

Zastosowanie blokerów TNF, ze szczególnym uwzględnieniem etanerceptu, w leczeniu chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa na podstawie danych z piśmiennictwa i obserwacji własnych

Use of TNF blockers with particular reference to etanercept treatment in patients with ankylosing spondylitis based on data from the literature and own observations

Małgorzata Przygodzka¹, Brygida Kwiatkowska¹, Małgorzata Socik-Pojawa², Edyta Konopińska¹, Anna Filipowicz-Sosnowska³

¹Oddział Wczesnej Diagnostyki Zapalenia Stawów, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie

²Clinmark sp. z o.o. w Warszawie

³Konsultant w Instytucie Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie

Słowa kluczowe: anty-TNF, etanercept, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa.

Key words: anti-TNF, etanercept, ankylosis spondylitis.

Streszczenie

Wstęp i cel pracy: Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) to przewlekła, zapalna choroba, dotycząca głównie młodych mężczyzn, prowadząca do zupełnego usztywnienia kręgosłupa, a często zajmująca także stawy obwodowe, układ sercowo-naczyniowy i błonę naczyniową oka. Stosowanie blokerów TNF znacznie poprawia funkcję i jakość życia tych chorych. Celem pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia etanerceptem przez 12 miesięcy 6 mężczyzn chorych na ZZSK.

Materiał i metody: Badaniem objęto 6 mężczyzn chorych na ZZSK (średni wiek 35,7 roku, w zaawansowanym okresie choroby: sacroiliitis okres III/IV, spondylitis okres III, średni czas trwania choroby 11,3 roku – tab. I). Badano ruchomość kręgosłupa, rozszerzalność klatki piersiowej, liczbę stawów bolesnych i obrzękniętych. Aktywność choroby oceniano za pomocą skali VAS (ból i aktywność choroby), indeksów BASDAI i BASFI. Stopień niepełnosprawności oceniano za pomocą kwestionariusza HAQ. Oceniano laboratoryjne parametry stanu zapalnego: OB, CRP. Wymienione parametry oceniano co 3 miesiące (ryc. 1 i 2). Uprzednio stosowane leczenie przedstawiono w tabeli II.

Wyniki: Wszystkie badane parametry uległy znamiennej poprawie w trakcie prowadzonej obserwacji (tab. III, IV i V). Znamienne

Summary

Introduction and objectives: Ankylosis spondylitis (AS) is a chronic rheumatic disease characterized by inflammatory back pain due to sacroiliitis and spondylitis, which affects mainly young men. Peripheral joints and extraarticular tissue as well as the cardio-vascular system and anterior uvea may also be affected. Anti-TNF therapy is highly effective in AS. TNF inhibitors not only significantly reduce the signs and symptoms of AS but also improve the quality of life of patients. The aim of the study was to examine safety and efficacy of 12-month treatment with etanercept of AS patients who have not been treated with biological agents before.

Material and methods: Six AS patients were studied (mean age 35.7 years, all patients were in an advanced stage of disease – sacroiliitis III/IV, spondylitis III – mean duration of the disease 11.3 years – Table I). Efficacy of treatment was assessed by means of mobility of the vertebral column, chest expansion, number of tender and swollen joints, disease activity VAS, pain VAS, Bath Ankylosis Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosis Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI). Disability was measured by HAQ questionnaire. The erythrocyte sedimentation rate (ESR) and CRP protein concentration were measured. All param-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Małgorzata Przygodzka, Oddział Wczesnej Diagnostyki Zapaleń Stawów, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, tel. +48 22 844 42 41 wew. 286, e-mail: przygodz@mp.pl

Praca wpłynęła: 20.01.2011 r.

zmniejszyło się także stężenie CRP w badanych surowicach. Podczas obserwacji nie było zdarzeń niepożądanych.

Wnioski: Mała liczebność grupy pozwala na wyciągnięcie wstępnych wniosków. Należy podkreślić, że u wszystkich chorych stosowane leczenie skróciło czas trwania sztywności porannej i nasilenie bólu, czego nie uzyskano po wieloletnim leczeniu standardowym. Roczne leczenie etanerceptem było dobrze tolerowane przez chorych i nie obserwowano zdarzeń niepożądanych.

Obraz kliniczny i rozpoznanie zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) jest przewlekłą chorobą zapalną, należącą do grupy spondyloartropatii (SpA). Choroby te występują u 0,2–1% populacji, trzy razy częściej u mężczyzn niż u kobiet. Początek zachorowania występuje głównie przed 35. rokiem życia, chociaż zdarzają się zachorowania w wieku późniejszym [1].

Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa jest silnie związane z występowaniem cząsteczki HLA-B27 (*human lymphocyte antigen*). Na ZZSK choruje jednak 2–6% osób, u których antygen ten nie występuje.

Typowe dla ZZSK jest zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych (*sacroiliitis*) i kręgosłupa (*spondylitis*). U większości chorych obserwuje się także zapalenie stawów obwodowych, najczęściej dotyczy ono kończyn dolnych i jest niesymetryczne. Cechą charakterystyczną spondyloartropatii jest zapalenie przyczepów ścięgniowych (*enthesitis*), więzadeł oraz przyczepów torebki stawowej do kości [2]. U niektórych chorych obserwowane są także objawy pozastawowe, głównie zapalenie tęczówki, zaburzenia rytmu serca i zapalenie aorty.

Pierwszym objawem ZZSK jest najczęściej zapalny ból dolnego odcinka kręgosłupa, bóle pośladków oraz sztywność poranna, jak również zapalenie ścięgna Achillesa i rozciągna podeszwowego. Obiektywnymi objawami zapalenia kręgosłupa są ograniczenia jego ruchomości we wszystkich płaszczyznach oraz zmniejszenie rozszerzalności klatki piersiowej wskutek zajęcia stawów żebro-kręgowych. W następstwie zmian zapalnych w stawach kręgosłupa dochodzi do wyrównania fizjologicznej lordozy, pogłębienia kifozy piersiowej, a czasami do wytworzenia kifozy szyjnej, co razem z całkowitym usztywnieniem kręgosłupa jest przyczyną utrwalenia się pochylonej pozycji ciała (sylwetki) chorego.

Pierwszymi zmianami w ZZSK, które można uwidocznić w badaniach obrazowych, są zmiany w stawach krzyżowo-biodrowych. Badanie radiologiczne najczęściej wykazuje zmiany symetryczne. Początkowo uwidaczniają się one jako pseudoposzerzenie szpar stawowych, spowodowane stanem zapalnym, z następczą obwodową

sklerotyzacją w dolnej trzeciej ich części. W bardziej zaawansowanych okresach choroby dochodzi do powstania nadżerek na powierzchniach stawowych, zwężenia szpar stawowych, a w końcowym etapie do ich zarośnięcia.

We wczesnym stadium choroby obraz RTG może być trudny do interpretacji. Bardziej czułymi badaniami diagnostycznymi w tym okresie są tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny [3]. Do charakterystycznych zmian radiologicznych w kręgosłupie należą: kwadratowanie trzonów kręgowych oraz wapnienie więzadeł kręgosłupa dające obraz mostów kostnych – syndesmofitów, a w końcowym okresie obraz „kija bambusowego”.

Sacroiliitis i *spondylitis* w ZZSK są symetryczne. Rozpoznanie choroby jest ustalane na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich [4]. Warunkiem rozpoznania choroby jest obecność *sacroiliitis* w badaniu radiologicznym.

Results: All parameters improved during the observation (Table III, IV, V). After treatment, CRP concentration statistically decreased significantly. No adverse events were observed.

Conclusion: Small size of the group allows for preliminary conclusions. Etanercept therapy reduced pain and morning stiffness, which was not observed after the standard therapy. One-year etanercept therapy was effective and well tolerated. No serious adverse events were observed.

Standardowe leczenie chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Farmakoterapia chorych na ZZSK jest ograniczona i często nieskuteczna. We wczesnej fazie choroby ogranicza się ona jedynie do stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) oraz fizykoterapii. Skuteczność leków modyfikujących przebieg choroby (DMARDs – *disease modifying antirheumatic drugs*), takich jak sulfasalazy-na (SSZ) i metotreksat (MTX), jest raczej mała; nie wykazano ich wpływu na postęp zmian zapalnych w kręgosłupie.

Sulfasalazy-na łagodzi raczej zapalenia stawów obwodowych towarzyszące ZZSK [5, 6]. Redukuje także sztywność poranną oraz prędkość opadania krwinek czerwonych. Może ona więc znaleźć zastosowanie u chorych we wczesnym aktywnym ZZSK, któremu towarzyszy zapalenie stawów obwodowych. W osiowej postaci choroby nie stwierdzono przewagi leczenia SSZ nad placebo [7].

Metotreksat nie jest lekiem rekomendowanym do leczenia chorych na ZZSK z postacią osiową choroby, może mieć ograniczone zastosowanie u chorych z zajęciem stawów obwodowych. Brak jest także pewnych dowodów na to, że zwiększa on skuteczność leczenia blokerami anty-TNF (*anti-tumour necrosis factor*) podczas terapii skojarzonej [8, 9].

Anty-TNF w leczeniu chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Duże nadzieje na poprawę skuteczności leczenia ZZSK są związane z wprowadzeniem do terapii blokerów TNF- α . Zwiększone stężenie tej cytokiny wykazano w surowicy, błonie maziowej chorych na ZZSK, jak również w stawach krzyżowo-biodrowych [10].

Dotychczas przeprowadzone wieloośrodkowe, z użyciem podwójnie ślepej próby badania kliniczne z randomizacją udowodniły skuteczność blokerów TNF- α (inflixymabu, etanerceptu i adalimumabu) w obniżeniu aktywności choroby, poprawie ruchomości kręgosłupa, zmniejszeniu objawów zapalenia stawów obwodowych i przyczepów ścięgniastych [11–14]. Na podstawie badania metodą rezonansu magnetycznego wykazano także, że leki z tej grupy zmniejszają stan zapalny kości [15].

Ocena skuteczności blokerów TNF- α możliwa jest tylko przy stosowaniu jednolitych kryteriów oceny aktywności choroby oraz postępu zmian chorobowych. Powołana w tym celu robocza grupa ekspertów opracowała narzędzia służące do oceny i monitorowania aktywności ZZSK (*Assessment in Ankylosis Spondylitis – ASAS*) [16]. Zadaniem tej grupy były wybór i walidacja testów klinicznych, serologicznych i radiologicznych, służących do obiektywnych pomiarów umożliwiających ocenę skuteczności stosowanych terapii. Grupa ta opracowała także wskazania do leczenia ZZSK, uwzględniające różne kliniczne postaci tej choroby: postać osiową, postać z przewagą zmian w stawach obwodowych oraz z przewagą zmian w przyczepach ścięgniastych. Rekomendowanym przez grupę ASAS zestawem parametrów do oceny skuteczności leczenia są: ocena wydolności funkcjonalnej (BASFI), ocena bólu, ruchomości kręgosłupa, sztywności kręgosłupa, liczba stawów obrzękniętych, ocena męczliwości, ocena aktywności choroby dokonana przez pacjenta, OB, badanie RTG kręgosłupa oraz ocena zmian w przyczepach ścięgniastych. Pomiarem oceniającym skuteczność leczenia, opracowanym przez ASAS i stosowanym we wszystkich badaniach wieloośrodkowych, jest odpowiedź na leczenie mierzona ASAS 20, 50, 70, co oznacza odsetek poprawy w zakresie ocenianych parametrów [2].

Etanercept w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

Etanercept jest białkiem fuzyjnym, które skutecznie neutralizuje aktywność biologiczną TNF- α , zapobiegając jego wiązaniu się z receptorem śródbłonkowym.

Po raz pierwszy poprawę po leczeniu etanerceptem u chorego na ZZSK opisał Cohen w 2000 r. [17]. Potwier-

dziła to w następnym roku mała, otwarta pilotażowa próba przeprowadzona w Leeds w Anglii [18]. W badaniu tym obserwowano poprawę w zakresie parametrów klinicznych, funkcjonalnych, a także w zakresie jakości życia.

Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia etanerceptem potwierdzono następnie w kontrolowanych placebo, podwójnie ślepych próbach. Gorman i wsp. [19] opisali 40 pacjentów z ZZSK, którzy byli randomizowani do dwóch grup: leczonych etanerceptem w dawce 25 mg podskórnie 2 razy w tygodniu lub placebo przez 4 miesiące. Uzyskano znaczącą poprawę w zakresie ocenianych parametrów (sztywność poranna, ból kręgosłupa, funkcja, globalna ocena choroby przez pacjenta, liczba stawów obrzękniętych) u chorych leczonych etanerceptem (u 80% chorych) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (u 30% chorych).

Brandt i wsp. [20] badali 30 chorych na ZZSK, którzy byli randomizowani do grupy leczonej przez 6 tygodni etanerceptem (25 mg 2 razy w tygodniu) lub do grupy otrzymującej placebo. Po tej wstępnej fazie wszyscy chorzy otrzymywali etanercept przez kolejne 12 tygodni. Aż 57% chorych leczonych etanerceptem, w porównaniu z 6% chorych z grupy placebo, po 6 tygodniach osiągnęło > 50% poprawy w zakresie BASDAI. W grupie chorych leczonych etanerceptem obserwowano także poprawę w zakresie innych parametrów, takich jak: ból, ruchomość, jakość życia, a także stężenie CRP. Poprawa utrzymywała się przez 6,2 \pm 3 tygodnie po odstawieniu etanerceptu, co sugeruje, że lek ten u większości chorych na ZZSK powinien być stosowany przewlekłe.

W kolejnym dużym, wieloośrodkowym badaniu oceniano skuteczność leczenia etanerceptem chorych na ZZSK o średniej i dużej aktywności choroby [21]. Porównując 138 chorych na ZZSK leczonych etanerceptem z 139 chorymi otrzymującymi placebo, stwierdzono znamienne poprawę, mierzoną ASAS 20 w 12. i 24. tygodniu leczenia u odpowiednio 59% i 57% chorych otrzymujących etanercept w porównaniu z 28% i 22% pacjentów otrzymujących placebo.

Celem leczenia inhibitorami TNF- α w chorobach reumatycznych (reumatoidalne zapalenie stawów – RZS, tłuszczycowe zapalenie stawów – ŁZS) poza uzyskaniem poprawy klinicznej, obniżeniem parametrów zapalnych jest także zahamowanie resorpcji kostnej i tworzenia nadżerek. Udowodniono związek między aktywnością choroby a destrukcją stawów w RZS, dlatego głównym celem leczenia jest zahamowanie procesu zapalnego i zapobieganie wystąpieniu zmian radiologicznych. Przeprowadzone badania kliniczne z etanerceptem potwierdzają, że leczenie to hamuje progresję zmian destrukcyjnych w stawach u chorych na RZS [22].

W celu oceny wpływu etanerceptu na progresję zmian radiologicznych u chorych na ZZSK przeprowadzo-

no zaślepioną, kontrolowaną próbę kliniczną [23]. Porównano 257 chorych leczonych etanerceptem (25 mg 2 razy w tygodniu podskórnie) ze 175 chorymi, którzy nigdy nie byli leczeni blokerem TNF- α . Okres obserwacji wynosił 96 tygodni, a radiogramy szyjnego i lędźwiowego odcinka kręgosłupa oceniano dwóch niezależnych lekarzy radiologów. Badanie to pokazało, że etanercept poprawia funkcję i zmniejsza objawy stanu zapalnego, nie hamując jednocześnie rozwoju syndesmofitów u chorych na ZZSK. Powodem tego może być dysonans między TNF-zależnym procesem zapalnym i TNF-niezależnym procesem nowotworzenia kości – syndesmofitów, zależnym raczej od wpływu morfogenetycznych białek kości (*bone morphogenetic protein*), jaki występuje u chorych na ZZSK.

Skuteczność i bezpieczeństwo długotrwałego leczenia etanerceptem potwierdzono w dwuletniej otwartej próbie z tym lekiem [24]. Był on dobrze tolerowany, a najczęstszymi obserwowanymi działaniami niepożądanymi były odczyn zapalny w miejscu wstrzyknięcia, ból głowy, infekcje górnych dróg oddechowych oraz objawy grypopodobne.

Dokonano także analizy częstości występowania zapalenia błony naczyniowej oka u chorych na ZZSK uczestniczących we wszystkich badaniach klinicznych z zastosowaniem etanerceptu [25]. Stwierdzono, że częstość występowania zapalenia błony naczyniowej oka podczas leczenia etanerceptem jest mniejsza niż podczas stosowania placebo i zbliżona do obserwowanej przy leczeniu sulfasalazyną w badaniu z aktywnym komparatorem.

Uważa się, że u chorych na ZZSK leczenie biologiczne powinno być stosowane w przypadku, gdy są spełnione następujące kryteria: chory spełnia zmodyfikowane nowojorskie kryteria dla rozpoznania ZZSK, terapia konwencjonalna dwoma niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi jest nieskuteczna, chory ma aktywną postać choroby definiowaną przez wskaźnik BASDAI ≥ 4 , ból kręgosłupa (VAS) ≥ 4 cm. Zalecaną dawką etanerceptu jest 2 \times 25 mg lub 50 mg raz w tygodniu [26]. Obserwacje badaczy brytyjskich i szwedzkich wskazują, że czynnikami predykcyjnymi w leczeniu chorych na ZZSK jest duże stężenie CRP, zapalenie stawów obwodowych i płęć męska [26, 27].

Etanercept w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa – obserwacje własne

Korzystając z możliwości leczenia chorych na ZZSK etanerceptem w iniekcjach podskórnych – 25 mg 2 razy w tygodniu w ramach tzw. terapii niestandardowej, w 2008 r. w Klinice Reumatologii Instytutu Reumatologii

przeprowadzono obserwację 6 chorych. Jej celem była ocena skuteczności zastosowanego leczenia oraz obserwacja zdarzeń niepożądanych. Okres leczenia i obserwacji wynosił 12 miesięcy. Praca przeprowadzona była zgodnie z zasadami etyki i za zgodą Komisji Bioetycznej IR w Warszawie.

Materiał i metody

Grupę badaną stanowili mężczyźni w średnim wieku 35,7 roku. Dane demograficzne przedstawiono w tabeli I, a stosowane uprzednio leki w tabeli II.

Metody oceny:

1. Badanie przedmiotowe oceniające: czas trwania sztywności porannej (min), objaw Schobera (cm), objaw Otta (cm), rozszerzalność klatki piersiowej (cm), odległość broda–dotek jarzmowy (cm), odległość palec–podłoga (cm), liczbę bolesnych stawów, liczbę obrzękniętych stawów.
2. Ocena aktywności choroby: ocena bólu (VAS mm), ocena aktywności choroby (VAS mm), BASDAI, BASFI.

Tabela I. Dane demograficzne obserwowanych chorych

Table I. Demographic data of observed patients

Liczba chorych; n (%)	6 (100)
Spełnienie kryteriów dla ZZSK (NY 1984); n (%)	6 (100)
Płeć (M)	6 (100)
Wiek (l); \bar{x} (od–do)	35,7 (28–50)
Czas trwania choroby (l); \bar{x} (od–do)	11,3 (6–16)
Zajęcie kręgosłupa sacroiliitis okres III/IV; n (%)	6 (100)
spondylitis okres III; n (%)	6 (100)
Zajęcie stawów obwodowych (kolanowych i/lub skokowych); n (%)	2 (33)

Tabela II. Uprzednio stosowane leczenie

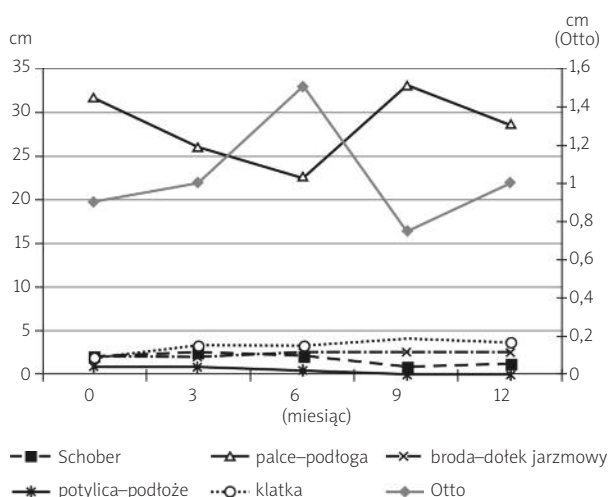
Table II. Previous treatment

Lek	n (%)
NLPZ (co najmniej 2)	6 (100)
sulfasalazyna	5 (83)
metotreksat	6 (100)
azatiopryna	1 (10)
cyklofosamid	2 (33)
metotreksat + cyklosporyna	2 (33)

Tabela III. Wyniki badania fizykalnego przed rozpoczęciem terapii i po 12 miesiącach leczenia
Table III. Results of physical examination before and after 12 months of treatment

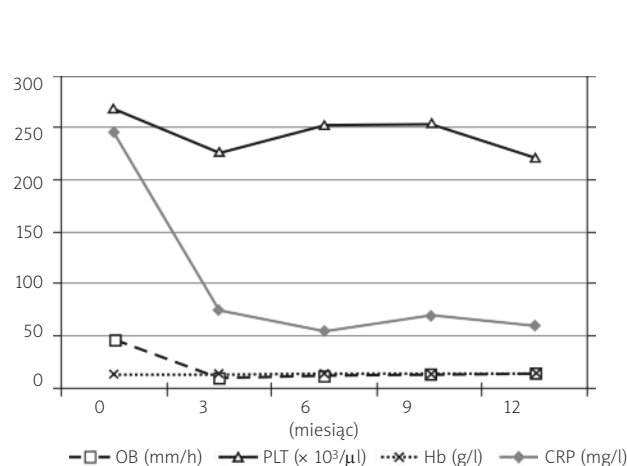
Badane parametry	Przed leczeniem	Po 12 miesiącach	<i>p</i> *	Odsetek chorych z poprawą od wartości wyjściowej (%)
czas trwania sztywności porannej (min); \bar{x} (SD)	75 (63)	19 (40)	0,04	78
odległość palce–podłoga (cm); \bar{x} (SD)	37 (21)	27,2 (18)	NS	27
odległość broda–dotek jarzmowy (cm); \bar{x} (SD)	3,1 (2,4)	2,2 (2,3)	NS	19
rozszerzalność klatki piersiowej (cm); \bar{x} (SD)	2,3 (2,1)	3,6 (2,7)	0,04	42
objaw Schobera (cm); \bar{x} (SD)	1,7 (1,2)	1,8 (1,6)	NS	6,2
objaw Otta (cm); \bar{x} (SD)	1,1 (1,1)	1,3 (1,3)		8
liczba bolesnych stawów; <i>n</i> (%)	3 (50)	0		100
liczba obrzękniętych stawów; <i>n</i> (%)	3 (50)	0		100

*Test Wilcoxon lub test *t*-Studenta
 NS – różnica nieznamienista statystycznie



Ryc. 1. Wyniki badania fizykalnego w trakcie obserwacji co 3 miesiące.

Fig. 1. Results of physical examination during every 3 month follow-up.



Ryc. 2. Wyniki badań laboratoryjnych stanu zapalnego oceniane co 3 miesiące.

Fig. 2. Results of laboratory parameters of inflammation assessed every 3 months.

3. Stopień niepełnosprawności: ocena za pomocą kwestionariusza HAQ.
4. Wskaźniki laboratoryjne zapalenia (OB, CRP), stężenie Hb (g/dl), liczba płytek ($\times 10^3/\mu\text{l}$).
 Badane parametry oceniano co 3 miesiące.

Wyniki

Wyniki badania fizykalnego obserwowanych chorych przed rozpoczęciem leczenia oraz po 12 miesiącach tera-

pii etanerceptem zamieszczono w tabeli III. Po rocznej kuracji uzyskano znamienne skrócenie czasu sztywności porannej oraz zwiększenie rozszerzalności klatki piersiowej.

Wyniki badania fizykalnego w trakcie obserwacji co 3 miesiące przedstawiono na rycinie 1.

Wyniki oceny bólu, aktywności choroby oraz wydolności funkcjonalnej u 6 chorych przed leczeniem oraz po jego zakończeniu podano w tabeli IV. Wszystkie ocenia-

Tabela IV. Ból, aktywność choroby i wydolność funkcjonalna przed rozpoczęciem terapii i po 12 miesiącach leczenia**Table IV.** Pain, disease activity and functional capacity before and after 12 months of treatment

Badane parametry	Przed leczeniem	Po 12 miesiącach	<i>p</i> *	Odsetek chorych z poprawą od wartości wyjściowej (%)
ból (VAS) (mm); \bar{x} (SD)	44,0 (38)	18,0 (12)	0,01	61
aktywność choroby (VAS) (mm); \bar{x} (SD)	49,0 (42)	17,0 (13)	0,01	65
BASDAI (VAS) (cm); \bar{x} (SD)	3,6 (3,1)	1,09 (0,9)	0,01	70
BASFI (VAS) (cm); \bar{x} (SD)	3,6 (3,4)	0,6 (0,4)	0,01	82
HAQ	1,28 (1,1)	0,56 (0,3)	0,01	55
ASAS 20	0	6		100

*Test *t*-Studenta**Tabela V.** Wskaźniki laboratoryjne stanu zapalnego**Table V.** Laboratory indices of inflammation

Badane parametry	Przed leczeniem	Po 12 miesiącach	<i>p</i> *	Odsetek chorych z poprawą od wartości wyjściowej (%)
OB (mm/h); \bar{x} (SD)	39 (29)	22 (18)	NS	42
CRP (mg/dl); \bar{x} (SD)	28 (19)	13,2 (10,1)	0,05	50
Hb (g/dl); \bar{x} (SD)	13,1 (1,8)	14,1 (1,6)	NS	8,2
Liczba płytek ($\times 10^3/\mu\text{l}$); \bar{x} (SD)	311 (125)	240 (101)	NS	17

*Test *t*-Studenta

NS – różnica nieznamienne statystycznie

ne parametry w trakcie stosowanego leczenia etanerceptem uległy znamiennej poprawie. U wszystkich obserwowanych chorych nastąpiła 20-procentowa poprawa mierzona wskaźnikiem ASAS.

W trakcie obserwacji chorych odnotowano znamienne statystycznie zmniejszenie stężenia CRP w surowicy. Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli V. Wyniki badań laboratoryjnych w trakcie kontroli co 3 miesiące przedstawiono na rycinie 2.

Wnioski

Mała liczebność grupy obserwowanych chorych umożliwiła wyciągnięcie wstępnych wniosków. Należy jednak podkreślić, że stosowane leczenie znamienne skróciło czas trwania sztywności porannej, zmniejszyło nasilenie bólu oraz poprawiło funkcję chorych. Uzyskano więc poprawę w zakresie najbardziej istotnych parametrów dla codziennego funkcjonowania chorych młodych

mężczyzn, u których standardowe leczenie nie przynosiło zadowalających rezultatów. Osłabienie aktywności choroby zostało potwierdzone obniżeniem laboratoryjnego wskaźnika stanu zapalnego – CRP, a wszyscy chorzy otrzymujący leczenie charakteryzowali się dużym stężeniem tego białka przed rozpoczęciem leczenia. Dodatkowo dobra tolerancja leku oraz brak działań niepożądanych podczas obserwacji są najlepszą rekomendacją w leczeniu ZZSK.

* * *

Autorzy pracy dziękują firmie Wyeth (obecnie Pfizer) za pomoc w opracowaniu danych statystycznych.

Piśmiennictwo

1. De Kayser F, Baeten D, Van den Bosch F, et al. Structure-modifying capacity of anti-tumour necrosis factor- α therapy in ankylosis spondylitis. *Drugs* 2004; 64: 2793-2811.

2. Filipowicz-Sosnowska A, Ptaszyński R. Inhibitory TNF w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (zszk) w świetle danych patogenetycznych. *Terapia* 2006; 2: 5-10.
3. Braun J, Bollow M, Eggens U, et al. Use of dynamic magnetic resonance imaging in the detection of early and advanced sacroiliitis in spondyloarthropathy patients. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1039-1045.
4. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosis spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 361-368.
5. Zochlin J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosis spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 442-452.
6. Dougados M, van der Linden S, Leirisalo-Repo M, et al. Sulfasalazine in the treatment of spondyloarthropathy. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 618-627.
7. Braun J, Zochling J, Baraliakos X, et al. Efficacy of sulfasalazine in patients with inflammatory back pain due to undifferentiated spondyloarthritis and early ankylosis spondylitis: a multicentre randomized controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1147-1153.
8. Chen J, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosis spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; Oct 18 (4): CD004524.
9. Haibel H, Sieper J. Use of methotrexate in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28 (5 Suppl. 61).
10. Francois RJ, Neure L, Sieper J, Braun J. Immunohistological examination of open sacroiliac biopsies of patients with ankylosis spondylitis: detection of tumor necrosis factor α in two patients with early disease and transforming growth factor β in three more advanced cases. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 713-720.
11. Calin A, Dijkmans BA, Emery P, et al. Outcomes of a multicentre randomized trial of etanercept to treat ankylosis spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1594-1600.
12. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al. (ASSERT study). Efficacy and Safety of Infliximab in Patients with Ankylosis Spondylitis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 582-591.
13. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. for the ATLAS Study Group. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosis spondylitis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2136-2146.
14. Revicki DA, Luo MP, Wordsworth P, et al. Adalimumab reduces pain, fatigue and stiffness in patients with ankylosis spondylitis; results from the adalimumab trial evaluating long-term safety and efficacy for ankylosis spondylitis (ATLAS). *J Rheumatol* 2008; 35: 1346-1353.
15. Baraliakos X, Davis J, Tsuji W, Braun J. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosis spondylitis before and after therapy with the tumor necrosis factor α receptor fusion protein etanercept. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1216-1223.
16. Braun J, Pham T, Sieper J, et al. International ASAS consensus statement for the use of the anti-tumor necrosis factor agents in patients with ankylosis spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 817-824.
17. Cohen JS. Clinical and laboratory improvement in ankylosis spondylitis after treatment with etanercept. *J Clin Rheumatol* 2000; 6: 221-224.
18. Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, et al. Efficacy of etanercept in the treatment of the enthesal pathology in resistant spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2112-2117.
19. Gorman JD, Sack KE, Davis JC. Treatment of ankylosis spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor α . *N Engl J Med* 2002; 346: 1349-1356.
20. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, et al. Six month results of a double blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosis spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1667-1675.
21. Davis Jr JC, van der Heijde D, Braun J, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosis spondylitis: a randomized, controlled trial. *Enbrel Ankylosis Spondylitis Group. Arthritis Rheum* 2003; 48: 3230-3236.
22. Van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, et al. for the TEMPO study Investigators. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combine in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double blind, randomized trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1063-1074.
23. Van der Hijde D, Landewe R, Einstein S, et al. Radiographic progression of ankylosis spondylitis after up two years of treatment with etanercept. *Arthritis Rheum* 2008; 58(9): 1324-1331.
24. Dijkmans B, Emery P, Hakala M, et al. Etanercept in long-term treatment of patients with Ankylosis Spondylitis. *J Rheumatol* 2009; 36: 1256-1264.
25. Sieper J, Koenig AS, Baumgartner S i wsp. Analiza częstości występowania zapalenia błony naczyniowej oka we wszystkich badaniach klinicznych z zastosowaniem etanerceptu w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. *Przedruk z Ann Rheum Dis* 2009 doi:10.1136.
26. Lord PAC, Farragher TM, Lunt M, et al. Predictors of response to anti TNF therapy in ankylosis spondylitis: result from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology* 2010; 49: 563-570.
27. Kristensen LE, Karlsson JA, Englund M, et al. Presence of peripheral arthritis and male sex predicting continuation of anti-tumor necrosis factor therapy in ankylosis spondylitis: an observational prospective cohort study from the south Swedish arthritis treatment group register. *Arthritis Care Res* 2010; 62: 1362-1369.