

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania adalimumabu w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów

Efficacy and safety of adalimumab in treatment of patients with rheumatoid arthritis

Beata Nowak¹, Renata Sokolik¹, Jerzy Świerkot², Arkadiusz Chlebicki¹, Piotr Wiland^{1,3}, Jacek Szechiński^{1,2}

¹Oddział Reumatologiczno-Internistyczny Okręgowego Szpitala Kolejowego we Wrocławiu, ordynator Oddziału prof. dr hab. med. Jacek Szechiński

²Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej we Wrocławiu, kierownik Katedry i Kliniki prof. dr hab. med. Jacek Szechiński

³Zakład Balneologii Akademii Medycznej we Wrocławiu, kierownik Zakładu dr hab. med. Piotr Wiland

Słowa kluczowe: reumatoidalne zapalenie stawów, adalimumab.

Key words: rheumatoid arthritis, adalimumab.

Streszczenie

Cel pracy: Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania adalimumabu w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów.

Materiał i metody: Do badania zakwalifikowano 13 chorych (10 kobiet i 3 mężczyzn) w wieku 31–67 lat (średnia wieku 51,2 roku) z ustalonym rozpoznaniem reumatoidalnego zapalenia stawów. Kryterium zakwalifikowania do badania była duża aktywność choroby, wyrażająca się podwyższonymi wartościami OB (>28 mm/godz.) i/lub CRP (>1,5 mg/dl) oraz obrzękiem i bólem stawów obwodowych, która utrzymywała się mimo stosowania leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh). Chorzy zakwalifikowani do badania otrzymywali przez 16 tyg. adalimumab podskórnie w dawce 40 mg co 2 tyg. Przed badaniem oraz po 6 i 16 tyg. leczenia oceniano aktywność choroby, liczbę bolesnych i obrzękniętych stawów, czas trwania sztywności porannej, jakość życia, parametry zapalenia we krwi (OB i CRP), morfologię krwi obwodowej oraz funkcję wątroby i nerek. Odnotowywano także występowanie działań niepożądanych.

Wyniki: W ciągu 16-tygodniowej obserwacji terapię adalimumabem przerwano u 1 (7,7%) chorej z powodu prosówki gruźliczej (mimo leczenia tuberkulostatycznego chora ta zmarła). Działania niepożądane wystąpiły ogółem u 2 (15,4%) chorych – u 1 chorej prosówka gruźlicza powikłana zgonem, u 1 chorego infekcja gór-

Summary

Objectives: To assess the safety and efficacy of adalimumab for the treatment of active rheumatoid arthritis (RA).

Material and methods: 13 patients (10 females, 3 males) with established diagnosis of rheumatoid arthritis aged 31–67 years (mean age 51.2 years) entered the study. The inclusion criteria were high activity of the arthritis expressed by elevated ESR (>28 mm/h) and/or elevated CRP level (>1.5 mg/dl), swelling and tenderness of the peripheral joints, and inadequate response to disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs). Patients enrolled in the study received subcutaneous injections of adalimumab 40 mg every other week for 16 weeks. Prior to the study and at weeks 6 and 16 RA disease activity, tender and swollen joints count, duration of morning stiffness, quality of life (HAQ), ESR, CRP, peripheral blood morphology, and liver and kidney function were assessed. The occurrence of adverse events was noted.

Results: One patient (7.7%) terminated the study before week 16 due to miliary tuberculosis (the patient died in spite of adequate anti-tuberculosis treatment). Adverse events were reported in 2 (15.4%) patients: in one patient miliary tuberculosis was reported and in another one upper respiratory track infection and rash. 12 (92.3%) patients completed the study. At week 16 an ACR20 response was achieved by 66.7%, an ACR50 response by 33.3%, and an ACR70 response by 16.7% of patients with RA.

Adres do korespondencji:

dr med. Beata Nowak, Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Akademia Medyczna, ul. Borowska 213, Wrocław, faks +48 71 734 33 09

Praca wpłynęła: 28.09.2007 r.

nych dróg oddechowych i wysypka skórna. Badanie ukończyło 12 (92,3%) chorych. W 16. tyg. leczenia 20-procentową poprawę wg kryteriów Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (*American College of Rheumatology – ACR*) stwierdzono u 66,7%, 50-procentową u 33,3%, a 70-procentową u 16,7% chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS).

Wnioski: U chorych z aktywnym RZS nieodpowiadającym na wcześniejsze leczenie LMPCh adalimumab zmniejszał objawy i aktywność choroby w trakcie 16-tygodniowej obserwacji.

Wstęp

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą chorobą zapalną o podłożu autoimmunologicznym, należąca do grupy układowych chorób tkanki łącznej, charakteryzującą się głównie nieswoistym zapaleniem symetrycznych stawów, a także zmianami pozastawowymi i powikłaniami narządowymi. Mimo stosowanego leczenia, choroba ma charakter przewlekły, z okresami zaostrzeń i remisji. Prowadzi ona do postępującej destrukcji stawów, a w konsekwencji ich deformacji i niepełnosprawności chorych, może być również przyczyną przedwczesnej śmierci [1]. Szacuje się, że spośród osób czynnych zawodowo w chwili zachorowania na RZS po 10 latach zdolność do pracy utraci 35–50%, a po 20 latach 50–75% osób [2–4]. Chorzy na RZS w porównaniu z populacją ogólną są obciążeni 2-krotnie większym ryzykiem zgonu [5].

Poszerzającą się wiedza na temat etiopatogenezy RZS oraz mechanizmów odpowiedzialnych za nieprawidłową odpowiedź immunologiczną w przebiegu tej choroby są przyczyną obserwowanej na przestrzeni lat ewolucji terapeutycznej oraz pozwalają na wprowadzanie nowych leków niosących nadzieję chorym.

Leki antycytokinowe są zalecane w terapii chorych z aktywną postacią RZS, oporną na leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh) zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej. Ze względu na kluczową rolę, jaką czynnik martwicy nowotworów α (*tumour necrosis factor α – TNF- α*) odgrywa w obronie przeciwbakteryjnej i przeciwwirusowej podczas stosowania w terapii antagonistów TNF- α , należy liczyć się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia ciężkich infekcji. W związku z tym, w celu zminimalizowania ryzyka reaktywacji zakażenia prątkiem gruźlicy wskazane jest wykonanie próby tuberkulinowej przed rozpoczęciem leczenia. Poza zakażeniem gruźliczym lub innymi czynnymi zakażeniami, przeciwwskazaniami do stosowania antagonistów TNF- α są ciąża, choroby demielinizacyjne, toczeń układowy trzewny, ciężka niewydolność krążenia i choroby nowotworowe.

Adalimumab należy do grupy leków biologicznych antycytokinowych i jest w pełni humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym anti-TNF- α klasy IgG1. Adalimumab łączy się specyficznie z TNF- α i w ten sposób

Conclusions: In this 16-week-long study adalimumab significantly reduced the symptoms and activity of the disease in patients with active RA, who previously inadequately responded to DMARDs.

uniemożliwia jego oddziaływanie z receptorami p55 i p75 oraz neutralizuje jego aktywność biologiczną. Adalimumab nie łączy się z limfotoksyną (TNF- β) ani nie wpływa na jej aktywność [6].

W trakcie pierwszych badań klinicznych adalimumab był podawany w dużych dawkach we wlewach dożylnych, jednak kolejne badania wykazały, że podanie podskórne pozwala na osiągnięcie porównywalnych stężeń w surowicy oraz porównywalnej skuteczności i profilu bezpieczeństwa. Obecnie w leczeniu RZS zalecane jest podawanie adalimumabu podskórnie w dawce 40 mg co 2 tyg. Adalimumab w leczeniu RZS może być stosowany zarówno w terapii kombinowanej z lekami modyfikującymi przebieg choroby, jak i w monoterapii [6].

Przeprowadzono kilka randomizowanych, podwójnie ślepych prób klinicznych z *placebo* oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii adalimumabem u chorych na RZS, u których stwierdzono nieskuteczność klasycznych leków modyfikujących przebieg choroby. Najważniejszymi wieloośrodkowymi badaniami z randomizacją były STAR (*Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis*), ARMADA (*Anti-TNF α Research Study Programme of the Monoclonal Antibody Adalimumab in Rheumatoid Arthritis*), DEO11 i DEO19 [6–12]. Badania te objęły dorosłych chorych z długo trwającym aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którzy byli w przeszłości leczeni LMPCh (wyjątek – do badania STAR zostali zakwalifikowani również chorzy, którzy nie otrzymywali w przeszłości LMPCh). Odsetek chorych, którzy osiągnęli ACR20, był w grupach leczonych adalimumabem istotnie większy niż w grupach kontrolnych otrzymujących *placebo*. Ponadto w badaniu DEO19 wykazano, że adalimumab hamuje postęp zmian radiologicznych [11]. Również w grupie chorych z wczesnym aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów wykazano skuteczność adalimumabu oraz wyższość terapii skojarzonej adalimumabu z metotreksatem nad monoterapią zarówno metotreksatem, jak i adalimumabem [12].

Cel badania

Celem przeprowadzonego prospektywnego badania była 16-tygodniowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania adalimumabu u chorych na RZS.

Materiały i metody

W badaniu wzięli udział chorzy (10 kobiet i 3 mężczyźni) w wieku 31–67 lat (średnia wieku 51,2 roku) z ustalonym rozpoznaniem reumatoidalnego zapalenia stawów. Chorzy spełniali kryteria klasyfikacyjne Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (ACR) z 1987 r. dla RZS. Średni czas trwania choroby wyniósł 14,7 roku.

Kryteria zakwalifikowania i wykluczenia

Przyjęto następujące kryteria zakwalifikowania do badania:

- wyrażenie zgody na udział w badaniu,
- duża aktywność choroby:
 - obecność co najmniej 6 bolesnych i 6 obrzękniętych stawów,
 - OB >28 mm/godz. i/lub CRP >1,5 mg/dl,
 - VAS aktywności choroby wg pacjenta >4 cm (VAS 0–10 cm),
- brak poprawy po zastosowaniu przynajmniej jednego LMPCh, przyjmowanego przez co najmniej 3 mies. (w tym metotreksat – MTX, jeżeli nie było przeciwwskazań) lub krócej, jeżeli obserwowano objawy nietolerancji,
- kobiety w wieku rozrodczym musiały stosować pewne metody antykoncepcji,
- możliwe było przyjmowanie stałych dawek jednego niesteroidowego leku przeciwzapalnego, glikokortykosteroidów w dawce do 10 mg/dobę w przeliczeniu na prednizon, oraz jednego LMPCh (dawka musiała być stabilna od co najmniej 4 tyg. przed zakwalifikowaniem do badania).

Obowiązywały następujące kryteria wykluczenia:

- leczenie adalimumabem w przeszłości,
- nadwrażliwość na substancję czynną (adalimumab) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (mannitol, kwas cytrynowy jednowodny, cytrynian sodu),
- istotne klinicznie upośledzenie czynności wątroby i nerek,
- niewyrównane klinicznie choroby przewlekłe (ze szczególnym uwzględnieniem niewydolności krążenia, choroby niedokrwiennej serca, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc i astmy oskrzelowej),
- zakażenie wirusami hepatotropowymi (HBV, HCV),
- zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV),
- współistnienie innych układowych chorób tkanki łącznej,
- choroby demielinizacyjne lub stwardnienie rozsiane w wywiadzie,
- choroba nowotworowa stwierdzana aktualnie lub w wywiadzie,

- gruźlica w wywiadzie,
- dodatnia próba tuberkulinowa (OT \geq 12 mm),
- nieprawidłowy obraz RTG klatki piersiowej (szczególnie zmiany sugerujące proces swoisty lub nowotworowy),
- obecność aktywnego zakażenia,
- pacjenci zagrożeni zakażeniem, m.in. z przewlekłymi owrzodzeniami kończyn, septycznym zapaleniem stawów w ciągu ostatnich 12 mies.,
- mężczyźni:
 - podwyższony PSA w surowicy (>4 ng/ml),
- kobiety:
 - nieprawidłowy wynik badania mammograficznego,
 - nieprawidłowy wynik wymazu cytologicznego z szyjki macicy (wskazujący na zagrożenie procesem nowotworowym),
 - ciąża lub karmienie piersią.

Zgodę na badanie wydała Komisja Bioetyczna przy Akademii Medycznej we Wrocławiu.

Dawkowanie i sposób podania leku

Leczenie adalimumabem zaplanowano na co najmniej 16 tyg. Lek był podawany podskórnie w dawce 40 mg co 2 tyg. Pierwsza dawka leku była podana w ośrodku, a następnie – po przeszkoleniu – pacjenci wykonywali iniekcje samodzielnie w domu.

Plan badania

Zaplanowano jednoośrodkowe, prospektywne, otwarte badanie kliniczne, składające się z 4 wizyt chorych otrzymujących adalimumab – przed rozpoczęciem leczenia oraz w tygodniach 0., 6. i 16. W trakcie wizyt oceniano aktywność choroby, a także skuteczność i bezpieczeństwo terapii adalimumabem.

W ocenie aktywności choroby brano pod uwagę obraz kliniczny – czas trwania sztywności porannej, liczbę bolesnych i obrzękniętych stawów (maksymalnie 28), wizualną skalę bólu i aktywności choroby wg pacjenta i lekarza (VAS), ogólną sprawność fizyczną chorego (HAQ) oraz parametry laboratoryjne (odczyn opadania krwinek Biernackiego – OB, stężenie białka C-reaktywnego – CRP). Oceniano DAS 28 oraz poprawę kliniczną o 20, 50 i 70% wg ACR.

Ocena bezpieczeństwa stosowanej terapii była dokonywana na podstawie wywiadu lekarskiego, badania fizykalnego oraz wybranych badań dodatkowych. Przed rozpoczęciem leczenia wykonano RTG klatki piersiowej, badanie USG jamy brzusznej, EKG, mammografię i wymaz cytologiczny z szyjki macicy u kobiet, oznaczono PSA u mężczyzn po 60. roku życia oraz wykluczono zakażenie wirusami hepatotropowymi

(HBV i HCV) i HIV. Dodatkowo przed zakwalifikowaniem do leczenia oraz podczas wszystkich wizyt kontrolnych oceniano morfologię krwi obwodowej, glikemię, jonogram oraz czynność wątroby i nerek. Ponadto na wizycie w tygodniach 0. i 16. oznaczano stężenia białka całkowitego z elektroforezą oraz stężenie cholesterolu.

Metody statystyczne

Analizowane cechy miały rozkłady normalne lub zbliżone do normalnych. Zastosowano następujące parametryczne metody statystyczne:

- jednoczynnikowe analizy wariancji (ANOVA) z powtórzeniami oraz wielowymiarową analizę wariancji (MANOVA z powtórzeniami),
- dwuczynnikową analizę wariancji z powtórzeniami,
- test LSD Tukeya.

Wyniki

Badanie było prowadzone między czerwcem 2006 r. a kwietniem 2007 r. na Oddziale Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Okręgowego Szpitala Kolejowego we

Tabela I. Charakterystyka chorych na RZS u osób leczonych adalimumabem przed leczeniem

Table I. Characteristic of the patients with RA treated with adalimumab before start of the treatment

Badana cecha	Wyniki
liczba pacjentów	13
• kobiety	10 (77%)
• mężczyźni	3 (23%)
wiek (lata)*	51,2±11,1
czas trwania choroby (lata)*	14,7±10,32
monoterapia adalimumabem/leczenie skojarzone adalimumabem z LMPCh (MTX)	3/10 (9)
liczba chorych otrzymujących glikokortykosteroidy	11
OB (mm/godz.)*	50,3±23,1
CRP (mg/dl)*	2,7±1,6
liczba bolesnych stawów*	12,1±6,0
liczba obrzękniętych stawów*	9,0±3,5
czas trwania sztywności porannej (min)*	118±99
DAS 28*	5,9±0,9

* wyniki podano w formie: średnia ±SD
SD – odchylenie standardowe

Wrocławiu. Charakterystykę pacjentów zakwalifikowanych do badania przedstawiono w tab. I.

Badanie ukończyło 12 chorych (92,3%). Leczenie przerwano u 1 chorej z powodu działań niepożądanych. Rozpoznano u niej prosówkę gruźliczą i rozpoczęto terapię tuberkulostatyczną; mimo stosowanego leczenia pacjentka zmarła.

Skuteczność terapii adalimumabem

Skuteczność stosowanej terapii oceniano po 6. i 16. tyg. leczenia. Wybrane wyniki laboratoryjne i kliniczne przedstawiono w tab. II. Uzyskano statystycznie istotną poprawę we wszystkich ocenianych parametrach u leczonych adalimumabem. W zakresie większości parametrów poprawę uzyskiwano już w pierwszych 6 tyg. terapii, a następnie utrzymywała się ona na stabilnym poziomie.

Po 6 tyg. leczenia adalimumabem obserwowano zmniejszenie się liczby obrzękniętych i bolesnych stawów odpowiednio o 57,7 i 69,4%. Po kolejnych 10 tyg. terapii liczba obrzękniętych i bolesnych stawów była o 76,6 i 71,9% niższa niż przed rozpoczęciem leczenia antycytokinowego. Towarzyszyło temu obniżenie się wartości parametrów reakcji zapalnej we krwi – OB i CRP odpowiednio o 42,5 i 62,3% już po 6 tyg. leczenia. Chorzy podawali istotne statystycznie skrócenie czasu trwania sztywności porannej o 54,2 i 69,5% w stosunku do wartości sprzed leczenia odpowiednio po 6 i 16 tyg. terapii lekiem hamującym aktywność TNF- α .

W 16. tyg. leczenia 20-procentową poprawę wg kryteriów Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (ACR) stwierdzono u 66,7%, 50-procentową u 33,3%, a 70-procentową u 16,7% chorych na RZS.

Zmniejszenie aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów zaowocowało istotną poprawą sprawności i jakości życia chorych. HAQ zmniejszył się średnio o 15% już po 6 tyg. terapii.

Bezpieczeństwo leczenia adalimumabem

Działania niepożądane obserwowano u 2 chorych (15,4%). U 1 chorej, która otrzymywała adalimumab w monoterapii, po 10 tyg. leczenia antagonistą TNF- α wystąpiła gorączka. Zdecydowano wówczas o przerwaniu leczenia antycytokinowego. Na podstawie wyników badań dodatkowych i całości obrazu klinicznego rozpoznano u niej prosówkę gruźliczą; mimo terapii tuberkulostatycznej pacjentka zmarła po 11 tyg. od otrzymania ostatniej dawki adalimumabu. Wykonana przed rozpoczęciem leczenia biologicznego próba tuberkulinowa była ujemna, a w obrazie RTG klatki piersiowej nie stwierdzono wówczas zmian sugerujących czynną lub przebytą w przeszłości gruźlicę.

Tabela II. Wybrane wyniki laboratoryjne i kliniczne u chorych na RZS, którzy zakończyli 16-tygodniową terapię adalimumabem**Table II.** Selected laboratory and clinical results in patients with RA that completed the 16-week-long therapy with adalimumab

Badany parametr	Tydzień 0.	Tydzień 6.	Tydzień 16.
HAQ* ■	2,26±0,54	1,92±0,95	1,95±0,79
czas trwania sztywności porannej (min)* ■	118±99	54±78	36±90
liczba bolesnych stawów* ■	12,1±6,0	3,7±3,1	3,4±4,2
liczba obrzękniętych stawów* ■ •	9,0±3,5	3,8±3,3	2,1±2,8
DAS 28* ■ •	5,9±0,9	4,2±1,2	3,9±1,5
OB (mm/godz.) ■	50,3±23,1	28,9±23,9	36,4±28,1
CRP (mg/dl)* ■	2,7±1,6	1,0±1,3	1,6±2,1
stężenie hemoglobiny (g/dl) ■ •	12,6±1,7	13,1±1,5	12,7±1,4
leukocyty (G/l)	11,2±2,9	10,0±3,9	9,8±3,7
płytki krwi (G/l)* ■ •	325±109	292±96	289±89

wyniki podano w formie: średnia ±SD

* uzyskano istotną statystycznie różnicę między 0. a 16. tyg. ($p<0,001$)

■ uzyskano istotną statystycznie różnicę między 0. a 6. tyg. ($p<0,001$)

• uzyskano istotną statystycznie różnicę między 6. a 16. tyg. ($p<0,001$)

Kolejnym działaniem niepożądanym było zakażenie górnych dróg oddechowych, które rozwinęło się u chorego otrzymującego adalimumab i metotreksat w dawce 15 mg tygodniowo. Podawanie adalimumabu przerwano do czasu całkowitego ustąpienia cech infekcji. U tego samego chorego obserwowano wysypkę po podaniu adalimumabu, ale nie wymagała ona przerwania terapii.

Nie obserwowano pogorszenia funkcji nerek i wątroby po 6 i 16 tyg. otrzymywania adalimumabu. Między 0. a 6. tyg. stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie się liczby płytek, które należy wiązać z jednoczesnym zmniejszeniem nasilenia aktywności choroby. Liczba płytek oraz leukocytów utrzymywały się podczas całego badania w granicach normy. Stosowane leczenie antycytokinowe nie wpływało na gospodarkę elektrolitową, stężenia białka całkowitego, cholesterolu i trójglicerydów.

Omówienie

W przeprowadzonym badaniu do leczenia adalimumabem zakwalifikowano 13 chorych, 12 z nich ukończyło terapię.

Leczenie adalimumabem przyniosło zmniejszenie się aktywności choroby. Wyrazem tego było zmniejszenie liczby bolesnych i obrzękniętych stawów, skrócenie czasu trwania sztywności porannej, obniżenie wartości parametrów reakcji zapalnej (OB i CRP) oraz redukcja wskaźnika aktywności choroby DAS 28. Towarzyszyła

temu istotna poprawa sprawności i jakości życia oceniana na podstawie formularza HAQ. Efekt leczenia widoczny był po 6 tyg. i utrzymywał się przez kolejne 10 tyg. Wyniki te były porównywalne z wynikami uzyskanymi w randomizowanych podwójnie ślepych próbach klinicznych z *placebo* (STAR, ARMADA, DEO11, DEO19) [8–11]. W tych badaniach odpowiedź na leczenie była szybka. Poprawę obserwowano w badaniu ARMADA już w 1. tyg. leczenia [10], a w badaniach STAR, DEO11 i DEO19 w 2. tyg. [8–10]. W prezentowanym badaniu skuteczność leczenia była po raz pierwszy oceniana dopiero po 3 iniekcjach leku.

W większości przypadków lek był dobrze tolerowany. U 1 pacjenta obserwowano reakcję alergiczną w postaci wysypki. Według danych z literatury w związku z podskórną drogą podawania leku można spodziewać się wysypki, świądu, rumienia, bólu i obrzęku w miejscu wstrzyknięcia leku. W 7 kontrolowanych badaniach klinicznych u 9–17% leczonych adalimumabem obserwowano opisywane odczyny w miejscu podania leku w porównaniu z 11% pacjentów otrzymujących *placebo* lub czynną substancję porównawczą. Na ogół odczyny w miejscu wstrzyknięcia nie wymagały zaprzestania stosowania leku [13–15].

Według danych z piśmiennictwa częstym działaniem niepożądanym podczas leczenia adalimumabem były zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych

oraz zakażenia dróg moczowych. Istotny problem stanowią infekcje oportunistyczne (histoplazmoza, pneumocystoza, aspergilloza, nocardioza, wirusem opryszczki i półpaśca) oraz gruźlica [16].

W przeprowadzonym badaniu u 1 chorej obserwowano wystąpienie zakażenia prątkiem gruźlicy. Pacjentka ta od lat chorowała na reumatoidalne zapalenie stawów i otrzymywała z tego powodu przewlekle LMPCh oraz glikokortykosteroidy. W przeszłości w terapii RZS chora otrzymywała sulfasalazynę, metotreksat i leflunomid. W chwili rozpoczęcia badania otrzymywała glikokortykosteroidy w monoterapii. Była w przeszłości operowana z powodu torbieli płuca prawego. Wykonane wówczas badania nie wykazały nowotworowego charakteru usuniętej zmiany, a w preparatach bezpośrednich nie stwierdzono obecności prątków gruźlicy ani strzępek grzybni. Wykonana przed rozpoczęciem leczenia biologicznego próba tuberkulinowa była ujemna, a na zdjęciu RTG klatki piersiowej nie stwierdzono zmian o charakterze swoistym. Po 10 tyg. terapii adalimumabem u pacjentki rozwinęły się jednak objawy gruźlicy prosówkowej, która doprowadziła do zgonu chorej.

W 7 kontrolowanych badaniach klinicznych współczynnik zakażeń wyniósł średnio 1,52 na pacjenta w roku u chorych leczonych adalimumabem oraz 1,42 na pacjenta w roku u otrzymujących *placebo* lub czynną substancję porównawczą [17].

Dostępne dane wskazują na fakt, że pacjent kwalifikowany do leczenia adalimumabem musi być dokładnie przebadany, w celu wykluczenia zakażeń. Szczególną uwagę należy zwrócić na zakażenie gruźlicą. Ocena powinna obejmować szczegółowy wywiad w kierunku przebytej gruźlicy lub możliwego wcześniejszego narażenia pacjentów na kontakt z chorymi na gruźlicę oraz wcześniejszego i/lub prowadzonego obecnie leczenia immunosupresyjnego. Należy przeprowadzić odpowiednie badania przesiewowe, tzn. skórny odczyn tuberkulinowy i badanie radiologiczne klatki piersiowej u wszystkich pacjentów. Należy pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych skórnych odczynów tuberkulinowych u pacjentów z upośledzeniem odporności, stosujących leczenie immunosupresyjne, szczególnie glikokortykosteroidy. W przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy nie wolno rozpoczynać leczenia adalimumabem, natomiast w gruźlicy utajonej przed leczeniem adalimumabem należy zastosować odpowiednią profilaktykę przeciwgruźliczą. W tej sytuacji należy rozważyć oczekiwane korzyści i możliwe zagrożenia związane z leczeniem biologicznym. W przypadku najmniejszych wątpliwości należy zasięgnąć porady specjalisty pulmonologa [18, 19].

W trakcie leczenia adalimumabem pacjent powinien kontaktować się z lekarzem w razie wystąpienia objawów infekcji. Uporczywy kaszel, utrata masy ciała,

stany podgorączkowe, objawy zakażenia utrzymujące się mimo leczenia antybiotykiem, wymagają szczególnej diagnostyki w warunkach szpitalnych.

W niektórych badaniach klinicznych leków z grupy antagonistów TNF- α , zaobserwowano więcej przypadków chłoniaka u pacjentów otrzymujących lek z grupy antagonistów TNF- α w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej. W 7 kontrolowanych badaniach klinicznych zgłoszono 29 nowotworów złośliwych u 2124 pacjentów leczonych adalimumabem, obserwowanych przez 1689 pacjentolat ekspozycji (17,2 na 1000 pacjentolat), a 6 nowotworów złośliwych zgłoszono u 1158 pacjentów z grup kontrolnych obserwowanych przez 828 pacjentolat ekspozycji (7,2 na 1000 pacjentolat). W tej grupie były 2 chłoniaki u pacjentów leczonych adalimumabem (1,2 na 1000 pacjentolat), natomiast u pacjentów z grup kontrolnych zaobserwowano 1 chłoniaka (1,2 na 1000 pacjentolat) [20].

W przeprowadzonym badaniu nie obserwowano zaburzeń limfoproliferacyjnych i rozwoju nowotworów złośliwych. Należy jednak brać pod uwagę, że czas obserwacji był krótki (16 tyg.).

Każdy pacjent w omawianym badaniu miał 3-krotnie wykonane badania laboratoryjne, m.in. oceniano morfologię krwi, aktywność aminotransferaz, stężenie mocznika i kreatyniny. Nie zaobserwowano opisywanych wcześniej w literaturze zaburzeń hematologicznych, takich jak leukopenia, trombocytopenia [21]. Stwierdzono natomiast istotne statystycznie obniżenie liczby płytek, co należy wiązać ze zmniejszeniem stanu zapalnego w trakcie leczenia adalimumabem. W ciągu 16 tyg. leczenia nie obserwowano objawów zaburzeń funkcji wątroby i nerek. W kontrolowanych badaniach klinicznych zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej było podobne u pacjentów otrzymujących adalimumab i *placebo*. U pacjentów z wczesnym RZS zwiększenie aktywności ALAT występowało częściej w ramieniu, w którym stosowano leczenie skojarzone (adalimumab/metotreksat) w porównaniu z ramieniem, w którym stosowano metotreksat w monoterapii lub z ramieniem, w którym stosowano adalimumab w monoterapii [15].

Wnioski

Przeprowadzone badanie wykazało, iż stosowanie adalimumabu w populacji polskiej jest leczeniem skutecznym, choć nie pozbawionym działań niepożądanych. Pacjenci z wieloletnim reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczeni przewlekle lekami immunosupresyjnymi, są szczególnie narażeni na infekcje oportunistyczne, zwłaszcza grzybicze, wywołane drobnoustrojami atypowymi, oraz na uaktywnienie gruźlicy. Należy pamiętać, że społeczeństwo polskie, szczególnie osoby urodzone

w latach 40. XX w. mogły mieć kontakt z gruźlicą, która po wielu latach utajenia wskutek zastosowanego leczenia biologicznego może doprowadzić do poważnych powikłań. Eliminacja adalimumabu z ustroju może trwać 5 mies., dlatego też w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych podjęte działania terapeutyczne mogą być spowolnione długim okresem półtrwania leku. Pacjenci poddani terapii biologicznej powinni otrzymać specjalną kartę informującą o możliwych zagrożeniach.

Piśmiennictwo

1. Filipowicz-Sosnowska A, Stanisławska-Biernat E, Zubrzycka-Sienkiewicz A. Reumatoidalne zapalenie stawów. *Reumatologia* 2004; 42 (supl. 1): 3-16.
2. Yelin E, Meenan RF, Nevitt M, Epstein WV. Work disability in rheumatoid arthritis: effects of disease, social, and work factors. *Ann Intern Med* 1980; 93: 551-556.
3. Makisara GL, Makisara P. Prognosis of functional capacity and work capacity in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1982; 1: 117-125.
4. Wolfe F, Hawley DJ. The longterm outcomes of rheumatoid arthritis: work disability A prospective 18 year study of 823 patients. *J Rheumatol* 1998; 25: 2108-2117.
5. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 481-494.
6. Voulgari PV, Drosos AA. Adalimumab for rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther* 2006; 6: 1349-1360.
7. Pavelka K. Adalimumab in the treatment of rheumatoid arthritis. *Aging Health* 2006; 2: 533-545.
8. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for rheumatoid arthritis: result of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol* 2003; 30: 2563-2571.
9. Van De Putte LB, Atkins C, Malaise M, et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis* 2004; 65: 508-516.
10. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 35-45.
11. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 53-week trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1400-1411.
12. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER Study A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006; 45: 26-37.
13. Beuthien W, Mellinghoff HU, von Kempis J. Skin reaction to adalimumab. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1690-1692.
14. Nikas SN, Voulgari PV, Drosos AA. Urticaria and angioedema-like skin reactions in a patient treated with adalimumab. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 787-788.
15. Segurado OG. Adalimumab (Humira), a fully human monoclonal antibody for the treatment of rheumatoid arthritis: an overview. *Rheumatology* 2005; 3: 60-63.
16. Schiff MH, Burmester GR, Kent JM, et al. Safety analyses of adalimumab (HUMIRA) in global clinical trials and US postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 889-894.
17. Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1766-1772.
18. Paraskevi V, Voulgari PV, Alexandros A, Drosos AA. Adalimumab for rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther* 2006; 6: 1349-1360.
19. Scheinfeld N. Adalimumab: a review of side effects. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4: 637-641.
20. Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor in 18,572 patients. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1740-1751.
21. Scheinfeld N. A comprehensive review and evaluation of the side effects of the tumor necrosis factor alpha blockers etanercept, infliximab and adalimumab. *J Dermatol Treat* 2004; 15: 280-294.