Univerzita Komenského v Bratislave, Lekárska fakulta
Špitálska 24, 813 72 Bratislava, dekan.sekretariat@fmed.uniba.sk, t.č. +421 2 90119 466

AbbVie s.r.o.
City Business Center II
Karadžičova 10
821 08 Bratislava

Vec: Žiadosť o nezávislý edukačný grant k projektu „Kostné zmeny u pacientov s axiálnou spondylartritídou"

Vážené vedenie spoločnosti Abbvie,

obraciam sa na Vás so žiadosťou o finančnú podporu projektu so zameraním na skúmanie kostných zmien u pacientov s axiálnou spondylartritídou (axSpA) s cieľom skorého odhalenia abnormalít kosti u pacientov s axSpA a prevencie neskorých následkov, t.j. fraktúr na podklade kvalitatívnych a kvantitatívnych zmien kostného tkaniva. Prevencia OP fraktúr je základom zachovania kvality života pacienta v každom veku. Identifikácia týchto pacientov by viedla ku skorému odhaleniu rizikových jedincov a umožnila by aj skorú terapeutickú intervenciu na prevenciu fraktúr so zlepšením kvality života. Následná edukácia pacientov ako aj špecialistov zainteresovaných v komplexnom manažmente pacientov s axSpA (reumatológ, ortopéd, rádiológ, atď.) by mohla prispieť k lepšej zdravotnej starostlivosti.

Úvod do problematiky

Axiálna spondylartritída (axSpA) je chronické zápalové ochorenie charakterizované postihnutím prevažne chrbtice a sakroiliakálnych kĺbov. Pozostáva z ankylozujúcej spondylitídy (AS), psoriatickej artritídy, reaktívnej artritídy, artritídy spojenej so zápalovým ochorením čriev a nediferencovanej axSpA [1]. Rozlišujeme dve základné skupiny axSpA: nerádiografická forma (nr-axSpA) s MRI dôkazom postihnutia axiálneho skeletu a rádiografická forma, t.j. ankylozujúca spondylitída (AS) s röntgenologickým dôkazom zmien. Najdôležitejšími klinickými a laboratórnymi znakmi ochoreniaa sú zápalová bolesť chrbta, entezitída, daktylitída, mimokĺbové prejavy (nar. akútna predná uveitída, psoriáza a zápalové ochorenie čriev) a asociácia s HLA-B27[1].

Nízka kostná hmota [osteopénia alebo osteoporóza (OP)] a osteoporotické vertebrálne zlomeniny sú dobre známymi komplikáciami axSpA, vyskytujú sa najmä pri AS [2]. Patogenéza a

nástup OP v axSpA nie sú úplne jasné. Prevalencia nízkej kostnej minerálnej denzity (BMD) bola hlásená až 47 % v oblasti proximálneho femuru a lumbálnej chrbtice [3]. Pacienti s axSpA môžu mať zvýšené riziko straty kostnej hmoty v dôsledku vysokej aktivity ochorenia, prozápalových cytokínov, mechanických faktorov (t. j. stuhnutosť chrbtice, deformácie stavcov) a zníženej fyzickej aktivity alebo porúch mineralizácie v dôsledku subklinického postihnutia čreva [4].

V bežnej populácii na hodnotenie rizika osteoporotickej fraktúry sa využíva celotelová denzitometria (DXA), ktorá však v prípade SpA má určité obmedzenia. Minerálna hustota kosti (bone mineral denzity – BMD) v axSpA môže byť nadhodnotená v dôsledku prítomnosti syndesmofytov alebo iných štrukturálnych lézií stavcov. Okrem toho aktívna alebo prekonaná koxitída môže zhoršiť vnútornú rotáciu dolnej končatiny, ktorá je nevyhnutná na presné posúdenie BMD v oblasti proximálneho femuru [5]. Vo všeobecnosti však BMD len čiastočne zohľadňuje informácie o mikroarchitektúre kostí.

Metóda stanovenia event. zmien mikroarchitektúry kosti pomocou aplikačného softvéru TBS Insight® využíva štandardný DXA AP sken lumbálnej chrbtice získaný na kostnom denzitometry. Ide o index, ktorý vyhodnocuje pixely v DXA obraze lumbálnej chrbtice na úrovni variácií šedej, čím poskytuje nepriamy index trabekulárnej mikroarchitektúry [6]. Získava sa opätovnou analýzou DXA skenov a môže sa priamo porovnať s BMD, pretože obe hodnotia rovnakú oblasť kosti.

Na zistenie výskytu vertebrálnych zlomenín v oblasti hrudnej a driekovej chrbtice slúži bočný DXA sken (vertebral fracture assessment – VFA), ktorý umožňuje morfometrickú analýzu deformít stavcov, a nie len diagnostiku fraktúr, ale aj klasifikáciu podľa závažnosti

U pacientov s axSpA sa častejšie vyskytuje aj zápalové postihnutie bedrových kĺbov, ktoré sa odhaduje na 19-47% [7,8]. Často ide o subklinické zmeny, ako to dokazuje aj štúdia Han Q et al, kde výskyt abnormalít pri RTG a MRI vyšetrení bolo 40% [9]. Tieto patologické zmeny môžu znamenať aj kvalitatívne zmeny kostného tkaniva a zníženú pevnosť kosti s následnou zníženou odolnosťou voči vonkajším vplyvom, ktorých dôsledkom je fraktúra. Na hodnotenie pevnosti femuru je vhodným nástrojom denzitometrické vyšetrenie s programom hodnotiacim biomechanické parametre kosti (hip strength analysis – HSA) , ktoré môže predikovať riziko zlomeniny v oblasti bedra [10].

Na hodnotenie rizika OP zlomeniny sa využíva aj FRAX (Fracture Risk Assessment Tool). FRAX® je počítačový algoritmus, ktorý počíta 10-ročnú pravdepodobnosť akejkoľvek veľkej zlomeniny (bedra, chrbtice, ramennej kosti alebo zápästia) a 10-ročnej pravdepodobnosti zlomeniny proximálneho femuru na základe rôznych premenných (napr. veku, BMI a rizikových faktorov, ktoré zahŕňajú osteoporotickú zlomeninu v minulosti, anamnézu fraktúry proximálneho femuru v rodine, fajčenie). FRAX je špecifický pre jednotlivé krajiny, t.j. aj pre Slovensko [11].

Cieľ projektu

Cieľom projektu je skoré odhalenie abnormalít kosti u pacientov s axSpA za účelom prevencie neskorých následkov, t.j. fraktúr na podklade kvalitatívnych a kvantitatívnych zmien kostného tkaniva. V súčasnosti táto problematika celosvetovo nie je súčasťou starostlivosti o tejto skupine pacientov napriek dokázanému zvýšenému riziku fraktúr. Nakoľko neexistujú jednoznačné odporúčania na diagnostiku kostných a mechanických abnormalít pri axSpA, zatiaľ nie je jasné, ktorá metodika, event. kombinácia ktorých vyšetrovacích metód by bola najefektívnejšia. V našej práci plánujeme hodnotenie kostnej hustoty (BMD), kvality trabekulárnej kosti v oblasti chrbtice pomocou TBS, pevnosti femuru v oblasti bedra pomocou biomechanických parametrov (HSA) získaných pri DXA vyšetrení a vyhodnotiť výskyt vertebrálnych fraktúr pomocou VFA u pacientov s axSpA. Chceli by sme zistiť rizikový profil pacientov aj podľa FRAX, preskúmať asociácie medzi BMD,TBS,VFA, HSA, FRAX a vertebrálnymi fraktúrami v jednotlivých skupinách (nr-axSpA a AS). Súčasťou práce bude aj korelácia parametrov kvalitatívnych a kvantitatívnych zmien kostného tkaniva so zápalovým profilom pacienta. Práca s podobnou problematikou spracujúca komplexne výskyt kostných zmien v oblasti trabekulárnej aj kortikálnej kosti u pacientov s axSpA zatiaľ absentuje v celosvetovej literatúre.

Metodika a súbor

V projekte plánujeme vyšetriť 80 pacientov s axSpA (nr-axSpA aj AS). Denzitometrické vyšetrenie hodnotiace BMD ako aj laboratórne vyšetrenia (zápalové parametre) sú súčasťou bežného manažmentu pacienta s axSpA a budú realizované na I. internej klinike UNB. Ostatné parametre sa získajú z bežného denzitometrického vyšetrenia so spracovaním a vyhodnotením parametrov nad rámec bežného spracovania DXA správy.

Výstupy pre klinickú prax

Osteoporotické zlomeniny sú častou komplikáciou u pacientov s axiálnou spondylartritídou. Ide o ochorenie postihujúce aj mladú populáciu, preto prevencia OP fraktúr je základom zachovania kvality života pacienta v každom veku. Nakoľko bežné denzitometrické vyšetrenie neposkytuje dostatočný odhad rizika OP zlomeniny u pacientov s axSpA, hľadáme ďalšie možnosti vyšetrovacích metód, ktoré by boli senzitívnejšie na predikciu rizika zlomeniny v klinickej praxi. Identifikácia týchto pacientov by viedla ku skorému odhaleniu rizikových jedincov a umožnila by aj skorú terapeutickú intervenciu na prevenciu fraktúr so zlepšením kvality života. Výsledky projektu by mohli byť podkladom na vypracovanie štandardných postupov na vyhľadávanie pacientov s axSpA so zvýšeným rizikom osteoporotickej fraktúry. Následná edukácia pacientov ako aj špecialistov zainteresovaných v komplexnom manažmente pacientov s axSpA (reumatológ, ortopéd, rádiológ, atď.) by mohla prispieť k lepšej zdravotnej starostlivosti.

Použitá literatúra:

1. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, Braun J, Chou CT, Collantes-Estevez E, Dougados M, 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**:777–783.

2. Mitra D, Elvins DM, Speden DJ, Collins AJ. The prevalence of vertebral fractures in mild ankylosing spondylitis and their relationship to bone mineral density. Rheumatology (Oxford) 2000;**39**:85–89. [PubMed] [Google Scholar]

3. 4. van der Weijden MA, van Denderen JC, Lems WF, Heymans MW, Dijkmans BA, van der Horst-Bruinsma IE. Low bone mineral density is related to male gender and decreased functional capacity in early spondylarthropathies. Clin Rheumatol. 2011;**30**:497–503.

4. Lange U, Teichmann J, Stracke H. Correlation between plasma TNF-alpha, IGF-1, biochemical markers of bone metabolism, markers of inflammation/disease activity, and clinical manifestations in ankylosing spondylitis. Eur J Med Res. 2000;**5**:507–511.

5. Briot K, Roux C. Inflammation, bone loss and fracture risk in spondyloarthritis. RMD Open. 2015 Jul 14;1(1):e000052. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000052. PMID: 26509065; PMCID: PMC4613172.

6. Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N, McCloskey EV, Kanis JA, Bilezikian JP. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. J Bone Miner Res. 2014 Mar;29(3):518-30. doi: 10.1002/jbmr.2176. Erratum in: J Bone Miner Res. 2017 Nov;32(11):2319. PMID: 24443324.

7. Burki V, Gossec L, Payet J, Durnez A, Elhai M, Fabreguet I, Koumakis E, Meyer M, Paternotte S, Roure F, Dougados M. Prevalence and characteristics of hip involvement in spondyloarthritis: a single-centre observational study of 275

8. Chen HA, Chen CH, Liao HT, Lin YJ, Chen PC, Chen WS, Chou CT. Factors associated with radiographic spinal involvement and hip involvement in ankylosing spondylitis. Semin Arthritis Rheum. 2011 Jun;40(6):552-8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.07.008. Epub 2010 Sep 27. PMID: 20870274.

9. Han Q, Zheng Z, Zhang K, Ding J, Baraliakos X, Zhu P. A Comprehensive Assessment of Hip Damage in Ankylosing Spondylitis, Especially Early Features. Front Immunol. 2021 Mar 24;12:668969. doi: 10.3389/fimmu.2021.668969. PMID: 33841450; PMCID: PMC8024573.

10. Ulivieri FM, Rinaudo L. Beyond Bone Mineral Density: A New Dual X-Ray Absorptiometry Index of Bone Strength to Predict Fragility Fractures, the Bone Strain Index. Front Med (Lausanne). 2021 Jan 15;7:590139. doi: 10.3389/fmed.2020.590139. PMID: 33521014; PMCID: PMC7843921.

11. https://frax.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=44

Finančnú podporu by sme chceli využiť na preplatenie nákladov rozšíreného denzitometrického vyšetrenia: VFA, TBS a HSA, ktoré nie sú hradené v rámci bežnej zdravotnej starostlivosti.

Predpokladané náklady 600 Eur na obdobie 03/2023-03/2024

S úctou

prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP, FEFIM

(dekan Lekárskej fakulty)

V Bratislave