

PAWEŁ MOĆKO¹, PAWEŁ KAWALEC¹, KATARZYNA ANTONIEWICZ², ANDRZEJ PILC³

Leki biologiczne w terapii zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) – przegląd systematyczny

Biological drugs in the treatment of ankylosing spondylitis (AS) – systematic review

¹Institut Zdrowia Publicznego, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum, Kraków²Zakład Ubezpieczeń Społecznych, Oddział w Krakowie³Zakład Neurobiologii, Instytut Farmakologii, Polska Akademia Nauk, Kraków

KEYWORDS

ankylosing spondylitis, AS, adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab, certolizumab pegol

SUMMARY

Introduction. Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory rheumatic disease that mainly affects the axial joints, including the sacroiliac joints connecting the base of the spine to the pelvis, small joints of the spine, fibrous rings and ligaments of the spine. It is predominantly a disease of progressive and leads gradually to the above-mentioned joint stiffness.

Aim. Presentation of current and alternative therapies of AS using biological drugs.

Material and methods. We identified eligible studies by searching MEDLINE, Embase and CENTRAL from inception to June 17, 2014. We included a phase III, randomized controlled trials (RCT) that compared efficacy and safety of adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab, abatacept, certolizumab pegol, rituximab or tocilizumab compared with placebo or another active comparator in patients with AS.

Results. 10 RCT were included in our systematic review. All identified studies with placebo controls. The review of the literature did not identify any studies that met the inclusion criteria for the use of abatacept, rituximab or tocilizumab. Clinical outcomes of interest included a reduction of pain intensity, stiffness and fatigue of the spine and the improvement of the measured aspects of quality of life associated with pain and fatigue (BASDAI, BASFI and BASMI) and ASAS responses (ASAS₂₀, ASAS₄₀, ASAS_{5/6}). The analysis of the safety profile showed that the most commonly reported adverse events (AEs) were: the incidence of injection site reactions, upper respiratory tract infection. Analysis also demonstrated a higher risk of AEs associated with adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol and golimumab.

Conclusions. Adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab or certolizumab pegol are an effective therapeutic method for patients with AS.

WSTĘP

Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), inaczej choroba Bechterewa, jest przewlekłą zapalną chorobą reumatyczną, która dotyka głównie stawów osiowych, w tym stawów krzyżowo-biodrowych łączących podstawę kręgosłupa z miednicą, drobne stawy kręgosłupa, pierścienie włókniste i więzadła kręgosłupa. Jest to choroba przeważnie postępująca i prowadzi stopniowo do zeszywnienia ww. stawów (1). Charakterystycznymi objawami ZZSK są: ból, obrzęk oraz sztywność w miejscach, w których choroba się rozwija (2).

ZZSK jest drugą pod względem rozpowszechnienia chorobą zapalną stawów. Częstość jej występowania w Polsce nie jest jednoznacznie określona. Szacuje się, że choroba ta dotyczy około 38 tys. osób (2). Częstość występowania ZZSK w Europie szacuje się na około 0,3-0,5%, wśród rasy kaukaskiej 0,05-0,23%, natomiast na świecie ocenia się ją na około 0,2-1,4% (2-4). ZZSK najczęściej rozpoznaje się w trzeciej dekadzie życia (poniżej 30. roku życia), czyli pod koniec okresu dojrzewania, bądź u młodych dorosłych. Sporadycznie pierwsze objawy choroby pojawiają się u osób

powyżej 40. roku życia (4). Częściej na chorobę zapadają mężczyźni (65-80%), przy czym choroba ma u nich ostrzejszy przebieg (2). ZZSK stanowi poważny problemem dla zdrowia publicznego. Dotyka przede wszystkim osób młodych, które znajdują się w okresie największej aktywności zawodowej, w związku z czym zmniejszona produktywność powoduje ogromne straty dla społeczeństwa. Absencja chorobowa z powodu ZZSK w 2013 roku wynosiła blisko 108 tys. dni, a w 2012 roku – 105 tys. dni. W 2011 roku z powodu ZZSK rehabilitacji zostało poddane 170 osób, w tym 160 mężczyzn i 10 kobiet (5).

Do tej pory nie została poznana etiologia ZZSK. W patogenezie choroby ważną rolę odgrywają limfocyty T. Badania immunohistochemiczne zmienionych zapalnie stawów wykazały obecność nacieków złożonych z limfocytów T CD4+ i CD8+ oraz makrofagów (4). Zostały również udowodnione znacznie zwiększone nacieki komórek jednojądrzastych wykazujących obecność mRNA dla TNF- α w tkance chrzęstnej stawów krzyżowo-biodrowych oraz przyczepów ścięgniastych u chorych na ZZSK. W związku z tym w leczeniu choroby stosuje się leki biologiczne, tzw. blokery TNF- α , które zobojętniają cytokiny prozapalne i prowadzą do zahamowania rozwoju choroby (1).

Ze względu na stopniowe narastanie symptomów początek choroby jest najczęściej trudny do uchwycenia. Objawy podmiotowe obejmują: ze strony narządu wzroku – zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka; układu ruchu – ból w okolicy lędźwiowo-krzyżowej, promieniujący do pachwin, pośladków i stawów kolanowych, zapalenie stawów kolanowych i skokowych; układu krążenia – niedomykalność zastawki aortalnej, zapalenie aorty wstępującej, zaburzenia przewodnictwa, zapalenie osierdzia; układu oddechowego – mogą wystąpić zmiany śródmiąższowe w górnych płatach płuc; układu pokarmowego – wrzody żołądka lub dwunastnicy; moczowo-płciowego – białkomocz (4).

W terapii zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa stosuje się leczenie niefarmakologiczne, farmakologiczne oraz operacyjne. Zgodnie z oceną Międzynarodowego Stowarzyszenia do Spraw Oceny Spondyloartropatii (Ankylosing Spondylitis Assessment Group – ASAS) i Europejskiej Ligi Przeciwrzeumatycznej (European League Against Rheumatism – EULAR) największe efekty przynosi połączenie dwóch pierwszych metod terapii (leczenia niefarmakologicznego i farmakologicznego). W leczeniu niefarmakologicznym ważną rolę odgrywają: aktywność fizyczna, fizjoterapia oraz rehabilitacja, które są niezbędnym elementem terapii wpływającym na poprawę mobilności, funkcjonowania oraz ogólnego zdrowia osób chorych na ZZSK (6). Leczenie farmakologiczne obejmuje stosowanie: niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), środków przeciwbólowych (paracetamol i słabe leki opioidowe), glikokortykosteroidów, systematycznych leków modyfikujących przebieg choroby (sulfasazyna, metotreksat) oraz inhibitorów TNF – leków biologicznych. W pierwszym rzucie choroby stosuje się głównie NLPZ. Glikokortykosteroidy podawane są miejscowo bądź dostawowo. Drugi wariant zalecany jest w przypadku

występowania ostrych stanów zapalnych w jednym lub dwóch stawach obwodowych. Leki biologiczne stanowią ostatni etap terapii farmakologicznej ZZSK (7). Leczenie operacyjne stosuje się u chorych z bardzo silnym bólem lub dużą niesprawnością (4).

Zastosowanie leków biologicznych w leczeniu ZZSK przyczyniło się do znacznego postępu terapeutycznego, w szczególności wśród pacjentów, u których leczenie środkami NLPZ nie przyniosło oczekiwanego efektu (8). Aktualnie stosowanymi w terapii ZZSK lekami biologicznymi są inhibitory TNF- α (czynnik martwicy nowotworów α ; ang. *tumor necrosis factor- α*), które odgrywają dużą rolę w leczeniu przewlekłych schorzeń zapalnych. Do leków tych należą: etanercept, infliksimab, adalimumab oraz golimumab (9). Terapia biologiczna stosowana jest u pacjentów ze znacznie rozwiniętą chorobą oraz u których standardowe leczenie jest nieskuteczne. Leczenie biologiczne ZZSK można rozpocząć, gdy zostaną spełnione trzy kryteria opracowane przez ASAS: nieskuteczność wcześniejszego standardowego leczenia co najmniej dwoma lekami z grupy NLPZ podawanymi osobno przez 4 tygodnie, wskaźnik aktywności ZZSK ≥ 4 (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index – BASDAI) oraz stwierdzona przez reumatologa, utrzymująca się przez co najmniej 4 tygodnie aktywność choroby (4). Do oceny skuteczności leczenia ZZSK obecnie stosuje się wskaźniki: BASDAI, BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) oraz BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index).

BASDAI to wskaźnik aktywności choroby. Oblicza się go za pomocą formularza składającego się z 6 pytań dotyczących 5 głównych objawów ZZSK, tj.: zmęczenia, bólu kręgosłupa, bólu lub obrzęku stawów, zapalenia ścięgien i więzadeł, sztywności porannej. W formularzu określa się natężenie bólu, zmęczenia i dyskomfortu w skali 0-10 (od najsłabszego do najmocniejszego) (3).

BASMI określa się w skali 0-10 punktów, w której 0 oznacza ruchomość stawów bez ograniczeń, a 10 – duże ograniczenia w ruchomości stawów. Składa się z 5 pomiarów klinicznych, które wykonywane są w celu oceny stanu stawów osiowych (3).

BASFI to wskaźnik funkcjonalności ZZSK. Jest to formularz opracowany przy współudziale chorych. Składa się z 10 pytań, przy czym 8 pierwszych dotyczy oceny ograniczeń funkcjonalnych związanych z przebiegiem choroby, a dwa ostatnie oceniają zdolność pacjenta do radzenia sobie w życiu codziennym. Określa się go za pomocą analogowej skali wzrokowej od „łatwo” do „niemożliwe” (skala 0-10) (3).

W 2001 roku ASAS wprowadziła nowe wskaźniki do oceny skuteczności leczenia ZZSK: ASAS20, ASAS40 oraz ASAS5/6. Są one dokładniejsze od wcześniej opisanych (3). ASAS20 oznacza poprawę o 20% (o 1 jednostkę) w co najmniej 3 z 4 kryteriów, czyli: całościowej ocenie pacjenta, bólu kręgosłupa, BASDAI, BASMI, BASFI. ASAS40 oznacza poprawę o 40% (o 2 jednostki) w co najmniej 3 z 4 wyżej wymienionych kryteriów. Natomiast ASAS5/6 określa po-

prawę o 20% (o 1 jednostkę) w co najmniej 5 z 6 kryteriów, przy czym wyróżnia dwa dodatkowe: mobilność i stężenie białka (15).

CEL PRACY

Celem niniejszego przeglądu jest przedstawienie aktualnych oraz alternatywnych metod terapii ZZSK przy zastosowaniu nowoczesnych leków biologicznych.

MATERIAŁ I METODY

Źródło danych i metody wyszukiwania badań

Przeprowadzono przegląd systematyczny dostępnej literatury zgodnie z zasadami Cochrane Collaboration. Przeszukano medyczne bazy danych: MEDLINE (dostęp przez PubMed), Embase oraz The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) za okres do września 2014 roku (data przeszukania 18 września 2014 roku) oraz piśmiennictwo badań włączonych do analizy, zgodnie z wytycznymi Cochrane Handbook (10). Strategia wyszukiwania została przeprowadzona przy wykorzystaniu indeksacji synonimów MeSH (Medical Subject Headings) i Emtree (Elsevier’s Life Science Thesaurus) oraz z wykorzystaniem operatorów logicznych Boole’a (tab. 1). Analizą objęto badania z randomizacją (ang. *randomized control trials* – RCT) fazy III o odpowiednio dużej populacji (> 100 osób) opublikowane w języku angielskim i polskim, dotyczące oceny efektywności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania: adalimumabu, etanerceptu, infliksimabu, golimumabu, abataceptu, certolizumabu pegol, rytuksymabu lub tocilizumabu w porównaniu z placebo (lub inną interwencją kontrolną) u chorych na ZZSK.

Selekcja informacji

Do analizy włączono badania niezależnie od statusu i daty publikacji. W pierwszej kolejności dokonano analizy

tytułów oraz streszczeń badań, na podstawie których opracowano wstępną listę publikacji spełniających kryteria włączenia. Następnym krokiem było przeprowadzenie selekcji na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności opisywanych wyników. Selekcja badań została przeprowadzona niezależnie przez dwóch analityków.

WYNIKI

W wyniku przeglądu zidentyfikowano 355 rekordów. Do analizy włączono 10 RCT dotyczących efektywności leczenia i profilu bezpieczeństwa różnych metod terapii ZZSK (adalimumab – 3 RCT (12-20), etanercept – 2 RCT (21-26), infliksimab – 2 RCT (27-31), golimumab – 2 RCT (32-38), certolizumab pegol – 1 RCT (39)). Nie zidentyfikowano żadnych badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu dotyczących zastosowania abataceptu, rytuksymabu i tocilizumabu w leczeniu ZZSK.

Adalimumab

Adalimumab jest lekiem immunosupresyjnym, będącym ludzkim, rekombinowanym przeciwciałem monoklonalnym o wysokim powinowactwie i swoistości względem TNF-α. Neutralizuje aktywność TNF-α poprzez wiązanie zarówno rozpuszczalnej, jak i transbłonowej formy białka TNF-α, co uniemożliwia jego oddziaływanie z receptorem TNFR. W budowie i funkcji nie różni się od naturalnych przeciwciał IgG1 (16). W leczeniu ZZSK adalimumab stosuje się według zaleceń: podskórnie w dawce 20-40 mg co jeden lub dwa tygodnie. Skuteczność leku ocenia się po okresie wynoszącym co najmniej 12 tygodni (4, 11).

Kliniczną skuteczność oraz profil bezpieczeństwa stosowania adalimumabu, w porównaniu z placebo u chorych na ZZSK oceniono w trzech badaniach z randomizacją: ATLAS (12-18),

Tab. 1. Strategia wyszukiwania badań z randomizacją (17.06.2014 r.)

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny	(Ankylosing Spondylitis OR Spondyloarthritis Ankylopoietica OR Ankylosing Spondylarthritis OR Ankylosing Spondylarthritides OR Spondylarthritides, Ankylosing OR Spondylarthritis, Ankylosing OR Ankylosing Spondylitis OR Spondylarthritis Ankylopoietica OR Bechterew Disease OR Bechterew’s Disease OR Bechterews Disease OR Marie-Struempell Disease OR Marie Struempell Disease OR Rheumatoid Spondylitis OR Spondylitis, Rheumatoid OR Spondylitis Ankylopoietica OR Ankylosing Spondyloarthritis OR Ankylosing Spondyloarthritides OR Spondyloarthritides, Ankylosing OR Spondyloarthritis, Ankylosing)
Interwencja	((Adalimumab OR D2E7 antibody OR LU200134) OR (Etanercept OR TNTR-Fc OR TNT receptor fusion protein OR TNR 001 OR TNR-001 OR TNF receptor type II-IgG fusion protein OR recombinant human dimeric TNF receptor type II-IgG fusion protein) OR (Infliximab OR monoclonal antibody cA2 OR MAB cA2) OR (Golimumab) OR (Abatacept OR BMS 188667 OR BMS-188667 OR BMS2248i8 OR BMS-2248i8 OR LEA29Y OR CTLA-4-Ig OR cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4-immunoglobulin OR CTLA4-Ig immunoconjugate OR CTLA4-Fc OR CTLA4-Ig) OR (Certolizumab pegol OR CDP870 OR CDP 870) OR (Rituximab OR thorium-227-DOTA OR thallium-4-benzyl-DOTA OR 177Lu-DOTA OR 64Cu-DOTA OR 89Zr) OR (Tocilizumab OR 131I OR monoclonal antibody OR MRA))
Metodyka badań	Baza PubMed: Humans, Randomized Controlled Trial Baza Embase: Humans, Randomized Controlled Trial Baza Cochrane: Cochrane Central Register of Controlled Trials
Język	polski, angielski

ABILITY-1 (19) oraz w badaniu przeprowadzonym w Chinach przez Huang i wsp. (20) (tab. 2). Analizą objęto 844 chorych: 315 w badaniu ATLAS, 185 w ABILITY-1 oraz 344 w pracy Huang i wsp. W badaniu ATLAS (12-18) pacjentom podawano adalimumab w dawce 40 mg podskórnie (s.c.) co drugi tydzień przez 24 tygodnie, przy czym chorzy, u których nie zaobserwowano odpowiedzi na leczenie ASAS20 (poprawa o $\geq 20\%$) po 12, 16 lub 20 tygodniach, mogli otrzymać adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień w ramach badania otwartego, które kontynuowano do 5 lat po zakończeniu

badania z randomizacją (14-16). Po okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni stwierdzono odpowiedź na leczenie ASAS20 u blisko 60% leczonych adalimumabem, w porównaniu z 20% w grupie placebo (wielkość efektu 37,6% (95% CI: 27,4-47,8)), z kolei po 24 tygodniach ASAS40 i ASAS5/6 stwierdzono odpowiednio u 39,4 vs 13,1% (wielkość efektu 26,3% (95% CI: 17,1-35,6)) oraz 44,7 vs 12,1% (wielkość efektu 32,6% (95% CI: 23,4-41,7)) (12). Po 24 tygodniach zaobserwowano zmniejszenie sztywności porannej mierzonej w skali BASDAI o 3,1 punktu w grupie badanej oraz

Tab. 2. Charakterystyka badań, w których udowodniono skuteczność i bezpieczeństwo leków biologicznych

Badanie	Typ badania	N (grupa badana vs grupa kontrolna); % mężczyzn; średni wiek	Interwencja vs kontrola
ATLAS (12-18) 24 tygodnie	RCT, III fazy, wielośrodkowe, podwójnie zamaskowane, placebo kontrolne	N = 315 (208 vs 107) mężczyźni: 75% śr. wiek: 43 lata	Adalimumab: s.c. 40 mg co drugi tydzień vs placebo
ABILITY-1 (19) 12 tygodni	RCT, III fazy, wielośrodkowe, podwójnie zamaskowane, placebo kontrolne	N = 185 (91 vs 94) mężczyźni: 45% śr. wiek: 38 lat	Adalimumab: s.c. 40 mg co drugi tydzień vs placebo
Huang i wsp. (20) 12 tygodni	RCT, III fazy, podwójnie zamaskowane, placebo kontrolne	N = 344 (229 vs 115) mężczyźni: 81% śr. wiek: 30 lat	Adalimumab: s.c. 40 mg co drugi tydzień vs placebo
Davis i wsp. (21, 22) 24 tygodnie	RCT, III fazy, międzynarodowe, wielośrodkowe, podwójnie zamaskowane, placebo kontrolne	N = 277 (138 vs 139) mężczyźni: 76% śr. wiek: 42 lata	Etanercept: s.c. 25 mg dwa razy w tygodniu vs placebo
van der Heijde D i wsp. (23-26) 12 tygodni	RCT, międzynarodowe, wielośrodkowe, podwójnie zamaskowane, placebo kontrolne	N = 356 (305 vs 51) mężczyźni: 75% śr. wiek: 40 lat	Etanercept: s.c. 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu vs placebo
ASSERT (27-29) 24 tygodnie	RCT, III fazy, podwójnie zamaskowane, placebo kontrolne	N = 279 (201 vs 78) mężczyźni: 83% śr. wiek: 41 lat	Infliximab: i.v. 5 mg/kg masy ciała w tygodniach 0., 2., 6., 18. vs placebo
INFAST (30, 31) 24 tygodnie	RCT, IIIb fazy, międzynarodowe, wielośrodkowe, podwójnie zamaskowane, grupy równoległe, placebo kontrolne	N = 158 (106 vs 52) mężczyźni: 74% śr. wiek: 31 lat	Infliximab + naproksen: 5 mg/kg + 1000 mg na dzień vs placebo
GO-RAISE (32-37) 24 tygodnie	RCT, III fazy, wielośrodkowe, podwójnie zamaskowane, placebo kontrolne	N = 356 (278 vs 78) mężczyźni: 77% śr. wiek: 39 lat	Golimumab: s.c. 50 mg lub 100 mg co 4 tygodnie vs placebo
Bao i wsp. (38) 52 tygodnie dla skuteczności i 56 tygodni dla profilu bezpieczeństwa	RCT, III fazy, wielośrodkowe, podwójnie zamaskowane, placebo kontrolne	N = 213 (108 vs 105) mężczyźni: 83% śr. wiek: 31 lat	Golimumab: s.c. 50 mg co 4 tygodnie przez 48 tygodni vs placebo
Landewé i wsp. (39) 24 tygodnie	RCT, III fazy, wielośrodkowe, podwójnie zamaskowane, grupy równoległe, placebo kontrolne	N = 325 (218 vs 107) mężczyźni: 62% śr. wiek: 40 lat	Certolizumab: s.c. 200 mg co dwa tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie vs placebo
BUILDER-1 (41) 12 tygodni (faza II) 24 tygodnie (faza III)	RCT, II i III fazy, międzynarodowe, wielośrodkowe, podwójnie zamaskowane, grupy równoległe, placebo kontrolne	N = 102 (51 vs 51) – faza II mężczyźni: 75% śr. wiek: 42 lata N = 204 (153 vs 51) – faza III	Tocilizumab: s.c. 8 mg/kg masy ciała co 4 tygodnie przez 12 tygodni vs placebo (II faza), Tocilizumab: s.c. 4 lub 8 mg/kg masy ciała co 4 tygodnie przez 24 tygodnie vs placebo (III faza)

RCT – ang. *randomized control trial*, badanie z randomizacją; s.c. – *sub cutem*, zastrzyk podskórny; i.v. – *in venam*, infuzja dożylna

o 1,1 punktu w grupie kontrolnej (16), natomiast zmniejszenie męczliwości odpowiednio o 2,6 i 0,6 punktu (12). Ogólny ból pleców w grupie badanej po 24 tygodniach leczenia zmniejszył się o 27,7 punktu, natomiast w grupie placebo o 8,9 punktu (12), z kolei nocny ból pleców zmniejszył się odpowiednio o: 27,3 i 8,7 punktu (16) (tab. 3). W badaniu ABILITY-1 (19) chorzy otrzymywali adalimumab w dawce 40 mg s.c. co drugi tydzień przez 12 tygodni. Stosowanie leku wiązało się ze zmniejszeniem natężenia bólu oraz z poprawą poszczególnych aspektów jakości życia związanych z chorobą. Po 12 tygodniach leczenia poprawę ASAS40 stwierdzono u 36% chorych w grupie przyjmującej adalimumab, w porównaniu z 15% chorych w grupie placebo. BASDAI w grupie badanej zmniejszył się o 1,9 punktu i o 1 punkt w grupie kontrolnej. Dodatkowo odczuwalny ból pleców zmniejszył się o 2,3 punktu w grupie badanej i o 1,1 punktu w grupie placebo, a sztywność poranna odpowiednio o 2,2 i 1,1 punktu (tab. 3). W badaniu Huang i wsp. (20) chorzy przyjmowali adalimumab w dawce 40 mg s.c. co drugi tydzień przez 12 tygodni. Po okresie leczenia poprawę ASAS20 stwierdzono u 67,2% chorych w grupie badanej i u 30,4% w grupie kontrolnej. BASDAI w grupie leczonej adalimumabem zmniejszył się o 2,8 punktu, w porównaniu ze zmniejszeniem o 1,4 punktu w grupie placebo. Ból pleców mierzony w skali BASDAI w grupie badanej zmniejszył się o 3,2 punktu, w porównaniu z 1,4 punktu w grupie kontrolnej, a sztywność poranna odpowiednio o 2,9 i 1,5 punktu (tab. 3).

Działania niepożądane istotnie częściej występowały w przypadku stosowania adalimumabu, w porównaniu do placebo (35,4-75,0% vs 22,6-59,8%) (12, 20). Większość obserwowanych działań niepożądanych charakteryzowało łagodne lub umiarkowane nasilenie, a do najczęściej zgłaszanych objawów niepożądanych w wyniku zastosowania adalimumabu można zaliczyć: zakażenia górnych dróg oddechowych, nudności, bóle głowy i reakcje w miejscu

podania. Poważne działania niepożądane związane z leczeniem adalimumabem obserwowano u pojedynczych pacjentów – najczęściej dysplazję piersi i ostre zapalenie wątroby (12, 19, 20).

ETANERCEPT

Etanercept jest rekombinowanym białkiem fuzyjnym domeny p75 receptora II dla TNF (TNFR2) i fragmentu Fc ludzkiego IgG1. Mechanizm działania etanerceptu związany jest z kompetycyjnym wychwytywaniem TNF- α przez rozpuszczalny receptor dla TNF – p75, co uniemożliwia wiązanie ligandu (TNF- α) przez receptor związany z błoną komórkową i przekaz sygnału do komórki. W ten sposób aktywność biologiczna TNF- α zostaje zahamowana. Etanercept podaje się według schematu: podskórnie 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu (4, 11).

Kliniczną skuteczność oraz profil bezpieczeństwa stosowania etanerceptu, w porównaniu z placebo u chorych na ZZSK oceniono w 2 RCT: Davis i wsp. (21, 22) i van der Heijde i wsp. (23-26) (tab. 2). Analizą objęto 633 pacjentów: 277 w badaniu Davisa i wsp. (śr. wieku 42 lata) i 356 u van der Heijde D i wsp. (śr. wieku 40 lat). W badaniu Davisa i wsp. (21, 22) pacjentom podawano etanercept w dawce 25 mg s.c. dwa razy w tygodniu przez 24 tygodnie. Stosowanie leku wiązało się ze zmniejszeniem natężenia bólu oraz poprawą poszczególnych aspektów jakości życia związanych z chorobą. Po 12 tygodniach leczenia poziom ASAS20 osiągnęło 59% pacjentów w grupie badanej, w porównaniu z 28% w grupie kontrolnej, przy czym po 24 tygodniach odpowiedź na leczenie uzyskano odpowiednio u 57 i 22% badanych. Po 24 tygodniach obserwacji w grupie badanej stwierdzono znacznie lepsze wyniki, w porównaniu z grupą placebo w zakresie: wskaźnika BASDAI (poprawa odpowiednio o 23,6 punktu vs 4,5 punktu), BASFI (poprawa odpowiednio o 15,7 punktu vs 1,6 punktu) oraz odczuwal-

Tab. 3. Adalimumab w porównaniu z placebo w leczeniu ZZSK

Badanie	Punkt końcowy	Stan początkowy		Grupa badana po 24/12* tygodniach	Grupa placebo po 24/12* tygodniach	Wartość p
		Grupa badana	Grupa kontrolna			
ATLAS (12-18)	BASDAI (0-10)	6,3	6,3	3,7	5,5	< 0,001
	Ból pleców (0-10)	6,4	6,7	36,7	58,3	< 0,001
	Nocny ból pleców (0-100)	60,7	64,6	33,4	55,9	< 0,001
	Sztywność poranna (0-10)	6,7	6,7	3,6	5,6	< 0,001
ABILITY-1 (19)*	BASDAI (0-10)	6,4	6,5	4,5	5,5	0,004
	Ból pleców (0-10)	6,9	7,0	4,7	5,9	< 0,001
	Sztywność poranna (0-10)	6,5	6,7	4,3	5,6	< 0,001
Huang i wsp. (20)*	BASDAI (0-10)	6,0	6,2	3,2	4,8	< 0,001
	Ból pleców (0-10)	6,8	6,7	3,6	5,3	< 0,001
	Sztywność poranna (0-10)	5,7	5,9	2,8	4,4	< 0,001

nego bólu pleców (poprawa odpowiednio o 24,0 punktu vs 5,7 punktu) (tab. 4). W badaniu van der Heijde i wsp. (23-26) chorym podawano etanercept w dawce 25 mg s.c. dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu, w porównaniu z placebo. Odpowiedź na leczenie ASAS20 osiągnęło ponad 70% pacjentów przyjmujących etanercept (25 mg – 71,3%, 50 mg – 74,2%) i 37% w grupie placebo. ASAS5/6 obserwowano u 70,3 i 72,0% w grupie badanej odpowiednio dla dawki 50 i 25 mg, w porównaniu z 27,5% w grupie placebo, z kolei ASAS40 stwierdzono odpowiednio u 58,1, 53,3 vs 21,6% ($p < 0,001$). W obu badanych grupach obserwowano istotne złagodzenie odczuwanego bólu oraz ogólnej oceny aktywności choroby. Wskaźnik BASDAI50% (czyli poprawa BASDAI o co najmniej 50% w porównaniu do wartości początkowej (3)) po 12 tygodniach leczenia osiągnęło 60 i 58% chorych przyjmujących etanercept odpowiednio w dawce 50 i 25 mg oraz 19,6% w grupie placebo, przy czym wyniki dla obu grup badanych były nieistotne statystycznie.

Większość obserwowanych działań niepożądanych odnotowywano w grupie przyjmującej etanercept, jednak charakteryzowało je łagodne lub umiarkowane nasilenie. Dodatkowo należy zaznaczyć, że etanercept niezależnie od zastosowanej dawki był dobrze tolerowany. Do najczęściej występujących objawów niepożądanych należały zakażenia górnych dróg oddechowych i reakcje w miejscu podania (21, 23).

INFLIKSIMAB

Infliximab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym IgG1, który jako pierwszy z blokerów TNF został użyty w leczeniu ZZSK. Wiąże się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową for-

mą białka TNF. Tworząc stabilne kompleksy z TNF- α , hamuje jego aktywność biologiczną poprzez uniemożliwienie jego oddziaływania z receptorem (21). W leczeniu ZZSK stosuje się go w następujący sposób: dożylnie w dawce 3-10 mg/kg masy ciała początkowo w tygodniach 0., 2. i 6., następnie co 8 tygodni, bądź w dawce 3-5 mg/kg co 4 tygodnie (4, 11).

Odnaleziono 2 RCT – ASSERT (27-29) i INFAST (30, 31) – oceniające efektywność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania infliksimabu w leczeniu ZZSK, w porównaniu z placebo (tab. 2). W badaniach wzięło udział łącznie 437 chorych na ZZSK: 279 w ASSERT (śr. wieku 41 lat) i 158 w INFAST (śr. wieku 31 lat). W badaniu ASSERT (27-29) chorym podawano infliksimab dożylnie w dawce 5 mg/kg masy ciała w tygodniach: 0, 2, 6 i 18. Po okresie leczenia wynoszącym 24 tygodnie 61,2% chorych przyjmujących infliksimab osiągnęło poziom ASAS20, a 47% – poziom ASAS40 (w grupie placebo: ASAS20 – 19,2%, ASAS40 – 12,0%). Wskaźnik BASDAI zmniejszył się o 2,9 punktu w grupie badanej oraz o 0,4 punktu w grupie kontrolnej. BASFI w grupie przyjmującej lek zmniejszyło się o 1,7 punktu, a BASMI zmniejszyło się o 1 punkt, natomiast w grupie kontrolnej w przypadku obu wskaźników nie zaobserwowano zmiany. Nocny ból pleców zmniejszył się o 2,9 punktu w grupie badanej i o 0,3 punktu w grupie kontrolnej (tab. 5). Badanie o akronimie INFAST – część I (30) i faza rozszerzona badania (31) oceniały stosowanie infliksimabu w dawce 5 mg/kg i naproksenu w dawce 1000 mg/dzień, w porównaniu z placebo i naproksenem w dawce 1000 mg/dzień. Przeprowadzona analiza wykazała, że po okresie 24 tygodni leczenia częściowa odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ASAS wystąpiła u większego odsetka pacjentów leczonych infliksimabem i naproksenem, w porównaniu

Tab. 4. Etanercept w porównaniu z placebo w leczeniu ZZSK

Badanie	Punkt końcowy	Stan początkowy		Grupa badana po 24 tygodniach	Grupa kontrolna po 24 tygodniach	Wartość p
		Grupa badana	Grupa kontrolna			
Davis i wsp. (21, 22)	BASDAI (0-100)	58,1	59,6	34,5	55,1	< 0,001
	BASFI (0-100)	51,7	56,3	36,0	54,7	< 0,001
	Ból pleców (0-100)	61,1	63,5	37,1	57,8	< 0,001

Tab. 5. Infliksimab w porównaniu z placebo w leczeniu ZZSK

Badanie	Punkt końcowy	Stan początkowy		Grupa badana po 24 tygodniach	Grupa kontrolna po 24 tygodniach	Wartość p
		Grupa badana	Grupa kontrolna			
ASSERT (27-29)	BASDAI (0-10)	6,6	6,5	3,7	6,1	< 0,001
	BASFI (0-10)	5,7	6,0	4,0	6,0	< 0,001
	BASMI (0-10)	4,0	4,0	3,0	4,0	0,019
	Ból pleców (0-10)	6,6	6,7	3,7	6,4	< 0,001
INFAST (30, 31)	BASMI (0-10)	3,1	3,1	2,0	2,5	< 0,001
	Ból pleców (0-100)	76,7	76,6	18,6	30,8	0,005

z grupą kontrolną (odpowiednio: 61,9% (95% CI: 52,4-70,6) vs 35,3% (95% CI: 23,6-49,0)). Zbliżone wyniki uzyskano również w przypadku poprawy ASAS40 i ASAS20 (odpowiednio: 75,2 vs 56,9% oraz 81,0 vs 72,5%). Wskaźnik BASMI w grupie badanej zmniejszył się o 1,1 punktu, a w grupie kontrolnej o 0,6 punktu. Z kolei w grupie stosującej infliximab i naproksen stwierdzono zmniejszenie nocnego bólu pleców o 58,0 punktów, w porównaniu ze zmniejszeniem o 45,2 punktu w grupie kontrolnej (tab. 5).

Większość obserwowanych działań niepożądanych charakteryzowało łagodne lub umiarkowane nasilenie. Należy zaznaczyć, że w grupie badanej, w porównaniu z grupą kontrolną znacznie częściej odnotowywano wystąpienie co najmniej jednego działania niepożądanego (58,1-82,2% vs 50,0-72,0%) oraz reakcji w miejscu podania (10,9 vs 9,3%) (27, 30).

GOLIMUMAB

Golimumab jest lekiem immunosupresyjnym. Jest to ludzkie przeciwciało monoklonalne, którego używa się jako blokera TNF. Lek stosuje się podskórnie w dawce 50 mg, raz w miesiącu (4, 11).

Zidentyfikowano 2 badania z randomizacją: GO-RAISE (32-37) i Bao i wsp. (38), które oceniały skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania golimumabu w leczeniu ZZSK, w porównaniu z placebo (tab. 2). W badaniu GO-RAISE (27) porównano skuteczność zastosowania dwóch różnych dawek golimumabu (50 lub 100 mg s.c. co 4 tygodnie), natomiast w badaniu Bao i wsp. (38) tylko dawki 50 mg s.c. co 4 tygodnie. Należy zaznaczyć, że w badaniu Bao i wsp. (38) pacjenci z grupy kontrolnej, u których w 16. tygodniu leczenia zaobserwowano słabą odpowiedź na leczenie (< 20% względem wartości początkowych) w zakresie bólu pleców i sztywności porannej, zostali wyłączeni z fazy podwójnie zamaskowanej i następnie przyjmowali golimumab w dawce 50 mg s.c. co 4 tygodnie. W badaniach wzięło udział łącznie 569 chorych: 356 w GO-RAISE (śr. wieku 39 lat) i 213 w pracy Bao i wsp. (śr. wieku 31 lat). Przyjmowanie golimumabu wiązało się z poprawą w zakresie stanu fizycznego i psychicznego chorych. W badaniu GO-RA-

ISE (32) po okresie leczenia wynoszącym 24 tygodnie poziom ASAS40 osiągnęło 43,5% pacjentów w grupie przyjmującej dawkę 50 mg oraz 54,3% w grupie przyjmującej dawkę 100 mg leku, natomiast w grupie placebo poprawę ASAS40 stwierdzono zaledwie u 15,4% pacjentów. Warto również zaznaczyć, że po 14 tygodniach odpowiedź na leczenie ASAS20 osiągnęło odpowiednio 59,4, 60,0 oraz 21,8% chorych. Wskaźnik BASFI w grupach badanych zmniejszył się o 1,6 punktu, przy czym w grupie kontrolnej stwierdzono jego zwiększenie o 0,4 punktu. Z kolei wskaźnik BASMI zmniejszył się o 0,2 punktu wyłącznie w grupie przyjmującej golimumab w większej dawce. Nocny ból pleców zmniejszył się o 3,1 punktu (50 mg) i 3,5 punktu (100 mg), w porównaniu z placebo (-0,4 punktu) (tab. 6). W badaniu Bao i wsp. (38) golimumab podawano do 48. tygodnia, natomiast wyniki oceniano w 14., 24. i 52. tygodniu w odniesieniu do skuteczności klinicznej i w 56. tygodniu w odniesieniu do profilu bezpieczeństwa. Po 14 tygodniach leczenia odpowiedź na leczenie ASAS20 osiągnęło 49,1% chorych w grupie badanej, w porównaniu z 24,8% w grupie kontrolnej, a po 24 tygodniach odpowiednio 50,0 oraz 22,9%. Po 52 tygodniach od włączenia do badania (obie grupy przyjmowały golimumab w dawce 100 mg) poprawę ASAS20 osiągnęło około 70% chorych. Wskaźnik BASFI w wyniku zastosowanego leczenia zmniejszył się o 1,26 punktu w grupie badanej, natomiast w grupie kontrolnej odnotowano jego zwiększenie o 0,11 punktu. Wskaźnik BASMI w grupie przyjmującej golimumab zmniejszył się o 0,42 punktu (vs -0,19 punktu w grupie placebo) (tab. 6). Po 24 tygodniach leczenia poziom ASAS20 osiągnęło 50% chorych w grupie przyjmującej golimumab, w porównaniu z 22,9% w grupie placebo.

Większość obserwowanych działań niepożądanych charakteryzowało łagodne lub umiarkowane nasilenie, a do najczęściej zgłaszanych, związanych z leczeniem golimumabem należały: zapalenie nosa i gardła, infekcje górnych dróg oddechowych, zmęczenie, bóle głowy, biegunka, rumień w miejscu wstrzyknięcia. Nie stwierdzono żadnych poważnych działań niepożądanych. Profil bezpieczeństwa okazał się bezpieczniejszy, w porównaniu z placebo (32, 38).

Tab. 6. Golimumab w porównaniu z placebo w leczeniu ZZSK

Badanie	Punkt końcowy	Stan początkowy			Grupa badana (50 mg) po 24/52* tygodniach	Grupa badana (100 mg) po 24 tygodniach	Grupa kontrolna po 24/52* tygodniach	Wartość p
		Grupa badana (dawka 50 mg)	Grupa badana (dawka 100 mg)	Grupa kontrolna				
GO-RISE (32-37)	BASFI (0-10)	5,0	5,4	4,9	3,4	3,8	5,3	< 0,001
	BASMI (0-10)	3,0	3,0	4,0	3,0	2,8	4,0	< 0,001
	Nocny ból pleców	7,1	7,6	7,4	4,0	4,1	7,0	< 0,001
Bao i wsp. (38)*	BASFI (0-10)	5,0	-	5,0	3,7	-	5,1	< 0,001
	BASMI (0-10)	4,0	-	3,8	3,6	-	3,6	0,021

PRZYSZŁOŚĆ LECZENIA ZZSK

Na rynku leków dostępne są również inne leki biologiczne (abatacept, certolizumab pegol, rytuksymab i tocilizumab), które przez swoją etiologię mogą być skuteczne w leczeniu ZZSK. Leki te obecnie nie są refundowane w Polsce, w związku z czym powszechność ich stosowania w terapii zeszytyniającego zapalenia stawów kręgosłupa jest mała.

Abatacept

Abatacept jest lekiem immunosupresyjnym. Jest to rekombinowane białko fuzyjne, które składa się z zewnątrzkomórkowego fragmentu antygeny 4 związanego z ludzkim limfocytom T (CTLA-4) oraz fragmentu Fc ludzkiej immunoglobuliny IgG1. Jego działanie polega na blokowaniu cząstek CD80 i CD86, które znajdują się na powierzchni komórek prezentujących antygen. Cząstki te odpowiedzialne są za dostarczanie sygnału kostymulującego limfocytom T, niezbędnego do pełnej aktywacji limfocytów. W efekcie jego działania proces chorobowy zostaje spowolniony. Dawkowanie leku wygląda następująco: dożylny wlew trwający 30 min, w zależności od masy ciała: < 60 kg – 500 mg, 50-100 kg – 750 mg, > 100 kg – 1 g. Kolejne dawki podaje się po 2 i 4 tygodniach od pierwszego wlewu, następnie co 4 tygodnie (4, 11).

W ramach przeprowadzonego przeglądu nie zidentyfikowano żadnych badań z randomizacją udowadniających skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa abataceptu w terapii ZZSK.

Certolizumab pegol

Certolizumab pegol jest humanizowanym fragmentem Fab' immunoglobulin specyficznym względem TNF- α chemicznie skoniugowanym z glikolem polietylenowym. Koniugacja z glikolem służy wydłużeniu okresu półtrwania leku w organizmie. Dawkowanie pegolu w leczeniu ZZSK przebiega według następującego schematu: podskórnie 200 mg dwa razy dziennie w 0., 2. i 4. tygodniu leczenia. Następnie podawana jest dawka podtrzymująca – 200 mg co 2 tygodnie (4, 11).

Kliniczną skuteczność oraz profil bezpieczeństwa stosowania certolizumabu pegol, w porównaniu z placebo u chorych na ZZSK oceniono w jednym badaniu z randomizacją Landewé i wsp. (39) (tab. 2). Analizą objęto 325 chorych w średnim wieku 40 lat. W badaniu porównywano skuteczność przyjmowania s.c. dwóch różnych dawek leku (200 mg

co 2 tygodnie (N = 111) i 400 mg co 4 tygodnie (N = 107)), w porównaniu z placebo. Po 12 tygodniach leczenia poziom ASAS20 obserwowano u 57,7 i 63,6% chorych przyjmujących odpowiednio 200 i 400 mg leku, w porównaniu z 38,3% w grupie placebo. Zbliżone wyniki obserwowano również po kolejnych 12 tygodniach leczenia. Warto również zaznaczyć, że po 12 tygodniach stosowania certolizumabu pegol w dawce 200 i 400 mg, w porównaniu z placebo obserwowano większy odsetek odpowiedzi na leczenie ASAS40 i ASAS5/6 (ASAS40: 43,2 i 48,6% vs 17,8%; ASAS5/6: 45,0 i 41,1% vs 8,4%). Wskaźnik BASDAI po 24 tygodniach obserwacji w grupie mniejszej dawki leku zmniejszył się o 3,1 punktu, w grupie większej dawki leku o 3,0 punktu, a w grupie placebo o 1,1 punktu. W obu badanych grupach odnotowano istotne zmniejszenie wskaźnika BASMI o 0,5 punktu, natomiast w grupie kontrolnej o 0,1 punktu, wskaźnik BASFI zmniejszył się o 2,4 punktu w grupie mniejszej dawki leku, 2,2 punktu w grupie większej dawki leku i 0,4 punktu w grupie placebo (39) (tab. 7).

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupami pod względem częstości występowania działań niepożądanych. Większość z nich charakteryzowało łagodne (certolizumab pegol vs placebo: 56,2 vs 48,6%) lub umiarkowane nasilenie (certolizumab pegol vs placebo: 36,1 vs 33,6%). Najczęściej odnotowywano zakażenia górnych dróg oddechowych i bóle głowy, przy czym uznano je za objawy niezwiązane z zastosowanym leczeniem (39).

Rytuksymab

Rytuksymab to lek przeciwnowotworowy i immunosupresyjny. Lek ten jest ludzko-mysim chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym, skierowanym przeciwko cząstkom CD20 na powierzchni limfocytów B. Jego działanie związane jest z hamowaniem odpowiedzi odpornościowej związanej z limfocytami B. Rytuksymab dopuszczony jest do leczenia ZZSK u osób, u których nie powiodła się jedna lub więcej terapii antagonistami TNF. Immunohistologiczne badania próbek pobranych podczas operacji kręgosłupa u chorego z ZZSK wykazały zwiększenie liczby komórek CD20 p B, dlatego słusznym jest uważać, że lek ten może być skuteczny w leczeniu tej choroby (40). Rytuksymab w leczeniu ZZSK dawkuje się według schematu: dożylnie 1 g dwukrotnie w odstępie 14 dni. Następnie cykl można powtarzać po 6 miesiącach (4, 11).

Tab. 7. Certolizumab w porównaniu z placebo w leczeniu ZZSK

Badanie	Punkt końcowy	Stan początkowy			Grupa badana (200 mg) po 24 tygodniach	Grupa badana (400 mg) po 24 tygodniach	Grupa kontrolna po 24 tygodniach	Wartość p
		Grupa badana (dawka 200 mg)	Grupa badana (dawka 400 mg)	Grupa kontrolna				
Landewé i wsp. (39)	BASDAI	6,5	6,4	6,4	3,4	3,4	5,3	< 0,001
	BASFI	5,3	5,4	5,5	2,9	3,2	5,1	< 0,001
	BASMI	3,7	3,8	4,0	3,2	3,3	3,9	< 0,001

W ramach przeprowadzonego przeglądu nie zostały zidentyfikowane żadne badania z randomizacją udowadniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa leczenia ZZSK z zastosowaniem rytuksymabu.

Tocilizumab

Tocilizumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, który hamuje działanie interleukiny 6 (IL-6). W leczeniu ZZSK lek podaje się podskórnie w dawce 8 mg/kg masy ciała co 4 tygodnie (4, 11).

Zidentyfikowano jedno badanie z randomizacją – BUILD-1 (41) – oceniające efektywność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania tocilizumabu w leczeniu ZZSK, w porównaniu z placebo (tab. 2). Badanie to miało się składać z dwóch faz (II i III), w których wzięło udział odpowiednio 103 i 204 pacjentów. Z powodu wycofania się sponsora badania nie przeprowadzono fazy III (41).

DYSKUSJA I WNIOSKI

Przeprowadzony przegląd obejmował analizę leków (adalimumab, etanercept, infliksimab, golimumab, abatacept, certolizumab pegol, rytuksymab, tocilizumab) uznanych przez autorów za nowoczesne metody leczenia zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Wszystkie wymienione leki są obecnie dopuszczone do obrotu na terenie Unii Europejskiej, a ich wskazanie rejestracyjne odnosi się do leczenia ZZSK. Zgodnie z informacjami uzyskanymi od Europejskiej Agencji ds. Leków (European Medicines Agency – EMA) adalimumab został dopuszczony do obrotu w 2003 roku, abatacept w 2007 roku, certolizumab pegol w 2008 roku, etanercept, golimumab, rytuksymab i tocilizumab w roku 2009, a infliksimab już w 1999 roku. Spośród analizowanych substancji adalimumab, etanercept, infliksimab i golimumab są lekami refundowanymi w Polsce w leczeniu ZZSK (42).

Celem niniejszej pracy było przeprowadzenie przeglądu dostępnych badań oraz ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania: adalimumabu, infliksimabu, etanerceptu, golimumabu oraz leków aktualnie nierefundowanych w Polsce (abataceptu, certolizumabu pegol, rytuksymabu i tocilizumabu) w leczeniu chorych z ZZSK. W ramach przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań spełniających kryteria włączenia do analizy dotyczących zastosowania abataceptu, rytuksymabu i tocilizumabu. W przeprowadzonym przeglądzie wykazano wyższą efektywność kliniczną analizowanych substancji nad placebo (adalimumab, etanercept, infliksimab, golimumab, certolizumab pegol).

Na podstawie zidentyfikowanych badań (10 RCT (12-40)) można stwierdzić, że stosowanie adalimumabu, etanerceptu, infliksimabu, golimumabu oraz certolizumabu pegol, w porównaniu z placebo wiązało się z większą korzyścią kliniczną dla pacjenta, tj. ze zmniejszeniem natężenia bólu, zmęczenia i sztywności stawów kręgosłupa oraz z poprawą mierzonych za pomocą skal BASDAI, BASMI i BASFI aspektów jakości życia związanych z bólem i zmęczeniem. Dodatkowo zaobserwowano odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteria-

mi ASAS20, ASAS40, ASAS5/6. Co więcej, powyższe wyniki odnajdują potwierdzenie w odnalezionym przeglądzie systematycznym autorstwa Zochling i wsp., dotyczącym między innymi zastosowania blokerów TNF- α w terapii ZZSK (43).

Przeprowadzona analiza profilu bezpieczeństwa wykazała, że do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem analizowanych leków należały reakcje w miejscu podania oraz zakażenia górnych dróg oddechowych (12, 19-21, 23, 32, 38). Z kolei poważne działania niepożądane obserwowano u pojedynczych pacjentów i obejmowały one dysplazję piersi oraz ostre zapalenie wątroby (12, 19, 20, 27, 30). Co więcej, raportowane działania niepożądane charakteryzowało łagodne lub umiarkowane nasilenie. Dodatkowo analiza profilu bezpieczeństwa wykazała większe prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych w przypadku stosowania adalimumabu, etanerceptu, infliksimabu, certolizumabu pegol i golimumabu (21, 23, 27, 30, 32, 38, 39). Reasumując, pomimo częstszego występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem analizowanymi substancjami należy stwierdzić, że są one dobrze tolerowane przez pacjentów, a profil bezpieczeństwa jest akceptowalny – co potwierdziły również wyniki innego przeglądu literatury (43).

Pomimo dokładnych wyników przedstawionych w odnalezionych badaniach, kilka kwestii wciąż wymaga dokładniejszej analizy. Jednym z ograniczeń wynikającym z metodologii wyszukanych badań był krótki okres obserwacji wynoszący średnio około 24 tygodnie. Przy stosunkowo niedługim okresie nie jest możliwe dokładne określenie faktycznego wpływu leków, zarówno na rozwój choroby przewlekłej, jak i na bezpieczeństwo leczenia i możliwość wystąpienia działań niepożądanych. Kolejnym ograniczeniem niniejszego przeglądu jest brak potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa terapii w badaniach RCT w przypadku abataceptu i rytuksymabu. Badane próby w większości badań były niewielkie (< 100 chorych w ramieniu), co nie pozwala na jednoznaczne określenie profilu skuteczności i bezpieczeństwa stosowanych terapii. Z punktu metodologicznego, ograniczeniem jest brak porównania działania poszczególnych substancji czynnych z aktywnym komparatorem. Badania oceniające uzyskane wyniki względem wartości początkowej nie stanowią w pełni wartościowego źródła danych i przy ich interpretacji należy zachować pewną dozę ostrożności. Reasumując, należy zaznaczyć, że nie można dokonać bezpośredniego porównania wyników przedstawionych badań między sobą, w związku z czym przy wyciąganiu wniosków nie można jednoznacznie stwierdzić, który z analizowanych leków jest skuteczniejszy i bezpieczniejszy w terapii chorych na ZZSK.

Podsumowując, należy zaznaczyć, że głównym celem leczenia ZZSK jest przede wszystkim poprawa i zachowanie krótko- i długoterminowej jakości życia zależnej od stanu zdrowia. Leki biologiczne aktualnie refundowane w Polsce są skuteczną opcją terapeutyczną u chorych na ZZSK. Wśród pacjentów stosujących tę terapię widoczna jest znaczna poprawa w zakresie sprawności ruchowej, poprawa stanu psychicznego oraz zmniejszenie bólu, przy akceptowanym profilu bezpieczeństwa.

**KONFLIKT INTERESÓW
CONFLICT OF INTEREST**

Brak konfliktu interesów
None

ADRES DO KORESPONDENCJI

Paweł Kawalec
Zakład Gospodarki Lekiem,
Instytut Zdrowia Publicznego
Wydział Nauk o Zdrowiu
Uniwersytet Jagielloński,
Collegium Medicum
ul. Grzegórzecka 20, 31-531 Kraków
tel. +48 (12) 424-13-90,
fax +48 (12) 421-74-47
pawel.kawalec@uj.edu.pl

PIŚMIENNICTWO

1. Genre F, Lopez-Mejias R, Miranda-Filloy JA et al.: Adipokines, Biomarkers of Endothelial Activation, and Metabolic Syndrome in Patients with Ankylosing Spondylitis, *BioMed Research International* 2014.
2. Załącznik nr 9 do Zarządzenia 3/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 20 stycznia 2011 roku, Terapeutyczne Programy Zdrowotne 2011, Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK).
3. Bachtá A, Raczkiwicz A, Tlustochowicz M et al.: Wczesne efekty terapii lekami anty-TNF u chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa – badanie obserwacyjne. *Reumatologia* 2011; 49(6): 404-410.
4. Zimmermann-Górska I: Choroby reumatyczne. [W:] Gajewski P (red.): *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna*, Kraków 2013: 1902-1907.
5. Portal Statystyczny ZUS, <http://www.psz.zus.pl/Default.aspx> (wrzesień 2014 r.).
6. Gianotti E, Trainito S, Arioli G et al.: Effects of physical therapy for the management of patients with ankylosing spondylitis in the biological era. *Clinical Rheumatology* 2014; 33(9): 1217-1230.
7. Wiland P: Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. *Medycyna po dyplomie* 2006; 7: 1-5.
8. Braun J, Sieper J: Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007; 369: 1379-1390.
9. Kolarz B, Targońska-Stępniać B, Darmochwał-Kolarz D, Majdan M: Autoimmunizacja w trakcie terapii biologicznej z zastosowaniem antagonistów TNF. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* (online) 2007; 61: 478-484.
10. Higgins JPT, Green S: *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Cochrane Collaboration and John Wiley 2008.
11. *Medycyna Praktyczna*, <http://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.16.12.1> (stan: wrzesień 2014 r.).
12. 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(7): 2136-2146.
13. van der Heijde D, Schiff MH, Sieper J et al.: Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(6): 922-929.
14. van der Heijde DM, Revicki DA, Gooch KL et al.: Physical function, disease activity, and health-related quality-of-life outcomes after 3 years of adalimumab treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Research and Therapy* 2009; 11: R124.
15. Davis JC, Dennis R, Van der Heijde DM et al.: Health-Related Quality of Life Outcomes in Patients With Active Ankylosing Spondylitis Treated With Adalimumab: Results from a randomized controlled study. *Arthritis and Rheumatology* 2007; 57(6): 1050-1057.
16. Revicki DA, Luo MP, Wordsworth P et al.: Adalimumab reduces pain, fatigue, and stiffness in patients with ankylosing spondylitis: results from the adalimumab trial evaluating long-term safety and efficacy for ankylosing spondylitis (ATLAS). *Journal of Rheumatol* 2008; 35(7): 1346-1353.
17. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M et al.: Early response to adalimumab predicts long-term remission through 5 years of treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(5): 700-706.
18. van der Heijde D, Pangan AL, Schiff MH et al.: Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(9): 1218-1221.
19. Sieper J, van der Heijde DM, Dougados M et al.: Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomized placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Annals of the Rheumatic Diseases* 2013; 72(6): 815-822.
20. Huang F, Gu J, Zhu P et al.: Efficacy and safety of adalimumab in Chinese adults with active ankylosing spondylitis: results of a randomized, controlled trial. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2014; 73(3): 587-594.
21. Davis JC, van der Heijde D, Braun J et al.: Recombinant Human Tumor Necrosis Factor Receptor (Etanercept) for Treating Ankylosing Spondylitis. *Arthritis and Rheumatology* 2003; 48(11): 3230-3236.
22. Davis JC, van der Heijde DM, Braun J et al.: Efficacy and safety of up to 192 weeks of etanercept therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(3): 346-352.
23. van der Heijde D, Da Silva JC, Dougados M et al.: Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(12): 1572-1577.
24. Baraliakos X, Brandt J, Listing J et al.: Outcome of patients with active ankylosing spondylitis after two years of therapy with etanercept: clinical and magnetic resonance imaging data. *Arthritis Rheum* 2005; 53(6): 856-863.
25. Braun J, McHugh N, Singh A et al.: Improvement in patient-reported outcomes for patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept 50 mg once-weekly and 25 mg twice-weekly. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46(6): 999-1004.
26. Brandt J, Listing J,

Haibel H et al.: Long-term efficacy and safety of etanercept after readministration in patients with active ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44(3): 342-348. 27. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P et al.: Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis and Rheumatology* 2005; 52(2): 582-591. 28. Braun J, Deodhar A, Dijkmans B et al.: Efficacy and Safety of Infliximab in Patients With Ankylosing Spondylitis Over a Two-Year Period. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)* 2008; 59(9): 1270-1278. 29. Heldmann F, Brandt J, van der Horst-Bruinsma IE et al.: The European ankylosing spondylitis infliximab cohort (EASIC): a European multicentre study of long term outcomes in patients with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29(4): 672-680. 30. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J et al.: Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study. Part 1. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(1): 101-107. 31. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J et al.: Maintenance of biologic-free remission with naproxen or no treatment in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from a 6-month, randomised, open-label follow-up study, INFAST. Part 2. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(1): 108-113. 32. Inman RD, Davis JC, Diekman L et al.: Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis. Result of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis and Rheumatology* 2008; 58(11): 3402-3412. 33. Braun J, Baraliakos X, Hermann KG et al.: The effect of two golimumab doses on radiographic progression in ankylosing spondylitis: results through 4 years of the GO-RAISE trial. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(6): 1107-1113. 34. van der Heijde D, Braun J, Deodhar A et al.: Comparison of three enthesitis indices in a multicentre, randomized, placebo-controlled trial of golimumab in ankylosing spondylitis (GO-RAISE). *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52(2): 321-325. 35. Braun J, Baraliakos X, Hermann KG et al.: Golimumab reduces spinal inflammation in ankylosing spondylitis: MRI results of the randomised, placebo-controlled GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(6): 878-884. 36. Braun J, Deodhar A, Inman RD et al.: Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 104-week results of the GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(5): 661-667. 37. Deodhar A, Braun J, Inman RD et al.: Golimumab reduces sleep disturbance in patients with active ankylosing spondylitis: results from a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62(9): 1266-1271. 38. Bao C, Huang F, Khan MA et al.: Safety and efficacy of golimumab in Chinese patients with active ankylosing spondylitis: 1-year results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Rheumatology (Oxford)* 2014 Sep; 53(9): 1654-1663. 39. Landewé R, Braun J, Deodhar A et al.: Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomized placebo-controlled Phase 3 study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2014; 73(1): 39-47. 40. Wendling D, Auge B, Streit G et al.: Lack of short-term efficacy of rituximab upon symptoms of ankylosing spondylitis treated for associated vasculitis. *Joint Bone Spine* 2008; 75(4): 510-511. 41. Sieper J, Porter-Brown B, Thompson L et al.: Assessment of short-term symptomatic efficacy of tocilizumab in ankylosing spondylitis: results of randomized, placebo-controlled trial. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2014; 73(1): 95-100. 42. Załącznik B 36, Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45), Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia, Poz. 56: 592-598. 43. Zochling J, van der Heijde D, Dougados M et al.: Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(4): 423-432.

nadesłano: 06.05.2016

zaakceptowano do druku: 24.05.2016