

Spondüloartriidi nüüdisaegne käsitus

Katrin Ulst^{1,2}, Riina Kallikorm^{1,2}

Spondüloartriidi käsitluses on viimase kümnendi jooksul toimunud olulised muutused, mille ajendiks on olnud vajadus diagnoosida põletikulisi seljahaigusi kiiremini ja alustada varem ravi. Välja on töötatud uued klassifikatsioonikriteeriumid, mille järgi eristatakse aksiaalse ja perifeerse haaratusega spondüloartriiti. Varem piltdiagnostika kuldstandardiks olnud röntgeniülesvõtte kõrvale on asunud magnetresonantstomograafiline uuring, mis võimaldab sakroiliiti avastada juba enne röntgenoloogiliste muutuste teket, kasutusele on võetud nn röntgennegatiivse aksiaalse spondüloartriidi mõiste. Esmavaliku medikamentoosse ravina on endiselt kasutusel mittesteroidsed põletikuvastased ained, kuid NSAID-resistentse haiguse korral on näidustatud bioloogiline ravi.

Juba 40 aastat on mõiste „spondüloartriit“ (SpA) ühendanud kroonilise kuluga põletikulisi seljahaigusi ühte rühma (1). Viimasel kümnendil on toimunud oluline kontseptuaalne muutus, et tagada haiguste varasem diagnoosimine ja ravi alustamine. SpA gruppi kuuluvad psoriaatiline artriit (PsA), põletikulise soolehaigusega seotud artriit, reaktiivne artriit (ReA), mittediferentseerunud SpA ja anküloseeriv spondüliit (AS). AS on kogu haigusrühma n-ö prototüübiks ja sageli lõppstaadiumiks. 2009. aastal töötas rahvusvaheline SpA hindamise ühing (*Assessment of Spondylo-Arthritis international Society*, ASAS) välja uued klassifikatsioonikriteeriumid, mille alusel võib spondüloartriiti jaotada aksiaalseks (peamiselt lülisamba haaratusega) ja perifeerseks (peamiselt enteeside ja perifeersetega liigeste haaratusega) vormiks (2).

LEVIMUS, PATOGENEES

Spondüloartriidi levimus rahvastikus ulatub eri uuringutes 0,01%-st Jaapanis kuni 2,5%-ni Alaska eskimote seas (3). Euroopa epidemioloogilistes uuringutes jäävad levimusnäitajad 0,3% (Prantsusmaa) ja 1,73% (Saksamaa) vahele. 2003. aastal Soomes tehtud põletikuliste liigestehaiguste epidemioloogilises uuringus leiti haigestumuseks 53 juhtu 100 000 inimese kohta aastas (4), kusjuures mehed haigestuvad spondüloartriiti üle kahe korra sagedamini kui naised. Eestis epidemioloogilisi uurinuid seni korraldatud ei ole.

Anküloseeriv spondüliit on sageli perekondlik haigus, tähtsaim ja enim uuritud seos esineb SpA ja HLA B27 alleeli vahel –

aksiaalse SpA korral on HLA B27 kuni 70%-l, anküloseeriva spondüliidi korral isegi kuni 90% juhtudel positiivne (5). Viimaste aastate jooksul on tuvastatud anküloseeriva spondüliidiga seotud uusi geeni polümorfisme neljas geenis: ANTXR2, IL1R2, ERAP1 ja IL-23R. Viimane neist, IL-23R, on seotud ka põletikulise soolehaiguse ja psoriaatilise artriidiga. See võiks selgitada vähemalt osaliselt nende haiguste sagedast koosseistestimist (6, 7).

Kõige rohkem on spondüloartriitide patogeneesi kohta andmeid anküloseeriva spondüliidi näitel (8), mis on peamiselt lülisammast ja aksiaalseid liigeseid haarav haigus (vt joonis 1). Erinevalt reumatoidartriidist iseloomustab spondüloartriite enteeside (koht, kus sidemed, kõõlused ja liigesekapslid kinnituvad luule) põletikuline protsess. Entesiidi patognoomiliseks tunnuseks võib pidada uue luukoe teket enteesi piirkonnas põletikulise protsessi tagajärjel. Reaktiivse luu vohamise tagajärjel kujuneb anküloos eelkõige sakroiliakaal- (SI) liigestes; samuti moodustuvad lülisambas lüliskehasid ühendavad nn sillad (sündesmofüüdid), mis põhjustavad lülisamba jäigastumist. Põletikumediaatoritena mängib suurt rolli tuumori nekroosifaktor (TNF) (kasutatud varem ka kui TNF α (9)) ja ka geenide IL-23 ja IL-17 signaalrada (10). Ravi TNF inhibiitoritega on osutunud eriti efektiivseks põletiku pärssimisel. Samuti on viimastel aastatel näidatud, et TNFi-vastane ravi suudab pidurdada ka haiguse röntgenoloogilist progressiooni, sh uue luukoe vohamist. Ossifikatsiooni pärssimine on efektiivseim, kui raviga on alustatud haiguse

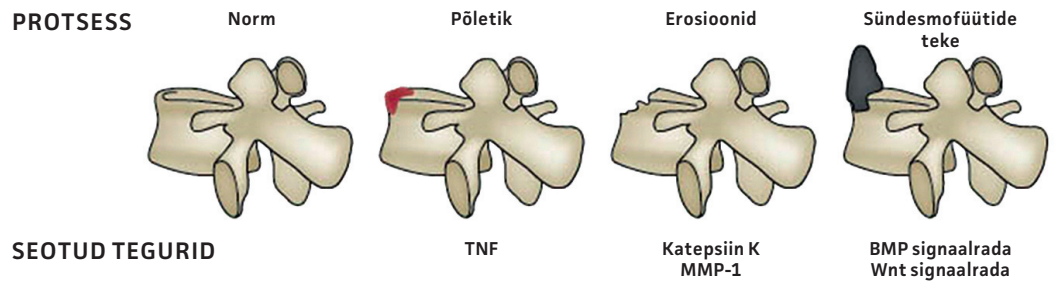
Eesti Arst 2016; 95(1):45–51

Saabunud toimetusse: 01.04.2015
Avaldamiseks vastu võetud: 26.11.2015
Avaldatud internetis: 29.01.2016

¹ TÜ kliinilise meditsiini instituut,
² TÜ Kliinikumi sisekliinik

Kirjavahetajaautor:
Katrin Ulst
katrin.ulst@kliinikum.ee

Võtmesõnad:
spondüloartriit,
anküloseeriv spondüliit,
spondüloartriidi ravi



TNF – tuumorinekroosifaktor; MMP – maatriksi metalloproteiinaas; BMP – *bone morphogenetic protein* (luu morfogeenne valk)

Joonis 1. Anküloseeriva spondüliidi enteeside kahjustuse vormid. Enteeside piirkonnas esinevad kolm erinevat protsessi: põletik, erosioon ja sündesmofüütide (uue luukoe) teke. Igat protsessi kontrollivad erinevad signaalrajad ja tegurid. Põletiku teke on tõenäoliselt iseseisev teistest protsessidest.

Kohandatud Macmillan Publishers Ltd-i loal: Tam L-S, Gu J, Yu D. Pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Nature Reviews Rheumatology*. Copyright 2010 (8).

varajases faasis ja see kestab pikaajaliselt (4–8 aastat) (11, 12).

Kui luu erosioonide tekkes on avastatud roll katepsiin K-1 ja maatriksi metalloproteiinaas-1-l (13), siis reaktiivse luu moodustumise patogeneesi ei ole endiselt veel suuresti teada. Tõenäoliselt on selles olulised kaks põhilist endokondraalset osteogeneesi kontrollivat signaalrada: luu morfogeensete proteiinidega (ingl *bone morphogenic proteins*, BMP) ja Wnt perekonna proteiinidega seotud signaalrada (14, 15). Kuna Wnt signaalrada on mõjutatav prostaglandiin E2 poolt, selgitab see ka mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (ingl *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) mõju luukoe vohamise takistamisel (16).

KLIIINILINE PILT

Kliiniline pilt on SpA vormidel erinev. SpA iseloomulikuks sümptomiks on põletikuline alaseljavalu, mille definitsiooni on aastate jooksul korduvalt täiustatud. 2009. aasta kriteeriumite (17) alusel peab põletikulise seljavalu diagnoosimiseks esinema vähemalt neli tunnust järgmistest:

- valu algus enne 40. eluaastat;
- valu hiiliv algus;
- valu vähenemine füüsiliste harjutustega;
- puhkus valu ei leevenda;
- öine valu (valu väheneb ülestõusmisel, liikumisel).

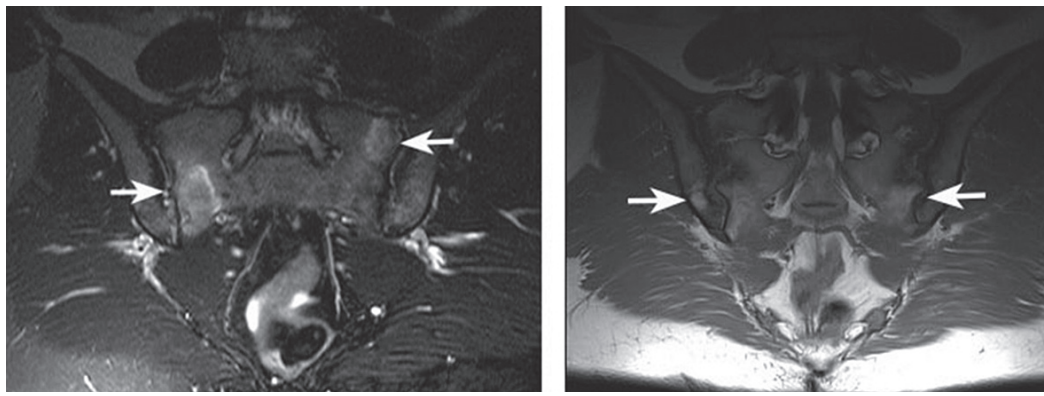
Vahelduv alaseljavalu on aksiaalsele SpA-le spetsiifiline ja seotud sakroiliidiga, perifeerse SpA korral esineb lisaks perifeerset asümmeetrilist artriiti, iseäranis kandvates liigestes (põlved, hüppeliigesed). Entesiit kui SpA rühma haiguste oluline

kliiniline tunnus haarab sagedamini kannakõõluste või plantaarfastsia kinnituskohti (18), aga ka teisi enteesi nagu *crista iliaca*, *trochanter major*, kostokondraalliiduste, *processus spinosus*'te jt piirkondi (19). Daktüliit – viinervarvas või -sõrm – tähendab kogu varba või sõrme turset, mis on põhjustatud painutajakõõluse, kõõlustupe ja ümbritsevate kudede tursest. Skeletivälised sümptomid võivad olla kõigi SpA-rühma haiguste puhul sarnased (aortiit, uveit) või teatud SpA-alarühma haigusele spetsiifilised (nahalööve psoriaatilise artriidi puhul, soolestiku haigus põletikulise soolehaigusega seotud artriidi korral või konjunktiviit ja uretriit reaktiivse artriidi korral).

LABORATOORNE JA PILTDIAGNOSTIKA

Laboratoorsetest markeritest on SpA korral enamasti tõusnud põletikunäitajate tase – erütrotsüütide settekiirus (ESR) ja C-reaktiivne valk (CRV) – ning kujuneda võib kroonilisele haigusele iseloomulik aneemia. Samas ei välista vähene põletikuline aktiivsus SpA võimalust. Reaktiivse artriidi kahtluse korral peaks uurima ka bakteriaalse haigustekitaja suhtes, et välistada infektsioon (sagedamad tekitajad on *C. trachomatis*, *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter*). Geneetilise markeri HLA B27 määramine võib olla oluline nii diagnostilisest kui ka prognostilisest aspektist.

Spondüloartriitide piltagnostikas on aastakümneid kuldstandardiks olnud röntgenipildid. Viimastel aastatel on juurdumas uus kontseptsioon varastest ehk põletikulistest muutustest ja hilistest ehk struktuurilistest muutustest, mille pilt-



Joonis 2. Sakroiliit magnetresonantstomograafilisel uuringul. Vasakul: rasva supressiooniga T2-kujutisel hüperintensiivne signaal ristluus – leid viitab luutursele. Paremalt: T1-kujutisel hüperintensiivne signaal ristluus ja niudeluu – leid viitab rasvdegeneratsioonile.

diagnostikas on vajalik uute tundlike meetodite kasutamine. Aksiaalse SpA puhul on haiguse esimene manifestatsioon tavaliselt kahepoolne sakroiliit (20). Röntgenipiltidel väljendub see niudeluu-poolse subkondraalse luu kaona – liigesepilu muutub n-ö häguseks, kujuneb reaktiivne skleroos. Haiguse hilisemas kulus kaob aastatega liigesepilu ja tekib anküloos (21). New Yorgi kriteeriumite järgi eristatakse sakroiliidi nelja röntgenoloogilist staadiumit, kusjuures I on normileid ja IV staadium anküloos (20). Spondüloartriidi diagnoosi kinnitab kahepoolne II või ühepoolne III staadiumi sakroiliidi esinemine.

Lülisambas on SpA korral kõige varasemad röntgenoloogilised muutused nähtavad lülivaheketta fibroosrõnga kinnituskohal lülkehale. Aastatega kujunevad sündesmofüüdid diski ja lülisamba ligamentide fibroseerumise ja skleroseerumise tagajärjel (nn bambustüve fenomen).

Kuna röntgenoloogilised muutused tekivad aeglaselt, suures osas aastate vältel, on viimasel kümnendil kaasatud tundlikumaid radioloogilisi meetodeid SpA diagnostilisse algoritmi. Magnetresonantstomograafia (MRT) on röntgenograafiast mitu korda tundlikum varajase sakroiliidi tuvastamisel (22), tehes võimalikuks ka n-ö röntgennegatiivse SpA (ingl *non-radiographic SpA*) mõiste kasutuselevõtu. Röntgennegatiivne aksiaalne SpA on haigus, kus röntgeniülesvõttel luulisi muutusi ei ole, kuid MRT-l on leitav aktiivne põletik SI-liigestes või lülisambas. Aktiivne põletik MRT-l väljendub subkondraalse või periartikulaarse luu tursena STIR- (lühikese tau-inversiooniga taaste, ingl *short tau*

inversion recovery) või rasva supressiooniga T2-kujutisel, kuid mitte T1-kujutistel. Kui luuturse koldeid on ainult üks, siis peaks see esinema vähemalt kahel järjestikusel MRT-lõigul. Lisaks toetavad, kuid ei kinnita sakroiliidi diagnoosi kaasuvad põletikulised muutused nagu sünoviit, entesiit ja kapsuliit ning struktuuralsed muutused nagu rasvladestus, erosioonid või anküloos (24).

Praegu on MRT ainuke meetod, millega hinnata nii ägedat aktiivset põletikku kui ka kroonilisi struktuuralseid muutusi luukoes (vt tabel 1 ja joonis 2) (23). Haiguse diagnoosimine ja ravi alustamine enne struktuursete muutuste teket, sh reparatiivsete protsesside käivitumist suurendab oluliselt tõenäosust, et kudede terviklikkus taastub (25).

KLASSIFIKATSIOONI KRITEERIUMID

Diagnostikameetodite paranemine ja bioloogilise ravi efektiivsus haiguse varajases staadiumis on tinginud SpA klassifikatsiooni kriteeriumite ümberhindamise (vt tabel 2).

Tabel 1. Magnetresonantstomograafilise uuringu leid spondüloartriidi korral: põletikulised ehk varajased ja struktuuralsed ehk hilised muutused (21, 46, 47)

1. Varajased ehk põletikulised muutused

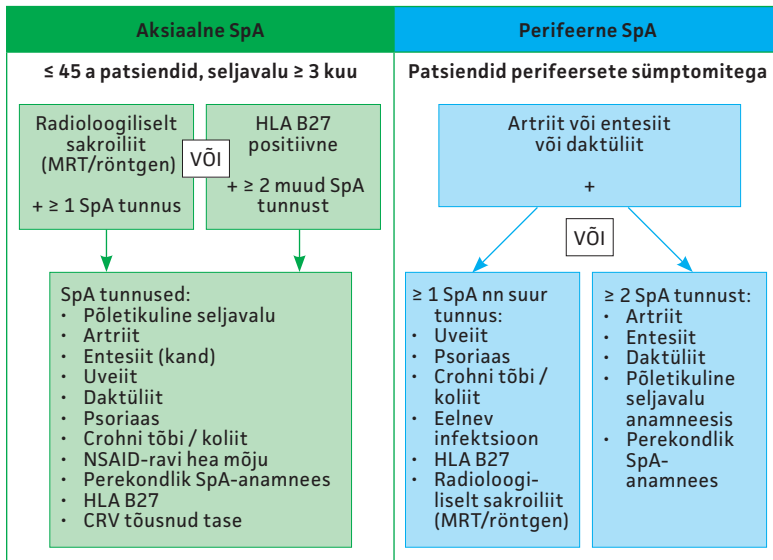
- Luuturse või osteiidikolded: hüperintensiivne signaal subkondraalses või periartikulaarses luus STIR-/T2-FS-kujutisel.

2. Hilised ehk struktuuralsed muutused

- **Luu erosioonid:** T1-kujutistel kortikaalse luu hüpointensiivse signaali kadumine kogu ulatuses ja muutused naabruses asuva luuüdi normaalses hüperintensiivses signaalis.
- **Rasvdegeneratsioon:** fokaalne hüperintensiivne signaal luus T1-kujutistel.
- **Sündesmofüüt:** hüperintensiivne signaal T1-kujutistel, mis ulatub lüli lõpp-plaadilt järgneva lüli poole.
- **Anküloos:** hüperintensiivne signaal T1-kujutistel, mis ulatub üle kogu SI-liiduse või katkematuna ühelt lüli lõpp-plaadilt järgmise lülini.

STIR – lühikese tau-inversiooniga taaste (ingl *short tau inversion recovery*); T2-FS-kujutis – rasva supressiooniga T2-kujutis; SI – sakroiliakaalne

Tabel 2. ASASi (Assessment of SpondyloArthritis international Society) perifeerse ja aksiaalse spondüoartriidi (SpA) klassifikatsiooni kriteeriumid (26)*



* Aksiaalse SpA kriteeriumeid kasutatakse peamiselt aksiaalse haaratusega (seljavalu) patsientide korral. Ainult perifeerse haaratusega patsientide korral kasutatakse perifeerse SpA kriteeriumeid. Vt lisaks tabelist 3 tunnuste selgitusi.

Tabel 3. Aksiaalse ja perifeerse spondüoartriidi (SpA) tunnused (26)

SpA tunnus	Selgitus
Põletikuline seljavalu	<p>Aksiaalne SpA: käesolev seljavalu, esinevad vähemalt 4 järgmist tunnist: 1) valu algus enne 40. eluaastat; 2) valu hiiliv algus; 3) valu vähenemine füüsiliste harjutustega; 4) puhkus valu ei leevenda; 5) õine valu (kusjuures valu leeveneb ülestõusmisel või liikumisel).</p> <p>Perifeerne SpA: varem esinenud põletikuline seljavalu reumatoloogi hinnangu alusel. Käesoleva põletikulise seljavaluga (ja kaasuvate perifeersetega manifestatsioonidega) patsientide puhul peaks kasutama aksiaalse SpA kriteeriumeid.</p>
Artriit	Käesolev või varem esinenud perifeerne artriit või sünoviit (tavaliselt asümmeetriline ja/või peamiselt alajäsemetes), arsti diagnoositud.
Entesiit	<p>Aksiaalne SpA: käesolev või varem esinenud spontaanne valu või hellus kandluu Achilleuse kõõluse või plantaarfastsia kinnituse palpatsioonil.</p> <p>Perifeerne SpA: käesolev või varem esinenud enteesi piirkonna spontaanne valu või hellus palpatsioonil. Arvestatakse iga enteesi haaratust.</p>
Uveit	Käesolev või varem esinenud eesmine uveit, silmaarsti diagnoositud.
Daktüliit	Käesolev või varem esinenud daktüliit, arsti diagnoositud.
Psoriaas	Käesolev või varem esinenud psoriaas, arsti diagnoositud.
Põletikuline soolehaigus	Käesolev või varem esinenud Crohni tõbi või haavandiline koliit, arsti diagnoositud.
NSAID-ravi hea mõju	Seljavalu oluline vähenemine või puudumine 24–48 tundi pärast NSAIDI kasutamise algust (maksimaalses annuses).
Perekondlik SpA-anamnees	Anküloseeriva spondüliidi, psoriaasi, ägeda uveidi, reaktiivse artriidi või põletikulise soolehaiguse esinemine I või II astme sugulasel.
CRV tõusnud tase	CRV tõus põletikulise seljavalu korral, kui muud CRV sisalduse suurenemise põhjused on välistatud.
HLA B27	Standardsete laboratoorsete meetoditega hinnatuna.
Radioloogiline sakroiliit	Kahepoolne II–IV astme või ühepoolne III–IV astme röntgenoloogiline sakroiliit (New Yorgi kriteeriumite järgi); aktiivne või varajane sakroiliit MRT-I (vt tabel 1).

Uute kriteeriumite järgi eristatakse kaht alarühma: peamiselt aksiaalse ja peamiselt perifeerse haaratusega spondüoartriiti (26).

Aksiaalse SpA alarühma liigitatakse üle kolme kuu kestnud seljavaluga patsiendid, kellel on valu alanud enne 45. eluaastat. Haigete käsitlusel kasutatakse kliinilisi ja piltidagnostilisi kriteeriume. Esimese puhul on oluline HLA B27 positiivsus ja veel vähemalt kaks kliinilist SpA tunnust; teise puhul peab esinema piltidagnostiliselt (röntgen või MRT) tõestatud sakroiliit ja vähemalt veel üks kliiniline SpA tunnus.

Perifeerse SpA alarühma kuulumiseks peab esinema diagnoosimisel artriit, daktüliit ja/või entesiit, millele lisaks on vajalik vähemalt ühte nn suurt või kahte nn väikest SpA tunnust (vt tabel 2 ja tabel 3).

ASASi kriteeriumite kasutamisel on oluline märkida, et aksiaalne ja perifeerne SpA ei välista üksteist: haiguse käigus on tavaline fenotüübiline muutumine ühest alavormist teise. Ka vanusepiirang 45 aastat aksiaalse SpA puhul ei ole mõnede haigusvormide korral kehtiv (27). Siiski võiks kriteeriumite rakendamise esmatasandil oluliselt kiirendada patsientide jõudmist spetsialistide juurde ning võimaldada varast diagnostikat ja ravi.

RAVI

Vaatamata murrangulisele arengule, mille on kaasa toonud bioloogiline ravi, on NSAIDid ja füsioteraapia endiselt esmavaliku ravimeetodid ka uute võimaluste valguses. ASAS on ravipõhimõtted lahti kirjutanud kolme suurema SpA haigusgrupi (aksiaalne, perifeerne ja aksiaalne, perifeerne SpA) jaoks (vt tabel 4).

Aksiaalne SpA

Aksiaalse SpA korral on esmavaliku ravi NSAID, mida antakse maksimaalses annuses vähemalt nelja nädala jooksul, vahetades vajaduse korral preparaati. Võrdselt efektiivsed on nii selektiivsed COX-2 inhibiitorid kui ka mitteselektiivsed NSAIDid (28). NSAID-ravi on näidustatud nii aktiivse, sümptomaatilise kui ka asümptomaatilise haiguse faasis, seda just uue luukoe vohamise pidurdamiseks eelkõige lülisambas. On näidatud, et NSAID-ravi tulemuslikkus on parem kõrgema seerumi CRV taseme ja areneva sündesmo-fütoosiga patsientidel (29).

NSAID-resistentse haiguse korral on näidustatud bioloogiline ravi TNFi blokaatoritega, kusjuures ravile reageerivad

Tabel 4. Ravisoovitused aksiaalse ja perifeerse spondüoartriidi korral (42)*

Ravi SpA alatüübi kaupa	Aksiaalne SpA	Perifeerne SpA lülisamba haaratusega	Perifeerne SpA ilma lülisamba haaratusega
ASASi soovitusel (45)			
Esmavaliku ravi	≥ 2 NSAIDI ≥ 4 nädala jooksul, füsioteraapia	≥ 2 NSAIDI ≥ 4 nädala jooksul, füsioteraapia	≥ 2 NSAIDI ≥ 4 nädala jooksul, füsioteraapia
NSAID-resistentne, aktiivne haigus ≥ 4 nädalat (BASDAI ≥ 4)	TNFi-vastane preparaat (adalimumab, etanersept, infliksimab, golimumab)	Vajaduse korral lokaalne GKS-süst; sulfasalasiin või muu HMR; TNFi-vastane preparaat (adalimumab, etanersept, infliksimab, golimumab)	Vajaduse korral lokaalne GKS-süst; sulfasalasiin või muu HMR (eksperdiarvamus, kliinilised uuringud puuduvad)
TNFi-vastase preparaadi efekti puudumine või kadumine	Teine TNFi-vastane preparaat	Teine TNFi-vastane preparaat	–
Uurimisjärgus ravimid			
Kliinilistes uuringutes ja/või positiivsete uuringutulemustega ravimid	Ustekinumab (IL-23-vastased / IL-12 antikehad), sekukinumab (IL-17-vastased antikehad)	–	Antibiootikumide kombinatsioonid (doksütsükliin + rifampiin, asitromütsiin + rifampiin), TNFi-vastased preparaadid
Ebaefektiivsed ravimid	Klassikalised HMRid, abatasept (T-raku koaktivatsiooni inhibiitor), rituksimab (B-rakkudevastane antikeha), anakinra (IL-1R antagonist), totsilizumab, sarilumab (IL-6R-vastased antikehad)		

SpA – spondüoartriit; ASAS – *Assessment of SpondyloArthritis international Society*; NSAID – mittesteroidne põletikuvastane aine; TNF – tuumorinekroosifaktor; HMR – haigust modifitseeriv ravim; GKS – glükokortikosteroid; BASDAI – Bathi anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse indeks hinnatuna skaalal 0–10, kusjuures ≥ 4 on haiguse suur aktiivsus

* Reaktiivse artriidi, põletikulise soolehaigusega kaasneva artropaatia ja psoriaatilise artriidi raviskeeme ei ole artiklis käsitletud.

haiguse sama kestuse korral võrdsesti hästi nii väljakujunenud ASiga patsiendid kui ka röntgennegatiivse aksiaalse SpA-ga patsiendid (30–32). Praegu on ravinäidustus neljal TNFi-vastasel preparaadil: infliksimab, etanersept, adalimumab, golimumab. Kõiki neid preparaate käsitletakse võrdväärseks (33). Esimese TNFi-vastase preparaadi raviefekti puudumise korral peaks proovima järgmist TNFi-vastast preparaati. Hea ravi-vastuse eelduseks on ka siin CRV kõrgenenud tase, samuti sümptomite vähene kestus ja noorem iga (34). TNFi-vastase ravi hea mõju korral võib kaaluda NSAID-ravi katkestamist ja selle ravi kasutamist vajaduse järgi (33).

Klassikalised haigust modifitseerivad ravimid (HMRid; sulfasalasiin, metotreksaat, leflunomiid) ei ole efektiivsed aksiaalse SpA ravis. Samuti ei ole näidatud efektiivsust sellistel bioloogilise ravi preparaatidel nagu anakinra (IL-1R antagonist) (35), totsilizumab ja sarilumab (IL-6R-vastased antikehad) (36, 37), abatasept (T-raku koaktivatsiooni inhibiitor) (38) ning rituksimab (B-rakkudevastane antikeha) (33, 39).

Kasutusloa on saanud uued bioloogilise ravi preparaadid, mis mõjutavad tsütokiini IL-23 ja IL-12 (ustekinumab) (40), ning IL-17-vastased antikehad (sekukinumab) (41).

Uuringutulemused viitavad üheselt sellele, et aksiaalne SpA on oma olemuselt

erinev reumatoidartriidist. RA ravis efektiivsust näidanud erinevaid preparaate uuritakse ka aksiaalse SpA patsientidel (42).

Perifeerne SpA

Kuna perifeerse haaratusega SpA on oluliselt heterogeensem haiguste rühm kui aksiaalne SpA, on ka ravisoovitused senini erinevate perifeerse SpA alavormide (psoriaatiline artriit, põletikulise soolehaiguse artriit jt) puhul erinevad ning nende detailsem kirjeldamine ei mahu siinse artikli raamidesse. Alljärgnevalt on kirjeldatud selliste haiguste üldisi ravisoovitusi, mille puhul on täidetud perifeerse SpA kriteeriumid.

Sarnaselt aksiaalse vormiga on perifeerse SpA puhul esmavaliku ravimiks NSAID ning regulaarne füsioteraapia. Üsikute perifeersete liigeste haaratuse korral võib manustada glükokortikosteroide (GKS) lokaalselt, vajaduse korral ka süsteemselt. GKS-süstid ei ole soovitatud Achilleuse kõõluse, patellaar- ja nelipealihaste kõõluste piirkonnas (33). Kuigi juhuslikustatud uuringuid on perifeerse SpA korral tehtud vähe (v.a psoriaatilise artriidi korral), on varasemate uuringute andmete analüüsid näidanud, et NSAID-resistentse haiguse korral on näidustatud haigust modifitseerivad ravimid, eeskätt sulfasalasiin (43). Haigust modifitseeriva ravi (HMR)

ENESEKONTROLLIKÜSIMUSED

1. Mis iseloomustab põletikulist seljavalu?
 - a. Sagedane algus enne 40. eluaastat.
 - b. Sagedamini on valu alaseljas.
 - c. Sagedamini esineb öine valu.
 - d. Valu leeveneb harjutustega.
 - e. Kõik eelnevad.
2. Milline on spondüloartriidi käsitluses esmavaliku ravimeetod?
 - a. Füsioteraapia.
 - b. NSAID-ravi.
 - c. Bioloogiline ravi TNF-blokaatoriga.
 - d. Paratsetamool.
3. Mis on spondüloartriitide sagedasim liigeseväline manifestatsioon?
 - a. Aortiit.
 - b. Hepatiit.
 - c. Entesiit.
 - d. Uretriit.
4. Keda järgnevatest patsientidest tuleb suunata spondüloartriidi kahtluse korral reumatoloogi vastuvõtule?
 - a. 61 aasta vanune naine, järsku tekkinud alaseljalud, mis kohati kiirguvad ka paremasse jalga, lamades valusid vähem. Mitu aastat esinenud ka vasaku põlve valu, rohkem koormusel.
 - b. 32aastane mees, vahelduva intensiivsusega seljavalusid esinenud 6 kuud, hommikune uni valude tõttu katkendlik. Nädal aega tagasi läks üleni tursesse ja punaseks parem III varvas, esinenud ka vasaku põlveligese valulikkust. Röntgenipildil sakroiliiti ei esine.
 - c. 37aastane naine, alaseljalud kestnud 1 nädal, valud nii rahulolekus kui ka koormusel. Analüüsides CRV 60 mg/l, 3 päeva tagasi tekkisid febrilised palavikud.
 - d. 48aastane mees, aasta jooksul esinenud valud vasakus hüppeliigeses, paremas põlves ja paremas puusas. Silmaarstide jälgimisel korduvate iridotsüklitide tõttu. Seljavalusid ei esine. HLA B27 positiivne.
5. Millisel juhul on bioloogiline ravi TNF-blokaatoritega tõenäoliselt kõige tulemuslikum?
 - a. Spondüliidiga patsiendil, kellel on röntgenoloogilisel jälgitav nn bambustüve fenomen.
 - b. Spondüliidiga patsiendil, kellel CRV tase on kõrgenenud (sealjuures on välistatud muud CRV taseme tõusu põhjused).
 - c. Spondüliidiga patsiendil, kelle haigus on NSAID-raviga hästi kontrolli all.

Vastused: 1. e; 2. a ja b; 3. c; 4. b ja d; 5. b

ebaefektiivsuse korral on näidustatud samad bioloogilise ravi preparaadid nagu aksiaalse SpA puhul.

Perifeerse SpA korral, kus lülisamba haaratus ei ole väljendunud, alustatakse ravi NSAIDI ja füsioteraapiaga. Teise valikuna on omal kohal vajaduse korral lokaalsed GKS-süstid, samuti HMR (puuduvad juhulikustatud uuringud, soovitusel põhinevad eksperdiarvamustel) (42).

Heade kliiniliste tulemustega on katsetatud pikaajalist kombineeritud antibakteriaalset ravi (doksütsükliin ja asitromütsiin ning rifampiin) perifeerse SpA-na väljenduva reaktiivse artriidi puhul (44).

Füsioteraapia on endiselt aktuaalne spondüloartriidiga patsiendi käsitluses. Füsioteraapia on mittemedikamentoosse ravi nurgakivi, seda iseäranis aksiaalse SpA puhul. Eesmärgiks on sümptomite (valu, kangus, väsimus) leevendamine, lülisamba liikuvuse säilitamine ning komplikatsioonide (fleksioonikontraktuurid, sh dorsaalküfoos) ärahoidmine ja/või pidurdamine. Diagnoosi kinnitamisel tuleks patsient suunata füsioterapeudi juurde, kes õpetab igapäevaselt tehtavaid harjutusi (tähtsaimad neist on lülisamba

venitused ja pöörded). Oluline on veenda patsienti igapäevase võimlemise tähtsuses – see peaks muutuma päeva loomulikuks osaks. Võimaluse korral tuleks soovitada iganädalasi füsioterapeudi juhendatavaid rühmatreeninguid, samuti julgustada patsiente tegelema ujumise või rattasõiduga (33, 45).

KOKKUVÕTE

Spondüloartriidid on haiguste rühm, mille puhul algab haigus aktiivses tööeas inimestel, s.o enne 50. eluaastat. Kuigi haigestumuse kasvu ei prognoosita, on haigete arv märkimisväärne ja tõhus ravi nii patsiendi kui ka ühiskonna perspektiivis oluline. Viimaste aastate läbimurre ravimitööstuses, eeskätt bioloogilise ravi kasutuselevõtt on toonud kaasa uuringud ja uue kontseptsiooni ka spondüloartriitide käsitluses. Kinnitumas on kontseptsioon röntgennegatiivsest spondüloartriidist, mille puhul saab ravi varajase alustamisega ära hoida pöördumatute muutuste teket skeletis. Bioloogiline ravi on praegu NSAID-resistentse aksiaalse SpA puhul ainukene tõhus ravimeetod. Spondüloartriitide diagnostika ja ravi võimalused on paranenud, tagades haigete parema elukvaliteedi ja vähendades tulevikus tervishoiukulusid.

SUMMARY

Contemporary overview of spondyloarthritis

Katrin Ulst¹, Riina Kallikorm²

During the recent decade a need for faster diagnosis and treatment of spondyloarthritis has led to significant changes in the diagnostic and management approaches in the case of this disease group. New classification criteria have been proposed that subdivide the disease into two bigger groups: axial and peripheral spondyloarthritis. In addition to radiography, which has until now been the gold standard for the diagnosis, magnet resonance imaging has proved to be a sensitive method detecting sacroiliitis in axial disease where no radiographic structural damage can yet be found. A new term – non-radiographic axial spondyloarthritis – has been coined for such disease entity. The first choice of treatment is still non-steroid anti-inflammatory drugs;

¹ University of Tartu, Tartu, Estonia,
² Internal Medicine Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to:
Katrin Ulst
katrin.ulst@kliinikum.ee

Keywords:
spondyloarthritis,
ankylosing spondylitis,
classification criteria, SpA
treatment

however, in the case of NSAID-refractory spondyloarthritis, biologic treatment plays an increasingly greater role.

KIRJANDUS/REFERENCES

1. Moll JM, Haslock I, Macrae IF, Wright V. Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behcet's syndrome. *Medicine* 1974;53:343-64.
2. Sieper J, Rudwaleit 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:i1-44.
3. Stolwijk C, Boonen A, van Tubergen A, Reveille JD. Epidemiology of Spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2012;38:441-76.
4. Savolainen E, Kaipiainen-Seppänen O, Kröger L, Luosujärvi R. Total incidence and distribution of inflammatory joint diseases in a defined population: results from the Kuopio 2000 arthritis survey. *J Rheumatol* 2003;30:2460-8.
5. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis* 2004;63:535-43.
6. Reveille JD, Sims A-M, Danoy P, et al. Genome-wide association study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci. *Nat Genet* 2010;42:123-7.
7. Bijlsma RW, Hachulla E. EULAR textbook on rheumatic diseases. 2nd ed. BMJ Publishing Group; 2015.
8. Tam L-S, Gu J, Yu D. Pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:399-405.
9. Clark IA. How TNF was recognized as a key mechanism of disease. *Cytokine Growth Factor Rev Elsevier* 2007;18:335-43.
10. Smith JA, Colbert RA. Review: The interleukin-23/interleukin-17 axis in spondyloarthritis pathogenesis: Th17 and beyond. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:231-41.
11. Haroon N, Inman RD, Leach TJ, et al. The impact of tumor necrosis factor inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2013;65:2645-54.
12. Baraliakos X, Haibel H, Listing J, Sieper J, Braun J. Continuous long-term anti-TNF therapy does not lead to an increase in the rate of new bone formation over 8 years in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:10-5.
13. Neidhart M, Baraliakos X, Seemayer C, et al. Expression of cathepsin K and matrix metalloproteinase 1 indicate persistent osteodestructive activity in long-standing ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1334-9.
14. Schett G, Zwerina J, David J-P. The role of Wnt proteins in arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;4:473-80.
15. Lories RJU, Luyten FP. Bone morphogenetic protein signaling in joint homeostasis and disease. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005;16:287-98.
16. Maksymowych WP. Disease modification in ankylosing spondylitis. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:75-81.
17. Sieper J, van der Heijde D, Lambert RGW, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis* 2009;68:784-8.
18. 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;34:1218-27.
19. Heuft-Dorenbosch L. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:127-32.
20. 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;27:361-8.
21. Østergaard M, Lambert RGW. Imaging in ankylosing spondylitis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2012;4:301-11.
22. Yu W, Feng F, Dion E, Yang H, Jiang M, Genant HK. Comparison of radiography, computed tomography and magnetic resonance imaging in the detection of sacroiliitis accompanying ankylosing spondylitis. *Skeletal Radiol* 1998;27:311-20.
23. Braun J, van der Heijde D. Imaging and scoring in ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16:573-604.
24. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann K-GA, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1520-7.
25. Maksymowych WP, Morency N, Conner-Spady B, Lambert RGW. Suppression of inflammation and effects on new bone formation in ankylosing spondylitis: evidence for a window of opportunity in disease modification. *Ann Rheum Dis* 2013;72:23-8.
26. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011;70:25-31.
27. Collantes-Estevez E. New Paradigms in the Diagnosis and Classification of the Spondylarthritis. *Reumatol Clínica* 2013;9:199-200.
28. Sieper J, Klopsch T, Richter M, et al. Comparison of two different dosages of celecoxib with diclofenac for the treatment of active ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomised, double-blind, controlled study. *Ann Rheum Dis* 2008;67:323-9.
29. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel 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;71:1616-22.
30. Song I-H, Hermann K, Haibel H, 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;70:590-6.
31. Barkham N, Keen HI, Coates LC, et al. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-Positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis. *Arthritis Rheum* 2009;60:946-54.
32. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:2136-46.
33. Ward MM, Deodhar A, Akl EA, et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2015, doi: 10.1002/art.39298.
34. Rudwaleit M, Claudepierre P, Wordsworth P, et al. Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2009;36:801-8.
35. Haibel H. Open label trial of anakinra in active ankylosing spondylitis over 24 weeks. *Ann Rheum Dis* 2005;64:296-8.
36. Sieper J, Porter-Brown B, Thompson L, Harari O, Dougados M. Assessment of short-term symptomatic efficacy of tocilizumab in ankylosing spondylitis: results of randomised, placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2014;73:95-100.
37. Sieper J, Braun J, Kay J, et al. Sarilumab for the treatment of ankylosing spondylitis: results of a Phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled study (ALIGN). *Ann Rheum Dis* 2015;74:1051-7.
38. Song I-H, Heldmann F, Rudwaleit M, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with abatacept: an open-label, 24-week pilot study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1108-10.
39. Song I-H, Heldmann F, Rudwaleit M, et al. Different response to rituximab in tumor necrosis factor blocker-naïve patients with active ankylosing spondylitis and in patients in whom tumor necrosis factor blockers have failed: a twenty-four-week clinical trial. *Arthritis Rheum* 2010;62:1290-7.
40. Poddubnyy D, Hermann K-GA, Callhoff J, Listing J, Sieper J. Ustekinumab for the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: results of a 28-week, prospective, open-label, proof-of-concept study (TOPAS). *Ann Rheum Dis* 2014;73:817-23.
41. Baeten D, Baraliakos X, Braun J, Sieper J, Emery P, van der Heijde D, et al. Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013;382:1705-13.
42. Sieper J. Developments in therapies for spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8:280-7.
43. Dougados M, van der Linden S, Leirisalo-Repo M, et al. Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1995;38:618-27.
44. Carter JD, Espinoza LR, Inman RD, et al. Combination antibiotics as a treatment for chronic Chlamydia-induced reactive arthritis: a double-blind, placebo-controlled, prospective trial. *Arthritis Rheum* 2010;62:1298-307.
45. Braun J, Van Den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 Update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Revmatol* 2012;20:5-16.
46. Weber U, Lambert RGW, Pedersen SJ, Hodler J, Østergaard M, Maksymowych WP. Assessment of structural lesions in sacroiliac joints enhances diagnostic utility of magnetic resonance imaging in early spondylarthritis. *Arthritis Care Res* 2010;62:1763-71.
47. Østergaard M, Maksymowych WP, Pedersen SJ, Chioic-hanwisawakit P, Lambert RGW. structural and lesions detected by magnetic resonance imaging in the spine of patients with spondyloarthritis - definitions, assessment system, reference image set. *J Rheumatol Suppl* 2009;84:18-34.