

Lek. Jakub Wroński

„Ocena działań niepożądanych inhibitorów TNF u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa”

STRESZCZENIE

Wstęp:

Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) jest przewlekłą, postępującą chorobą autoimmunologiczną, dotyczącą głównie szkieletu osiowego, mogącą zajmować również stawy obwodowe, przyczepy ścięgna, a także objawiać się poza stawowo (m.in. poprzez zapalenie tęczy lub nieswoiste zapalenie jelit). ZZSK występującą u około 0,23% populacji europejskiej, w związku z czym szacunkowa liczba osób chorych na ZZSK w Polsce wynosi około 88 000. Nielezione prowadzi do kalectwa. Terapię pierwszego rzutu stanowią ćwiczenia fizyczne oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) przyjmowane przewlekle. Takie leczenie jest stosunkowo nieskuteczne - odpowiedź ASAS20 osiąga się jedynie u około 57% pacjentów leczonych NLPZ.

Wraz z poznaniem kluczowej roli TNF w patogenezie ZZSK do praktyki klinicznej wprowadzono celowaną terapię inhibitorami TNF. W chwili obecnej w leczeniu ZZSK dostępnych jest 5 leków z grupy inhibitorów TNF: adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab. Inhibitory TNF okazały się skuteczne u pacjentów z ZZSK w poprawie objawów klinicznych, a przy długotrwałym stosowaniu prawdopodobnie zapobiegają progresji uszkodzeń strukturalnych. Niestety, do tej pory nie udało się wypracować strategii utrzymywania remisji w ZZSK innej niż przewlekłe stosowanie inhibitorów TNF. Rodzi to obawy o bezpieczeństwo długotrwałej terapii.

Chociaż leczenie ZZSK inhibitorami TNF jest powszechnie stosowaną praktyką kliniczną, większość badań dotyczących bezpieczeństwa inhibitorów TNF oparta jest na grupie pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS). Tymczasem wydaje się, iż inhibitory TNF w leczeniu pacjentów z ZZSK wykazują lepszy profil bezpieczeństwa niż u pacjentów z RZS.

Cel pracy:

Celem pracy przeglądowej była ocena działań niepożądanych inhibitorów TNF u pacjentów z ZZSK.

Celem pracy badawczej była retrospektywna ocena występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów z ZZSK leczonych inhibitorami TNF.

Założenia pracy:

Z dotychczasowych badań wynika, iż pacjenci z ZZSK leczeni inhibitorami TNF rzadziej przerywają terapię niż pacjenci z RZS. Badania na grupie pacjentów z ZZSK leczonych inhibitorami TNF, w odróżnieniu od badań u pacjentów z RZS, nie wykazały również zwiększonej częstości występowania zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym zakażeń, ciężkich zakażeń oraz nowotworów.

Materiały i metody:

Badanie zostało przeprowadzone w ośrodku referencyjnym w Polsce. Do badania włączono pacjentów z Narodowego Instytutu Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie spełniających kryteria nowojorskie ZZSK. Szczegółowa historia medyczna pacjentów z ZZSK została uzyskana podczas wywiadu z pacjentem oraz z dokumentacji medycznej. Zbierano dane dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych podczas ostatnich 3 miesięcy poprzedzających wywiad, charakterystyki pacjentów (w tym występowania czynników ryzyka zakażeń i nowotworów,) skuteczności leczenia, aktualnych badań laboratoryjnych. W retrospektywnej analizie porównano grupę pacjentów leczonych inhibitorami TNF i nie leczonymi inhibitorami TNF.

Analizę statystyczną wykonano przy użyciu programu Statistica 13.1. Do oceny rozkładu normalnego posłużono się testem Shapiro-Wilk. Do porównania zmiennych z rozkładem normalnym użyto testu t-Studenta, dla zmiennych bez rozkładu normalnego testu U Manna-Whitneya, a dla zmiennych kategoriycznych testu Chi-kwadrat lub test dokładnego Fishera (dla tabel z wartościami mniejszymi niż 5). Oceniono również ryzyko względne oraz 95% przedziały ufności. Do analizy wieloczynnikowej użyto regresji logistycznej metodą krokową wsteczną.

Wyniki:

W badaniu wzięło udział 150 pacjentów, 103 w grupie badanej i 47 w grupie kontrolnej. Pacjenci leczeni inhibitorami TNF istotnie rzadziej stosowali NLPZ, stosowali NLPZ w mniejszych dawkach oraz częściej przyjmowali NLPZ jedynie doraźnie. Badanie nie wykazało różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zakażeń oraz oportunistycznych zakażeń. Jednakże, w grupie badanej niezakaźne zdarzenia niepożądane występowały znamienne rzadziej niż w grupie kontrolnej (ryzyko względne, RR 0.39, 95% przedział ufności, 95% CI 0.23-0.66); dotyczyło to też bólu brzucha (RR 0.20, 95% CI 0.07-0.63), który stanowił najczęstsze niezakaźne zdarzenie niepożądane. Różnica między częstością występowania poszczególnych typów zakażeń w obu grupach nie była znamienna, pomijając zakaźne biegunki, które również występowały rzadziej u pacjentów leczonych inhibitorami TNF (RR 0.17, 95% CI 0.03-

0.85). Płeć żeńska istotnie związana z występowaniem zdarzeń niepożądanych (iloraz szans, OR 2.36, 95% CI 1.15-4.83).

Tabela 1 Zdarzenia niepożądane (AE)

	Grupa badana liczba pacjentów(%)	Grupa kontrolna liczba pacjentów (%)	
Jakiegokolwiek AE	47 (45.63%)	27 (57.45%)	
- stopień: łagodne	26 (25.24%)	18 (38.30%)	
umiarkowane	20 (19.42%)	7 (14.89%)	
poważne	1 (0.97%)	0	
zagrożające życiu	0	0	
śmiertelne	0	0	
Poważne AE	1 (0.97%)	0	
Zakażenia	38 (38%)	15 (34.09%)	
- poważne zakażenia	0	0	
- oportunistyczne zakażenia	5 (4.85%)	1 (2.27%)	
Nieinfekcyjne AE	15 (14.56%)	15 (31.91%)	
Dyskontynuacja z powodu AE	0	0	
	Wszystkich zdarzeń	Wszystkich zdarzeń	Ryzyko względne (95% CI)
Jakiegokolwiek AE	75	40	0.86 (0.72, 1.01)
Poważne AE	1	0	1.30 (0.05, 31.26)
Zakażenia	57	19	1.28 (0.88, 1.88)
Oportunistyczne zakażenia	5	1	2.14 (0.26, 17.76)
Nieinfekcyjne AE	18	21	0.39 (0.23, 0.66)*

Tabela 2 Charakterystyka zdarzeń niepożądanych (AE)

	Grupa badana liczba zdarzeń	Grupa kontrolna Liczba zdarzeń	Ryzyko względne (95% CI)
Zakażeń			
Zakażenia górnych dróg oddechowych	46	13	1.51 (0.91, 2.50)
Herpes simplex	4	1	1.71 (0.20, 14.86)
Ostra biegunka zakaźna	2	5	0.17 (0.03, 0.85)*
Zakażenie dróg moczowych	1	0	1.30 (0.05, 31.26)
Zakażenia dolnych dróg oddechowych	1	0	1.30 (0.05, 31.26)
Zakażenia dróg rodnych	1	0	1.30 (0.05, 31.26)
Zakażenia skórne	1	0	1.30 (0.05, 31.26)
Zakażenia ucha środkowego	1	0	1.30 (0.05, 31.26)
Niezakaźne AE			
Ból brzucha	4	9	0.20 (0.07, 0.63)**
Podwyższone transaminazy	3	3	0.46 (0.10, 2.17)
Leukopenia	3	2	0.68 (0.12, 3.91)
Zmiany skórne	0	3	0.07 (0.004, 1.25)
Biegunka	0	2	0.09 (0.005, 1.89)
Zapalenie błony naczyniowej oczu	2	1	0.91 (0.08, 9.82)
Łuszczyca	1	0	1.39 (0.06, 33.37)
Nudności	1	0	1.39 (0.06, 33.37)
Zawroty głowy	1	0	1.39 (0.06, 33.37)
Tachykardia	1	0	1.39 (0.06, 33.37)
Zapalenie przyzębia	1	0	1.39 (0.06, 33.37)
Zapalenie jelita grubego	0	1	0.15 (0.006, 3.71)

Podsumowanie:

W przeprowadzonym badaniu inhibitory TNF wykazały dobry profil bezpieczeństwa u pacjentów z ZZSK.

Jakub Wroński
le/mz
3162387

Prof. dr hab. med. Piotr Fiedor
specjalista chirurg
9178196

