ANÁLISE DE DOENTES COM ESPONDILITE ANQUILOSANTE SUBMETIDOS A TERAPÊUTICA BIOLÓGICA REGISTADOS NA BASE DE DADOS DE AGENTES BIOLÓGICOS DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE REUMATOLOGIA

Grupo de Consensos para as Terapêuticas Biológicas na Espondilite Anquilosante da Sociedade Portuguesa de Reumatologia

RESUMO

Objectivos: Apresentar e analisar os dados dos doentes com espondilite anquilosante (EA) que efectuavam, no momento da avaliação, terapêutica antagonista do TNF-α em Centros de Reumatologia Portugueses.
Métodos: Registo centralizado na Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR), a partir de um inquérito preenchido em Fevereiro de 2005 em todas as Unidades/Serviços de Reumatologia do Continente e Ilhas. Foram caracterizadas variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais e medidas metrológicas específicas para a EA como o BASDAI, BASFI e resposta ASAS.
Resultados: 113 doentes sendo 77% do sexo masculino. 91,4% apresentavam HLA B27. A idade média era de 40,1 ± 10,7 anos e a duração média da doença de 13,7 ± 9 anos. A maioria (85,8%) estava medicada com infliximab e a duração média do tratamento era de 13,4±9,9 meses. Em 66,1% dos doentes obteve-se uma melhoria do BASDAI superior a 50%. O ASAS 20 foi obtido em 76,8% dos doentes e o ASAS 40 em 58,9%.
Discussão: De acordo com os dados previamente obtidos em ensaios clínicos aleatorizados e controlados, a terapêutica anti- TNF-α foi muito eficaz nos doentes portugueses com EA. Relativamente aos cerca de 20% de doentes com doença activa no momento da avaliação, a estratégia a seguir não está totalmente estabelecida. Tendo em conta a experiência limitada no uso deste tipo de fámacos na EA, reforça-se a importância de manter registos centralizados e de cumprir os consensos da SPR sobre o uso de terapêutica biológica na EA, de forma a optimizar a eficácia e a segurança.

Palavras-chave: Espondilite anquilosante; Registo; Terapêutica biológica; Portugal.

ABSTRACT

Aims: To evaluate ankylosing spondylitis (AS) patients treated with biologic agents in Portuguese Rheumatology Departments (PRD).
Methods: Portuguese Society of Rheumatology (SPR) registry based in an enquire performed in February 2005. Demographic, clinical and serologic data were recorded and also AS specific evaluation measures (BASDAI, BASFI and ASAS criteria).
Results: 113 patients, 77% were males and 91,4% were HLA B27 positive. Mean age was 40,1 ± 10,7 years and mean disease duration was 13,7 ± 9 years. Most patients were under infliximab (85,8%) and mean treatment duration was 13,4±9,9 months. 66,1% patients reached BASDAI 50%. ASAS 20 was reached in 76,8% patients and ASAS 40 in 58,9%.
Discussion: Accordingly to previously published randomised clinical trials, TNF-α antagonists were very effective in our AS patients. Nevertheless, for the 20% of patients that maintain active disease, the strategy is not clear. For the above mentioned reasons and for the limited experience with these agents, we emphasise the need of following the SPR guidelines and of maintaining strict registries to optimise both efficacy and safety of these therapies.

Keywords: Ankylosing spondylitis; Registry; Biologic therapy; Portugal.

ANÁLISE DE DOENTES COM ESPONDILITE ANQUILOSANTE SUBMETIDOS A TERAPÊUTICA BIOLÓGICA REGISTADOS NA BASE DE DADOS DE AGENTES BIOLÓGICOS DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE REUMATOLOGIA

Grupo de Consensos para as Terapêuticas Biológicas na
Espondilite Anquilosante da Sociedade Portuguesa de Reumatologia

Introdução

As espondilartropatias são doenças inflamatórias crónicas, de causa desconhecida que apresentam como características comuns o envolvimento articular predominantemente axial, entesite e oligoartrite periférica e assimétrica[1]. As manifestações extra-articulares também podem ocorrer sendo as mais frequentes as cutâneas, oculares e gastro-intestinais. A espondilite anquilosante (EA) é a forma mais frequente de espondilartropatia, com uma prevalência não conhecida em Portugal, mas que poderá ser cerca de 0,3%[2]. A evolução da doença apresenta uma grande variabilidade, desde formas frustres e bem toleradas até formas com anquilose total e incapacidade extrema.

Os objectivos da terapêutica são reduzir a dor, a rigidez e a inflamação, controlar as manifestações extra-articulares, melhorar a capacidade funcional e a qualidade de vida. Até recentemente, a terapêutica da EA baseava-se na utilização de anti-inflamatórios não esteróides (AINE) e de medidas de medicina física e reabilitação (MFR), que muitas vezes são eficazes no controlo dos sintomas, ainda que não apresentem evidência de impedir a progressão da doença[3]. Os doentes com envolvimento oligoarticular periférico ou entesopático podem beneficiar de sinoviorteses ou infiltrações locais com corticosteróides[4]. Os corticóides sistémicos só são benéficos em casos pontuais pelo que devem ser utilizados de forma criteriosa[4]. Nos doentes espondilíticos refractários à terapêutica convencional com AINE e a medidas de MFR podem ser utilizados medicamentos modificadores da doença *(disease modifying antirheumatic drugs* – DMARDS), como por exemplo, a sulfassalazina (SLZ) e o metotrexato (MTX). Foi demonstrada eficácia com a SLZ na dose de 2 a 3g/dia, sobretudo nos casos com envolvimento articular periférico[5]. Não dispomos de ensaios clínicos aleatorizados, controlados e em dupla ocultação (ECAC) com o MTX na EA, ainda que pela eficácia e segurança obtidas em estudos abertos e na experiência diária, este fármaco seja frequentemente utilizado[6]. Alguns trabalhos também referem melhoria da EA com a utilização de pamidronato[4] e de talidomida[6,7], mas as evidências de eficácia são pouco robustas. As manifestações axiais habitualmente não respondem à terapêutica com DMARDs convencionais[6].

Na última década, foram desenvolvidos novos fármacos, antagonistas do factor de necrose tumoral (TNF) - α, que começaram a ser utilizados com grande eficácia na terapêutica de doenças reumáticas inflamatórias, nomeadamente na artrite reumatoide[8,9](AR) e na EA[10,11]. Estão actualmente aprovados pela agência europeia do medicamento (EMEA) dois fármacos para o tratamento da EA, o infliximab e o etanercept. O infliximab é um anticorpo monoclonal quimérico antagonista do TNF-α, administrado de forma periódica (5 mg/Kg de 6 em 6 semanas), em perfusão endovenosa, durante cerca de 2 horas. O etanercept é uma proteína de fusão do receptor solúvel p75 com uma imunoglobulina IgG e é administrado por via subcutânea, 25 mg 2 vezes por semana. Estes fármacos em ECAC demonstraram controlar a actividade da doença, melhorar a capacidade funcional, melhorar parâmetros de mobilidade e de qualidade de vida; alguns estudos em que foi utilizada a ressonância magnética sugeriram uma eventual paragem da progressão da EA, ainda que a demonstração não esteja definitivamente estabelecida[12]. São relativamente seguros quando utilizados por médicos experientes na sua utilização e na avaliação e tratamento destes doentes. Algumas precauções prévias são mandatórias como a exclusão de

infecções activas, existência de tuberculose activa ou latente e de neoplasias. Foram publicadas normas internacionais para a utilização destes fármacos[13,14] e a Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR), à semelhança do que fez para o tratamento da AR[15], publicou no número anterior desta Revista, consensos para a sua utilização na EA[16].

A disponibilidade dos antagonistas do TNF-α, potencialmente mais eficazes, mas mais onerosos e com riscos associados, implica o seguimento rigoroso e objectivo dos doentes com EA, tornando indispensável a utilização de instrumentos metrológicos[17,18,19,20,21] nomeadamente para quantificação da actividade da doença, da capacidade funcional, da mobilidade e da resposta à terapêutica. Da mesma forma, novos métodos de imagem estão a ser validados para melhorar a avaliação da progressão da doença[22].

Apesar de dispormos de dados de eficácia e segurança dos antagonistas do TNF-α em ensaios clínicos, sabemos que na prática clínica diária, em populações não seleccionadas, o comportamento dos fármacos poderá ser diferente. É, por isso, fundamental manter registos rigorosos da utilização destas novas terapêuticas, idealmente centralizados, conforme salientado em artigos anteriores[23]. A experiência da Sociedade Espanhola de Reumatologia com a base de dados BIOBADASER[24] foi fundamental para alertar para o risco de reactivação de tuberculose com os antagonistas do TNF-α. No nosso país existem registos locais nos Serviços de Reumatologia. Depois de termos publicado o registo centralizado dos doentes com AR medicados com terapêuticas biológicas[25], apresentamos neste artigo, a primeira análise dos doentes com EA submetidos a terapêutica biológica registados na base de dados de agentes biológicos da SPR. Constitui, por isso, o primeiro relato multicêntrico da realidade da terapêutica da EA com agentes biológicos em Portugal.

Material e métodos

Foi solicitada a participação de todos os Centros de Reumatologia do Continente e Ilhas para a elaboração deste trabalho que teve como objectivos recensear todos os doentes com EA que estavam no momento da recolha dos dados (Fevereiro de 2005) medicados com terapêuticas antagonistas do TNF-α, caracterizar os doentes e a patologia e avaliar de forma transversal a resposta à terapêutica. Todos os doentes com EA tratados com terapêuticas biológicas nos Serviços e Unidades de Reumatologia Portugueses são submetidos a um protocolo de avaliação clínico e laboratorial que segue em linhas gerais um modelo anteriormente publicado[26]. Para se proceder ao registo centralizado na SPR foi preenchido por todas as Unidades/Serviços de Reumatologia (Centro Hospitalar do Alto Minho – Ponte de Lima, Hospital de São João, Hospital Distrital de Aveiro, Hospitais da Universidade de Coimbra, Hospital das Caldas da Rainha, Instituto Português de Reumatologia, Hospital Egas Moniz, Hospital de Santa Maria, Hospital Militar Principal, Hospital Garcia de Orta, Hospital Distrital de Faro, Hospital Central do Funchal e Hospital do Divino Espírito Santo – Ponta Delgada) um questionário que incluiu as seguintes variáveis clínicas: sexo, idade, duração da EA, envolvimento axial, periférico e/ou entesopático, manifestações extra-articulares, tipagem HLA B27, tratamentos prescritos antes da terapêutica biológica, terapêutica actual, data de início e qual o agente biológico que efectuavam, resultado da prova de tuberculina e se efectuaram ou não isoniazida. As medidas metrológicas recolhidas referiam-se a dois momentos, inicial, antes da terapêutica biológica, e actual, em Fevereiro de 2005. Estas medidas incluíram o *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)[27], dor, rigidez, *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI)[28], escala visual analógica da actividade da doença avaliada pelo doente, critérios de resposta *ASsessment of Ankylosing Spondylitis* (ASAS)[29] 20 e 40, velocidade de sedimentação (VS) e proteína C reactiva (PCR). Foi construída uma base de dados no programa *Microsoft Access* do *Office* 2003 e a análise dos dados foi processada por este programa. Não foram objectivos deste primeiro trabalho caracterizar a resposta à terapêutica ao longo do tempo, nem colher dados sobre segurança. Estes objectivos serão cumpridos em avaliações posteriores, a partir da actualização semestral da base de dados. Nesta análise não foram incluídos doentes que tivessem abandonado a terapêutica, nem doentes que tivessem iniciado a terapêutica há menos de 3 meses.

Resultados

Foram registados na base de dados da SPR, 113 doentes com EA que efectuavam em Fevereiro de 2005 antagonistas do TNF-α há mais de 3 meses. A

sua distribuição pelos diversos Centros de Reumatologia é apresentada na Figura 1. Oitenta e sete doentes eram do sexo masculino (77%) e 26 do sexo feminino (23%). A idade média destes doentes era de 40,1 ± 10,7 anos, tendo o doente mais jovem 22 anos e o mais idoso 71 anos. A idade média do diagnóstico foi de 26,2 ± 10 anos, sendo a duração da doença de 13,7 ± 9 anos. A tipagem HLA foi determinada em 70 doentes e desses 64 (91,4%) apresentava HLA B27.

Para além do envolvimento axial característico da EA, 66,3% destes doentes apresentava envolvimento articular periférico e 37,6% entesopatia. Foram registadas manifestações extra-articulares em 33% dos doentes (26,2% uveíte, 2% enterite, 2% psoríase e 3,2% amiloidose).

As recomendações relativas à tuberculose incluídas nas normas publicadas pela SPR para a utilização de DMARD biológicos na AR[15] são igualmente aplicadas nos doentes espondilíticos. A prova de tuberculina efectuada previamente ao início do tratamento foi negativa em 64,3% dos doentes, registou-se induração entre 6 e 10 mm em 8,2% e em 27,5% dos doentes foi igual ou superior a 10 mm. 30,1% dos doentes foram medicados com isoniazida 300 mg durante 9 meses.

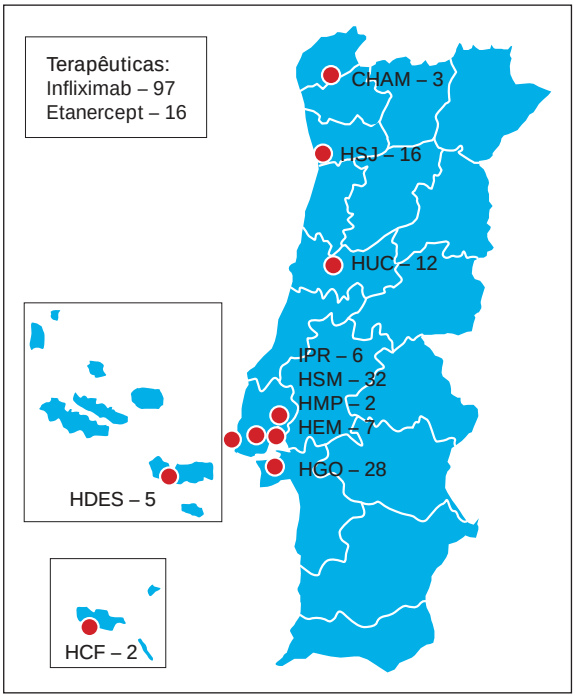

Figura 1. Terapêuticas utilizadas, Centros de Reumatologia e respectivo número de doentes com espondilite anquilosante tratados. Total 113 doentes. CHAM – Centro Hospitalar do Alto Minho, HSJ – Hospital de S. João, HUC – Hospitais da Universidade de Coimbra, IPR – Instituto Português de Reumatologia, HSM – Hospital de Santa Maria, HMP – Hospital Militar Principal, HEM – Hospital Egas Moniz, HGO – Hospital Garcia de Orta, HDES – Hospital Divino Espírito Santo, HCF – Hospital Central do Funchal.

Dos 113 doentes registados, 97 (85,8%) estavam medicados com infliximab e 16 (14,2%) com etanercept. A duração média da terapêutica foi de 13,4±9,9 meses (mínimo 3 e máximo 43 meses). Dos 97 doentes medicados com infliximab, 6 tinham iniciado a terapêutica em 2001, 6 em 2002, 40 em 2003 e 45 em 2004. Um dos doentes medicados com etanercept iniciou a terapêutica em Outubro de 2003, tendo os 15 restantes iniciado a terapêutica no segundo semestre de 2004.

Sessenta e quatro por cento dos doentes estavam medicados com AINE, enquanto 36% efectuavam o biológico sem AINE. Em 64,8% dos doentes a terapêutica biológica era efectuada em monoterapia, enquanto 35,2% estavam medicados com um ou dois DMARDS em associação com o agente biológico. 21,5% dos doentes faziam terapêutica com MTX, 14,8% com SLZ e 1,9% com ciclosporina.

Antes da introdução do agente biológico, 67,3% dos doentes tinham sido medicados com SLZ, 37,1% com MTX e 11% com outros DMARDs - ciclosporina (4 doentes), sais de ouro (3 doentes), d-penicilamina (2 doentes), hidroxicloroquina (2 doentes), pamidronato (2 doentes) e leflunomida (1 doente) (Figura 2).

Três doentes foram medicados previamente com infliximab, tendo efectuado o *switch* para etanercept. Em 2 dos casos, a troca do biológico foi motivada por toxicidade e, no terceiro, por ineficácia. Neste último doente verificou-se resposta após o *switch*.

O BASDAI médio inicial era de 58,8±17,9 e o BASDAI médio no momento da avaliação foi de 26,9±19,6 (Figura 3). No momento da avaliação, 19,2% dos doentes apresentavam um valor de BASDAI igual ou superior a 40 (escala 0 a 100). Em 66,1% dos doentes obteve-se uma melhoria do BASDAI superior a 50% (BASDAI 50). O ASAS 20 foi obtido em 76,8% dos doentes e o ASAS 40 em 58,9% (Quadro 1). O BASFI médio inicial era de 55±23,9 e o BASFI médio no momento da avaliação foi de 30,3±23 (Figura 4). A VS melhorou pelo menos 50% em 61,2% dos doentes e a PCR apresentou uma redução de pelo menos 50% em 73% dos doentes (Quadro 1). Não se observaram diferenças significativas nestes parâmetros, entre os doentes medi-

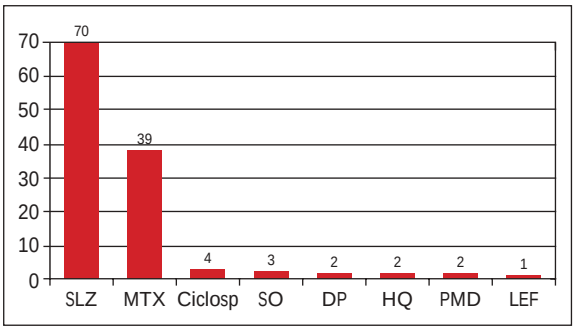

Figura 2. Frequência da utilização de DMARDs convencionais (números absolutos) antes do início da terapêutica biológica actual. SLZ – sulfassalazina; MTX – metotrexato; Ciclosp – Ciclosporina; SO – sais de ouro; DP – D-penicilamina; HQ – hidroxicloroquina; PMD – pamidronato; LEF – leflunomida.

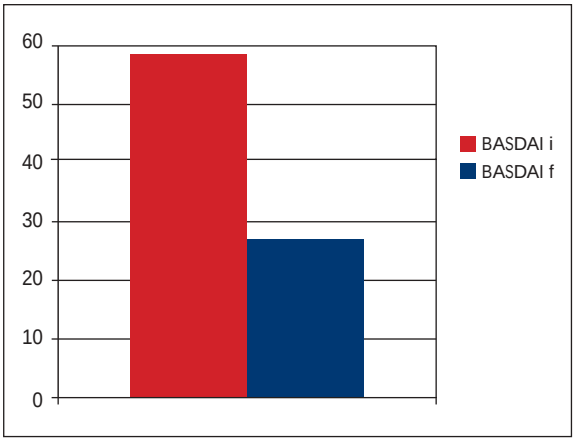

Figura 3. *BASDAI i e BASDAI f – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* respectivamente inicial e final (no momento da avaliação).

cados com etanercept e os doentes medicados com infliximab.

Discussão

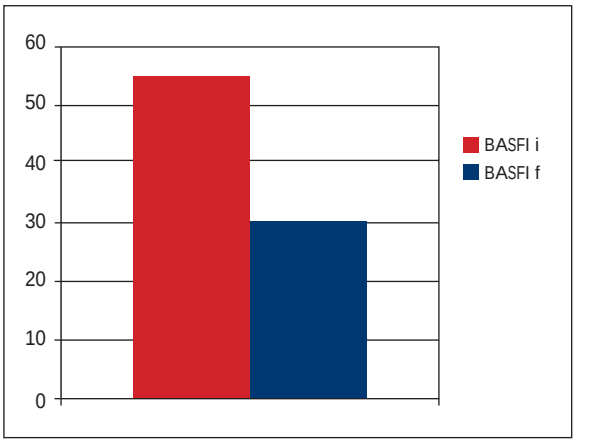

Figura 4. *BASFI i e BASFI f – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* respectivamente inicial e final (no momento da avaliação).

A população de doentes com EA seleccionada para terapêutica com agentes biológicos nos Centros de Reumatologia Portugueses era predominantemente do sexo masculino, de idade jovem, com uma alta frequência de HLA B27, apresentava um início precoce da doença, refractariedade a terapêuticas prévias e elevada actividade inflamatória correspondendo, por isso, a um subgrupo com uma forma de doença grave. Por ter tido a aprovação da EMEA mais cedo, o infliximab foi o fármaco mais utilizado.

A resposta à terapêutica, avaliada pelo BASDAI 50, critérios ASAS e redução dos parâmetros de fase aguda foi alcançada em cerca de dois terços dos doentes. Cerca de um quinto dos doentes mantinha doença activa no momento da avaliação, de acordo com o critério BASDAI > 40. Estes dados estão de acordo com os ECAC previamente publicados. Não é neste momento consensual qual a atitude clínica que deverá ser assumida perante os doentes que não atinjam critérios de resposta BAS-

Quadro 1. Medidas de actividade, resposta à terapêutica e parâmetros de fase aguda em doentes com espondilite anquilosante sob terapêutica biológica

BASDAI f>40	BASDAI 50	ASAS20	ASAS40	ΔVS>50%	ΔPCR>50%
19,2%	66,1%	76,8%	58,9%	61,2%	73%

BASDAI f > 40 – *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* > 40 mm, considerado critério de actividade da doença. BASDAI 50 – melhoria de pelo menos 50% no *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, critério de resposta à terapêutica. ASAS 20 e ASAS 40 – *Assessment of Ankylosing Spondylitis* de 20% e 40% respectivamente, medidas de resposta à terapêutica. ΔVS>50% – redução dos valores da velocidade de sedimentação de pelo menos 50%, ΔPCR>50% – redução dos valores da proteína C reactiva de pelo menos 50%.

DAI ou ASAS. Tendo em conta a experiência prévia na AR[30,31] é razoável admitir que se deva proceder a uma troca entre os dois anti- TNF-α disponíveis («switch»). Este procedimento só foi efectuado em 3 doentes e apenas em 1 por ineficácia, mas provavelmente haveria vantagem em realizá-lo num maior número de doentes. Também não existe evidência que nos permita inferir que adicionar DMARDs a doentes com EA não respondedores a agentes biológicos em monoterapia, seja eficaz. No entanto, evocando de novo a evolução do conhecimento da terapêutica da AR[32] e o efeito sinérgico da associação dos antagonistas do TNF-α sobretudo com o MTX, a introdução de um DMARD concomitante poderá ser também defensável no grupo de doentes sem critério de resposta.

Em resumo, a análise dos resultados de eficácia deste grupo de doentes, refractários a terapêuticas prévias, permite identificar um subgrupo de doentes com uma melhoria inequívoca e para os quais não existem dúvidas sobre a mais valia da terapêutica. Mas para os cerca de 20% de doentes que mantêm doença activa ainda não é actualmente evidente qual deve ser o procedimento a seguir. A manutenção de uma base de dados centralizada dos doentes com EA sob terapêutica biológica, a sua análise periódica com avaliação crítica dos resultados e o cumprimento dos consensos sobre a utilização de terapêutica biológica na EA publicados pela SPR[16] podem ser muito úteis na resposta a algumas destas questões e na melhoria do tratamento e do progrnóstico do doentes espondilíticos.

Referências:

1. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R *et al.* The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. Arthritis Rheum 1991; 34(10): 1218-27
2. Braun J, Bollow M, Remlinger G *et al.* Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. Arthritis Rheum 1998; 41(1): 58-67
3. Miceli-Richard C, Dougados M. NSAIDs in Ankylosing Spondylitis. Clin Exp Reumatol 2002;2 (suppl 28)
4. Dougados M, Dijkmans B, Khan M, Maksymowych W, van der Linden S, Brandt J. Conventional treatments for ankylosing Spondylitis. Ann Rheum Dis 2002; 61 Suppl 3: iii40-50
5. Chen J, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. Cochrane Database Syst Rev 2005; 18 (2): CD004800
6. van der Horst-Bruinsma IE, Clegg DO, Dijkmans BA. Treatment of ankylosing spondylitis with disease modifying antirheumatic drugs. Clin Exp Rheumatol 2002; 20 (6 Suppl 28): S67-70
7. Wei JC, Chan TW, Lin HS, Huang F, Chou CT. Thalidomide for severe refractory ankylosing spondylitis: a 6--month open-label trial. J Rheumatol 2003; 30(12): 2627-31
8. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, *et al.* Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. Lancet 1999; 354: 1932-9
9. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD *et al.* A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. N Engl J Med 1999; 340: 253-9
10. Braun J, Brandt J, Listing J *et al.* Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. Lancet 2002; 359(9313): 1187-93
11. Davis JC Jr, Van Der Heijde D, Braun J, *et al.* Enbrel Ankylosing Spondylitis Study Group. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. Arthritis Rheum 2003; 48(11): 3230-6
12. De Keyser F, Baeten D, Van den Bosch F *et al.* Structure-modifying capacity of anti-tumour necrosis factor--alpha therapy in ankylosing spondylitis. Drugs 2004; 64(24): 2793-811
13. Braun J, Pham T, Sieper J *et al.* International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2003; 62: 817-24
14. Maksymowych WP, Inman RD, Gladman D et al; Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC). Canadian Rheumatology Association Consensus on the use of anti-tumor necrosis factor-alpha directed therapies in the treatment of spondyloarthritis. J Rheumatol 2003; 30(6): 1356-63
15. Consensus GEAR/SPR para utilização de DMARD biológicos. Acta Reum Port 2003; 28: 187-189
16. Grupo de Consensos para as Terapêuticas Biológicas na Espondilite Anquilosante da Sociedade Portuguesa de Reumatologia. Consensos sobre a utilização de antagonistas do TNF na terapêutica da espondilite anquilosante. Acta Reum Port 2005; 30: 155-9
17. Brandt J, Listing J, Sieper J, Rudwaleit M, van der Heijde D, Braun J. Development and preselection of criteria for short term improvement after anti-TNF alpha treatment in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2004; 63(11): 1438-44
18. Khan MA. Ankylosing spondylitis: introductory comments on its diagnosis and treatment. Ann Rheum Dis 2002; 61 (Suppl III): iii3-iii7
19. van der Heijde D, Braun J, McGonagle D, Siegel J. Treatment trials in ankylosing spondylitis: current and future considerations. Ann Rheum Dis 2002; 61 (Suppl III): iii24-iii32
20. van der Heijde D, Dougados M, Davis J, *et al.* Assessment in Ankylosing Spondylitis International Working Group. ASsessment in Ankylosing Spondylitis Inter-

national Working Group/Spondylitis Association of America recommendations for conducting clinical trials in ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 2005; 52(2): 386-94
21. Dougados M, van der Heijde D. Ankylosing spondylitis: how should the disease be assessed? Best Pract Res Clin Rheumatol 2002; 16(4): 605-18
22. Braun J, Baraliakos X, Golder W *et al.* Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system. Arthritis Rheum 2003; 48(4): 1126-36
23. Cruz M, Fonseca JE, Branco JC. Três anos de administração de etanercept e infliximab a doentes com artrite reumatóide refractária – avaliação clínica e radiográfica e segurança. Acta Reumatol Port 2004, 29: 21-32
24. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD; BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. Arthritis Rheum 2003; 48: 2122-7
25. Grupo de Estudo de Artrite Reumatóide da Sociedade Portuguesa de Reumatologia. Análise de 376 doentes com artrite reumatóide submetidos a terapêutica biológica registados na base de dados de agentes biológicos da Sociedade Portuguesa de Reumatologia. Acta Reum Port 2005; 30: 63-71
26. Canhão H, Fonseca JE, Castelão W, Viana Queiroz M. Protocolo de Monitorização da Espondilite Anquilosante (PMEA). Acta Reumatol Port 2003; 28 (2): 93-7
27. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG *et al.* A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath ankylosing spondylitis disease activity index. J Rheumatol 1994; 21(12): 2286-91
28. Calin A, Garrett S, Whitelock H *et al.* A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath ankylosing spondylitis functional index. J Rheumatol 1994; 21(12): 2281-5
29. van der Heijde D, Bellamy N, Calin A *et al.* Preliminary core sets for endpoints in ankylosing spondylitis: assessments in ankylosing spondylitis working group. J Rheumatol 1997; 24: 2225-9
30. Haraoui PB, Keystone EC, Thorne JC, Pope JE, Asare C, Left J. The Canadian Biologic Observational Survey (BOSS): Switching from infliximab to etanercept leads to successful treatment of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2003; 42 (suppl 1): 178
31. Brocq O, Plubel Y, Breuil V *et al.* Etanercept-infliximab switch in rheumatoid arthritis 14 out of 131 patients treated with anti TNFalpha. Presse Med 2002; 31: 1836-9.
32. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP et al; TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) study investigators. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. Lancet 2004; 363(9410): 675--81

Endereço para correspondência
Sociedade Portuguesa de Reumatologia
Rua D. Estefânia, 177 – 1ºD
1000-154 Lisboa
E-mail: info@spreumatologia.pt

IIth EULAR Sonography Course

Holanda, Oranjewoud
19-21 de Junho de 2006