology Department, University Hospital Doce de Octubre, Madrid, Spain;

<sup>7</sup>Rheumatology Department, University Hospital Bellvitge, Barcelona, Spain.

---

## Abstract

### Objective

To study whether disease status at treatment initiation has changed after the issue of the ASAS classification criteria.

---

### Methods

REGISPONSERBIO registers patients with axial spondyloarthritis (axSpA) on biological treatment since 2013. It includes patients starting biological treatment (incident) or already on biological therapies (prevalent). Patients in both groups were compared in terms of: age at disease onset and at treatment start, disease duration, gender, HLA-B27, body mass index (BMI), BASDAI, BASFI, C-reactive protein, ESR, metrological data, ASQoL, WAPAI, extra-articular manifestations, comorbidities, radiological study, type of biological treatment and concomitant treatments.

---

### Results

256 patients were included, of whom 174 (65%) were already on biologic therapy. Compared to incident patients, prevalent patients started treatment with longer disease duration (15 vs. 8.6 years;  $p < 0.001$ ), a higher proportion of them were men (83% vs. 67%;  $p = 0.01$ ), a smaller proportion of them showed non-radiographic axial spondylarthritis (nr-axSpA) (17% vs. 32%;  $p < 0.01$ ), and a higher proportion had HLAB27 (85% vs. 73%;  $p = 0.02$ ). There were no statistically significant differences in terms of disease activity, degree of disability, quality of life, or prevalence of extra-articular manifestations.

---

### Conclusions

Data suggest that, after the issue of the new classification criteria for SpA, biological therapy is being administered earlier than previously in SpA patients and in a higher proportion of patients with nr-axSpA. However, this change in prescribing profile, apparently, has not caused an over-treatment, as patients do not seem to have a lower disease burden than prior to the issue of the criteria.

---

### Key words

biologics, registers, health services research, disease activity

Mireia Moreno, MD  
Jordi Gratacós, MD, PhD  
Victoria Navarro-Compán, MD, PhD  
Eugenio de Miguel, MD, PhD  
Pilar Font, MD, PhD  
Teresa Clavaguera, MD  
Luis Francisco Linares, MD, PhD  
Beatriz Joven, MD  
Xavier Juanola, MD, PhD  
and the REGISPONSERBIO group  
(see list on page 4)

Please address correspondence to:  
Dr Jordi Gratacós,  
Servicio de Reumatología,  
Hospital Universitari Parc Taulí,  
08208 Sabadell, Spain.  
E-mail: jgratacosmas@gmail.com  
Received on November 7, 2017; accepted  
in revised form on March 5, 2018.

© Copyright CLINICAL AND  
EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY 2018.

## Introduction

Spondyloarthritis (SpA) are a group of inflammatory diseases that share common characteristics in clinical, pathogenesis, radiology, epidemiology and immunogenetics. However, they show great variability in clinical manifestations at the musculoskeletal system and others, such as psoriasis, uveitis or inflammatory bowel disease; it is thus understandable, that different disease phenotypes may require specific approaches and treatment (1, 2).

One of the most important advances in SpA has been the introduction of TNF inhibitors (TNFi), all of which have shown reductions in signs and symptoms of ankylosing spondylitis (AS) and of non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA) (3). However, these are chronic treatments with high economic impact and safety concerns in the medium- and long-term, especially in fragile patients. When the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) issued the new classification criteria in 2011 that included as SpA patients without radiographic changes (4), the inevitable response of health managers was concern about over-treatment.

Health managers need reliable data to distribute and allocate health and social resources objectively and fairly. Sources of data should be flexible to incorporate changes that occur in clinical practice and scientific knowledge. Registers are useful tools to study populations of heterogeneous patients, as is the case of patients with SpA. In general, registries collect pre-established information prospectively and have pre-established objectives supervised by a scientific committee, resembling longitudinal studies (5).

In recent years a large number of registers have appeared in the field of SpA. One of the first that emerged was the Spanish REGISPONSER (6), a register specifically focused on SpA from which other registers such as RESPONDIA (Ibero-American registry) evolved (7). REGISPONSER allowed us to acquire experience in the use of registries in both information collection and evaluation and to apply the results obtained to improve the management and treatment

of patients with SpA (8, 9). In addition, our group also launched a prospective register of patients with axSpA on biological therapy (REGISPONSERBIO) with the objective of evaluating the clinical influence, safety and social impact of biological therapies in patients with axSpA.

By comparing disease status of patients who started treatment prior to the issue, and subsequently uptake, of the new ASAS classification of SpA (4), it should be possible to determine whether these new criteria have brought up an overtreatment. The research question would be whether patients with axSpA starting biologic treatment after 2011 have less severe characteristics than previously treated patients.

## Patients and methods

This study analyses cross-sectionally data from REGISPONSERBIO, a prospective multicentre register of patients with axSpA who are receiving treatment with TNFi in the participating centres. For this analysis we included patients registered between September 2013 and December 2014. Patients in the register are followed-up for 3 years with clinical and laboratory controls every 6 months. The register and subsidiary efficacy and safety analyses were approved by the Ethical Review Boards of all participating hospitals and patients needed to sign an informed consent form to be included.

REGISPONSERBIO includes patients who were already on TNFi treatment (*prevalent patients*) as of register launch, and those who were started on TNFi therapy according to the clinician's judgment after launch (*incident patients*). All patients included in the register meet the ASAS criteria for axSpA and have been prescribed TNFi therapy criteria according to the recommendations of the Spanish Society of Rheumatology (10). Patients with predominant peripheral SpA, or with rheumatic diseases that could confound the evaluation of the disease (*e.g.* fibromyalgia) and prevalent patients without sufficient data to evaluate study objectives at the beginning of the treatment with TNFi were excluded.

Funding: this study was sponsored by Pfizer

Competing interests: none declared.

### Variables

All the patients' had their sociodemographic, clinical and laboratory variables collected: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), visual analogue scale (VAS) of global medical assessment, VAS of global patient assessment, VAS of nocturnal back pain, HLAB27, C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Work Productivity And Activity Impairment Questionnaire (WPAI), Ankylosing Spondylitis Quality Of Life questionnaire (ASQoL), extra-skeletal features (uveitis, inflammatory bowel disease), radiographic evaluation, comorbidities, treatments, adverse events, demographic variables and type of spondyloarthritis and duration of illness. Prevalent patients to be included in the register should have a minimum of demographic, clinical and therapeutic variables, namely BASDAI, VAS of global medical and patient assessments, CRP, ESR, HLAB27, radiographic evaluation and treatments. The new ASAS criteria were applied retrospectively based on patient characteristics at treatment start (4).

All the data collected were anonymised. Recording and storage was done in electronic format. For this purpose, a web platform was designed (<http://www.regisbiogressor.com/>). An administrator and a virtual monitor were appointed. A pilot test of the electronic case report form and web platform was performed to detect possible problems. A user manual was written to describe and standardise the study processes, as well as to resolve doubts regarding electronic forms.

### Statistical analysis

We used descriptive statistics and classical hypothesis testing to answer the research question. For continuous variables, the results are summarised and presented in the form of "n", mean, standard deviation or median and range depending on the distribution of variables. In categorical variables, the number and relative percentage of subjects were used. For the comparison between

groups, Chi square test was used for qualitative variables and Student's *t*-test for quantitative variables. The differences were considered statistically significant if the *p*-value was less than or equal to 0.05.

### Results

Two hundred and fifty-six patients were recruited from 17 Spanish centres, of which 174 (68%) were prevalent and 82 (32%) incident users.

Demographic characteristics, disease activity and treatments of the patients included in the register are shown in Table I. Variables are presented globally and stratified by prevalent and incident users of biological therapies.

Mean age was 48 years and the majority of patients were men, with 13 years of mean disease duration and a mean BASDAI at treatment start of 5.5. Compared to incident patients, prevalent users started treatment with longer disease duration (15 vs. 8.6 years;  $p < 0.001$ ), a higher proportion of them were men (83% vs. 67%;  $p = 0.01$ ), a smaller proportion of them showed non-radiographic axial spondylarthritis (nr-axSpA) (17% vs. 32%;  $p < 0.01$ ), and a higher proportion had HLAB27 (85% vs. 73%;  $p = 0.02$ ). There were no statistically significant differences in terms of disease activity, degree of disability, quality of life, or prevalence of extra-articular manifestations. Finally, there were significant differences in the type of TNFi used, with a lower proportion of infliximab and a higher frequency of other subcutaneous TNFi among the incident users compared to the prevalent ones.

### Discussion

We observed, using data from a multicentre SpA register, that the indication of biological therapy is made at earlier stage in recent times than before the issue of the new ASAS criteria; also, we observed that it is increasingly common to indicate biological treatment to patients with nr-axSpA. However, the burden of disease at the start of treatment does not seem to have varied significantly over time.

The observation that biological therapy is currently started earlier in SpA pa-

tients is in line with those observed in other studies (11, 12). An early start of TNFi therapy is consistent with recently published data suggesting that early initiation of this therapy improves outcomes (13); and it is also in line with the main recommendations and guidelines for the treatment of patients with axSpA (3, 10).

The proportion of nr-axSpA in treatment with biological therapy varies greatly depending on the different series, and it is in direct relation with age and disease duration of the participants (14). In our series, 22% of the patients presented nr-axSpA, which is consistent with what has been observed in other registers and series including patients with similar characteristics (15). However, it is interesting to note that the proportion of patients with nr-axSpA has increased significantly in recent years (32% of incident users vs. 17% of prevalent users). The early introduction of treatment with a good response is a factor that undoubtedly contributes to these results. However, it is clear that the main factor has been the definition and assimilation of the concept of nr-axSpA developed by the ASAS group (4). Different studies comparing populations of patients with nr-axSpA and with established AS have shown a shorter disease duration and a higher proportion of women in the population of patients with nr-axSpA, similar to what has been observed in our study (12, 16). In line with recently published clinical data, disease burden (activity, disability, and quality of life) of patients with nr-axSpA who are indicated TNFi therapy was not different from that of patients with AS (12, 17). These data is especially relevant because they show that, in real clinical practice conditions, the acceptance of the indication of biological therapy in patients with nr-axSpA has not led to a treatment indication bias towards overtreatment of less severe patients.

SpA classically affects young working-age males and is related to HLA-B27 positivity. In this sense, our register shows a male predominance (78%) similar to that shown in other registries with an 81% HLA-B27 positivity also in agreement with the results presented

**Table I.** Description of the patients included in REGISPONSERBIO as of biological treatment start before (*prevalent user*) or after (*incident user*) the launch of the register in 2013. All data refer to the starting date of therapy.

Variable	-a <sup>1</sup>	All n=256	Prevalent n=174 (68%)	Incident n=82 (32%)	
Age (years), m ± SD	1	48 ± 12	48 ± 11	48 ± 13	
Gender (men), n (%)	0	199 (78)	144 (83)	55 (67)	**
Disease duration (years), m ± SD	6	13 ± 11	15 ± 11	8.6 ± 10	***
Disease duration at first TNFi therapy (years), m ± SD	6	9.5 ± 9.9	10.0 ± 9.7	8.3 ± 10.4	
Body mass index, m ± SD	23	27 ± 11	28 ± 4	26 ± 4	
Tobacco use, n (%)	1				
Never-smoker		104 (41)	73 (42)	31 (38)	
Ex-smoker		72 (28)	49 (28)	23 (28)	
Current smoker		79 (31)	51 (30)	28 (34)	
Work disability, n (%)	12	43 (18)	26 (15)	17 (23)	
Type of spondyloarthritis, n (%)	0				
Ankylosing spondylitis		201 (79)	145 (83)	56 (68)	**
Nonradiographic axial spondyloarthritis		55 (22)	29 (17)	26 (32)	**
HLA-B27 positive, n (%)	5	204 (81)	146 (85)	58 (73)	*
Extra-skeletal features, n (%)					
Uveitis	1	67 (26)	47 (27)	20 (24)	
Psoriasis	3	20 (8)	15 (9)	5 (6)	
Inflammatory bowel disease	4	24 (9)	15 (9)	9 (11)	
Current TNFi, n (%)	2				***
Adalimumab		90 (35)	65 (38)	25 (31)	
Etanercept		82 (32)	60 (35)	22 (27)	
Infliximab		35 (14)	29 (17)	6 (7)	*
Golimumab		41 (16)	17 (10)	24 (29)	***
Certolizumab pegol		6 (2)	1 (0.6)	5 (6)	***
First TNFi, n (%)	2				***
Adalimumab		95 (37)	70 (41)	25 (31)	
Etanercept		65 (26)	43 (25)	22 (27)	
Infliximab		55 (22)	49 (29)	6 (7)	***
Golimumab		34 (13)	10 (6)	24 (29)	***
Certolizumab		5 (2)	-	5 (6)	**
Concomitant NSAID	1	155 (61)	92 (53)	63 (77)	***
Concomitant DMARD	1	57 (22)	39 (23)	18 (22)	
Erythrocyte sedimentation rate (mm/h), m ± SD	8	25 ± 21	26 ± 22	22 ± 19	
C-reactive protein (mg/L), m ± SD	5	17 ± 19	19 ± 20	13 ± 15	*
BASDAI (0-10), m ± SD	1	5.5 ± 2.0	5.4 ± 1.9	5.7 ± 2.3	
Patient Global Assessment VAS (0-10), m ± SD	5	6.3 ± 2.2	6.2 ± 2.0	6.4 ± 2.5	
Nocturnal back pain (VAS scale 0-10), m ± SD	36	5.8 ± 2.6	5.7 ± 2.5	6.2 ± 2.6	
BASFI, m ± SD	9	5.1 ± 2.4	4.9 ± 2.3	5.4 ± 2.5	

\*p<0.05; \*\*p<0.01; \*\*\*p<0.001 between prevalent and incident. <sup>1</sup>number of missing values.

BASDAI: Bath ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; CRP: C-reactive protein; ESR: erythrocyte sedimentation rate; BASMI: Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis functional Index; ASQoL: Ankylosing Spondylitis Quality of Life; WAPAI: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire; PsA: psoriatic arthritis; NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drugs; DMARD: disease-modifying anti-rheumatic drugs; TNFi: tumour necrosis factor inhibitors.

in previous registers (6, 18, 19). Our study also showed a decrease in the prescription of infliximab and an increase of the subcutaneous TNFi, probably due to patient or doctor preferences in the route of administration and the immunogenic characteristics of the drug. The rate of disability in our study was

18%, which is within the low range of the figures described in other European registers with figures from 15 to 45% (17, 20), and well below that observed in the Biologic Treatment Registry Across Canada (BioTRAC)(18). Finally, extra-articular manifestations such as uveitis (26%), psoriasis (8%)

and inflammatory bowel disease (9%) appeared in a similar percentage of existing registries (12, 18, 19).

One of the major strengths of our register is that baseline data included patients who initiated treatment at that time along with others with established treatment. The mixture of incident and prevalent users allowed us to easily compare and detect trends in the use of biological therapy in routine clinical practice. Others have criticised comparative effectiveness research between incident and prevalent users, arguing that prevalent users are subject to immortal bias, among others (21). Our research question was not related to the outcome, but to treatment start, and in REGISPONSERBIO, all patients with SpA ever exposed to biological therapies in the participating centres are included. Therefore, we are less concerned about potential biases, although these are impossible to rule out.

In summary, our study has demonstrated the increasing inclusion of patients with ur-axSpA in TNFi therapy, as well as a progressive tendency to start TNFi treatment earlier; however, this change in the prescription of TNFi therapy has not been accompanied by over-treatment of patients with low disease burden.

#### The REGISPONSERBIO Study Group

Pedro Zarco Montejo (*Hospital Universitario Fundación Alcorcón*)

Jesús Sanz Sanz (*Hospital Universitario Puerta de Hierro*)

Beatriz Joven

(*Hospital Doce de Octubre*)

Eduardo Cuende Quintana (*Hospital Universitario Príncipe de Asturias*)

Miriam Almirall (*Hospital del Mar*)

M<sup>a</sup> Cruz Fernandez Espartero

(*Hospital de Móstoles*)

Errique Batlle Gualda (*Hospital Universitario Sant Joan d'Alacant*)

Cristina Campos (*Hospital Universitario general de Valencia*)

Eduardo Collantes Estevez

(*Hospital Universitario Reina Sofía*)

Maria Dolores Ruiz Montesinos

(*Hospital universitario Virgen Macarena*)

Carlos Rodríguez Lozano

(*Hospital Dr. Negrín*)

## References

1. SIEPPEL J, RUDWALFIT M, BARALIAKOS X *et al.*: The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 (Suppl. 2): ii1-44.
2. UTHMAN I, NOURELDINE MH, ARAYSSI T, CHALHOUBENE, AKI. A: How to treat ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. Key practical messages from the 2015 American College of Rheumatology recommendations. *Pol Arch Med Wewn* 2016; 126: 254-61.
3. VAN DER HELDE D, RAMIRO S, LANDEWÉ R *et al.*: 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 978-91.
4. RUDWALFIT M, LANDEWÉ R, VAN DER HELDE D *et al.*: The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 770-6.
5. REVELLE JD: A registry of ankylosing spondylitis registries and prospects for global interfacing. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25: 468-76.
6. COLLANTES E, ZARCO P, MUNOZ E *et al.*: Disease pattern of spondyloarthropathies in Spain: description of the first national registry (REGISPONSER) extended report. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1309-15.
7. GALLINARO AL, VENTURA C, SAMPAIO BARROSC PD, GONCALVES R: Spondyloarthritis: analysis of a Brazilian series compared with a large Ibero-American registry (RESPONDIA group). *Rev Bras Reumatol* 2010; 50: 581-9.
8. SCHIOTIS R, FONT P, ESCUDERO A *et al.*: Usefulness of a centralized system of data collection for the development of an international multicentre registry of spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 132-6.
9. MONTILLA C, DIAZ-ALVARE A, CALERO-PANIAGUA I *et al.*: Ankylosing spondylitis without axial progression: analysis of associated factors. *J Rheumatol* 2014; 41: 2409-12.
10. JUANOLA ROURA X, ZARCO MONTEJO P, SANZ SANZ J *et al.*: [Consensus Statement of the Spanish Society of Rheumatology on the management of biologic therapies in spondyloarthritis except for psoriatic arthritis]. *Reumatol Clín* 2011; 7: 113-23.
11. GLINTBORG B, SORENSSEN DJ, OSTERGAARD M *et al.*: Ankylosing Spondylitis versus Non-radiographic Axial Spondyloarthritis: Comparison of Tumor Necrosis Factor Inhibitor Effectiveness and Effect of HLA-B27 Status. An Observational Cohort Study from the Nationwide DANBIO Registry. *J Rheumatol* 2017; 44: 59-69.
12. WALLMAN JK, KAPETANOVIC MC, PETERSON IF, GEBOREKL P, KRISTENSEN E: Comparison of non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis patients—baseline characteristics, treatment adherence, and development of clinical variables during three years of anti-TNF therapy in clinical practice. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 378.
13. WEISS A, SONG IH, HAIBEL H, LISTING J, SIEPPEL J: Good correlation between changes in objective and subjective signs of inflammation in patients with short- but not long duration of axial spondyloarthritis treated with tumor necrosis factor-blockers. *Arthritis Res Ther* 2014; 16: R35.
14. SIEPPEL J, VAN DER HELDE D: Nonradiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease? *Arthritis Rheum* 2013; 65: 543-51.
15. CIUREAA, SCHERER A, EXER P *et al.*: Tumor necrosis factor alpha inhibition in radiographic and nonradiographic axial spondyloarthritis: results from a large observational cohort. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 3096-106.
16. BARALIAKOS X, BRAUN J: Non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis: what are the similarities and differences? *RMD Open* 2015; 1: e000053.
17. EXARCHOU S, LINDSTROM U, ASKLING J *et al.*: The prevalence of clinically diagnosed ankylosing spondylitis and its clinical manifestations: a nationwide register study. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 118.
18. RAHMAN P, CHOQUETTE D, BENSON WG *et al.*: Biologic Treatment Registry Across Canada (BioTRAC): a multicentre, prospective, observational study of patients treated with infliximab for ankylosing spondylitis. *BMJ Open* 2016; 6: e009661.
19. VANDER CRUYSSSEN B, RIBBENS C, BOONENS A *et al.*: The epidemiology of ankylosing spondylitis and the commencement of anti-TNF therapy in daily rheumatology practice. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1072-7.
20. HEALEY EL, HAYWOOD KL, K. JORDAN P, GARRATTJ A, PACKHAM C: Impact of ankylosing spondylitis on work in patients across the UK. *Scand J Rheumatol* 2011; 40: 34-40.
21. JOHNSON ES, BARTMAN BA, BRIESACHER BA *et al.*: The incident user design is comparative effectiveness research. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 22: 1-6.

**Withdrawal of infliximab therapy in ankylosing spondylitis in persistent clinical remission, results from the REMINEA study.** Mireia Moreno<sup>1</sup> , Jordi Gratacós<sup>1\*</sup>, Vicenç Torrente-Segarra<sup>2</sup> , Raimon Sanmarti<sup>3</sup> , Rosa Morlà<sup>4</sup> , Caridad Pontes<sup>5</sup> , Maria Llop<sup>1</sup> , Xavier Juanola<sup>6</sup> and REMINEA study Group  
*Arthritis Res Ther.* 2019 Apr 5;21(1):88. doi: 10.1186/s13075-019-1873-3.  
PMID: 30953541. Factor d'impacte 2019: 4'148 (IF 2018)\*. Q2. \* (el factor d'impacte del 2019 encara no ha sortit, de forma a tots els articles d'aquell any se'ls aplica provisionalment el del 2018).



RESEARCH ARTICLE

Open Access



# Withdrawal of infliximab therapy in ankylosing spondylitis in persistent clinical remission, results from the REMINEA study

Mireia Moreno<sup>1</sup>, Jordi Gratacós<sup>1\*</sup>, Vicenç Torrente-Segarra<sup>2</sup>, Raimon Sanmartí<sup>3</sup>, Rosa Morlà<sup>4</sup>, Caridad Pontes<sup>5</sup>, Maria Llop<sup>1</sup>, Xavier Juanola<sup>6</sup> and REMINEA study Group

## Abstract

**Background:** Recent data suggest that anti-TNF doses can be reduced in ankylosing spondylitis (AS) patients. Some authors even propose withdrawing treatment in patients in clinical remission; however, at present there is no evidence to support this.

**Objective:** To assess how long AS patients with persistent clinical remission remained free of flares after anti-TNF withdrawal and to evaluate the effects of treatment reintroduction. We also analyze the characteristics of patients who did not present clinical relapse.

**Methods:** Multicenter, prospective, observational study of a cohort of patients with active AS who had received infliximab as a first anti-TNF treatment and who presented persistent remission (more than 6 months). We recorded at baseline and every 6–8 weeks over the 12-month period the age, gender, disease duration, peripheral arthritis or enthesitis, HLA-B27 status, BASDAI, CRP, ESR, BASF, and three visual analogue scales, spine global pain, spinal night time pain, and patient's global assessment.

**Results:** Thirty-six out of 107 patients (34%) presented persistent remission and were included in our study. After treatment withdrawal, 21 of these 36 patients (58%) presented clinical relapse during follow-up. Infliximab therapy was reintroduced and only 52% achieved clinical remission, as they had before the discontinuation of infliximab; in an additional 10%, reintroduction of infliximab was ineffective, obliging us to change the anti-TNF therapy. No clinical or biological factors were associated with the occurrence of relapse during the follow-up.

**Conclusions:** Two thirds of patients in clinical remission presented clinical relapse shortly after infliximab withdrawal. Although the reintroduction of infliximab treatment was safe, half of the patients did not present the same clinical response that they had achieved prior to treatment withdrawal.

**Keywords:** Ankylosing spondylitis, Anti-TNF therapy, Disease activity, Treatment withdrawal

## Background

Axial spondyloarthritis (axSpA) comprises a group of chronic, immune-mediated inflammatory diseases characterized by the predominance of inflammation in the sacroiliac joints and spine. Involvement of peripheral skeletal sites and extra-articular manifestations, such as uveitis, psoriasis, or inflammatory bowel disease (IBD), may develop during the course of the disease [1].

Ankylosing spondylitis (AS) is the most representative disease in this group; its burden has recently been recognized as severe, frequently leading to invalidity, work loss, and social impairment [1, 2].

The introduction of biological therapy has undoubtedly been an important step forward in improving the quality of life, activity, functionality, metrology, and most extra-articular manifestations in patients with AS and other forms of spondyloarthropathy [1]. Around 60% of patients treated with an anti-TNF achieve a good clinical response; however, according to the Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS), only 20–

\* Correspondence: [jgratacosmas@gmail.com](mailto:jgratacosmas@gmail.com)

<sup>1</sup>Rheumatology Department, Parc Taulí Hospital Universitari, I3PT, Universitat Autònoma de Barcelona, 08208 Sabadell, Barcelona, Spain

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2019 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

30% achieve criteria of clinical partial remission in which the patient is apparently asymptomatic [3, 4].

Data from uncontrolled studies and from clinical practice support the possibility of reducing anti-TNF doses below the normal levels licensed in AS patients with good clinical response, and especially in patients in clinical remission [5–7]. In this sense, a recent consensus paper from the Spanish Society of Rheumatology and the Spanish Society of Hospital Pharmacy [8] stressed the possibility of withdrawing anti-TNF treatment in some patients who maintain good clinical response after intensive reduction of anti-TNF treatment [8], but the evidence supporting this recommendation is lacking.

In this sense, previous classic studies have suggested the need to maintain anti-TNF therapy indefinitely, as the withdrawal of this treatment is associated with disease reactivation in around 90% of patients within 12 months, independently of the anti-TNF used or the previous duration of treatment [9]. The factors associated with these reactivations include the high clinical activity at the time of treatment suspension, especially when measured through C-reactive protein (CRP), as well as age and disease duration [9]. However, the heterogeneity of the clinical symptoms of the AS patients included the different drugs and doses of anti-TNF prescribed prior to the withdrawal of the treatment and especially the lack of homogeneous criteria of clinical remission in the different studies published all mean that the issue remains highly controversial.

More recently, data from a multicenter, randomized, double-blind study in patients with non-radiographic axSpA, who initially achieved sustained remission, showed that continued therapy with adalimumab was associated with a significant maintenance of remission compared with treatment withdrawal [10].

Since anti-TNF treatment also presents drawbacks, such as its high cost and the possibility of long-term side effects, it seems reasonable to plan a time-limited treatment for some patients. The aim of our study was to analyze the consequences of the clinical decision to withdraw anti-TNF treatment in a very homogeneous group of AS patients. In this study, we included only data from AS patients who received infliximab as a first anti-TNF treatment and who presented persistent clinical remission (at least 6 months) in accordance with our pre-established definition [11]. The focus of the study was to assess how long patients maintained a good clinical response defined as the absence of flare after anti-TNF withdrawal, and to define the characteristics of patients who did not present clinical relapse.

## Methods

We conducted a prospective observational study in 23 hospitals with Rheumatology Services in Catalonia, north-eastern Spain, a region with seven million

inhabitants. The study included a cohort of patients with active AS who had received infliximab as a first anti-TNF treatment. The study was authorized by the Ethics Committee of the participating hospitals, and all patients gave informed consent prior to taking part in the study.

Patients were included in the cohort and started infliximab treatment if they were aged 18 or over, had a diagnosis of AS according NY criteria, presented a disease duration longer than 1 year, and fulfilled criteria for anti-TNF treatment according to the Guidelines of the Spanish Society of Rheumatology (SER) (BASDAI  $\geq 4$ , despite treatment with 2 nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) for a minimum of 3 months at full dose) [12]. After the infliximab induction period, all patients who presented persistent clinical remission (BASDAI  $\leq 2$ , normal CRP, and absence of active arthritis and/or enthesitis and/or any other extra-articular manifestation during the last 6 months in the absence of any additional steroid and/or NSAID treatment) were included in a prospective study of infliximab withdrawal. Patients with any other definitive diagnosis of spondyloarthritis (psoriatic arthritis, inflammatory bowel disease, or reactive arthritis) were excluded, as were those with any concomitant rheumatic disease that might modify the clinical evaluation of the disease activity.

During the study, in accordance with standard clinical practice, we prospectively recorded the following variables at baseline, and every 6–8 weeks over a follow-up period of 12 months: age, gender, disease duration, the presence and number of peripheral arthritis or enthesitis, the presence of HLA-B27, the BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), CRP, erythrocyte sedimentation rate (ESR), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), and three visual analogue scales (VAS), spine global pain, spinal night time pain, and patient's global assessment. In the pre-study phase, as a secondary objective, we also retrospectively recorded the data from all the cohort of patients with active AS who had initiated treatment with infliximab.

Clinical relapse was defined in any time period as newly appearing BASDAI  $\geq 4$  and/or PCR  $\geq 0.8$  mg/dl. For patients with relapse after treatment withdrawal, infliximab treatment was reintroduced without an induction phase or any previous premedication. At the end, a final visit was performed in all patients included in the study.

Frequencies and percentages were given for subjects who achieved initial remission after infliximab treatment and for subjects who did not present a clinical flare after treatment withdrawal during follow-up. Other parameters including baseline and clinical data during follow-up were described by frequency and percentage, mean and

standard deviation (SD), median and 25 and 75 percentiles, and 95% confidence intervals [95%CI], as appropriate. No inferential analysis was conducted.

## Results

One hundred and seven patients, 72% male, with a first infliximab prescription, were retrospectively identified. The main characteristics of these patients are shown in (Table 1). Among these patients, 36 (34%) achieved persistent clinical remission and were included in the prospective study, so infliximab treatment was then discontinued. The period of clinical remission before treatment withdrawal ranged in all cases between 6 and 12 months. After treatment withdrawal, only 12 out of these 36 subjects (33.3%) remained free of clinical relapse during the follow-up. Overall, 21 of these 36 patients (58.3%) presented clinical relapse (three patients were lost during the follow-up study). Half of the relapses appeared within 6 months of infliximab withdrawal. In the 21 patients who presented clinical relapse, infliximab therapy was reintroduced and 11 (52%) again achieved clinical remission, but ten (48%) did not. Of these ten patients, in seven, the reintroduction of infliximab was associated with good clinical response (absence of flare, BASDAI < 4 and/or CRP < 0.8 mg/dl), but in three (14%), the treatment was ineffective, and we had to change to another anti-TNF treatment (Fig. 1). The reintroduction of infliximab was safe, and no important side effects or infusion reactions were recorded.

Analyzing the retrospective data, we found that age ( $39 \pm 12$  vs  $43 \pm 14$  years,  $p = 0.05$ ), disease duration ( $9 \pm 8$  vs  $14 \pm 11$  years,  $p = 0.02$ ), and CRP at the start of infliximab treatment ( $3.41 \pm 3.65$  vs  $1.63 \pm 2.10$ ,  $p = 0.02$ )

were associated, in the pre-study period, with clinical remission under infliximab treatment. However, unfortunately, we did not find any statistical differences between any clinical or biological parameter in patients who remained free of clinical relapse during follow-up after treatment withdrawal compared with those who did not (Table 2).

## Discussion

This is the first prospective study to show that the majority of longstanding AS patients in persistent clinical remission presented clinical relapse after infliximab withdrawal within the following 12 months. Moreover, although the reintroduction of infliximab was safe and effective in most cases, around half of the patients did not achieve remission after treatment reintroduction and in an additional 10% the treatment was ineffective, obliging us to change the prescription.

Data from clinical practice and registries have suggested that in patients with sustained clinical remission (i.e., more than 6 months), reducing the treatment dose may be a desirable therapeutic goal [5–7]. For example, the recent EULAR guidelines [13] incorporate the tapering of biological therapy for these patients as a new recommendation, even though the data supporting this policy are limited due to the absence of randomized controlled studies. Recently our group have been communicated a randomized pragmatical study demonstrating the no inferiority of a regime of dose reduction compared with full doses in these patients [14].

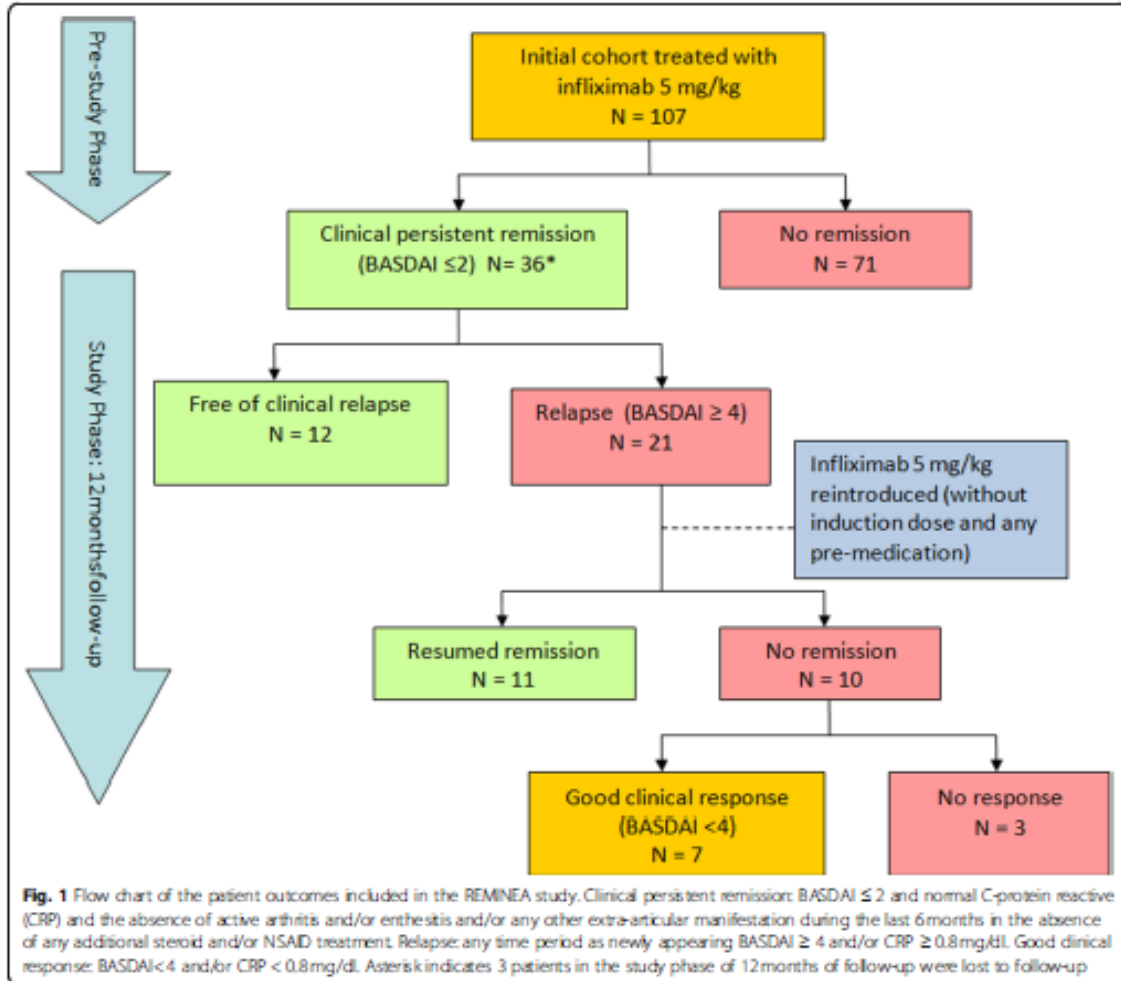
Many previous studies have suggested that treatment withdrawal in AS patients leads to a reactivation of the disease [8, 15–17]. Nonetheless, in most studies,

**Table 1** Baseline characteristics of the cohort of 107 patients who started infliximab treatment

	Number of valid values	Baseline characteristics
Age (years), mean $\pm$ SD	104	41.8 $\pm$ 12.0
Disease duration (years) <sup>†</sup> , mean $\pm$ SD	91, 107, 77	11.9 $\pm$ 10.4
male sex, n (%)		75 (70.1%)
HLA-B27 positive, n (%)		69 (89.6%)
Modified Schober test (cm), mean $\pm$ SD	87	3.7 $\pm$ 1.9
Fingertip to floor distance (cm), mean $\pm$ SD	101	19.6 $\pm$ 13.9
Number of swollen joints, mean $\pm$ SD	107	1.13 $\pm$ 2.2
CRP (mg/dl), mean $\pm$ SD	103	2.23 $\pm$ 2.82
ESR (mm/h), mean $\pm$ SD	105	35.3 $\pm$ 28.0
VAS nocturnal spinal pain (cm), mean $\pm$ SD	99	5.7 $\pm$ 2.8
VAS spinal pain (cm), mean $\pm$ SD	98	6.3 $\pm$ 2.4
VAS patient global (cm), mean $\pm$ SD	99	7.2 $\pm$ 1.8
BASDAI score (cm), mean $\pm$ SD	102	6.2 $\pm$ 1.9
BASFI score (cm), mean $\pm$ SD	100	4.9 $\pm$ 2.7

n number, SD standard deviation, CRP C-reactive protein, ESR erythrocyte sedimentation rate, VAS patient's rating of pain by visual analogue scale ranging from 0 (none) to 10 (worst), BASDAI Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASFI Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

<sup>†</sup>50% of patients had less than 10 years of disease duration



**Table 2** Comparison of significant variables between patients on infliximab according to remission status and patients after infliximab withdrawal according to the absence of clinical relapse

	Infliximab treatment			Infliximab withdrawal		
	Clinical persistent remission* (n = 36)	No remission (n = 71)	P value	Clinical relapse** (n = 21)	Free of clinical relapse (n = 12)	P value
Age (years), mean $\pm$ SD	38.52 $\pm$ 11.96	3.39 $\pm$ 11.81	0.05	40 $\pm$ 12	37 $\pm$ 12	ns
Disease duration (years)†, mean $\pm$ SD	8.94 $\pm$ 8.09	13.69 $\pm$ 11.29	0.02	9 $\pm$ 8.0	9 $\pm$ 9.0	ns
CRP (mg/dl), mean $\pm$ SD	3.41 $\pm$ 3.65	1.63 $\pm$ 2.10	0.01	3.9 $\pm$ 3.5	3.0 $\pm$ 3.1	ns
BASDAI score (cm), mean $\pm$ SD	5.95 $\pm$ 1.85	6.4 $\pm$ 1.82	ns	6 $\pm$ 2.0	6 $\pm$ 2.0	ns
BASFI score (cm), mean $\pm$ SD	4.35 $\pm$ 2.44	5.18 $\pm$ 2.81	ns	4 $\pm$ 3.0	5 $\pm$ 2.0	ns

SD standard deviation, CRP C-reactive protein, BASDAI Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASFI Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

\*Clinical persistent remission: BASDAI  $\leq 2$  and normal C-protein reactive (CRP) and the absence of active arthritis and/or enthesitis and/or any other extra-articular manifestation during the last 6 months in the absence of any additional steroid and/or NSAID treatment, refers to patients under IFX treatment

\*\*Relapse: any time period as newly appearing BASDAI  $\geq 4$  and/or CRP  $\geq 0.8$  mg/dl after treatment with IFX withdrawal

†50% of patients had less than 10 years of disease duration

withdrawal is performed in patients who are not in clinical remission, and some of them even present high CRP serum levels [15, 16]. Recently, a controlled and randomized study in non-radiographic axSpA patients reported in patients who achieved sustained remission with adalimumab more reactivation of the disease in the treatment withdrawal compared with the control arm (patients without suspension of anti-TNF) [10]. However, some official recommendations, based only on clinical practice and in the expert opinion, suggest the possibility of withdrawing treatment in AS patients with persistent clinical remission after a notable reduction in anti-TNF therapy [8, 18].

The data we reported in AS patients were in agreement with the results previously reported by Landewé et al. in non-radiographic axSpA [10]. Unfortunately, in our study as did Landewé et al., the withdrawal of treatment was performed without dose reduction. However, all the patients previous dose reduction were in persistent remission without any analgesic or anti-inflammatory treatment that could mask the clinical symptoms.

Few studies are focused on the clinical response to re-treatment after withdrawal of anti-TNF therapy in patients with axSpA, suggesting as overall that the reintroduction of treatment is comparable to the previously observed [15, 19, 20]. In contrast, our data indicate that the reintroduction of biological therapy (without previous premedication), although it was safe, only half of the patients achieved clinical remission, as they had before the discontinuation of anti-TNF. These data are in agreement with data recently reported by Landewé et al. in non-radiographic axSpA using adalimumab [10]. Furthermore, in our study, in 10% of the patients, the re-treatment was ineffective, obliging us to change the anti-TNF therapy.

The patients we included in the study presented definite AS and had received only infliximab treatment as first-line anti-TNF therapy. The baseline characteristics of our patients are quite similar to those in previous studies of anti-TNF therapy (22, 23). The baseline clinical characteristics we found to be associated with clinical remission after infliximab treatment—*younger age, short disease duration, and high CRP levels*—were in agreement with the previously published data [21]. Unfortunately, a complete study of clinical and biological factors associated with the presence of relapse during the following 12 months did not yield any positive results. The sample size of our study seems to be the main factor associated with the negative results observed; however, other larger studies also failed to obtain any results in this regard [10, 20].

Overall, the results we reported here suggest that the decision to withdraw treatment should be taken with considerable caution, and it seems unreasonable to

propose withdrawal as an objective of the treatment strategy, at least at present, in the absence of any objective predictive factors of persistent clinical remission after treatment withdrawal.

The study has certain limitations that must be mentioned. The sample size is too small to assess factors related to the persistence of remission or the presence of a flare after treatment withdrawal; however, other larger study also failed in this subject [10]. Similarly, since all the patients were in treatment with infliximab, the results need to be corroborated in other anti-TNF agents, but the results published by Landewé et al. [10] using adalimumab are quite similar. Furthermore, our schedule of treatment did not incorporate a strategy of infliximab reduction doses before treatment withdrawal, so we cannot definitively rule out the possibility of withdrawal treatment in patients under persistent remission after intensive doses reduction. The clinical remission period before withdrawal of infliximab treatment (6 to 12 months) does not exclude the possibility of some different results in patients with a longer period of time in clinical remission. Finally, the study began before the publication of the definite new ASAS remission and relapse criteria; however, the criteria applied are widely accepted and used in the clinical practice.

## Conclusion

In summary, this is the first prospective trial performed in a homogeneous cohort of AS patients to evaluate the effect of anti-TNF withdrawal in patients presenting persistent clinical remission. Our data of clinical relapse during the first 12 months in the majority of patients in AS patients are in agreement with the study in non-radiographic axSpA previously published. Moreover, although the reintroduction of infliximab treatment was safe, half of the patients did not achieve the same clinical response as prior to treatment withdrawal.

## Abbreviations

AS: Ankylosing spondylitis; ASAS: Assessment of Spondyloarthritis International Society; AxSpA: Axial spondyloarthritis; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; CRP: C-reactive protein; ESR: Erythrocyte sedimentation rate; IBD: Inflammatory bowel disease; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NY criteria: New York criteria; SD: Standard deviation; SER: Spanish Society of Rheumatology; VAS: Visual analogue scales

## Acknowledgements

### REMNEA study Group

Arturo Rodríguez-de-la-Serna (Hospital Universitario Santa Creu i Sant Pau, Barcelona), Victoria Hernández (Hospital Universitario Clínic, Barcelona), Elena Riera (Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Barcelona), Vera Ortiz (Hospital General de Granollers, Barcelona), Teresa Clavaguera (Hospital de Palamós, Girona), Patricia Reyner (Hospital Doctor Josep Trueta, Girona), Miquel Sala (Hospital Figueras, Girona), Agustí Sellas (Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona), Concepció Pittarch (Hospital Espert Sant, Barcelona), Dèlia Reina (Hospital Sant Camil, Barcelona), Jordi Blanco (Hospital Sant Jaume de Calella, Barcelona), Montse Centelles (Consorci Sanitari del Maresme, Barcelona), Ramon Figuls (Hospital Dos de Maig, Barcelona), Mario

Gelman (Hospital Sant Joan de Déu de Manresa, Barcelona), Xavier Ariza (Hospital Tortosa Verge de la Cinta, Tarragona), Maria Bonet (Hospital Comarcal d'Alt Penedès, Barcelona), Manel Ciria (Hospital La Seu d'Urgell, Barcelona).

#### Funding

This work is conducted under the umbrella of the Rheumatology Society of Catalonia and supported by Merck Research Laboratories.

#### Availability of data and materials

For information of availability of data included in REMINEA database, contact Dr. Juanola.

#### Declarations

We confirm that the article has not been published before and is not under consideration for publication elsewhere, and that it is approved by all the authors mentioned.

#### Authors' contributions

MM and JG analyzed and wrote the paper; XJ supervised and directed the paper writing; ML reviewed the paper; RM, CP, and VT collected the data and reviewed the database. All authors read and approved the final manuscript.

#### Ethics approval and consent to participate

All patients included signed an informed consent to participate in REMINEA and the project was approved by ethical committee of all participant hospitals.

#### Consent for publication

Not applicable.

#### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

#### Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

#### Author details

<sup>1</sup>Rheumatology Department, Parc Taulí Hospital Universitari, I3PT, Universitat Autònoma de Barcelona, 08208 Sabadell, Barcelona, Spain. <sup>2</sup>Rheumatology Department, Hospital Comarcal de l'Alt Penedès, Vilafranca, Barcelona, Spain. <sup>3</sup>Rheumatology Department, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain. <sup>4</sup>Rheumatology Department, Hospital del Vendrell, Tarragona, Spain. <sup>5</sup>Clinical Pharmacology Department, Parc Taulí Hospital Universitari, BPT, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, Barcelona, Spain. <sup>6</sup>Rheumatology Department, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL, Universitat de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain.

Received: 27 November 2018 Accepted: 22 March 2019

Published online: 05 April 2019

#### References

- Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet*. 2017;390(10089):73–84.
- Braun J, Rincus T. Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20(6 Suppl 28):S16–22.
- van der Heijde D, Dijkmans B, Geuzens P, Sieper J, DeWooty 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(2):582–91.
- Zochling J, Braun J. Remission in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(6 Suppl 43):S88–92.
- Yates M, Hamilton LE, Elender F, Dean L, Doll H, MacGregor AJ, et al. Is etanercept 25 mg once weekly as effective as 50 mg at maintaining response in patients with ankylosing spondylitis? A randomized control trial. *J Rheumatol*. 2015;42(7):1177–85.
- Navarro-Compan V, Moreira V, Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B, Vargas-Lebron C, Navarro-Sarabia F. Low doses of etanercept can be effective in ankylosing spondylitis patients who achieve remission of the disease. *Clin Rheumatol*. 2011;30(7):993–6.
- De Stefano R, Frati E, De Quattro D, Menza L, Manganeli S. Low doses of etanercept can be effective to maintain remission in ankylosing spondylitis patients. *Clin Rheumatol*. 2014;33(5):707–11.
- Gonzalez-Alvaro I, Martinez-Fernandez C, Dorantes-Calderon B, Garcia-Vicuna R, Hernandez-Cruz B, Herero-Ambrosio A, et al. Spanish Rheumatology Society and Hospital Pharmacy Society Consensus on recommendations for biologics optimization in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(7):1200–9.
- Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Zink A, Alten R, Burmester G, et al. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(3):R439–44.
- Landewe R, Sieper J, Mease P, Inman RD, Lambert RG, Deodhar A, et al. Efficacy and safety of continuing versus withdrawing adalimumab therapy in maintaining remission in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (ABILITY-3): a multicentre, randomized, double-blind study. *Lancet*. 2018;392(10142):134–44.
- Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D, Felix DF, Dougados M. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2001;44(8):1876–86.
- Mulero J. Primer documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de antagonistas del TNF- $\alpha$  en las espondiloartritis. *Reumatología clínica*. 2005;1(1):32–7.
- van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):978–91.
- Grietas J, Pontes C, Juanola X, Sanz J, Torres F, Avendano C, et al. Non-inferiority of dose reduction versus standard dosing of TNF-inhibitors in axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):11.
- Brandt J, Listing J, Habel H, Sorensen H, Schwegel A, Rudwaleit M, et al. Long-term efficacy and safety of etanercept after readministration in patients with active ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(3):342–8.
- Brandt J, Habel H, Cornely D, Golder W, Gonzalez J, Reddig J, et al. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody infliximab. *Arthritis Rheum*. 2000;43(6):1346–52.
- Breban M, Vignon E, Claudepiere P, Devauchelle V, Wendling D, Lespessailles E, et al. Efficacy of infliximab in refractory ankylosing spondylitis: results of a six-month open-label study. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(11):1280–5.
- Gonzalez-Alvaro I, Blasco AJ, Lazaro P, Sanchez-Piedra C, Almodovar R, Bachiller-Corral J, et al. REDOSER project: optimizing biological therapy dose for rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients. *Helyon*. 2017;3(1):e00452.
- Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Brandt J, Alten R, Burmester G, et al. Safety and efficacy of readministration of infliximab after long-term continuous therapy and withdrawal in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2007;34(3):510–5.
- Habel H, Heldmann F, Braun J, Listing J, Kupper H, Sieper J. Long-term efficacy of adalimumab after drug withdrawal and retreatment in patients with active non-radiographically evident axial spondyloarthritis who experience a flare. *Arthritis Rheum*. 2013;65(8):2211–3.
- Baraliakos X, Koenig AS, Jones H, Szumski A, Collier D, Bananis E. Predictors of clinical remission under anti-tumor necrosis factor treatment in patients with ankylosing spondylitis: pooled analysis from large randomized clinical trials. *J Rheumatol*. 2015;42(8):1418–26.

**Etoricoxib in ankylosing spondylitis: is there a role for active patients refractory to traditional NSAIDs?** Gratacós J, Moreno Martínez-Losa M, Font P, Montilla C, Fernández-Espartero C, Linares LF, Brito E, Oliva JC, Collantes-Estevez E; Etoricoxib Study Group. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Jan-Feb;34(1):94-9. Epub 2016 Jan 20. PMID: 2681205

Gratacós J, Moreno Martínez-Losa M, Font P, et al. Etoricoxib in ankylosing spondylitis: is there a role for active patients refractory to traditional NSAIDs?. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(1):94-99



Gratacós J, Moreno Martínez-Losa M, Font P, et al. Etoricoxib in ankylosing spondylitis: is there a role for active patients refractory to traditional NSAIDs?. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(1):94-99

Gratacós J, Moreno Martínez-Losa M, Font P, et al. Etoricoxib in ankylosing spondylitis: is there a role for active patients refractory to traditional NSAIDs?. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(1):94-99

Gratacós J, Moreno Martínez-Losa M, Font P, et al. Etoricoxib in ankylosing spondylitis: is there a role for active patients refractory to traditional NSAIDs?. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(1):94-99

Gratacós J, Moreno Martínez-Losa M, Font P, et al. Etoricoxib in ankylosing spondylitis: is there a role for active patients refractory to traditional NSAIDs?. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(1):94-99

**Comparison of disease activity in patients with ankylosing spondylitis under TNFi or NSAID treatment, is there any difference? An observational study.** Moreno M, Arévalo M, Zamora M, Pontes C, Oliva JC, Gratacós J. *Reumatol Clin.* 2019 Sep 24. pii: S1699-258X(19)30116-0. doi: 10.1016/j.reuma.2019.07.005. [Epub ahead of print] English, Spanish.

PMID: 31558361



Sociedad Española  
de Reumatología -  
Colegio Mexicano  
de Reumatología

# Reumatología Clínica

www.reumatologiainclinica.org



## Original Article

### Comparison of disease activity in patients with ankylosing spondylitis under TNFi or NSAID treatment, is there any difference? An observational study

Mireia Moreno<sup>a</sup>, Marta Arévalo<sup>a,\*</sup>, Marc Zamora<sup>b</sup>, Caridad Pontes<sup>c</sup>, Juan Carlos Oliva<sup>d</sup>, Jordi Gratacós<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Rheumatology Department, University Hospital Parc Taulí, I3PT Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell (Barcelona), Spain

<sup>b</sup> Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Spain

<sup>c</sup> Clinical Pharmacology Unit, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell (Barcelona), Spain

<sup>d</sup> Statistics Department, University Hospital Parc Taulí, I3PT Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell (Barcelona), Spain

#### ARTICLE INFO

**Article history:**  
Received 20 February 2019  
Accepted 20 July 2019  
Available online xxx

**Keywords:**  
Ankylosing spondylitis  
NSAID  
TNFi  
BASDAI

#### ABSTRACT

**Objective:** To assess whether there are any real-life differences between ankylosing spondylitis (AS) patients treated with NSAID or TNF inhibitors (TNFi) regarding disease activity.

**Methods:** This is an observational transversal unicentric study with retrospective retrieval of data from clinical records of all AS patients attended in our hospital. We compared clinical activity measured by Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) scores between patients treated with NSAID and those treated with TNFi, in terms of low disease activity defined as BASDAI < 4, and inactivity when BASDAI ≤ 2. As secondary variables, we also collected epidemiological, clinical and radiological data from all those patients.

**Results:** A total of 152 AS patients (81% male), with an average age of 49.45 ± 12.38 years and a disease duration of 13.5 ± 9.79 years were included in the study. Eighty-nine patients (58.6%) were treated with NSAID and 63 (41.4%) with TNFi. The proportion of patients with low disease activity and inactive disease was significantly higher in the TNFi treatment group compared to the NSAID group (81 vs. 47, P = .0001) and (44 vs. 24, P = .007), respectively. Patients treated with NSAIDs also showed significantly more global pain and night pain than those under TNFi therapy. The BASFI score and especially the type of treatment (NSAID or TNFi) were the only variables independently associated with low disease activity or inactive disease.

**Conclusion:** In real world practice, AS patients under TNFi treatment show a better control of clinical symptoms than those under NSAIDs.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

### Comparación de la actividad de la enfermedad en pacientes de espondilitis anquilosante con terapia de anti-TNF o AINE. ¿Existe alguna diferencia? Estudio observacional

#### RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar si existen diferencias entre los pacientes con espondilitis anquilosante (EA) tratados con AINE o inhibidores del TNF (anti-TNF), con relación a la actividad de la enfermedad en la vida real.

**Métodos:** Estudio observacional transversal unicéntrico con recopilación retrospectiva de datos de historias clínicas de todos los pacientes de EA examinados en nuestro hospital. Comparamos la actividad clínica, medida con la puntuación del Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), entre los pacientes tratados con AINE y los tratados con anti-TNF, en términos de baja actividad de la enfermedad definida como BASDAI < 4 e inactividad, con BASDAI ≤ 2. Como variables secundarias recopilamos también los datos clínicos, epidemiológicos y radiológicos de dichos pacientes.

**Palabras clave:**  
Espondilitis anquilosante  
AINE  
Anti-TNF  
BASDAI

\* Corresponding author.  
E-mail address: toneta.4@gmail.com (M. Arévalo).

<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2019.07.005>

1699-258X/© 2019 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Please cite this article in press as: Moreno M, et al. Comparison of disease activity in patients with ankylosing spondylitis under TNFi or NSAID treatment, is there any difference? An observational study. *Reumatol Clin*. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2019.07.005>

Descargado para Anonymous User (n/a) en Fundación Parc Taulí de ClinicalKey.es por Elsevier en octubre 22, 2019.  
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2019. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

**Resultados:** Incluimos en el estudio un total de 152 pacientes de EA (81% varones), con una edad media de  $49,45 \pm 12,38$  años y una duración de la enfermedad de  $13,5 \pm 9,79$  años. Ochenta y nueve pacientes (58,6%) fueron tratados con AINE y 63 (41,4%) con anti-TNF. La proporción de pacientes con baja actividad de la enfermedad e inactividad fue significativamente superior en el grupo de terapia anti-TNF, en comparación con el grupo AINE: 81 vs. 47,  $p=0,0001$ , y 44 vs. 24,  $p=0,007$ , respectivamente. Los pacientes tratados con AINE reflejaron también un dolor global significativamente mayor que aquellos con terapia de anti-TNF. La puntuación BASFI, y especialmente el tipo de tratamiento (AINE o anti-TNF), fueron las únicas variables independientemente asociadas a baja actividad de la enfermedad o a inactividad de esta. **Conclusión:** En la práctica real, los pacientes de EA con terapia anti-TNF reflejan un mejor control de los síntomas clínicos que aquellos con tratamiento de AINE.

© 2019 Elsevier España, S.L.U.

y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

## Introduction

Axial Spondyloarthritis is a group of chronic and inflammatory diseases. Ankylosing spondylitis (AS) is the most representative disease of this group and the burden of AS has recently been recognized as severe, frequently leading to invalidity, work loss and social impairment.<sup>1,2</sup> The cornerstone of the AS treatment are non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), which have demonstrated a reduction of symptoms in about 60% of patients.<sup>3,4</sup> TNF inhibitors (TNFi) have proved to be highly effective in controlling clinical symptoms in those patients who do not respond to NSAID.<sup>5</sup> Most of the recent recommendations of treatment suggest that a "treat to target" strategy with a tight control should be established in AS patients in order to achieve and maintain AS inactivity or low disease activity.<sup>6,7</sup> Moreover, recent studies support that a strict control of disease activity would be essential to avoid severe disability and structural damage in AS patients<sup>8,9</sup> independently of the treatment. In this context it could be expected that patients with AS achieved the therapeutic goal (inactive or low disease activity) despite treatment (NSAID or TNFi). However, this is not the impression we have in clinical practice. In order to assess if there are any differences in the control of disease related to the treatment prescribed, we have compared the group of patients visited in our hospital who were under NSAID treatment with those under TNFi, using the BASDAI as the main variable to assess clinical disease activity.

## Method and materials

This is an observational cross-sectional unicentric study with retrospective retrieval of data from clinical records of all patients visited as outpatients at the University Hospital of ParcTaulí that fulfilled the New York modified (NYM) criteria for AS. The study was evaluated and accepted by the local ethics committee. We excluded patients who suffered from inflammatory bowel disease or psoriasis related to AS in order to increase the homogeneity of the sample. We also excluded those with any other associated pathology that could modify the clinical evaluation of the disease (including fibromyalgia), and those without enough data in their record to confirm the current treatment or to establish disease activity by BASDAI score.

We used the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) to measure disease activity. According to the BASDAI score we defined inactive disease ( $BASDAI \leq 2$ ) and low disease activity ( $BASDAI < 4$ ).<sup>7</sup> We also recorded in all patients included: sex, age, treatment (type and dose), disease duration (years), night back pain, patient's global score and physician's global score, all of them by visual analogue scale (VAS 0 to 10 cm), the presence of extra-articular manifestations, C-Reactive Protein (CRP), Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR), the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) and the presence or not of radiographic

axial structural damage (cervical and lumbar vertebral segments). We defined the concept of vertebral ankylosis in those patients who presented a radiographic damage  $\geq 50\%$  of the total possible damage measured by mSASSS in any segment (lumbar and/or cervical).

## Statistical analysis

We performed a descriptive analysis comparing both groups of treatment (NSAID, TNFi), using Chi square test for qualitative variables and T or U test for quantitative ones, depending on their distribution. We also performed an univariate analysis in order to assess the relationship between the most relevant variables to low disease activity or inactive disease ( $BASDAI < 4$ ,  $BASDAI \leq 2$  respectively). Also those with  $P < .1$  were included in a multivariate model to determine if their association was independent and suppress the possible effect of confounding factors.

## Results

From the 221 patients listed in our AS database, 152 (69%) fulfilled the inclusion criteria. Patients excluded were mainly because of the presence of any concomitant disease or because of insufficient data to evaluate the BASDAI score (Fig. 1: Patients flowchart). There was a male predominance (81%) with an average age of  $49,4 \pm 12,3$  years and average disease duration of  $13,5 \pm 9,8$  years. The HLA-B27 was positive in 87% of patients. Some degree of radiologic damage was observed in 47% of patients and 17% of them showed vertebral ankylosis. The proportion of patients with low disease activity was 61%; however, only 33% of them reached an inactive disease status. Regarding the treatment prescribed, 89 patients (59%) were under NSAID (half of them on continuous treatment, 25% were taking full doses), and 63 patients (41%) were treated with TNFi (49% first, 37% second, 8% third and 6% fourth). Comparing patients according to the treatment performed (Table 1) we observed a significantly higher proportion of patients with low clinical disease activity (82 vs. 47.2%,  $P = .0001$ ) and inactive disease (44.4 vs. 23.6%,  $P = .007$ ) in the group of patients with TNFi treatment compared to those with NSAID (Fig. 2). Patients on NSAID treatment also showed a significantly higher proportion of female sex, anterior acute uveitis (AAU), and higher scores of BASDAI, nocturnal pain, and both patient's and physician's global assessment in comparison to those on TNFi. The disease duration was significantly higher in patients on TNFi compared with those on NSAID treatment. We did not observe any differences comparing both groups in any of the other variables analyzed, including the use of DMARD or the type of TNFi (Table 1).

In the univariate analysis the type of treatment, age, BASFI score and the presence of vertebral ankylosis were all associated with low disease activity. In the multivariate analysis type of treatment and BASFI score were the only independent variables associated to both low disease activity and inactive disease (Table 2).

Please cite this article in press as: Moreno M, et al. Comparison of disease activity in patients with ankylosing spondylitis under TNFi or NSAID treatment, is there any difference? An observational study. Reumatol Clin. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2019.07.005>

Descargado para Anonymous User (n/a) en Fundación Parc Taulí de ClínicaKey es por Elsevier en octubre 22, 2019.  
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2019. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

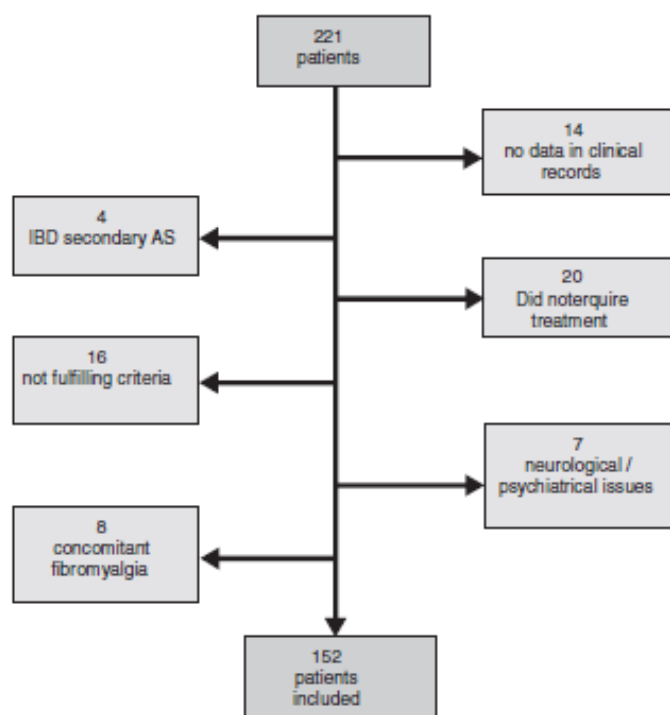


Fig. 1. Patients flowchart. IBD: inflammatory bowel disease; AS: ankylosing spondylitis.

Table 1  
 Comparative analysis of clinical and demographic characteristic of patients included according to treatment (NSAID or TNFi).

Variables	Global group (%)	NSAID (%)	TNFi (%)	P(<.05)
Patients included no.	152 (100)	89 (59)	63 (41)	
Sex (male)	80.9	75.3	88.9	.035
HLA-B27 positive	87.4	88.9	84.6	ns
AAU <sup>*</sup>	11	15.8	5	.046
IBD <sup>*</sup>	3.7	3.9	3.3	ns
Psoriasis	2.9	2.6	3.3	ns
DMARD	5.3	4.5	6.3	ns
Radiologic damage	46.7	43.2	51.6	ns
Ankylosis <sup>*</sup>	27.3	23.9	32.3	ns
Low disease activity <sup>*</sup>	61.2	47.2	81	.0001
Inactive disease <sup>*</sup>	32.2	23.6	44.4	.007
Quantitative variables	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	P(<.05)
Age (years)	49.349 (12.3799)	49.697 (12.9496)	48.857 (11.6118)	ns
BASDAI (cm)	3.407 (2.2038)	3.926 (2.0649)	2.675 (1.8466)	.0001
BASFI (cm)	3.350 (2.5311)	3.492 (2.5443)	3.110 (2.5208)	ns
Night pain (VAS cm)	2.455 (2.2038)	2.924 (2.2698)	1.813 (1.9697)	.035
Patient's global assessment (VAS cm)	3.357 (2.3310)	3.854 (2.3632)	2.674 (2.1344)	.022
Physician's global assessment (VAS cm)	2.042 (1.6137)	2.487 (1.7301)	1.515 (1.3020)	.01
CRP (mg/dl)	0.8469 (1.34333)	0.7544 (0.95489)	0.9748 (1.7445)	ns
ESR	14.97 (15.876)	14.99 (12.618)	14.96 (19.656)	ns
Disease duration (years)	13.572 (9.7855)	12.202 (10.0229)	15.508 (9.1720)	.04

ns: non-significant; AAU: anterior acute uveitis; IBD: inflammatory bowel disease; ankylosis: radiographic damage  $\geq$  50% of total possible damage measured by mSASSS in any segment (lumbar and/or cervical); low disease activity: BASDAI < 4; inactive disease: BASDAI  $\leq$  2; VAS: visual analogue scale; CRP: C-reactive protein; ESR: erythrocyte sedimentation rate.

<sup>\*</sup> Non significant, P > .05.

## Discussion

The results we present here are not about comparing efficacy between both treatments. The results of the study highlighted the real situation in clinical practice of patients under TNFi treatment

compared with those with NSAID. The study clearly demonstrated a better control of clinical symptoms in patients treated with TNFi compared to those treated only with NSAID. In this sense, not only the BASDAI score but also all the rest of clinical variables including the patient's and physician's global assessment and especially

Please cite this article in press as: Moreno M, et al. Comparison of disease activity in patients with ankylosing spondylitis under TNFi or NSAID treatment: is there any difference? An observational study. Reumatol Clin. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2019.07.005>

Descargado para Anovovivencia User (514) en Función P. de: 1.000 de ClinicalKey.es por Elsevier en octubre 22, 2019.

Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2019 Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.



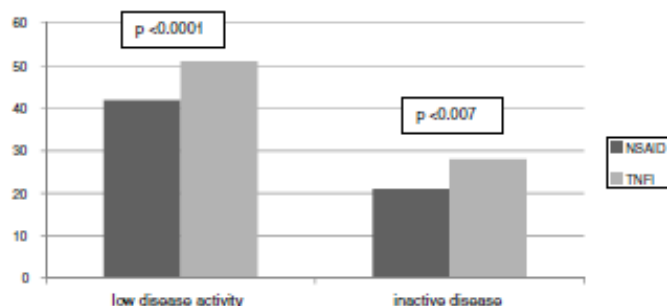


Fig. 2. Clinical disease activity in patients with TNFi treatment compared with those with NSAID. NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drugs; TNFi: TNF inhibitors; low disease activity: BASDAI < 4; inactive disease: BASDAI ≤ 2.

Table 2  
Analysis of variables associated to low disease activity or inactive disease.

	Univariate				Multivariate			
	Low disease activity		Inactive disease		Low disease activity		Inactive disease	
	OR (CI)	P	OR (CI)	P	OR (CI)	P	OR (CI)	P
<b>Qualitative</b>								
Sex (M/F)	1.924 (0.85–4.35)	ns*	1.071 (0.45–2.56)	ns				
Treatment (NSAID/anti-TNF)	0.21 (0.09–0.45)	.0001	0.386 (0.19–0.77)	.007	0.14 (0.04–0.51)	.003	0.26 (0.09–0.76)	.01
Ankylosis (no/yes)	1.709 (0.83–3.54)	ns	2.391 (1.007–5.68)	.044				
<b>Quantitative</b>								
Age	1.04 (1.01–1.065)	.01	1.06 (1.03–1.09)	.0001				
BASFI	1.89 (1.49–2.41)	.0001	2.23 (1.63–3.06)	.0001	2.05 (1.55–2.77)	.0001	2.33 (1.67–3.24)	.0001
Disease duration	0.96 (0.8–1.15)	ns	1.061 (0.92–1.22)	ns				

ns: non significant; low disease activity: BASDAI < 4; inactive disease: BASDAI ≤ 2.

\* Non significant, P > .05.

pain scores were significantly better in patients treated with TNFi compared with those only treated with NSAID.

Considering that the pain is one of the main factors related to a worse quality of life in rheumatic conditions<sup>10</sup> it would be reasonable to establish this as one of the main goals of the AS treatment. Patients treated with TNFi were comparable to those with NSAID except for the percentage of females, which was significantly higher in the group under NSAID treatment. Some papers have reported a lower ratio of clinical response in women.<sup>11</sup> However, it is difficult to assume this as the main explanation of the results observed. Another possible explanation could be related to the physician's opinion. Given the physician global opinion is essential to modify the previous treatment<sup>6,7</sup> a favourable physician's opinion for patients under NSAID treatment, may explain these results but physician's global VAS in our study was clearly higher in patients under NSAID treatment compared with those on TNFi.

Biological treatments are expensive and their long-term safety remains controversial,<sup>12</sup> and strategy of "treat to target" with a tight control has been proposed. In our clinical experience it is difficult to maintain full doses of NSAID treatment for a long time even in those patients who need them due to a moderate clinical disease activity. The fact that only half of patients took NSAID continuously and 25% of them were on full doses, clearly suggests a lower monitoring strategy in these patients. In this sense, the idea that the results we observed could be, at least partially, due to a strict tight control strategy in patients on TNFi treatment is highly suggestive, although it needs to be confirmed. We did not observe any difference in the rest of parameters analyzed between both groups of AS patients including CRP serum levels. The sample size and the low sensitivity of CRP detecting active disease in patients with a pure axial AS could explain these results.

Regarding the variables associated to good clinical response, the type of treatment, age, BASFI and presence of vertebral ankylosis were independently associated with a BASDAI < 4 independently of the treatment performed, data in accordance with previous report using TNFi.<sup>13,14</sup> In the multivariate analysis only the BASFI and especially treatment with TNFi remained as independent factors for good clinical response.

The outcome impact of the data here presented is difficult to predict. A low disease activity during follow-up measured by ASDAS-CRP was recently associated to less disability and structural radiologic damage, but the relationship between the disease activity measured by BASDAI and the vertebral radiologic progression is controversial.<sup>8</sup> Recently, Sieper et al.<sup>15</sup> demonstrated that a strict control of clinical disease activity measured by BASDAI, independently of the progression of radiologic vertebral damage, was associated to non-progression of patient disability; reinforcing the need to keep low BASDAI scores during follow-up.

Patients under TNFi treatment also presented significantly less episodes of AAU than those under NSAID treatment, although the type of study (retrospective and transversal) is not the best design to shed light on this subject. This data is in agreement with a better disease control of patients under TNFi treatment compared to those under NSAID.

We must underline several limitations of the study: we had a relatively high percentage of patients excluded (31.2%); however, the strict application of inclusion criteria ensured the homogeneity of the sample and the precision of the measures recorded. The sample size and the characteristics of the study performed (retrospective and cross-sectional) could make difficult to clearly establish a relationship between the parameters analyzed, clinical disease activity and especially outcomes. It would also have been interesting to record other variables that could influence the treatment received

Please cite this article in press as: Moreno M, et al. Comparison of disease activity in patients with ankylosing spondylitis under TNFi or NSAID treatment: is there any difference? An observational study. Reumatol Clin. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2019.07.005>

Descargado para Anaymaris User (n/a) en Fisiología F&C. La Ley de Copyright, es por Elsevier el octubre 22, 2019.

Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2019. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

such as time since the treatment onset, comorbidities or previous treatments, in order to know why clinically active patients are only under NSAID treatment despite fulfilling biologic treatment criteria. Nevertheless, the study was not designed for this objective and further studies are needed to give response to these questions.

Despite this, the reported data clearly demonstrated in a real world life (RWL) experience a better control of AS clinical symptoms in patients treated with TNFi compared with those on NSAID. In clinical practice, patients under TNFi can take NSAID but we did not record information about NSAID intake. Finally, using BASDAI instead of ASDAS-CRP score to measure disease activity could be one of the main weaknesses of the study, however this is a retrospective pragmatical study, and the BASDAI score is still the usually performed tool to assess disease activity in AS patients. Separate scores in BASDAI, which we need to calculate ASDAS score, were not available so it could not be assessed retrospectively.

In conclusion, AS patients under TNFi treatment had a better clinical disease control than those only under NSAID.

#### Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

#### References

1. Jiang Y, Yang M, Wu H, Song H, Zhan F, Liu S, et al. The relationship between disease activity measured by the BASDAI and psychological status, stressful life events, and sleep quality in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2015;34:503–10.
2. Van Genderen S, Plasqui G, Landewé R, Lacaille D, Arends S, van Gaalen F, et al. Social role participation in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional comparison with population controls. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68:1899–905.
3. Wang R, Dasgupta A, Ward M. Comparative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in ankylosing spondylitis: a Bayesian network meta-analysis of clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1152–60.

4. Sieper J, Listing J, Poddubnyy D, Song IH, Herrmann KG, Callhoff J, et al. Effect of continuous versus on-demand treatment of ankylosing spondylitis with diclofenac over 2 years on radiographic progression of the spine: results from a randomized multicentre trial (ENRADAS). *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1438–43.
5. Callhoff J, Sieper J, Weiss A, Zink A, Listing J. Efficacy of TNF $\alpha$  blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1241–8.
6. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:978–91 [PMID: 28087505].
7. Gratacós J, Díaz Del Campo Fontecha P, Fernández-Carballido C, Juanola-Roura X, Linares Ferrando LF, de Miguel Mendieta E, et al. Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on the use of biological therapies in axial spondyloarthritis. *Reumatol Clin.* 2018;14:320–33.
8. Ramiro S, van der Heijde D, van Tubergen A, Stolwijk C, Dougados M, van den Bosch F, et al. Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1455–61.
9. Poddubnyy D, Fedorova A, Listing J, Haibel H, Baraliakos X, Braun J, et al. Physical function and spinal mobility remain stable despite radiographic spinal progression in patients with ankylosing spondylitis treated with TNF- $\alpha$  inhibitors for up to 10 years. *J Rheumatol.* 2016;43:2142–8.
10. Wolfe, Hawley. Measurement of the quality of life in rheumatic disorders using the EuroQol. *Rheumatology.* 1997;36:786–93.
11. Maneiro J, Souto A, Salgado E, Mera A, Gomez-Reino J. Predictors of response to TNF antagonists in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: systematic review and meta-analysis. *RMD Open.* 2015;1:e000017.
12. Michaud TL, Rho YH, Shamlivan T, Kuntz KM, Choi HK. The comparative safety of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis update of 44 trials. *Am J Med.* 2014;127:1208–32.
13. Arends S, Brouwer E, van der Veer E, Groen H, Leijnsma MK, Houtman PM, et al. Baseline predictors of response and discontinuation of tumor necrosis factor- $\alpha$  blocking therapy in ankylosing spondylitis: a prospective longitudinal observational cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R94.
14. Glinborg B, Ostergaard M, Krogh NS, et al. 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.
15. Sieper J, Hu X, Black CM, Grootsholten K, van den Broek RW, Kachroo S. Systematic review of clinical, humanistic, and economic outcome comparisons between radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;46:746–53.

Please cite this article in press as: Moreno M, et al. Comparison of disease activity in patients with ankylosing spondylitis under TNFi or NSAID treatment: is there any difference? An observational study. *Reumatol Clin.* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2019.07.005>  
Descargado para Anonimosa Oler (b/a) en Fundación P&C: I+D+i de ClínicaKey en 04/06/2019.  
Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2019. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

## **Presentació a congressos en forma de pòster o comunicació oral**

**REGISPONSERBIO: Registro de pacientes con espondiloartritis axial en tratamiento con fármacos biológicos. Datos de la visita basal.** X. Juanola, J. Gratacós, V. Navarro, M. Moreno, M. Aparicio, P. Font, L.F. Linares, T. Clavaguera, P. Fernández- Dapica, E. Cuende, M.C. Fernández-Espartero y E. de Miguel.. XLI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología. Sevilla, 20-22 de maig de 2015. Comunicació pòster.

RBP4 con los rasgos del síndrome metabólico y la severidad de la enfermedad en estos pacientes.

**Métodos:** Estudio prospectivo de una serie consecutiva de pacientes no diabéticos con psoriasis moderada-grave que completaron 6 meses de terapia con adalimumab. Se excluyó a pacientes con enfermedad renal, hipertensión arterial y también a aquellos con índice de masa corporal > 35 Kg/m<sup>2</sup>. Se valoraron parámetros clínicos y metabólicos antes del inicio del tratamiento y tras 6 meses de tratamiento.

**Resultados:** 29 pacientes fueron incluidos en el estudio. Se observó una reducción estadísticamente significativa de los niveles de RBP4 ( $p = 0,0001$ ) tras 6 meses de tratamiento con adalimumab (RBP4 tiempo 0:  $557 \pm 21,4 \mu\text{g/ml}$  vs  $35,6 \pm 29,9 \mu\text{g/ml}$  tras 6 meses). No se encontró una correlación significativa entre los niveles basales de RBP4 y los rasgos del síndrome metabólico o parámetros de actividad de la enfermedad. Sin embargo, tras 6 meses de tratamiento con adalimumab se apreció una correlación negativa de los niveles de RBP4 con algunos parámetros del síndrome metabólico (perímetro abdominal e índice de masa corporal), así como con parámetros de actividad de la enfermedad y con los niveles de proteína C reactiva.

**Conclusiones:** Nuestros resultados ponen de manifiesto la existencia de un efecto del bloqueo anti TNF $\alpha$  sobre los niveles séricos de RBP4. Este resultado es de especial relevancia debido al elevado riesgo cardiovascular asociado a la enfermedad en pacientes con psoriasis.

#### 42. DISEÑO Y ESTRUCTURA DE UN PROTOCOLO PARA EVALUAR LA NO INFERIORIDAD CLÍNICA DE LA DISMINUCIÓN DE DOSIS EN ESPONDILARTRITIS AXIALES (EA) EN REMISIÓN CLÍNICA PERSISTENTE, EN TRATAMIENTO CON ANTAGONISTAS DEL TNF (ESTUDIO REDES)

A. Urruticoechea<sup>1</sup>, C. Pontes<sup>2</sup>, J. Gratacós<sup>3</sup>, J. Calvet<sup>4</sup>, C. Avendaño<sup>1</sup>, J. Sanz<sup>1</sup>, A. Vallano<sup>4</sup>, X. Juanola<sup>4</sup>, E. de Miguel<sup>5</sup>, F. Torres<sup>6</sup>, G. Calvo<sup>7</sup> y R. Sanmartí<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Reumatología, Hospital Can Misses, Ibiza, <sup>2</sup>Farmacología Clínica y Reumatología, Hospital Parc Taulí, Sabadell, <sup>3</sup>Farmacología Clínica y Reumatología, Hospital Puerta del Hierro, Madrid, <sup>4</sup>Farmacología Clínica y Reumatología, Hospital Universitario Bellvitge, Barcelona, <sup>5</sup>Reumatología, Hospital La Paz, Madrid, <sup>6</sup>Bioestadística Plataforma IDIBAPS, <sup>7</sup>Farmacología Clínica y Reumatología, Hospital Clínic i Provincial, Barcelona.

**Introducción:** La reducción de dosis en pacientes con espondilartrosis axiales (SPA axial) en terapia anti-TNF en aparente remisión clínica es una práctica habitual, sin embargo la evidencia clínica de su eficacia es muy limitada.

**Objetivos:** Diseño de un protocolo, en pacientes con EA en tratamiento con terapia anti-TNF y que presentan remisión clínica persistente\*, para comprobar la no inferioridad de una pauta estandarizada de reducción dosis de anti-TNF frente a la pauta estándar aceptada en ficha técnica para esta indicación. \*Se define la remisión clínica persistente como la ausencia de síntomas y signos de actividad de la espondilartrosis (BASDAI  $\leq 2$ , ausencia de artritis o entesitis clínica y un valor de CRP menor o igual al límite superior del intervalo de normalidad del laboratorio, obtenida después de la inducción del tratamiento (a partir de la semana 12) y mantenida un mínimo de 8 semanas seguidas.

**Métodos:** El estudio es una iniciativa conjunta de la Sociedad Española de Reumatología (SER) a través del grupo GRESSER y de la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC). Se trata de un estudio prospectivo (periodo de inclusión 1 año y seguimiento 3 años), multicéntrico (32 hospitales), abierto, controlado y aleatorizado, con inclusión de todos los pacientes con espondilartrosis axiales (SPA axial) en tratamiento con anti-TNF en remisión clínica persistente. Criterios de exclusión: pacientes con SPA asociada a psoriasis o IBD, pacientes con predominio sintomatología periférica, pacientes con ineficacia previa a terapia anti-TNF, y pacientes ya en tratamiento con dosis reducidas de anti-TNF. Todos los pacientes incluidos se aleatorizaban a dos ramas de tratamiento; rama en estudio consistente en un tratamiento con dosis reducidas según protocolo estandarizado (tabla) y rama control que seguían tratamiento según ficha técnica del fármaco. Variable principal: proporción de pacientes que al cabo de 1 año se mantienen en objetivo terapéutico aceptable (BASDAI < 4, valoración global médico < 4 y dolor axial nocturno < 4). Variables secundarias: Proporción de pacientes que al cabo de 1 año se mantienen en el objetivo terapéutico ideal según consenso SER (BASDAI  $\leq 2$ , valoración global médico  $\leq 2$  y valoración global paciente  $\leq 2$ ). Proporción de pacientes que continúan en remisión, definida en base a una puntuación ASDAS-C menor a 1,3, al cabo de 1 y 2 años de seguimiento tras su inclusión en el estudio. Proporción de pacientes que presenten una reactivación clínica, y tiempo hasta la aparición de la reactivación clínica. Se define reactivación clínica en base al documento de consenso SER como: BASDAI  $\geq 4$ , valoración del médico  $\geq 4$  y uno de los tres criterios siguientes: valoración general del paciente  $O > 4$ , dolor axial nocturno (EVA)  $\geq 4$ , o elevación de los reactantes de fase aguda (ESR; CRP). Análisis estadístico: si estimamos que la proporción de pacientes que mantienen un objetivo después de 1 año de tratamiento con anti-TNF es en torno al 87% Se estima que un tamaño de muestra de 85 pacientes por grupo permitirá concluir la no inferioridad de la pauta de reducción de dosis con un margen de no inferioridad del 17%, una protección frente al error de tipo I (error  $\alpha$ ) del 2,5% unilateral y una protección frente al error de tipo II (error  $\beta$ ) del 20%.

**Conclusiones:** Presentamos un protocolo de diseño pragmático que debe permitir responder con un margen de seguridad aceptable al interrogante de si la reducción de dosis es igual de eficiente y segura que el tratamiento estándar en pacientes con SPA axial en remisión clínica con terapia anti-TNF.

#### 43. REGISPOSERBIO: REGISTRO DE PACIENTES CON ESPONDILARTRITIS AXIAL EN TRATAMIENTO CON FÁRMACOS BIOLÓGICOS. DATOS DE LA VISITA BASAL

X. Juanola<sup>1</sup>, J. Gratacós<sup>2</sup>, V. Navarro<sup>3</sup>, M. Moreno<sup>4</sup>, M. Aparicio<sup>5</sup>, P. Font<sup>6</sup>, L.F. Linares<sup>7</sup>, T. Clavaguera<sup>8</sup>, P. Fernández-Dapica<sup>9</sup>, E. Cuende<sup>10</sup>, M.C. Fernández-Espartero<sup>11</sup> y E. de Miguel<sup>12</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, <sup>2</sup>Hospital Parc Taulí, Sabadell, <sup>3</sup>Hospital La Paz, Madrid, <sup>4</sup>Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, <sup>5</sup>Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia, <sup>6</sup>Hospital de Palamós, <sup>7</sup>Hospital 12 de Octubre, Madrid, <sup>8</sup>Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Madrid, <sup>9</sup>Hospital de la Zarzuela, Madrid.

**Introducción:** Los registros de enfermedades son un instrumento de gran utilidad para esclarecer aspectos epidemiológicos, pronósticos, de eficacia terapéutica, calidad de vida y socioeconómicos.

Tabla Póster 42

Fármaco	Posología en la ficha técnica	Vía	Posología en el Grupo control	Posología en el Grupo experimental
Adalimumab	40 mg cada 2 semanas	SC	40 mg cada 2 semanas	40 mg cada 3 semanas
Eta nercept	25-50 mg cada 3-7 días	SC	25 mg cada 3 días o 50 mg cada 7 días	50 mg cada 10 días
Golimumab	50 mg cada mes	SC	50 mg cada mes	50 mg cada 6 semanas
Infliximab	5 mg/kg cada 6 a 8 semanas	IV	5 mg/kg cada 6 a 8 semanas	3 mg/Kg cada 8 semanas

**Objetivos:** Describir las características basales de los pacientes incluidos en un registro nacional prospectivo de pacientes con espondiloartritis axial (EspA) que reciben tratamiento biológico (REGISPONSERBIO).

**Métodos:** REGISPONSERBIO es un registro observacional, prospectivo, multicéntrico (17 centros), de pacientes con EspA axial (criterios ASAS) en tratamiento biológico en España. La inclusión de pacientes se realizó entre septiembre de 2013 y diciembre 2014. Los pacientes son evaluados cada 6 meses durante un periodo de 3 años. Todos los pacientes incluidos debían estar en tratamiento biológico y disponer de los datos mínimos necesarios, que permitan evaluar los objetivos propuestos. Se han incluido pacientes en tratamiento biológico previamente a la visita basal (casos prevalentes) y pacientes que han iniciado el biológico coincidiendo con la visita basal (casos incidentes). Los objetivos del Registro son: evaluar la supervivencia del tratamiento; evaluar la eficacia de los distintos tratamientos biológicos; describir el perfil de los acontecimientos adversos; describir los factores predictivos de mayor respuesta clínica; evaluar las comorbilidades; evaluar la calidad de vida y el impacto socioeconómico de la terapia anti-TNF. Para todos los pacientes se dispone de los siguientes datos: edad al inicio del tratamiento y de la enfermedad, tiempo de evolución de la enfermedad, sexo, HLA B27, índice de masa corporal (IMC), BASDAI, BASFI, PCR, VSG, datos metrológicos, ASQoL, WPAI, manifestaciones extraarticulares, comorbilidades, estudio radiológico, tratamiento biológico realizado, screening para tuberculosis, tratamientos concomitantes, retirada del fármaco biológico, motivo de retirada y cambios de terapia biológica. El periodo de inclusión de pacientes ha sido entre septiembre de 2013 y diciembre de 2014. Para este estudio, se ha realizado un análisis descriptivo de los datos basales de todos los pacientes incluidos en el registro.

**Resultados:** Se han incluido 258 pacientes. La mayoría son casos prevalentes (n = 174) y varones (n = 201). La edad (DE) es 48 (12) años, y el tiempo de evolución de la enfermedad de 13 (11) años. El 80% son HLA B27 positivos y el IMC es de 27 (4) kg/m<sup>2</sup>. La mayor parte de los pacientes (74%) presentaban criterios de espondilitis anquilosante. El 22% seguía tratamiento con algún fármaco antireumático modificador de la enfermedad (FAME) y el 59% con antiinflamatorios no esteroideos (AINE). El 31% son fumadores, el 84% están en situación laboral activa y el 40% ha presentado manifestaciones extraarticulares (uveítis 24%; psoriasis 7% o enf. inflamatoria intestinal 9%). Al inicio del tratamiento biológico actual, el BASDAI era de 5,5 (2), el BASFI 5,1 (2,3), la PCR 17 (19) mg/Ly la VSG 25 (21). El tratamiento biológico en el momento de inclusión en el estudio ha sido adalimumab 35%, etanercept 32% golimumab 16%, infliximab 14% y certolizumab 2%. En los casos prevalentes, el número de biológicos previos es 3 en el 3%, 2 en el 11% y 1 en el 38%. La media de seguimiento desde el inicio del primer biológico es de 4,6 (3,0) años. **Conclusiones:** REGISPONSERBIO debe permitir obtener datos relevantes a medio plazo sobre eficacia, seguridad, manifestaciones extraarticulares, comorbilidades, calidad de vida e implicaciones socioeconómicas en los pacientes afectados de EspA en tratamiento con terapia biológica.

#### 44. DESCRIPCIÓN DE UNA COHORTE DE PACIENTES CON ARTRITIS PSORIÁSICA AXIAL

M. Almirall, T.C. Salman, M.P. Lisbona, S. Iniesta y J. Maymó

Servicio de Reumatología, Parc de Salut Mar, Barcelona.

**Introducción:** La artritis psoriásica (Apso) es una enfermedad muy heterogénea con gran variedad de presentaciones clínicas, a nivel axial y periférico. El objetivo de este estudio fue describir las características clínicas, analíticas y radiológicas de nuestra cohorte de pacientes con Apso axial.

**Métodos:** Se efectuó un estudio observacional descriptivo seleccionando pacientes con Apso, que cumplieran criterios CASPAR, con afectación axial según criterios elaborados por el grupo Grappa, de más de 5 años de evolución en el año 2013, del dispensario especializado de Espondiloartritis del servicio de Reumatología de Hospital del Mar (Barcelona). Se evaluaron variables clínicas, analíticas y radiológicas, describiendo también el patrón radiológico de afectación axial: sindesmofitos en columna cervical y/o lumbar y/o sacroileítis, unilateral o bilateral. Las variables evaluadas fueron: edad, sexo, duración de la enfermedad articular, antecedentes/presencia de afectación periférica; artritis, entesitis, dactilitis, patrón de artritis periférica (oligoarticular o poliarticular), antecedentes/presencia de psoriasis cutánea, afectación ungueal, uveítis, historia familiar de espondiloartritis (incluyendo artritis psoriásica) y/o psoriasis cutánea, uso de FAMEs sintéticos, de FAMEs biológicos, de más de dos FAMEs biológicos, HLA B27, antecedentes/presencia de aumento de reactantes de fase aguda (PCR  $\geq$  0,6 mg/dl y VSG  $\geq$  30 mm/h), presencia de erosiones óseas en manos y/o pies en radiología simple y de lesiones radiológicas en columna y/o sacroiliacas, con descripción del patrón radiológico de afectación axial: sindesmofitos en columna cervical y/o lumbar y/o sacroileítis, unilateral o bilateral. **Resultados:** Se seleccionaron 50 pacientes que cumplieran criterios CASPAR de Apso y Grappa de afectación axial de más de 5 años de evolución en 2013. La mayoría de nuestros pacientes con Apso axial son hombres (74%), presentan también artritis periférica (96%), siendo el patrón oligoarticular el más frecuente (58,3%), requieren terapia biológica (84%) y tienen lesiones radiológicas en columna y/o sacroiliacas (68%). Sin embargo, sólo el 28% presentan HLAB27 positivo y el 38% tienen lesiones erosivas en manos y pies. En cuanto a las lesiones de los pacientes con afectación axial radiológica (n = 34): el 2,9% presentaban sindesmofitos en columna sin sacroileítis (n = 1), el 20,6% sacroileítis unilateral (n = 7), el 35,3% sacroileítis bilateral (n = 12), el 8,8% sindesmofitos en columna y sacroileítis unilateral (n = 3) y el 32,4% sindesmofitos en columna y sacroileítis bilateral (n = 11).

Tabla Póster 44  
Características clínicas, analíticas y radiológicas de nuestra cohorte de pacientes con artritis psoriásica axial

	Pacientes con Apso axial (n = 50)
Edad, media $\pm$ DE (años)	48,9 $\pm$ 13,1
Hombres, número (%)	37 (74%)
Duración enfermedad articular, media $\pm$ DE (años)	12,6 $\pm$ 7,2
Afectación periférica, número (%)	48 (96%)
Artritis, número (%)	48 (96%)
Entesitis, número (%)	15 (30%)
Dactilitis, número (%)	9 (18%)
Patrón oligoarticular, número (%)	28 (58,3%)
Patrón poliarticular, número (%)	20 (41,7%)
Afectación cutánea, número (%)	48 (96%)
Afectación ungueal, número (%)	15 (30%)
Uveítis, número (%)	4 (8%)
Historia familiar de Spa, número (%)	12 (24%)
Historia familiar de psoriasis, número (%)	29 (58%)
Uso de sFAMEs, número (%)	48 (96%)
Uso de bFAMEs número (%)	42 (84%)
Uso de 2 o más bFAMEs, número (%)	11 (22%)
HLAB27 +, número (%)	14 (28%)
Antecedentes/presencia de aumento de PCR, número (%)	30 (60%)
Antecedentes/presencia de aumento de VSG, número (%)	23 (46%)
Erosiones en manos y/o pies, número (%)	19 (38%)
Lesiones radiológicas en columna y/o sacroiliacas, número (%)	34 (68%)

**Conclusiones:** En nuestra cohorte de pacientes con Apso axial destaca el elevado porcentaje de hombres, de afectación periférica (principalmente oligoarticular), de uso de terapia biológica y de lesiones radiológicas axiales. El patrón radiológico axial más frecuente fue la sacroileítis bilateral pero destaca la variedad de patrones observados.

**REGISPONSERBIO: Diferencias entre casos prevalentes e incidentes en los datos de la visita basal.** M. Moreno, J. Gratacós, E. de Miguel, V. Navarro, M. Aparicio, P. Zarco, R. Almodóvar, A. Sellas, P. Lisbona, D. Ruiz, J. Sanz, B. Yoldi, C. Campos, E. Batlle y X. Juanola. XLI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología. Sevilla, 20-22 de maig de 2015. Comunicació pòster.

**Objetivos:** Determinar si existe relación entre los niveles de calprotectina fecal y anticuerpos antisacromicos (ASCAs), y otros marcadores de actividad establecidos, como PCR, VSG, BASDAI, BASFI así como con la toma de AINEs, en pacientes con espondiloartritis,

**Métodos:** Se trata de un estudio observacional transversal, donde los pacientes son revisados de forma secuencial en la consulta de Espondiloartritis del Hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia, diagnosticados de espondilitis anquilosante (según criterios NY modificados), espondiloartritis periférica y axial (según criterios ASAS), Artrropatía psoriásica (según criterios CASPAR), todos estos sin síntomas digestivos, y pacientes diagnosticados de Espondiloartritis asociada a EII. A estos pacientes se les extrae una analítica completa con reactantes de fase aguda, calprotectina fecal y ASCAs. Se les pasa el cuestionario BASDAI y BASFI.

**Resultados:** Se incluyen 45 pacientes con distintos diagnósticos (36% EA, 38% Spa axial, 7% Spa periférica, 7% artropatía psoriásica, 10% Spa axial + EII, 2% Spa periférica + EII) obteniendo un valor medio de calprotectina fecal de 70  $\mu\text{g/g}$ . En cuanto a los ASCAs, todos los pacientes excepto uno tuvieron valores normales. En el análisis de correlación se obtuvo una correlación positiva entre los valores de calprotectina y PCR de forma significativa ( $r^2 = 0,491$ ,  $p = 0,001$ ) (tabla), así como una relación significativa (chi cuadrado  $p = 0,02$ ) con la toma de AINEs. No se encontró relación con otros parámetros como VSG, BASDAI, BASFI, Edad, positividad al HLA B27, el diagnóstico ni la toma de otros tratamientos,

Tabla Póster 161  
Correlación entre distintos parámetros

Correlación	$r^2$ (significación)*
Calprotectina/VSG	0,24 (p 0,12)
Calprotectina/BASDAI	0,37 (p 0,06)
Calprotectina/BASFI	0,22 (p 0,26)
Calprotectina/EDAD	0,07 (p 0,63)
Calprotectina/PCR	0,49 (p 0,001)

\* Coeficiente de correlación de Spearman.

**Conclusiones:** La calprotectina fecal se correlaciona positivamente ( $p < 0,05$ ) con la PCR en esta población así como con la toma de AINEs ( $p < 0,05$ ), sin objetivar relación con otros parámetros como BASDAI, VSG, BASFI, tratamientos, HLA B27 ni distintos diagnósticos. Se trata de una muestra pequeña, lo que podría ser la causa de la no relación con otros parámetros como el BASDAI, así como el bajo índice de correlación con la PCR. A nuestros pacientes no se les hizo estudio con colonoscopia por lo que no sabemos si podrían tener EII microscópica o enteropatía por AINEs.

## 162. REGISPONERBIO: DIFERENCIAS ENTRE CASOS PREVALENTES E INCIDENTES EN LOS DATOS DE LA VISITA BASAL

M. Moreno<sup>1</sup>, J. Gratacós<sup>2</sup>, E. de MigueP, V. Navarro<sup>3</sup>, M. Aparicio<sup>4</sup>, P. Zarco<sup>5</sup>, R. Almodovar<sup>6</sup>, A. Sellas<sup>7</sup>, P. Lisbona<sup>8</sup>, D. Ruiz<sup>7</sup>, J. Sanz<sup>9</sup>, B. Yoldi<sup>10</sup>, C. Campos<sup>10</sup>, E. Batlle<sup>11</sup> y X. Juanola<sup>12</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari Parc Taulí, Sabadell, <sup>2</sup>Hospital Universitario La Paz, Madrid, <sup>3</sup>Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, <sup>4</sup>Hospital Fundació de Alcorcón, Madrid, <sup>5</sup>Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, <sup>6</sup>Hospital del Mar-Parc de Salut Mar, Barcelona, <sup>7</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, <sup>8</sup>Hospital Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid, <sup>9</sup>Hospital Universitari Quirón-Dexeus, Barcelona, <sup>10</sup>Hospital General de Valencia, <sup>11</sup>Hospital Sant Joan d'Alacant, Alicante,

**Introducción:** Los registros de enfermedades son un instrumento de gran utilidad para esclarecer y analizar diferencias en aspectos epidemiológicos, pronósticos, de eficacia terapéutica, calidad de vida y socioeconómicos, en los pacientes incluidos en un medio de práctica clínica habitual.

**Objetivos:** Estudiar las principales diferencias basales al inicio de la terapia biológica actual entre el grupo de pacientes en tratamiento biológico habitual (casos prevalentes) y los pacientes con nueva indicación de terapia biológica (casos incidentes).

**Métodos:** REGISPONERBIO es un registro observacional, prospectivo (duración 3 años con controles cada 6 meses), multicéntrico (17 centros), de pacientes con EspA axial (criterios ASAS) en tratamiento biológico en España. Todos los pacientes incluidos debían estar en tratamiento biológico y disponer de los datos mínimos necesarios, que permitan evaluar los objetivos propuestos. El período de inclusión de pacientes ha sido entre septiembre de 2013 y diciembre de 2014. El registro ha incluido dos grupos de pacientes: a) casos prevalentes (pacientes en tratamiento biológico habitual previo a la visita basal) b) casos incidentes (pacientes que han iniciado el biológico coincidiendo con la visita basal). En todos los pacientes incluidos se ha determinado en la visita basal los siguientes datos: edad al inicio del tratamiento y de la enfermedad, tiempo de evolución de la enfermedad, sexo, HLA B27, índice de masa corporal (IMC), BASDAI, BASFI, PCR, VSG, datos metrologicos, ASQoL, WAPAI, manifestaciones extraarticulares, comorbilidades, estudio radiológico, tratamiento biológico en el momento de la inclusión en el registro y tratamientos concomitantes.

**Resultados:** Se han incluido 258 pacientes de los cuales 174 (67%) fueron casos prevalentes. Los pacientes prevalentes mostraron respecto a los incidentes un mayor tiempo de evolución de la enfermedad 15 + 11 vs 8 + 11 años ( $p < 0,001$ ), una mayor proporción de varones 144 (83%) vs 57 (69%) ( $p = 0,01$ ), una menor proporción de espondilartritis axial no radiográfica 6 (3%) vs 12 (14%) ( $p = 0,001$ ) y una mayor proporción de positividad del HLAB27 145 (84%) vs 57 (69%) aunque esta última sin alcanzar significación estadística ( $p = 0,06$ ).

**Conclusiones:** Los datos sugieren que el perfil de pacientes a los que se indica terapia biológica está cambiando últimamente.

## 163. LOS NIVELES SÉRICOS DE LA GLUCOPROTEÍNA 39 DEL CARTILAGO (YKL-40) SE CORRELACIONAN CON LIMITACIÓN FUNCIONAL Y DAÑO ESTRUCTURAL EN PACIENTES CON ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

J.A. Pinto, E. Alonso, C. Bejerano, S. Pértega, C. Fernández, N. Oreiro, J. Gromaz, M.T. Silva, M. Freire, F.J. de Toro, M. Acasuso y F.J. Blanco

Universidade da Coruña, INIBIC, CS San José, Unidad de Epidemiología y Estadística y Servicio de Reumatología, SERGAS-EOXXI, A Coruña.

**Introducción:** Las enfermedades con inflamación y daño articular conducen a la degradación del tejido afectado liberando productos como YKL-40. La espondilitis anquilosante (EA) muestra niveles séricos más altos de YKL-40 comparado con sujetos sanos. La columna vertebral y las articulaciones sacroiliacas son la principal diana de la inflamación en la EA y su daño limita la movilidad y provoca discapacidad en los pacientes.

**Objetivos:** Evaluar la relación entre niveles séricos de YKL-40, daño radiológico y limitación funcional en una cohorte longitudinal observacional de pacientes con EA no tratados con terapia biológica. **Métodos:** Los datos de los pacientes con diagnóstico de EA (criterios modificados de Nueva York) incluían las características demográficas (edad, sexo, duración de la enfermedad, el índice de masa corporal) y metrología (rotación cervical, distancia occipucio-pared, expansión torácica, flexión lateral lumbar, test Schober modificado, distancia dedo-suelo y distancia intermaleolar). las puntuaciones BASDAI y BASFI, velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR). Las radiografías de estos pacientes (sacroiliacas, lateral de columna cervical y AP y lateral lumbar) fueron puntuadas de acuerdo al Bath AS Radiology Index-spine (BASRI-s) y los niveles séricos de YKL-40 se determinaron por ELISA (ng/ml) en

**Evaluación del efecto de la retirada del tratamiento sobre la actividad de la espondilartritis axial en pacientes con inactividad clínica persistente con dosis reducidas de antiTNF. M.Moreno. Comunicació al 42º Congreso Nacional de Reumatología. Barcelona 19 de maig del 2016.**





## COMUNICACIONES ORALES

## XLII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología

Barcelona, 18-21 de mayo de 2016

### 1.ª Sesión

Jueves, 19 de mayo

#### 1. EVALUACIÓN DEL EFECTO DE LA RETIRADA DEL TRATAMIENTO SOBRE LA ACTIVIDAD DE LA ESPONDILOARTRITIS AXIAL EN PACIENTES CON INACTIVIDAD CLÍNICA PERSISTENTE CON DOSIS REDUCIDAS DE ANTI-TNF

M. Moreno<sup>1</sup>, M. Aparicio<sup>2</sup>, A. Urruticoechea<sup>3</sup>, L.F. Linares<sup>4</sup>, E. Collantes Estévez<sup>5</sup>, R. Morla<sup>6</sup>, D. Reina<sup>7</sup>, E. Cuende<sup>8</sup>, P. Zarco<sup>9</sup>, C. Fernández-Espartero<sup>10</sup>, R. García-Vicuña<sup>11</sup>, C.A. Montilla<sup>12</sup>, E. de Migue<sup>13</sup>, R. Vives<sup>14</sup>, C. Pontes<sup>15</sup>, F. Torres<sup>16</sup>, A. Vallano<sup>17</sup>, T.C. Salman-Monte<sup>18</sup>, F.J. Blanco<sup>19</sup>, A. Sellas-Fernández<sup>20</sup>, R. Sanmarti<sup>21</sup>, G. Calvo<sup>22</sup>, T. Clavaguera<sup>23</sup>, R. Veroz<sup>24</sup>, J.C. Torre Alonso<sup>25</sup>, J. Sanz<sup>26</sup>, C. Avendaño<sup>27</sup>, C. Rodríguez-Lozano<sup>28</sup>, X. Juanola<sup>29</sup> y J. Gratacós-Masmitjà<sup>30</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari Parc Taulí. Sabadell. <sup>2</sup>Hospital Universitari de Bellvitge. Barcelona. <sup>3</sup>Hospital Can Misses. Ibiza <sup>4</sup>Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia. <sup>5</sup>Hospital Reina Sofía, Córdoba. <sup>6</sup>Hospital Sant Pau i Santa Tecla. Tarragona. <sup>7</sup>Hospital Moisès Broggi. Sant Joan Despí. <sup>8</sup>Hospital Príncipe de Asturias. Madrid. <sup>9</sup>Hospital Fundación Alcorcón. Madrid. <sup>10</sup>Hospital Universitario de Móstoles. Madrid. <sup>11</sup>Hospital Universitario de la Princesa. Madrid. <sup>12</sup>Hospital Clínico de Salamanca. <sup>13</sup>Hospital La Paz. Madrid. <sup>14</sup>Hospital Clínic de Barcelona. <sup>15</sup>Hospital del Mar. Barcelona. <sup>16</sup>Hospital Juan Canalejo. A Coruña. <sup>17</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. <sup>18</sup>Hospital Comarcal de Palamós. Girona. <sup>19</sup>Hospital de Mérida. Badajoz. <sup>20</sup>Hospital Monte Naranjo. Asturias. <sup>21</sup>Hospital Puerta de Hierro. Madrid. <sup>22</sup>Hospital Universitario Dr. Negrín. Canarias.

**Introducción:** Los fármacos inhibidores del factor de necrosis tumoral (iTNF) han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la espondiloartritis. Existen motivos para pensar que los pacientes que han alcanzado baja actividad/remisión con el tratamiento iTNF, se les puede mantener con esa actividad usando dosis inferiores a las que han inducido la remisión. En la práctica clínica se han ido aplicando diferentes pautas de reducción de dosis a pesar de que no hay ensayos clínicos ni ninguna otra evidencia que apoye ninguna de ellas.

**Objetivos:** Valorar si las dosis reducidas de iTNF no son inferiores que las dosis completas para mantener la respuesta, perfil de seguridad y generar así una evidencia que proporcione una guía para la práctica clínica.

**Métodos:** Estudio prospectivo, aleatorizado, multicéntrico, abierto, de no-inferioridad coordinado por las Sociedades Española de Reu-

matología y Farmacología Clínica. Se incluyeron 126 pacientes con espondiloartritis axial en tratamiento con iTNF y que mantenían un estado de inactividad clínica definido como BASDAI = 2, no artritis, no entesitis y PCR normal, durante un mínimo de 4-6 meses (2 visitas consecutivas después de alcanzar la remisión). Los pacientes incluidos se aleatorizaron (1:1) para continuar en el brazo de dosis completas (control-C) o en el de dosis reducida siguiendo una pauta estandarizada de reducción de dosis previamente establecida (experimental-E). El objetivo principal del estudio fue la proporción de pacientes que después de 1 año mantenían el objetivo terapéutico aceptable (OTA) (BASDAI, VAS médico, del paciente y el dolor axial nocturno, todos < 4). Como objetivos terapéuticos secundarios se incluyeron: proporción de pacientes con objetivo terapéutico ideal (OTI) (BASDAI, VAS del paciente y del médico, todo < 2), la actividad medida por el índice ASAS, BASFI y calidad de vida. También se evaluaron la seguridad, centrándose sobre todo en las infecciones. Las visitas eran cada 8 semanas. El seguimiento fue mínimo de 56 semanas o hasta la interrupción del tratamiento. El análisis principal se hizo por protocolo (PP) aunque también se analizaron resultados por intención de tratamiento (IT). El estudio se diseñó asumiendo un porcentaje de OTA en el grupo de control del 87% con una diferencia ajustada máxima entre los tratamientos no inferior a 17%.

**Resultados:** Se reclutaron 113 pacientes con EA definida. 84%varones con una media de edad de 45,6 años y un tiempo medio evolución de 13,5 años. 22 (40%) pacientes incluidos estaban en remisión con adalimumab, 19 (35%) con etanercept, 10 (27%) con infliximab y 4(7%) con golimumab. El resumen de los resultados principales se presenta en la tabla1. A los 12 meses de seguimiento en el análisis PP 48 (83,8%) de pacientes en el brazo experimental mantenían una OTA vs 47 (81,3%) en el brazo-C, sin diferencias significativas entre ellos y con el IC95% dentro de los márgenes de no inferioridad establecidos en el estudio (-2,5%, -16,6 a 11,7% IC95%). No se observaron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes con OTI tanto PP como por IT aunque en ninguno se consiguió demostrar la no inferioridad (IC > 17%) si bien la diferencia fue mínima (-5,5%). Un 30% de pacientes, sin diferencias entre los dos grupos, presentó a lo largo de los 12 meses de seguimiento algún episodio aislado de rebrote clínico, pero la retirada del tratamiento por ineficacia fue inferior al 15%. No se observaron diferencias en BASDAI, ASDAS-PCR, EAV-dolor-nocturno, del-paciente y del médico, BASFI o respuesta-ASAS. Un 17,2% de pacientes en el brazo-E vs 25,5% en el brazo-C presentaron un evento infeccioso (p = ns).

Tabla Comunicación 1

Resultados estudio	Control (n)	Experimental (n)	Diferencia
Objetivo terapéutico por protocolo	55	58	
OTA 12 meses (% [IC95%])	83,8% [ 64,8% a 102,7%]	81,3% [ 62,8% a 99,8%]	-2,5% [-16,6% a 11,7%]
OTI 12 meses (% [IC95%])	83,7% [ 64,7% a 102,7%]	79,2% [ 59,7% a 96,8%]	-5,5% [-20,6% a 9,7%]
Objetivo terapéutico por intención de tratar	60	60	
OTA 12 meses (% [IC95%])	84,8% [ 66,2% a 103,3%]	80,1% [ 61,7% a 98,5%]	-4,7% [-18,6% a 9,3%]
OTI 12 meses (% [IC95%])	84,7% [ 66,1% a 103,2%]	77,3% [ 59,0% a 95,7%]	-7,33% [-22,2% a 7,5%]
Otras variables eficacia			
BASDAI			ns
EVA dolor nocturno			ns
EVA paciente			ns
EVA médico			ns
ASDAS-PCR			ns
BASFI			ns
Abandono de tto por ineficacia (crit. médico)	3(5%)	9(14%)	ns
Seguridad			
Efectos adversos	40%	30%	ns
Infecciones	25%	17%	ns
Efectos adversos graves	7%	3%	ns

**Conclusiones:** En pacientes con remisión clínica mantenida, la reducción de dosis no es inferior en términos de eficacia y seguridad a la dosis estándar según ficha técnica, por lo que se debería considerar su implementación sistemática en estas situaciones.

## 2. EVALUACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON ESPONDILOARTRITIS PERTENECIENTES A DOS GRUPOS POBLACIONALES Y LA RELACIÓN DE DICHO RIESGO CON LA ENFERMEDAD Y SU ACTIVIDAD. DATOS OBTENIDOS DE ASAS-COMOSPA

C. López-Medina, P. Font-Ugalde, J. Calvo Gutiérrez, M.C. Castro Villegas, R. Ortega-Castro, A. Escudero Contreras y E. Collantes-Estévez

Hospital Universitario Reina Sofía/Universidad de Córdoba/IMIBIC Córdoba.

**Objetivos:** Evaluar la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) en enfermos con espondiloartritis (EsA) comparando dos grupos poblacionales con diferencias sociodemográficas, y conocer los ítems que determinan la variabilidad del índice de Framingham.

**Métodos:** Estudio observacional, transversal y multicéntrico, en el que se seleccionaron 1.982 pacientes con EsA dentro del registro ASAS-COMOSPA, pertenecientes a dos grupos de países: Norte de Europa (Reino Unido, Alemania, Bélgica y Países Bajos) y de la Cuenca Mediterránea (España, Francia, Italia, Marruecos, Turquía y Egipto). Se realizaron varios análisis univariantes, estratificados por sexo y duración de la enfermedad (con un punto de corte de 10 años de evolución) que compararon los dos grupos de pa-

ses y los diferentes FRCV (tabaco, IMC, dislipemia, HTA, diabetes, insuficiencia renal crónica, antecedentes familiares, cardiopatía isquémica y ACV). Para determinar la variabilidad del índice de Framingham atribuible a variables relacionadas con la enfermedad, su actividad y sociodemográficas, se realizó una regresión lineal multivariante.

**Resultados:** De los 1.982 pacientes, 1.336 (67,40%) pertenecían a países del Mediterráneo y 646 (32,60%) a países del Norte de Europa; 797 (40,21%) eran mujeres y 1.185 (59,78%) eran hombres. Tanto las mujeres como los hombres del Norte de Europa presentan mayor frecuencia de tabaquismo (OR 1,85 y OR 1,37 respectivamente). Sin embargo, para ambos sexos es menos frecuente la HTA (OR 0,48 y OR 0,45) y el IAM (OR 0,25 y OR 0,29) con respecto a los países del Sur. Los pacientes del Norte de Europa, tanto los que han sido diagnosticados hace < 10 años como los que lo han sido hace = 10 años, presentan una frecuencia menor de obesidad (OR 0,70 y OR 0,50), HTA (OR 0,49 y OR 0,59) e IAM (OR 0,21 y OR 0,47) con respecto a los mediterráneos. Aquellos pacientes con una duración de la enfermedad < 10 años tienen, además, menor prevalencia de dislipemia (OR 0,66) e IRC (OR 0,24). El 70,5% de la variabilidad del índice de Framingham en el total de la población (tabla) viene determinada por el sexo, la edad, la duración de la enfermedad, la pertenencia a países del Norte de Europa, tabaquismo en la actualidad, articulaciones dolorosas, VAS del médico y VSG (actuando esta última como variable de confusión).

**Conclusiones:** Los pacientes con EsA pertenecientes a países del Norte de Europa presentan menos RCV con respecto a países de la Cuenca Mediterránea, tanto en hombres como en mujeres. Sin embargo, estas diferencias no solo son achacables a las características sociodemográficas, ya que factores relacionados con la EsA y su actividad influyen en la variabilidad de dicho riesgo.

Tabla Comunicación 2

Variable	Coefficiente de regresión (IC95%)	Significación
Constante	-18,082 (-19,032 a -17,132)	< 0,001
Sexo	5,063 (4,604 a 5,522)	< 0,001
Norte Europa (ref. Mediterráneos)	0,958 (0,447 a 1,468)	< 0,001
Edad	0,457 (0,437 a 0,476)	< 0,001
Tabaco		
Actualmente (ref. nunca)	3,248 (2,719 a 3,777)	< 0,001
En el pasado (ref. nunca)	0,085 (-0,481 a 0,651)	0,768
Duración de la enfermedad	0,075 (0,050 a 1,000)	< 0,001
Articulaciones dolorosas	0,079 (0,036 a 0,122)	< 0,001
VSG	0,010 (-0,002 a 0,022)	0,091
VAS global del médico	0,172 (0,056 a 0,289)	0,004

Coefficiente de determinación ajustado (R<sup>2</sup>) = 70,5%. F = 476,374 (p < 0,001).

