

## A spondylitis ankylopoetica TNF-gátló-kezelésével szerzett gyakorlati tapasztalataink

Bodnár Nóra dr., Szabó Zoltán dr., Gulyás Kata dr., Szamosi Szilvia dr., Váncsa Andrea dr., Szűcs Gabriella dr., Szekanez Zoltán dr., Szántó Sándor dr.

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Debrecen

A TNF-gátló-kezelés drámai módon javítja a spondylitis ankylopoeticás (SPA-s) betegek tüneteit és életminőségét. Azonban a hosszú távú gyógyszeren maradási (adherenciát) mellékhatások vagy a hatás elvesztése befolyásolhatja.

A tanulmány célja az adalimumab, etanercept és infliximab hatékonyságának vizsgálata és ezen gyógyszereken maradás összehasonlítása volt SPA-s betegek körében.

A retrospektív vizsgálat során a Debreceni Egyetem Reumatológiai Tanszékén gondozott 96 SPA-s beteg adatai kerültek feldolgozásra. A BASDAI, a vérséjszüllyedés és a C-reaktív protein szérumszintjei az adalimumab, etanercept és infliximab hasonló hatékonyságát mutatták. Az etanercept-csoportban magasabb kezelési adherencia igazolódott összehasonlítva a másik két készítménnyel (85%, 68% és 61% a 36. hónapban, sorrendben az etanercept, adalimumab és infliximab csoportokban). Az említett terápiás csoportokban a gyógyszerelváltás leggyakoribb oka a hatékonyság elvesztése volt.

Adataink azt támasztják alá, hogy az adalimumab, etanercept és infliximab egyformán csökkenti a SPA aktivitását. Az egyes TNF-gátlók összehasonlításában az etanercepthez való jobb terápiás adherencia összecseng a cseh nemzeti regiszter adataival.

**KULCSSZAVAK:** spondylitis ankylopoetica, TNF-gátlók, BASDAI, gyógyszeren maradás

### Bevezetés

A spondylitis ankylopoetica (SPA) a gerinc és a sacroiliacalis ízületek krónikus gyulladással járó megbetegedés, ami részben a perifériás ízületeket is érintheti, előfordulását tekintve Közép-Európában a populáció 0,2-0,5%-ában alakul ki, Magyarországon prevalenciája 0,23% [1, 2]. A gyulladással járó folyamat kezelés nélkül progresszív, az ehhez társult fájdalom és mozgáskorlátozottság pedig jelentősen befolyásolja a betegek életminőségét, hasonlóan a rheumatoid arthritishez [3]. A SPA kezelésében „evidence based” adatokon alapuló legújabb EULAR-ajánlások szerint jelentős hangsúlyt kell fektetni a fizioterápiára és a gyógytornára, a kezelési stratégia tartalmazza a nem-szteroid gyulladásgátlókat, intraartikuláris glukokortikoidokat, perifériás érintettség esetén a sulfasalazint,

### OUR PRACTICAL EXPERIENCES WITH TNF-BLOCKING THERAPY OF ANKYLOSING SPONDYLITIS

Anti-TNF therapy dramatically improves the symptoms and quality of life in patients with ankylosing spondylitis (AS). However, the long-lasting adherence to biological agents can be influenced by side effects or loss of efficacy.

The aims of this study were to analyse the efficacy of adalimumab, etanercept and infliximab and to compare adherence to these drugs in AS patients.

This retrospective study processed data of 96 AS patients treated at the Department of Rheumatology, University of Debrecen. The analysis of BASDAI, erythrocyte sedimentation rate and serum levels of C-reactive protein revealed similar efficacy of adalimumab, etanercept and infliximab. In the etanercept group higher adherence rate was found in comparison to the other drugs (85%, 68% and 61% at 36 months in the etanercept, adalimumab and infliximab groups, respectively). The most common cause of therapeutic switch was loss of efficacy in the mentioned treatment groups.

These data suggest that adalimumab, etanercept and infliximab treatment can equally reduce the activity of AS. The better treatment adherence to etanercept compared to other TNF-blockers is similar to data from the Czech national registry.

**KEYWORDS:** Ankylosing spondylitis, TNF-blocking therapy, BASDAI, Adherence to drug

valamint ezek hatástalansága esetén a TNF-gátlókat [4–11]. Számos klinikai vizsgálat igazolta a TNF-gátlók hatékonyságát SPA-ban mind korai folyamatokban, mind előrehaladott, akár „bambusz nád” gerinc esetében is; bizonyítottan enyhítik a gyulladással járó fájdalmat, valamint javítják a fizikai funkciót, mindemellett a monoklonális antitestek potenciálisan jó hatását írták le az extraartikuláris manifesztációknál, uveitis, illetve gyulladással járó bélbetegség esetén [12].

Jóllehet nagyszámú klinikai vizsgálat igazolta az egyes TNF-gátlók (etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab) hatékonyságát SPA-ban, „head to head” vizsgálatok nem történtek. A napi klinikai gyakorlatban való alkalmazásukat tekintve szintén relatíve kevés adat áll rendelkezésre [13]. Első vonalban a személyes tapasztalat, majd centrum szintű adatok, végül regiszteradatok azok, melyek a gyakorlati alkalmazással kapcsolatban igen nagy jelentőséggel

	SPA
betegszám	105
átlagéletkor (év)	43,88±10,61
betegség tartam (év)	11,33±9,16
férfi/nő (%)	71,56/28,43
BASDAI (TNF-gátló-kezelés előtt)	7,59±1,23
We (mm/h) (TNF-gátló-kezelés előtt)	31,93±19,57
CRP (mg/l) (TNF-gátló-kezelés előtt)	25,33±25,52
a kezelés időtartama (hónap)	23,33±17,20

### I. táblázat. Biológiai terápiában részesülő SPA-s betegek demográfiai, betegségaktivitási adatai

bírnak. Közép-Európában a cseh nemzeti regisztert (ATTRA – „Anti-TNF alfa terápia revmatoidni artritidy”) 2001-ben hozták létre biológiai terápiával kezelt betegek adatainak összesítésére, jelenleg több mint 2000 beteggel kapcsolatos információt tartalmaz. A SPA-s betegek vonatkozó adatgyűjtés 2003-ban indult [14]. A mindennapi gyakorlatban rendkívül sok adatot szolgáltat mind a hosszú távú alkalmazásra, mind a hatékonyságra és biztonságosságra vonatkozóan. A cseh regiszterhez hasonlóan a brit nemzeti regiszter képvisel követendő példát szervezettségét tekintve. Mivel széles körű információt nyújtó magyar nemzeti regiszter még nincs gyakorlatban, ezért jelen elemzésben a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Reumatológiai Tanszékén gyűjtött adatokat szeretnénk ismertetni.

### Betegek és módszerek

Tanszékünkön a 2010 év végi adatok összesítése alapján 244 SPA-s beteget gondozunk, közülük 105-en részesülnek biológiai terápiában, 139-an nem kapnak TNF-gátlót. Biológiai terápiában azon SPA-s betegek részesülnek, akiknek betegsége a korábbi hagyományos gyógyszeres és nem gyógyszeres terápia ellenére aktív volt, illetve a RFSZK módszertani leírtak szerint teljesítették a kezelés feltételeit. A korábbi kezelés hatástalansága axiális

SPA esetében 2 nem-szteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) (maximális ajánlott vagy tolerált dózisban, legalább 3 hónapos alkalmazást követően), míg perifériás érintettség esetén 4 hónapig, naponta 3 g-os dózisban alkalmazott sulfasalazine, mono- vagy oligoarthritis esetében pedig 2 intraartikuláris steroidinjekció ellenére is fennálló aktivitás esetén mondható ki. Aktívnak tekinthető a betegség, ha a BASDAI > 40 mm két egymást követő vizit során 1 hónapos különbséggel [15]. A biológiai terápiás készítmény hatásossága szintén a BASDAI-indexszel követhető, igazoltan hatékony a terápia, ha a kezelés 12. hetére a BASDAI-csökkenés értéke legalább az 50%-ot elérte.

A TNF-gátlókat standard dózisban adtuk: etanercept 50 mg hetente sc., adalimumab 40 mg kéthetente sc., infliximab 5 mg/tskg iv. 0., 2., 6. heti indukció után minden 8. héten, valamint az utóbbi időben regisztrált készítmény a golimumab, havonta 50 mg sc. adagolásban.

Elemzett adatok között szerepel a regiszterben szereplő SPA-s betegek kezelés előtti és annak során észlelt BASDAI-értékei, illetve a gyulladási paraméterek (We, CRP), a kezelés kapcsán előforduló mellékhatások, gyógyszeren eltöltött idő, terápia leállításához/váltáshoz vezető okok.

A tanszékünkön vezetett regiszterben 244 gondozott SPA-s beteg adatait dolgoztuk fel 2010. december 31-ig. A betegek kezelés előtti demográfiai adatait az I. táblázatban tüntettük fel. A 244 beteg közül 105 kap TNF-gátlót, míg 139 beteg nem részesül biológiai terápiában. A 105 biológiai terápiában részesülő betegünk közül 35 beteg adalimumabot, 28 beteg etanerceptet, 33 beteg infliximabot, 9 beteg pedig golimumabot kap. Tekintettel a rövid ideje tartó alkalmazására, a golimumab-terápiában részesülőkről még nincs értékelhető adatunk. A II. táblázatban a TNF-gátlókra bontva tüntettük fel a demográfiai adatokat.

### Eredmények

#### Hatékonyság

A SPA TNF-gátló kezelése során a betegség aktivitását BASDAI-indexszel határozzuk meg. A kiindulási BASDAI-indexet illetően nem volt szignifikáns eltérés az egyes készítményekre lebontva. A terápia hatékonyságát mutatja, hogy a magas, aktivitásra utaló

	etanercept (n=28)	adalimumab (n=35)	infliximab (n=33)
átlagéletkor (év)	45,0±12,08	44,22±10,2	40,87±11,04
betegségtartam (év)	11,72±7,11	12,34±8,56	10,30±9,74
férfi/nő%	72,72	80,0	60,0
BASDAI (TNF-gátló-kezelés előtt)	7,72±0,81	7,50±1,57	7,79±1,13
We (mm/h) (TNF-gátló-kezelés előtt)	23,45±11,64	34,08±18,26	37,41±24,93
CRP (mg/l) (TNF-gátló-kezelés előtt)	16,59±12,99	21,79±21,84	34,12±27,23
a kezelés időtartama (hónap)	32,24±19,25	22,44±16,01	26,48±16,6

### II. táblázat. TNF-gátlót kapó SPA-s betegek adatai készítményekre lebontva

	Kiindulás	3 hó	6 hó	9 hó	12 hó	24 hó	36 hó
BASDAI	7,59±1,23	2,51±1,33	1,82±1,21	1,50±1,01	1,38±0,99	1,09±0,72	1,22±0,67
We (mm/h)	31,93±19,57	13,34±12,4	12,30±9,82	10,22±8,69	9,87±7,78	8,93±6,46	8,18±5,76
CRP (mg/l)	25,33±25,52	7,16±9,85	5,87±6,53	5,12±6,53	4,22±4,78	2,81±2,77	2,67±2,14

### III. táblázat. Hatékony biológiai terápiában részesülő SPA-s betegek adatai

BASDAI	Kiindulás	3 hó	6 hó	9 hó	12 hó	24 hó	36 hó
etanercept	7,72±0,81	2,48±1,07	1,90±1,08	1,60±0,99	1,32±0,84	0,96±0,72	0,89±0,38
adalimumab	7,50±1,57	2,12±1,28	1,04±0,78	1,01±0,70	0,81±0,64	0,95±0,70	1,32±0,76
infiximab	7,79±1,13	2,81±1,58	2,54±1,23	1,83±1,06	2,04±1,10	1,51±0,72	1,7±0,75

We (mm/h)	Kiindulás	3. hó	6. hó	9. hó	12. hó	24. hó	36. hó
etanercept	23,45±11,64	11,52±8,70	11,05±8,36	8,94±6,37	8,84±6,61	7,14±5,00	7,09±5,08
adalimumab	34,08±18,26	11,20±8,84	9,69±7,33	9,18±7,24	8,45±6,13	10,23±6,11	8,33±5,86
infiximab	37,41±24,93	17,16±17,22	16,08±12,00	12,91±11,33	12,27±9,86	9,99±8,70	9,66±7,73

CRP (mg/l)	Kiindulás	3. hó	6. hó	9. hó	12. hó	24. hó	36. hó
etanercept	16,59±12,99	5,58±5,77	5,21±5,11	3,83±4,65	3,69±4,60	2,37±1,91	1,68±1,05
adalimumab	21,79±21,84	5,13±5,44	4,32±4,36	4,31±6,12	3,14±3,64	2,82±2,47	3,85±2,87
infiximab	34,12±27,23	10,02±13,04	7,55±8,66	6,94±8,11	5,59±5,53	3,75±4,04	2,85±1,91

**IV. táblázat. Hatékony biológiai terápiában részesülő SPA-s betegek adatai az egyes TNF-gátlókat tekintve**

kiindulási BASDAI-értékek (7,59±1,23) a biológiai terápia alkalmazása során már 3 hónap után szignifikánsan csökkentek (2,51±1,33), 6 hónapos követésnél értéke 1,82±1,21 volt, s ugyanilyen alacsony értéket, illetve még további javulást tapasztaltunk a 9., 12., 24., 36. hónapban. A három vizsgált készítmény vonatkozásában nem volt lényeges különbség sem a korai, sem pedig a 2-3 éves eredmények között. A gyulladásos paraméterek tekintetében is jelentős javulás volt tapasztalható, a kiindulási átlag 31,93±19,57 mm/h-s értékről a kezelés 3. hónapjára a We 13,34±12,40 mm/h-csökken, a kezelés folytatása mellett továbbra is javulást mutatott. A CRP értéke a kezdeti 25,33±25,52 mg/l-s értékről a 3. hónapra 7,16±9,85 mg/l-re csökkent. Ugyanezen értékeket az egyes TNF-gátló készítményekre lebontva a gyógyszerek hasonló hatékonyságot mutatnak a gyulladásos paraméterek vonatkozásában, bár a kiindulási értékek az infiximab esetén meghaladták az etanercepttel és adalimumabbal kezelt betegek kiindulási értékeit.

**Terápialeállítás/váltás**

A megkezdett TNF-gátló-kezelést leggyakrabban a hatástalanság miatt állítottuk le, ennél kevesebbszer volt szükség a kezelés abbahagyására mellékhatás miatt. Kis százalékban a beteg kérése, valamint a

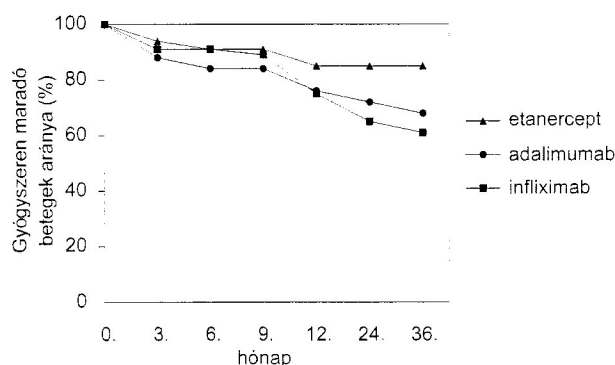
	etanercept	adalimumab	infiximab
mellékhatás	1	2	7
ineffektivitás	7	6	11
remisszió / orvos döntése	1	1	-
beteg kérése	1	1	1
egyéb ok	1	1	2

**V. táblázat. Váltások/elhagyás okai az egyes készítményekre lebontva**

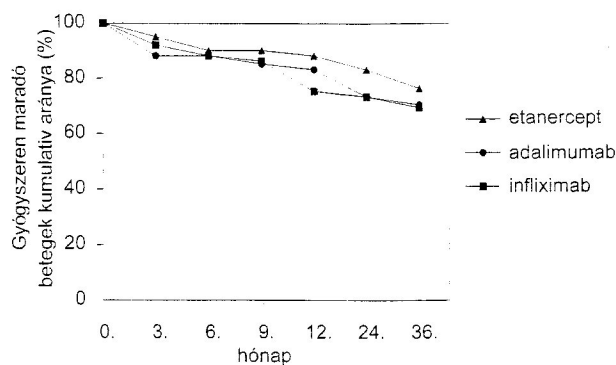
betegség remissziója miatt volt szükség, illetve lehetőség a kezelés felfüggesztésére. Egyes készítményeket vizsgálva mindhárom esetében azt tapasztalhattuk, hogy leginkább terápia hatástalansága miatt kellett a terápiát leállítani, subcutan készítményeknél mellékhatás kevesebbszer jelentkezett, illet inkább az infúziós formánál tapasztaltunk. Subcutan készítményeknél mellékhatásként kiütés, bőrvizketés jelentkezett (ami többségében váltást nem tett szükségesé), adalimumab esetén 1 betegnél magasabb májenzimérték miatt kellett a terápiát leállítani, infiximab esetén mellékhatásként infúziós reakciók, magasabb májenzimérték, pyoderma (5-1-1 beteg) miatt kellett leállítani a terápiát. Az V. táblázatban foglaljuk össze az eddig adott terápiában részesülőknél bekövetkezett terápia leállítás/váltás okait. Első TNF-gátló-terápiánál összesen 35 betegnél történt váltás, második váltásra továbbiakban 6 alkalommal, illetve további váltás/leállítás 2 alkalommal történt.

**Gyógyszeren való maradás**

Megnéztük, hogy hosszú távon a betegek hány százaléka maradt az adott készítményen egyes készítményekre lebontva, és azt tapasztaltuk, hogy az első



**1. ábra. Gyógyszeren maradó betegek aránya a különböző TNF-gátlók esetén**



**2. ábra. Gyógyszeren maradó betegek kumulatív aránya a különböző TNF-gátlók esetén**

TNF-gátló indításánál majdnem egyforma arányban maradtak a betegek az indított terápián az első fél-évben, míg ezt követően a 9. hónaptól legmagasabb arányban az etanerceptet kapó betegeknek folytattuk tovább a kezelést, szemben az infliximabot kapó betegekkel, ahol nagyobb százalékban történt váltás a kezelés előrehaladtával.

Megnéztük a kumulatív gyógyszeren való maradási is, tehát a terápiaváltáson átesett betegek 2. vagy esetlegesen 3. TNF-gátló-kezelésének adatait tartalmazó elemzést. Ebben az esetben is azt tapasztaltuk, hogy az etanercept-terápián maradtak a betegek leghosszabban, illetve legmagasabb arányban, bár a különbség kevésbé volt szembetűnő, mint a csak az elsőként választott kezelés vonatkozásában. Elemzésünk a cseh regiszter adataihoz hasonló eredményt adott ilyen vonatkozásban is [14].

## Megbeszélés

Számos klinikai vizsgálatban igazolták a TNF-gátló hatékonyságát SPA kezelésében. Azonban hosszú távú kezelésre vonatkozóan – kiemelten az adott terápián maradással kapcsolatban – nem adnak információt, pedig a hatékonyság mellett a gyógyszeren való maradás is jelentős mérőfoka a biológiai terápia eredményességének. A klinikai gyakorlatban szerzett tapasztalatok lehetnek ebben segítségünkre. A tapasztalatokat összefoglaló regiszterek jelentős mennyiségű valós életből származó információt adnak a biológiai terápiával kezelt betegekkel kapcsolatban, a hatékonyságról, mellékhatásokról, gyógyszeren való maradásról egyaránt [16, 17]. Vizsgálatunk is igazolta a TNF-gátlók korai hatékonyságát SPA-ban, valamint tartósan is kedvező hatását, hasonlóan korábbi klinikai vizsgálatokhoz, valamint a nemzeti regiszterek adataihoz [9, 14, 16]. Kezelt betegeink túlnyomó többségénél látványosan csökkent a kezdetben magas, aktivitásra utaló BASDAI-index, illetve a gyulladáshoz kapcsolódó paraméterek szintje is. A terápiaváltások hátterében nagyobb arányban az idővel csökkenő hatás, illetve kisebb százalékban a kezelés folytatását lehetetlenné tevő mellékhatás állt.

Az öt reumatológiai centrum beteganyagát fel dolgozó norvég NOR-DMARD regiszter vizsgálta a 2. és 3. TNF-gátlón maradó SPA-s betegek arányát az idő függvényében. Mintegy két éves követés során az első TNF-gátlón a betegek 65%-a, a másodikon 60%-a maradt. Jóval kisebb, mintegy 20% volt csak a 3. TNF-gátlón maradó betegek aránya. Ez arra utal, hogy a második TNF-gátló alkalmazása esetén az elsőhöz közel hasonló hatékonysággal és mellékhatásgyakorisággal kell számolni, a harmadik készítménynél azonban a gyógyszeren maradás aránya jóval kisebb [18].

Megnéztük a gyógyszeren való maradási egyes készítményekre lebontva, és azt tapasztaltuk, hogy leghosszabban az etanercept esetében maradtak a betegek (terápiaváltás etanerceptről 24–36 hónap elteltével történt többségében), mellékhatás csak kis százalékban jelentkezett, míg adalimumab-, infliximab-terápia esetén gyakrabban fordult elő mellékhatás következtében terápiaváltás. A hatás-csökkenés és mellékhatások okaként az infliximab vonatkozásában felmerül, hogy a chiméra monoklonális antitest ellen termelődő ellenanyagok a készítmény blokkolásával csökkentik a hatást, és allergiás reakciókhoz vezethetnek. Meglepő módon jelentős arányban (a betegek 30%-ában) észlelték a TNF-gátló elleni blokkoló antitest termelődését adalimumabbal kezelt SPA-s betegek körében is, annak ellenére, hogy a készítmény nem chiméra jellegű. Ugyanebben a tanulmányban infliximabbal kezelt betegek körében 20%-ban tudtak a gyógyszer ellen termelődő antitesteket kimutatni, míg az etanercepttel kezelt betegek egyikében sem volt blokkoló ellenanyag kimutatható [19]. Ezek az eredmények magyarázhatják az etanercept ritkábban szükségesé váló elhagyásával kapcsolatos saját tapasztalatainkat is.

Az aktív SPA-ban gyakran a gyulladáshoz kapcsolódó fájdalom miatt az életminőség jelentős csökkenéséhez, munkaképesség-csökkenéshez vezethet. Hatékony terápiával mindez szignifikánsan javítható. Elsődleges célunk, hogy betegeink minél hatékonyabb terápiában részesüljenek, ehhez pedig elengedhetetlen a napi klinikai tapasztalatok rendszerezése, lehetőleg nemzeti regiszter formájában.

## Irodalom

- [1] Braun, J., Bollow, M., Remlinger, G., Eggens, U., Rudwaleit, M., Distler, A., et al.: Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998, 41, 1, 58–67.
- [2] Gömör B, Gyodi E, Bakos L. Distribution of HLA B27 and ankylosing spondylitis in the Hungarian population. *J Rheumatol Suppl* 1977, 3, 33–35.
- [3] Kiltz, U., van der H. D.: Health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis and in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2009, 27, 4, Suppl 55, S108–S111.

- [4] Zochling, J., van der H. D., Burgos-Vargas, R., Collantes, E., Davis, J. C., Jr., Dijkmans, B., et al.: ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006, 65, 4, 442–452.
- [5] Dagfinrud, H., Kvien, T. K., Hagen, K. B.: Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, 1, CD002822.
- [6] Wanders, A., Heijde, D., Landewe, R., Behier, J. M., 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, 1756–1765.
- [7] Luukkainen, R. K., Wennerstrand, P. V., Kautiainen, H. H., Sanila, M. T., Asikainen, E. L.: Efficacy of periarthritic corticosteroid treatment of the sacroiliac joint in non-spondylarthropathic patients with chronic low back pain in the region of the sacroiliac joint. *Clin Exp Rheumatol* 2002, 20, 1, 52–54.
- [8] Chen, J., Liu, C.: Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, 2, CD004800.
- [9] Braun, J., Baraliakos, X., Brandt, J., Listing, J., Zink, A., Alten, R., et al.: Persistent clinical response to the anti-TNF-alpha antibody infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 3 years. *Rheumatology (Oxford)* 2005, 44, 5, 670–676.
- [10] Davis, J. C., Jr., van der H. D., Braun, J., Dougados, M., Cush, J., Clegg, D. O., et al.: Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003, 48, 11, 3230–3236.
- [11] van der H. D., Kivitz, A., Schiff, M. H., Sieper, J., Dijkmans, B. A., 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, 2136–2146.
- [12] Braun, J., Baraliakos, X., Listing, J., Sieper, J.: Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2005, 52, 8, 2447–2451.
- [13] Haibel, H., Song, I. H., Rudwaleit, M., Listing, J., Hildemann, S., Sieper, J.: Multicenter open-label study with infliximab in active ankylosing spondylitis over 28 weeks in daily practice. *Clin Exp Rheumatol* 2008, 26, 2, 247–252.
- [14] Pavelka, K., Forejtova, S., Stolfa, J., Chroust, K., Buresova, L., Mann, H., et al.: Anti-TNF therapy of ankylosing spondylitis in clinical practice. Results from the Czech national registry ATTRA. *Clin Exp Rheumatol* 2009, 27, 6, 958–963.
- [15] Garrett, S., Jenkinson, T., Kennedy, L. G., 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, 2286–2291.
- [16] Konttinen, L., Tuompo, R., Uusitalo, T., Luosujarvi, R., Laiho, K., Lahteenmaki, J., et al.: Anti-TNF therapy in the treatment of ankylosing spondylitis: the Finnish experience. *Clin Rheumatol* 2007, 26, 10, 1693–1700.
- [17] Coates, L. C., Cawkwell, L. S., Ng, N. W., Bennett, A. N., Bryer, D. J., Fraser, A. D., et al.: Real life experience confirms sustained response to long-term biologics and switching in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2008, 47, 6, 897–900.
- [18] Lie, E., van der, H. D., Uhlig, T., Mikkelsen, K., Rodevand, E., Koldingsnes, W., et al.: Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. *Ann Rheum Dis* 2011, 70, 1, 157–163.
- [19] Arends, S., Lebbink, H. R., Spoorenberg, A., Bungener, L. B., Roozendaal, C., van d, V., et al.: The formation of autoantibodies and antibodies to TNF-alpha blocking agents in relation to clinical response in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2010, 28, 5, 661–668.

Levelezés: Szántó Sándor dr., DEOEC, Reumatológiai Tanszék 4032, Debrecen, Nagyerdei krt. 98., e-mail: szanto.sandor@med.unideb.hu

„A képzelet erő fontosabb, mint az ismeret.”

Albert Einstein