

## Wczesne efekty terapii lekami anti-TNF u chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa – badanie obserwacyjne

*Early effectiveness of anti-TNF treatment in patients with ankylosing spondylitis – observational study*

Artur Bachtą, Anna Raczkiewicz, Małgorzata Tłustołowicz, Witold Tłustołowicz

Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii WIM CSK MON w Warszawie

**Słowa kluczowe:** zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, TNF, badanie obserwacyjne.

**Key words:** ankylosing spondylitis, TNF, observational study.

### Streszczenie

Celem badania była ocena wczesnej skuteczności leczenia anti-TNF u chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK). Badaniem objęto 34 osoby (10 kobiet i 24 mężczyzn w wieku średnio 39 lat), chorych na aktywną postać ZZSK, zakwalifikowanych do leczenia anti-TNF w programie terapeutycznym Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) (tab. I). Kryteria kwalifikacji do leczenia określone przez NFZ obejmowały: rozpoznanie ZZSK na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich, aktywną i ciężką postać choroby stwierdzaną przynajmniej dwukrotnie w odstępie 12 tygodni przy niezmiennym leczeniu oraz nieskuteczność co najmniej dwóch leków z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) stosowanych w maksymalnej tolerowanej dawce, każdy kolejno przez minimum 3 miesiące. Wśród badanych chorych 19 osób otrzymało etanercept, a 15 adalimumab.

W trakcie comiesięcznych badań u chorych oceniano skuteczność leczenia na podstawie wskaźników stanu zapalnego, kompleksowych indeksów aktywności choroby (BASDAI, ASDAS), wskaźników funkcjonalnych i jakości życia (BASFI, BASMI, ASQol) (tab. II).

Po 12 tygodniach u prawie wszystkich chorych stwierdzono poprawę wg wskaźnika BASDAI 50, odpowiadała ona poprawie 20-procentowej wg ASAS. Poprawę 40- i 60-procentową wg ASAS stwierdzono u 88,2% i 52,9% chorych (ryc. 1–3).

Nie zaobserwowano istotnych różnic w skuteczności leczenia w zależności od czasu trwania i zaawansowania choroby oraz stosowanego leku. Większy stopień poprawy wg skal BASDAI i ASDAS obserwowano u chorych z wyjściowym dużym stężeniem białka C-reaktywnego (CRP). Istotna statystycznie poprawa doty-

### Summary

The aim of the study was to evaluate early efficacy of anti-TNF treatment in patients with active ankylosing spondylitis (AS). The patients included in the observation were 10 women and 24 men, mean age 39 years, mean disease duration 13 years, who had been qualified for anti-TNF treatment in the therapeutic programme of the National Health Service (Table I). Qualification criteria included: AS diagnosis according to Modified New York Criteria, active disease ascertained at least two times in the 12-month period in terms of stable treatment, and inefficacy of at least two nonsteroid anti-inflammatory drugs used in maximum tolerant doses, each of them taken for minimum 3 months. Nineteen of the patients were treated with etanercept and 15 with adalimumab. The treatment efficacy was evaluated monthly using complex indices of disease activity (BASDAI, ASDAS), functional ability (BASMI, BASFI) and quality of life questionnaire (ASQol) (Table II). After 12 weeks most of the patients improved according to BASDAI 50 index (equal with 20% ASAS improvement). Forty and sixty percent ASAS improvement was observed in 88.2% and 52.9% of patients, respectively (Figure 1–3).

We have not found any significant differences in the effectiveness of treatment in terms of the disease duration and activity as well as the anti-TNF molecule used. The patients with a high serum CRP level at baseline experienced better improvement according to BASDAI and ASDAS indices than the patients with CRP within normal limits. Statistically significant improvement in terms of inflammatory indicators (ESR, CRP) was accomplished during the first 4 weeks of treatment, whereas those indicators did not

### Adres do korespondencji:

dr n. med. Anna Raczkiewicz, Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii WIM CSK MON, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, tel. +48 22 681 73 78, tel./faks +48 22 810 48 04, e-mail: anna.raczkiewicz@gmail.com

Praca wpłynęła: 20.07.2011 r.

cząca wskaźników stanu zapalnego (OB, CRP) dokonywała się w ciągu pierwszych 4 tygodni leczenia, natomiast w ciągu pozostałych 8 tygodni parametry te nie zmniejszyły się istotnie. Poprawa mierzona kompleksowymi indeksami aktywności choroby (BASDAI i ASDAS), ogólną oceną wg pacjenta i lekarza, indeksami funkcjonalnymi i jakości życia (BASMI, BASFI i ASQoL) postępowała prawie liniowo przez 12 tygodni leczenia (ryc. 4, 5).

## Wstęp

Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) jest przewlekłą układową chorobą zapalną o nieznannej etiologii, zajmującą szkielet osiowy i stawy obwodowe. Chorobowość w ZZSK szacuje się na 0,2–1,4% [1], jest więc to druga co do częstości występowania po reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS) choroba zapalna stawów. W przeciwieństwie do RZS, ZZSK zaczyna się w młodym wieku, a jej rozpoznanie bywa opóźnione o wiele lat z uwagi na mało specyficzne objawy i powolny rozwój zmian radiologicznych. Przewlekły przebieg i częsty brak laboratoryjnych wskaźników nasilenia stanu zapalnego jest przyczyną trudności w kontrolowaniu aktywności choroby. Jej ocena opiera się głównie na subiektywnych odczuciach pacjenta i opinii lekarza. Inaczej niż w RZS leki modyfikujące przebieg choroby mają tu niewielkie zastosowanie, ponieważ nie wpływają na proces zapalny w stawach szkieletu osiowego. Podstawę leczenia stanowią od lat niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) oraz systematyczne ćwiczenia fizyczne. Wyniki badań Wandersa i wsp. wskazują, że regularne stosowanie NLPZ może spowalniać postęp zmian radiologicznych [2], jednak u 20–25% chorych to leczenie nie przynosi poprawy [2, 3]. Wprowadzenie inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (*tumour necrosis factor  $\alpha$*  – TNF- $\alpha$ ) (anty-TNF) doprowadziło do znacznego zwiększenia skuteczności leczenia ZZSK, zwłaszcza u chorych z niewystarczającą reakcją na NLPZ. Anty-TNF są obecnie rekomendowane do leczenia chorych z utrzymującą się aktywną postacią choroby [4].

Bardzo wysokie koszty leczenia spowodowały konieczność poszukiwania dokładniejszych metod oceny aktywności choroby niż dotychczas stosowany *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI), który wykazuje dość niską wartość różnicującą efekty leczenia anty-TNF w stosunku do placebo [5]. W 2001 r. Międzynarodowe Stowarzyszenie do Spraw Oceny Spondyloartropatii (*Ankylosing Spondylitis Assesment Group* – ASAS) opracowało kryteria 20-procentowej poprawy w ZZSK, analogiczne do kryteriów poprawy w przebiegu RZS. Ocenie ASAS podlegają 4 parametry: sprawność, ból, ogólne nasilenie choroby oraz łącznie czas i nasilenie sztywności porannej [6]. Według tych kryteriów poprawa o 20% musi dotyczyć co najmniej 3 parametrów, bez pogorszenia o więcej niż 20% wartości pozostałego parametru. Podobnie określa się stopień poprawy 40- i 60-procentowej. Ostatnio, już na podstawie doświadczeń w leczeniu anty-TNF, ASAS wprowadziło indeks

improve significantly during the following 8 weeks. The improvement, measured according to complex disease activity indices (BASDAI i ASDAS), global patients' and doctors' assessment, as well as functional and quality of life indices (BASMI, BASFI i ASQoL) was progressing almost linearly during 12 weeks of the treatment (Figure 4, 5).

ASDAS (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*, analogiczny do wskaźnika DAS w RZS), którego zaletą jest uwzględnienie obiektywnego parametru, jakim jest stężenie białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy (Załącznik 1). Indeks ten wykazał w badaniach klinicznych znacznie wyższą niż BASDAI wartość dyskryminacyjną w odniesieniu do oceny aktywności choroby [5].

Podstawowe dane na temat skuteczności leczenia anty-TNF w ZZSK pochodzą z kontrolowanych placebo badań klinicznych z randomizacją [7–10]. Pojawia się również coraz więcej publikacji na temat leczenia anty-TNF w praktyce klinicznej. Są to jednak głównie dane retrospektywne [11–13], niewiele jest zaś danych z badań obserwacyjnych. W 2010 r. w Polsce wprowadzono możliwość refundacji tego leczenia na podstawie programu klinicznego finansowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ), co pozwoliło na podjęcie prospektywnego badania obserwacyjnego chorych na ZZSK, u których po raz pierwszy zastosowano leczenie anty-TNF.

Celem prowadzonego badania jest ocena wczesnej skuteczności leczenia anty-TNF u chorych na ZZSK oraz określenie czynników wpływających na odpowiedź na leczenie.

## Materiał i metody

Badaniem objęto 34 chorych na ZZSK (10 kobiet i 24 mężczyzn) w wieku średnio 39 lat (21–64 lata) i o średnim czasie trwania objawów ze strony szkieletu osiowego 13,1 ( $\pm 2,2$ ) roku, którzy zostali zakwalifikowani do leczenia inhibitorem TNF w ramach ogólnopolskiego programu terapeutycznego. Chorzy wyrazili świadomą zgodę na udział w badaniu. Kryteria kwalifikacji do leczenia określone przez NFZ obejmowały: rozpoznanie ZZSK na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich (Załącznik 2) [14], aktywną i ciężką postać choroby stwierdzaną przynajmniej dwukrotnie w odstępie 12 tygodni przy niezmiennym leczeniu oraz nieskuteczność co najmniej dwóch leków z grupy NLPZ, stosowanych w maksymalnej tolerowanej dawce, każdy kolejno przez minimum 3 miesiące. Za wysoką aktywność choroby przyjęto sytuację, gdy spełnione zostały trzy warunki:

- wartość indeksu BASDAI wynosiła 4 lub więcej punktów,
- nasilenie bólu kręgosłupa wyrażone przez pacjenta za pomocą 10-centymetrowej skali wizualnej (VASp) wynosiło 4 lub więcej centymetrów,

- ogólna ocena aktywności choroby dokonana przez niezależnego specjalistę reumatologa za pomocą 10-centymetrowej skali wizualnej (VASI) przekraczała 5 cm.

Przed kwalifikacją do leczenia wszyscy chorzy mieli wykonane badanie na obecność antygenu HLA-B27 w surowicy, badania radiologiczne klatki piersiowej i stawów krzyżowo-biodrowych oraz badania w celu wykluczenia zakażeń wirusami zapalenia wątroby, wirusem HIV i gruźlicą. Chorzy byli badani przez lekarza podczas wizyty kwalifikującej do programu, następnie podczas comiesięcznych wizyt kontrolnych. W trakcie każdej wizyty chory wypełniał kwestionariusze służące do oceny aktywności choroby (BASDAI i BASFI – *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) i jakości życia (*Ankylosing Spondylitis Quality of Life* – ASQoL). W badaniu przedmiotowym uwzględniano ocenę ruchomości kręgosłupa i stawów obwodowych, ocenę rozszerzalności klatki piersiowej, bolesność i obrzęki stawów, bolesność przyczepów ścięgniętych – na tej podstawie wypełniano kwestionariusz *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index* (BASMI). Ponadto w czasie każdej wizyty oznaczano odczyn Biernackiego (OB) i stężenie białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP) w surowicy.

Wśród badanych chorych 19 osób otrzymało etanercept, a 15 adalimumab (rodzaj otrzymywanej cząsteczki anty-TNF zależał od tego, jaki lek uzyskał status terapii inicjującej).

Oceny skuteczności leczenia dokonywano podczas comiesięcznych wizyt. Za adekwatną odpowiedź na leczenie przyjęto, zgodnie z założeniami programu terapeutycznego, zmniejszenie wartości BASDAI o przynajmniej 50% lub o 2 punkty oraz zmniejszenie bólu wg skali wizualnej o co najmniej 2 cm (poprawa BASDAI 50). Ponadto oceniano 20-, 40- i 60-procentową odpowiedź na leczenie wg ASAS (ASAS 20, ASAS 40, ASAS 60) oraz zmianę wartości indeksu ASDAS. Po 12 tygodniach terapii podsumowano efekty leczenia. Do opracowania statystycznego danych użyto programu Statistica wersja 7.0.

## Wyniki

Dane demograficzne oraz dotyczące aktywności choroby, upośledzenia funkcjonalnego, ograniczenie ruchomości stawów i jakości życia podczas wizyty kwalifikującej zestawiono w tabeli I. Nie było istotnych różnic pomiędzy mężczyznami i kobietami pod względem czasu trwania objawów osiowych oraz stopnia nasilenia zmian radiologicznych w stawach krzyżowo-biodrowych. U mężczyzn opóźnienie rozpoznania w stosunku do objawów choroby wynosiło ok. 5 lat, a u kobiet nieco ponad 9 lat. Średnia wieku kobiet była wyższa niż mężczyzn, ponadto kobiety osiągały nieznacznie gorsze wyniki w skalach dotyczących

**Tabela I.** Charakterystyka pacjentów zakwalifikowanych do leczenia anty-TNF. Pogrubionym drukiem zaznaczono wartości istotne statystycznie

**Table I.** Data of the patients qualified for anti-TNF therapy. Statistically important values are shown in bold

Parametr	Pacjenci ogółem N = 34	Mężczyźni N = 24 (70,6%)	Kobiety N = 10 (29,4%)	Istotność statystyczna różnic p
wiek (lata)	39,1 ±4,3	35,7 ±4,5	47,1 ±9,3	<b>0,011</b>
czas trwania objawów osiowych (lata)	13,1 ±2,2	13,3 ±2,5	12,7 ±5,5	0,80
czas od ustalenia rozpoznania (lata)	7,0 ±2,4	8,5 ±2,5	3,4 ±2,6	<b>0,039</b>
CRP (mg/dl; N < 0,8)	2,59 ±0,81	2,38 ±0,87	3,09 ±2,06	0,42
OB (mm)	31,9 ±7,5	30,2 ±9,4	36,1 ±14,3	0,47
BASDAI	7,63 ±0,44	7,42 ±0,49	8,12 ±1,02	0,19
VASp	7,77 ±0,34	7,67 ±0,40	8,02 ±0,77	0,35
VASI	7,18 ±0,59	7,19 ±0,77	7,15 ±0,96	0,95
BASFI	6,31 ±0,79	6,13 ±0,96	6,75 ±1,59	0,48
BASMI	4,14 ±0,62	4,32 ±0,80	3,72 ±1,08	0,39
ASDAS	4,50 ±0,85	4,42 ±0,82	4,68 ±0,96	0,13
ASQoL	12,9 ±1,2	12,4 ±1,5	14,2 ±2,3	0,18
obecność HLA-B27 (%)	30 (88,2%)	22 (91,7%)	8 (80%)	0,71

**Tabela II.** Średnie wartości poprawy indeksów aktywności choroby, upośledzenia funkcjonalnego i jakości życia w ciągu 12 tygodni leczenia anti-TNF

**Table II.** Mean values of improvement in disease activity indices, functional impairment and quality of life during 12 weeks of anti-TNF treatment

Parametr	Średnia punktowa poprawa (min.–maks.)	Średnia procentowa poprawa (min.–maks.)	Istotność statystyczna poprawy <i>p</i>
BASDAI	4,7 pkt (1,6–8,8)	62,2% (21,1–96,6)	< 0,00001
BASFI	3,8 pkt (od –0,5 do 8,1)	57,6% (–4,4 do 97,8)	< 0,00001
BASMI	1,1 pkt (od –0,4 do 3,0)	30,5% (od –18,2 do 71,4)	< 0,00001
ASDAS	2,6 pkt (0,8–4,2)	57,1% (24,8–82,5)	< 0,00001
ASQoL	6,8 pkt (1,0–16,0)	52,8% (0,6–100)	< 0,00001

nasilenia bólu, aktywności choroby i jakości życia, natomiast obiektywne cechy upośledzenia ruchomości stawów (skala BASMI) były nieco wyraźniej zaznaczone u mężczyzn niż u kobiet (tab. I).

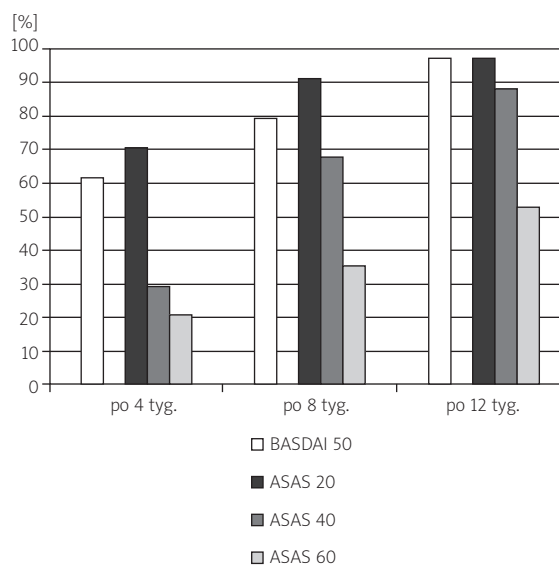
Po 12 tygodniach leczenia u większości chorych stwierdzono istotną poprawę w zakresie badanych parametrów, w tym u wszystkich chorych zanotowano poprawę kompleksowych indeksów aktywności choroby BASDAI i ASDAS (tab. II). Poprawę wg przyjętych przez NFZ kryteriów (BASDAI 50) stwierdzono po miesiącu u 61,8%, a po 12 tygodniach u 97,1% chorych.

Po pierwszym miesiącu leczenia poprawę ASAS 20 stwierdzono u 70,6% chorych, po 12 tygodniach w identycznym odsetku jak wg kryteriów NFZ. Poprawa 40- i 60-procentowa wg ASAS wystąpiła odpowiednio: u 29,4% i 20,6% pacjentów po 4 tygodniach oraz u 88,2% i 52,9% po 12 tygodniach (ryc. 1).

Poprawa wskaźnika ASDAS wyniosła po miesiącu średnio 1,7, w końcowej ocenie 2,6 punktu (na podstawie dotychczasowych badań sugeruje się, że istotna klinicznie poprawa mierzona wg tego indeksu wynosi 1,8 punktu [5]).

Analizy *post hoc* wykazały, że w trakcie leczenia istotna statystycznie poprawa dotycząca wskaźników stanu zapalnego (OB, CRP) dokonywała się w ciągu pierwszych 4 tygodni, natomiast w ciągu pozostałych 8 tygodni parametry te nie zmniejszały się istotnie. Poprawa mierzona kompleksowymi indeksami aktywności choroby (BASDAI i ASDAS), ogólną oceną wg pacjenta i lekarza, indeksami funkcjonalnymi i jakości życia (BASMI, BASFI i ASQoL) postępowała prawie liniowo przez cały czas leczenia; wszystkie różnice pomiędzy kolejnymi wizytami były istotne statystycznie. Porównanie profilu poprawy CRP i BASDAI przedstawiono na rycinie 2.

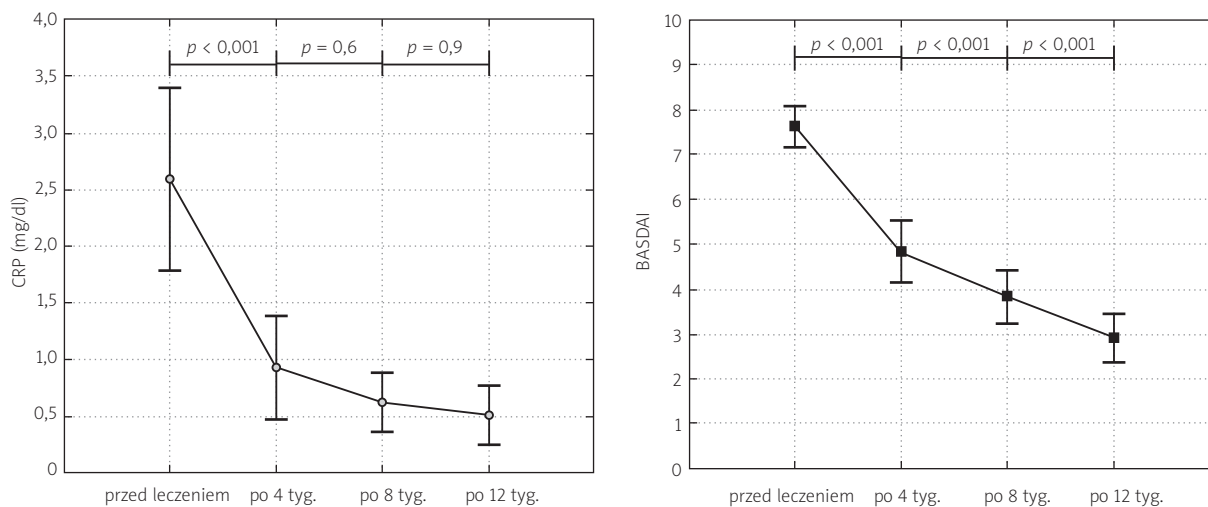
Nie stwierdzono różnic w skuteczności leczenia w zależności od stosowanego leku ani czasu trwania choroby, wieku chorego i stopnia zaawansowania zmian radiologicznych w stawach krzyżowo-biodrowych. Zaob-



**Ryc. 1.** Odsetek pacjentów spełniających kryteria poprawy BASDAI 50, ASAS 20, ASAS 40 oraz ASAS 60 po 4, 8 i 12 tygodniach leczenia anti-TNF.

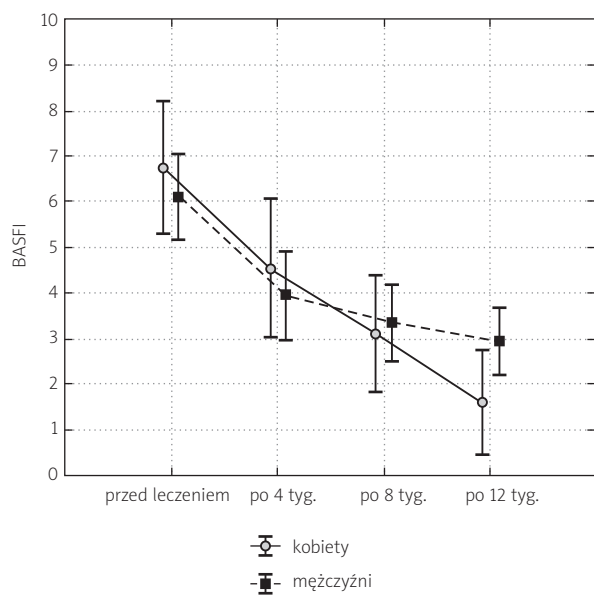
**Fig. 1.** Percentage of the patients meeting BASDAI 50, ASAS 20, ASAS 40 and ASAS 60 criteria of improvement, after 4, 8 and 12 weeks of anti-TNF treatment.

serwowano dyskretne różnice w odpowiedzi na leczenie w zależności od płci. W skalach oceny BASDAI, ASDAS, BASFI i ASQoL kobiety wykazały większą poprawę niż mężczyźni, jednak istotne statystycznie różnice stwierdzono jedynie w odniesieniu do subiektywnej poprawy funkcjonalnej BASFI (ryc. 3) i jakości życia ASQoL (ryc. 4). W skali BASMI, odnoszącej się do pomiarów upośledzenia ruchomości, poprawa u obu płci była taka sama, jednak u kobiet przez cały czas badania wyniki w tej skali wskazywały na mniejsze upośledzenie ruchomości niż u mężczyzn.



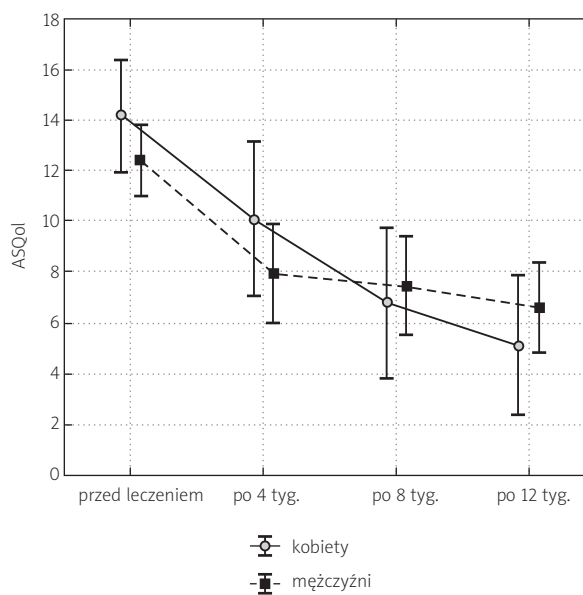
**Ryc. 2.** Porównanie stopnia poprawy CRP i BASDAI w przebiegu leczenia anti-TNF.

**Fig. 2.** Comparison of improvement rate between CRP and BASDAI during anti-TNF treatment.



**Ryc. 3.** Poprawa w skali BASFI u kobiet i mężczyzn leczonych anti-TNF przez 12 tygodni.

**Fig. 3.** BASFI improvement in women and men treated with anti-TNF for 12 weeks.



**Ryc. 4.** Poprawa jakości życia (ASQoL) u kobiet i mężczyzn leczonych anti-TNF przez 12 tygodni.

**Fig. 4.** Quality of life improvement in women and men treated with anti-TNF for 12 weeks.

Przeanalizowano szczegółowo parametry związane z przebiegiem choroby, poszukując ich wpływu na stopień poprawy w trakcie leczenia. Stwierdzono taką zależność jedynie w przypadku aktywnego ogólnoustrojowego stanu zapalnego (za który przyjęto zwiększenie stężenia CRP w surowicy co najmniej 2-krotnie powyżej normy). Pacjenci z dużym stężeniem CRP mieli wyższą wyjściową aktywność choroby, mierzoną skalą BASDAI, i osiągnęli znacznie

większą poprawę aktywności choroby w ciągu pierwszych 4 tygodni leczenia. W kolejnych 8 tygodniach leczenia stopień poprawy był w obu grupach porównywalny. Czynnikiowa analiza wariancji dla pomiarów powtarzanych wykazała istotność statystyczną tych różnic ( $p = 0,038$ ). Podobną zależność stwierdzono także w odniesieniu do aktywności choroby mierzonej indeksem ASDAS (różnice istotne statystycznie;  $p < 0,001$ ) (ryc. 5).

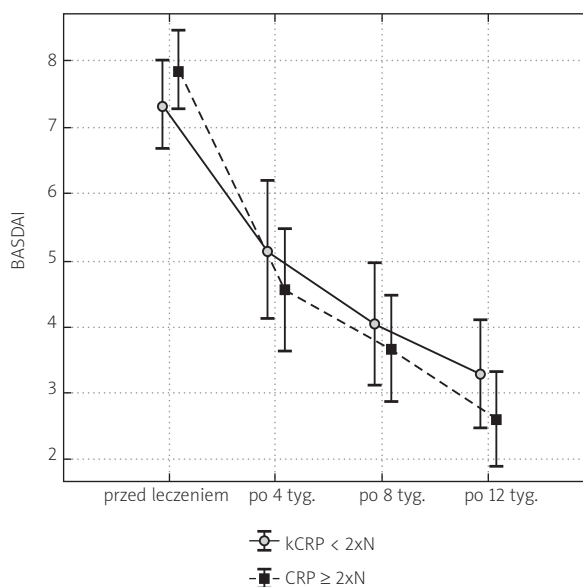
## Dyskusja

Przeprowadzone badanie potwierdza bardzo wysoką wczesną skuteczność leczenia anty-TNF u chorych na ZZSK w praktyce klinicznej. Wskaźniki aktywności choroby znacząco się poprawiły po 12 tygodniach u wszystkich chorych z badanej grupy. Wykazano, że duże początkowe stężenie CRP w surowicy wiąże się z lepszą odpowiedzią na leczenie mierzoną indeksami aktywności choroby BASDAI i ASDAS.

W badaniach dużych grup chorych na ZZSK, w tym z randomizacją i kontrolowanych placebo [9, 10, 15], otwartych retrospektywnych [11–13] i prospektywnych [16], skuteczność leczenia anty-TNF po podobnym czasie terapii (12–24 tygodniach), wyrażoną wskaźnikiem BASDAI 50, osiągnęto u 57–70% pacjentów. W przedstawianym badaniu w grupie 34 chorych odsetek ten jest znacznie wyższy. Tylko w jednym badaniu, przeprowadzonym w Chinach [17] w grupie 46 chorych, wykazano podobny odsetek poprawy (mierzony wskaźnikiem ASAS 20): u 71% chorych po miesiącu, a u 91,3% po 3 miesiącach. Przyczyną tak dobrego efektu leczenia może być fakt, że w obecnym badaniu u większości chorych stwierdzano początkowo podwyższone wskaźniki stanu zapalnego: CRP u 27 chorych (79%), OB u 22 chorych (64,7%), co nie jest częste w populacji chorych na ZZSK.

Biorąc pod uwagę fakt, że leki blokujące TNF działają przede wszystkim hamująco na proces zapalny, można się spodziewać lepszej odpowiedzi na leczenie u chorych z laboratoryjnymi wykładnikami wysokiej aktywności zapalnej. Nie można wykluczyć, że wystąpił tu również efekt placebo: chorzy otrzymali długo wyczekiwane leczenie, byli świadomi jego wysokich kosztów, doświadczali też ponadstandardowej uwagi ze strony lekarzy. Duże stężenia CRP, jako wskaźnik przepowiadający dobrą odpowiedź na leczenie, wykazano już w kilku dotychczasowych badaniach [13, 15, 16, 18, 19].

W większości cytowanych badań wymieniano również inne czynniki dobrej prognozy: krótszy czas trwania choroby, młodszy wiek, niski wyjściowy wskaźnik BASFI, wysoki wskaźnik BASDAI, obecność antygeny HLA-B27 i brak wcześniejszego leczenia anty-TNF. W przedstawianym badaniu nie stwierdzono związku dobrej odpowiedzi na leczenie z wiekiem pacjenta i czasem trwania choroby. Wartość pozostałych parametrów wymaga przeprowadzenia badania w przyszłości na większej grupie chorych. Wstępne sugestie wynikające z obecnego badania, dotyczące różnic we wskaźnikach aktywności choroby u kobiet i mężczyzn, znajdują potwierdzenie w danych z duńskiego rejestru chorych na ZZSK leczonych anty-TNF [13]. W duńskiej populacji, podobnie jak u badanych w pracy pacjentów, kobiety uzyskiwały średnio wyższe wyjściowe wartości w kwestionariuszu BASDAI, BASFI i w skalach natężenia choroby, niższe zaś niż mężczyźni w skali



**Ryc. 5.** Zmiana wartości indeksu BASDAI w stosunku do wyjściowego stężenia CRP.

**Fig. 5.** BASDAI changes according to initial CRP serum concentration.

BASMI. W dalszej obserwacji, przeciwnie niż w prezentowanym badaniu, nie stwierdzono u chorych z Danii istotnych różnic w odpowiedzi na leczenie w zależności od płci.

Trzy inhibitory TNF (infliksymab, etanercept, adalimumab), stosowane dotychczas w leczeniu ZZSK, wykazują podobną skuteczność w zwalczaniu objawów stawowych choroby [3]. W przedstawionej pracy również nie stwierdzono różnic w działaniu pomiędzy etanerceptem i adalimumabem.

Określenie składowych wpływających na skuteczność leczenia anty-TNF w ZZSK, jak również dopracowanie jak najbardziej wiarygodnych metod oceny klinicznej chorych wymagają dalszych badań.

## Piśmiennictwo

1. Reed MR, Taylor AL. Tumor necrosis factor inhibitors in ankylosing spondylitis. *Intern Med J* 2008; 38: 781-789.
2. Wiland P. Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. *Medycyna po Dyplomie*. Wydanie specjalne 2006; 1-5.
3. Sieper J, Braun J. Management of ankylosing spondylitis. In: *Clinician's manual on Ankylosing Spondylitis*, Sieper J, Braun J. Current Medicine Group Ltd 2009; 49-60.
4. 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: 423-432.
5. van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, et al. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1811-1818.

6. Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D, et al. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1876-1886.
7. Davis JC, van der Heijde DM, Braun J. Sustained durability and tolerability of etanercept in ankylosing spondylitis for 96 weeks. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1557-1562.
8. Braun J, Baraliakos X, Listing J, et al. Persistent clinical efficacy and safety of anti-tumor necrosis factor therapy with infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 5 years: evidence for different types of response. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 340-345.
9. 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: 922-929.
10. 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: 346-352.
11. Konttinen L, Tuompo R, Uusitalo T, et al. Anti-TNF therapy in the treatment of ankylosing spondylitis: the Finnish experience. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1693-1700.
12. Gerard S, le Goff B, Maugars Y, et al. Six-month response to anti-TNF drugs in axial spondyloarthritis according to the fulfilment or not of New-York criteria for ankylosing spondylitis or French recommendations for anti-TNF use. *Joint Bone Spine* 2008; 75: 680-687.
13. Glinthborg B, Østergaard M, Krogh NS, et al. Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumor necrosis factor: results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 2002-2008.
14. van der Linden S, Volkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 361-368.
15. Rutwaleit M, Listing J, Brandt J, et al. Prediction of major clinical response (BASDAI50) to tumor necrosis factor  $\alpha$  blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 665-670.
16. Rutwaleit M, Claudepierre P, Wordsworth P, et al. Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2009; 36: 801-808.
17. Chou C, Tsai C, Liang T, et al. Better short-term clinical response to etanercept in Chinese than Caucasian patients with active ankylosing spondylitis. *Modern Rheumatology* 2010; 20: 580.
18. Luc M, Gossec L, Ruysen-Witrand A, et al. C-reactive protein predicts tumor necrosis factor-alpha blocker retention rate in axial ankylosis spondylitis. *J Rheumatol* 2007; 34: 2078-2081.
19. Davis JC, van der Heijde DM, Dougados M, et al. Baseline factors that influence ASAS20 response in patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept. *J Rheumatol* 2005; 32: 1751-1754.

### Załącznik 1

Wzór do obliczenia *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* (ASDAS).

#### Attachment 1

*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) calculation.*

$0,121 \times \text{ogólny ból krzyża} + 0,11 \times \text{ogólna ocena choroby wg pacjenta} + 0,073 \times \text{bolesność/obrzęk stawów obwodowych} + 0,058 \times \text{czas sztywności porannej} + 0,579 \times \text{Ln(CRP+1)}$

$0.121 \times \text{total back pain} + 0.11 \times \text{patient's global assessment} + 0.073 \times \text{peripheral pain/swelling} + 0.058 \times \text{duration of morning stiffness} + 0.579 \times \text{Ln(CRP+1)}$

### Załącznik 2

Kryteria diagnostyczne ZZSK (zmodyfikowane kryteria nowojorskie).

#### Attachment 2

*Ankylosing spondylitis diagnostic criteria (modified New York criteria).*

Kryterium radiologiczne:

Zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych co najmniej II stopnia obustronnie lub III-IV stopnia jednostronnie.

Kryteria kliniczne:

1. Ból krzyża i sztywność tej okolicy występująca w ciągu ponad 3 miesięcy, zmniejszająca się pod wpływem ćwiczeń, a nie odpoczynku.
2. Ograniczenie ruchomości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa w płaszczyznach czołowej i strzałkowej.
3. Ograniczenie rozszerzalności klatki piersiowej (w odniesieniu do wartości należnych dla płci i wieku).

Rozpoznanie wymaga spełnienia kryterium radiologicznego i przynajmniej dwóch kryteriów klinicznych.