

Przekrojowe badanie schematów leczenia, aktywności choroby i jakości życia pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w regionie środkowo-wschodniej Europy, z uwzględnieniem wyników z Polski

A cross-sectional survey of treatment patterns, disease activity, and quality of life of patients with ankylosing spondylitis in Central and Eastern Europe

Jacek Szechiński¹, Wolfgang Ebner², Tamás Palotai³, Catalin Codreanu⁴, Pál Géher⁵, Artur Pahor⁶, Karel Pavelka⁷, Josef Smolen², Martin Žlínay⁸

¹Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej we Wrocławiu

²Medical Department II, Rheumatology, Hietzing Hospital w Wiedniu, Austria

³Global Medical Affairs, Wyeth Pharmaceuticals w Wiedniu, Austria

⁴Center of Rheumatology w Bukareszcie, Rumunia

⁵Budapesti Irgalmasrendi Kórház w Budapeszcie, Węgry

⁶Splošna Bolnišnica Maribor w Słowenii

⁷Revmatologický ústav w Pradze, Czechy

⁸National Institute of Rheumatology w Piestanach, Słowacja

Słowa kluczowe: zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, terapia inhibitorami TNF, badanie przekrojowe, rekomendacje ASAS.

Key words: ankylosing spondylitis, anti-TNF therapy, cross-sectional study, ASAS recommendations.

Streszczenie

Cel badania: Uzyskanie informacji dotyczących profilu pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (ZZSK), aktywności i przebiegu choroby, leczenia dotychczasowego i prowadzonego aktualnie, a także odsetka i profilu pacjentów leczonych konwencjonalnie, ale kwalifikujących się do terapii lekami hamującymi czynnik martwicy nowotworów (inhibitorami TNF).

Materiał i metody: W badaniu wzięli udział lekarze reumatolodzy z 7 krajów środkowo-wschodniej Europy, uznani za ekspertów w leczeniu ZZSK. Ich zadaniem było włączenie do obserwacji 3–5 pacjentów, u których nigdy wcześniej nie stosowano terapii inhibitorami TNF. Reumatolodzy zostali poproszeni o zakwalifikowanie swoich pacjentów do terapii inhibitorami TNF na podstawie oceny klinicznej.

Wyniki: Przebadano 1506 pacjentów z ZZSK, którzy nigdy wcześniej nie byli leczeni inhibitorami TNF. Z tej grupy 61% pacjentów zo-

Summary

Objectives: To obtain information on the profile of patients with ankylosing spondylitis (AS), disease activity, previous and current treatments, and the proportion and profile of patients treated with conventional medications but considered eligible for antitumour necrosis factor (TNF) therapy.

Material and methods: Participants were rheumatologists from 7 Central-Eastern European countries who were considered experts in treating patients with AS and were to include 3-5 patients who had never received anti-TNF therapy.

Results: Overall, 1506 AS patients who had never received anti-TNF therapy until the time of the survey were analysed. Of these, 61% qualified for anti-TNF therapy based on the clinical judgement of their rheumatologists. In Poland 368 patients were analyzed, 55% of whom were considered candidates. In general, candidates had higher levels of disease activity and functional

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Jacek Szechiński, Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Akademia Medyczna, ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław, tel. +48 71 734 33 00, faks +48 71 734 33 09, e-mail: sekreum@reum.am.wroc.pl

Praca wpłynęła: 30.05.2008 r.

stało zakwalifikowanych do terapii inhibitorami TNF na podstawie oceny klinicznej. W Polsce przeanalizowano przypadki 368 pacjentów, z których 55% uznano za kandydatów do takiego leczenia. Ogólnie, wszyscy chorzy zakwalifikowani do terapii inhibitorami TNF wykazywali wyższą aktywność choroby i ograniczenie wydolności funkcjonalnej, a także niższy poziom jakości życia. Tylko 38% wszystkich kandydatów spełniało kryteria rekomendowane przez grupę ASAS (*ASsessment In Ankylosing Spondylitis*), z uwzględnieniem wartości BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) wynoszącej co najmniej 4, oraz wywiadu wcześniejszego stosowania przynajmniej 2 niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). W Polsce ten odsetek wynosił 18% i był najniższy spośród wszystkich krajów biorących udział w badaniu.

Wnioski: Ponad połowa pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa obecnie leczonych lekami konwencjonalnymi mogłaby zostać zakwalifikowana do leczenia inhibitorami TNF. Reumatolodzy brali pod uwagę aktywność choroby jako wskaźnik determinujący rozpoczęcie podawania inhibitorów TNF, ale ich decyzja nie zawsze była w pełni zgodna z rekomendacjami ASAS.

Wstęp

Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) jest przewlekłą zapalną chorobą reumatyczną, charakteryzującą się bólem pleców spowodowanym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych i zapaleniem stawów kręgosłupa oraz tworzeniem się syndesmofitów. W późniejszych etapach choroba prowadzi do usztywnienia stawów kręgosłupa, któremu często towarzyszy zapalenie stawów obwodowych i zapalenie przyczepów ścięgniastych [1, 2]. Choroba może mieć przebieg od łagodnego do ciężkiego, z towarzyszącym ograniczeniem wydolności funkcjonalnej i psychologicznej, jak również z istotnym wpływem na jakość życia pacjenta [3, 4]. Częstość występowania choroby szacuje się na 0,1–2% w różnych populacjach, w tym ok. 0,9% w ogólnej populacji Europy Centralnej [3]. Ze względu na swoją podstępną naturę, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa jest rzadko rozpoznawane we wczesnym etapie, a przedział czasu między pierwszymi objawami a rozpoznaniem może wynosić 4–9 lat [5, 6]. Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa rozpoczyna się w młodym wieku, średnio około 26. roku życia [3], i jest 2–3 razy częściej obserwowane u mężczyzn niż u kobiet [1, 6].

Do niedawna możliwości terapeutyczne wykorzystywane w leczeniu ZZSK były ograniczone do niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), a także edukacji pacjentów oraz kinezy- i fizyoterapii. Leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (DMARD), takie jak metotreksat, wykazują niewielki wpływ (lub jego brak) na przebieg postaci osiowej choroby, sulfasalazyna natomiast jest zalecana wyłącznie pacjentom z przewagą zmian zapalnych stawów obwodowych [7, 8].

impairment, and they were more likely to report a lower quality of life. Only 38% of all candidates fulfilled the Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS) recommendations with respect to the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) of at least 4 and previous use of at least 2 non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). With 18%, the corresponding proportion in Poland was the lowest across all countries investigated.

Conclusions: More than half of AS patients currently treated with other medications may be eligible for anti-TNF therapy. Also, rheumatologists regarded disease activity as the determining factor for starting anti-TNF drugs, but their decision did not always fully comply with the ASAS recommendations.

Wprowadzenie inhibitorów czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α) zrewolucjonizowało leczenie ZZSK. Ostatnie liczne doniesienia wskazują na dobrą skuteczność i tolerancję leków biologicznych w objawowym leczeniu ZZSK [9–19]. Podstawą sukcesu terapii inhibitorami TNF jest udział TNF- α w patogenezie ZZSK. Udowodniono występowanie większego stężenia TNF- α w surowicy pacjentów z ZZSK, u których stwierdzono cechy zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych [1, 20].

Międzynarodowa grupa ekspertów ASAS (*ASsessment in Ankylosing Spondylitis*) oraz Europejska Liga do Walki z Chorobami Reumatycznymi (EULAR) opracowały zalecenia dotyczące zastosowania inhibitorów TNF u pacjentów z ZZSK [8, 21]. Zgodnie z tymi rekomendacjami, terapia inhibitorami TNF powinna być rozważana u pacjentów z aktywną chorobą, określaną na podstawie wartości BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*), wynoszącej co najmniej 4 punkty w skali 0–10, utrzymującą się mimo stosowania przynajmniej dwóch NLPZ w optymalnych dawkach przez co najmniej 3 mies. Rozpoczęcie terapii powinno być uwarunkowane pozytywną oceną specjalisty reumatologa, mającego doświadczenie w zakresie zapalnych bólów kręgosłupa i stosowania leków biologicznych [8, 21].

W 2006 r. opublikowano pierwszą aktualizację rekomendacji ASAS [22], wskazując jednocześnie na dobre przyjęcie pierwszych zaleceń [8, 21]. Dla obszaru niemieckojęzycznego Braun i wsp. przeprowadzili ocenę kryteriów ASAS, wykazując zgodność zaleceń niemieckojęzycznych ekspertów z międzynarodowymi rekomendacjami, co w punktowej ocenie zgodności uzyskało średnią 9,13 punktu w skali od 0 do 10 punktów [23].

Cel badania

Autorzy niniejszej pracy przeprowadzili badanie obserwacyjne w 7 krajach środkowo-wschodniej Europy, aby uzyskać informacje o profilu demograficznym i klinicznym pacjentów chorujących na ZZSK, stopniu aktywności i zaawansowania choroby oraz strategiach terapeutycznych stosowanych obecnie w praktyce reumatologicznej dla tej grupy pacjentów. Określono również odsetek i profil pacjentów z ZZSK, u których obecnie jest stosowana terapia konwencjonalna i którzy mogliby zostać zakwalifikowani do terapii inhibitorami TNF, oraz zgodność tych kwalifikacji z rekomendacjami ASAS. W pracy szczególny nacisk został położony na porównanie danych całościowych z danymi uzyskanymi z badań pacjentów z Polski.

Materiał i metody

Przekrojowe badanie dotyczące pacjentów z ZZSK przeprowadzono w Austrii, Czechach, na Węgrzech, w Polsce, Rumunii, na Słowacji i w Słowenii w drugiej połowie 2006 r. Do przeprowadzenia badania zaproszono lekarzy reumatologów uważanych za ekspertów w leczeniu ZZSK. Dane zbierano na podstawie kwestionariuszy wypełnianych zarówno przez lekarza, jak i pacjenta podczas każdej wizyty lekarskiej oraz analizy historii choroby pacjenta. Każdy lekarz miał objąć obserwacją 3–5 pacjentów z ZZSK, niepoddanych wcześniej terapii inhibitorami TNF. W celu zapewnienia reprezentatywności grupie badanej – zarówno na poziomie międzynarodowym, jak i krajowym – zaplanowano, że w badaniu weźmie udział 200 lekarzy oraz od 600 do 1000 pacjentów.

Kryteria kwalifikowania do badania

Do badania byli kwalifikowani pacjenci, którzy mieli ukończone 18 lat w dniu pierwszej wizyty klinicznej oraz zgłaszali zapalny ból pleców charakteryzujący się przynajmniej czterema z pięciu następujących kryteriów:

- 1) pierwsze wystąpienie bólu przed ukończeniem 45. roku życia,
- 2) podstępny początek,
- 3) poprawa podczas ruchu i brak ulgi w spoczynku,
- 4) sztywność poranna,
- 5) czas trwania dolegliwości ponad 3 mies.

Pacjenci musieli mieć również radiologiczne cechy zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych co najmniej 1. stopnia. Pacjenci z ZZSK, którzy byli wcześniej leczeni inhibitorami TNF, byli wykluczani z badania.

Plan badania

W celu uzyskania profilu demograficznego i klinicznego pacjentów zbierano następujące dane: płeć, wiek,

wiek podczas badania klinicznego, wiek podczas pojawienia się pierwszych objawów, czas do ustalenia rozpoznania, obecność wcześniejszych lub terażniejszych chorób współistniejących, wcześniejsze lub obecne entezopatie, obecność antygenu HLA-B27, wywiad rodzinny oraz wcześniejsza hospitalizacja lub operacja z powodu ZZSK.

Ocenę aktywności i ciężkości przebiegu choroby przeprowadzono na podstawie następujących parametrów: obecność entezopatii, ostre dolegliwości stawu biodrowego, wynik zmodyfikowanego testu Schobera, ruchomość klatki piersiowej, odległość potylicy-ściana, pomiar prędkości opadania erytrocytów (OB) oraz stężenie białka C-reaktywnego (CRP). Ocena radiologiczna obejmowała stopień zaawansowania i lokalizację zmian zapalnych stawów krzyżowo-biodrowych. Pacjenci byli również proszeni o wypełnienie 3 kwestionariuszy dotyczących swojego stanu zdrowia: kwestionariusza 6-punktowej oceny aktywności choroby BASDAI, kwestionariusza 10-punktowej oceny sprawności funkcjonalnej BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functionality Index*) oraz 18-punktowego kwestionariusza oceny jakości życia chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (wg kwestionariusza oceny jakości życia chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa – ASQoL). Punktacja BASDAI wynosząca 0 oznacza brak objawów, 10 zaś wskazuje na obecność objawów o bardzo dużym nasileniu. Punktacja BASFI wynosząca 0 oznacza łatwość wykonywania codziennych czynności, natomiast 10 wskazuje na brak możliwości wykonania czynności przez pacjenta. W ocenie ASQoL im wyższa punktacja, tym gorsza jakość życia respondenta.

Dokumentowano również prowadzone obecne i wcześniejsze leczenie takimi lekami, jak NLPZ, DMARD oraz glikokortykosteroidy. Na koniec reumatolodzy zostali poproszeni o zakwalifikowanie pacjentów na podstawie oceny klinicznej do terapii inhibitorami TNF. Lekarze zostali również poproszeni o podanie szczegółowych powodów niezakwalifikowania pacjentów do terapii inhibitorami TNF.

Statystyczna analiza danych

Analiza wszystkich danych została przeprowadzona w sposób opisowy. Dla każdej zmiennej przedstawiono statystykę sumaryczną, w której uwzględniono następujące dane: średnią, odchylenie standardowe, medianę, wartość maksymalną i minimalną dla zmiennych ciągłych oraz częstotliwość i odsetek dla zmiennych kategoriycznych. Testy statystyczne i odpowiadające im wartości p przyjęto jako opisowe, a nie jako testy hipotezy.

W celu analizy sposobu kwalifikacji pacjentów do leczenia inhibitorami TNF, pacjenci zostali przydzieleni do dwóch grup: „kandydatów”, czyli pacjentów, którzy zostali zakwalifikowani przez reumatologów do terapii inhibitorami TNF, oraz „nie-kandydatów”, czyli pacjentów niezakwalifikowanych do terapii inhibitorami TNF. Zastosowano testy U Manna-Whitneya oraz χ^2 , aby zbadać, które zmienne przyczyniły się do podjęcia decyzji o zakwalifikowaniu pacjenta do terapii inhibitorami TNF.

Wyniki

W badaniu uczestniczyło łącznie 281 lekarzy reumatologów z 7 krajów; zakwalifikowano do obserwacji 1626 pacjentów z ZZSK. Dane 120 pacjentów nie zostały włączone do analizy m.in. z powodu niespełnienia kryteriów klasyfikacyjnych lub uzyskania niepełnych danych. Ostatecznie analizie poddano dane 1506 pacjentów. W Polsce w badaniu wzięto udział 53 lekarzy reumatologów, którzy zakwalifikowali 373 pacjentów. Dane 368 pacjentów zostały włączone do analizy.

Profil demograficzny i kliniczny pacjentów

Charakterystykę demograficzną pacjentów oraz dane z wywiadu chorobowego przedstawiono w tabeli I. Prawie 80% z grupy 368 polskich pacjentów stanowili mężczyźni. Średni wiek podczas wizyty kwalifika-

cyjnej wynosił 45 lat, a średni wiek wystąpienia pierwszych objawów – 27 lat. Mediana odstępu czasowego między pojawieniem się pierwszych objawów a ustaleniem rozpoznania wynosiła 4 lata. Dane te były podobne we wszystkich krajach biorących udział w badaniu.

U 186 z 368 polskich pacjentów (51%) odnotowano choroby współistniejące w przeszłości lub obecnie. Do najczęstszych należały: zapalenie błony naczyniowej oka (58%) oraz choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy (19%). U 184 chorych (50%) stwierdzono obecność entezopatii. U 185 pacjentów (50%) oznaczono status HLA-B27, potwierdzając obecność antygeny u 95% pacjentów w tej grupie.

Specjalistycznych konsultacji, m.in. ortopedycznej, okulistycznej lub kardiologicznej, wymagało 333 pacjentów (91%); 305 pacjentów (83%) przynajmniej jeden raz było hospitalizowanych z powodu ZZSK, u 24 (8%) odnotowano 11–20 hospitalizacji, natomiast u 2 (0,5%) liczba hospitalizacji wynosiła ponad 20; 28 pacjentów (8%) wymagało operacji w przebiegu ZZSK; 269 pacjentów (73%) korzystało z leczenia uzdrowiskowego od 1 do 4 razy, a 51 (14%) zgłosiło więcej niż 4-krotny pobyt w sanatorium; 243 pacjentów (66%) zostało poddanych fizykoterapii, a 249 (67%) uczestniczyło w ćwiczeniach rehabilitacyjnych. Wszystkie te wyniki były porównywalne z wynikami uzyskanymi dla całej populacji pacjentów.

Tabela I. Charakterystyka danych demograficznych i klinicznych pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa biorących udział w obserwacji w poszczególnych krajach

Table I. Demographic characteristics and disease history of patients with AS by country

Kraj	n	Płeć (mężczyźni, %)	Wiek podczas wizyty klinicznej (lata) ^a	Wiek wystąpienia pierwszych objawów (lata) ^a	Czas od wystąpienia pierwszych objawów do ustalenia rozpoznania (lata) ^b	Czas trwania choroby od ustalenia rozpoznania (lata) ^b
Austria	132	67	48 (12)	29 (9)	5 (0;33)	11 (0;43)
Czechy	209	72	41 (12)	25 (7)	4 (0;34)	8 (0;40)
Węgry	150	77	48 (12)	29 (10)	5 (0;37)	10 (0;47)
Polska	368	79	45 (13)	27 (8)	4 (0;46)	9 (0;46)
Rumunia	397	79	40 (11)	28 (9)	2 (0;32)	6 (0;45)
Słowacja	188	84	45 (13)	25 (7)	4 (0;40)	11 (0;47)
Słowenia	62	63	50 (12)	29 (10)	5 (0;37)	12 (0;36)
ogółem	1506	77	44 (13)	27 (9)	4 (0;46)	8 (0;47)

^awartości wyrażone jako średnia (SD)

^bwartości wyrażone jako mediana (zakres)

Aktywność i przebieg choroby

Dane dotyczące aktywności choroby, ograniczenia sprawności funkcjonalnej oraz jakości życia zostały podsumowane w tabeli II. W całkowitej populacji pacjentów średnia wartość BASDAI wyniosła 4,1, średnia wartość BASFI wyniosła 5,1, a średnia wartość oceny jakości życia wg ASQoL 9,9. W grupie polskich pacjentów wartości te wynosiły odpowiednio: BASDAI – 4,2, BASFI – 5,3, ASQoL – 9,8.

Wcześniejsza i aktualna farmakoterapia

Dane dotyczące wcześniejszej i aktualnej farmakoterapii podsumowano w tabelach III i IV. W Polsce 346 pacjentów (94%) było leczonych przynajmniej jednym lekiem z grupy NLPZ, a 89 (24%) otrzymywało przynajmniej 2 NLPZ (tab. IV); 291 pacjentów (79%) było leczonych przynajmniej jednym lekiem z grupy DMARD – najczęściej stosowano sulfasalazynę, następnie metotreksat oraz leflunomid (tab. III). Glikokortykosteroidy do stosowania parenteralnego lub miejscowego były przepisywane odpowiednio 122 (33%) i 53 (14%) pacjentom.

Terapię NLPZ przerwano u 234 pacjentów (68%), głównie z powodu braku skuteczności (62%) lub wystąpienia działań niepożądanych (29%). Terapię DMARD przerwano u 159 pacjentów (55%), najczęściej z powodu braku skuteczności (77%) lub wystąpienia działań niepożądanych (13%).

Kwalifikacja pacjentów do terapii inhibitorami TNF

Z całkowitej liczby pacjentów uczestniczących w badaniu 913 (61%) zostało zakwalifikowanych przez

lekarzy reumatologów jako kandydaci do leczenia inhibitorami TNF (tab. V). Powodem nieprzepisywania terapii inhibitorami TNF przez reumatologów była mała aktywność choroby (74%), duży koszt lub brak refundacji terapii (16%), brak dostępu do specjalistów, którzy mogliby kontynuować terapię biologiczną (6%) oraz ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (3%). Do innych przyczyn zaliczono: zaawansowany stopień ZZSK, gruźlicę w wywiadzie, skuteczność dotychczasowej terapii oraz chorobę nowotworową w przeszłości lub obecnie.

Wśród polskich pacjentów 204 (55%) zostało zakwalifikowanych jako kandydaci do terapii inhibitorami TNF. Pozostałych nie zakwalifikowano z powodu: małej aktywności choroby (71%), dużego kosztu terapii (22%), braku dostępu do specjalistów, którzy mogliby prowadzić terapię biologiczną (11%), oraz ryzyka wystąpienia działań niepożądanych (3%). Pozostałe przyczyny niestosowania terapii inhibitorami TNF podawane przez polskich lekarzy reumatologów były podobne dla całej badanej populacji pacjentów.

Porównanie obu grup chorych pod względem wartości BASDAI oraz stosowania leków z grupy NLPZ podano w tabeli IV. W całkowitej populacji badanych chorych tylko 38% pacjentów zakwalifikowanych jako „kandydaci” spełniło zalecenia ASAS w zakresie punktacji BASDAI, wynoszącej co najmniej 4, i wcześniejszego stosowania przynajmniej 2 NLPZ. Odsetek pacjentów spełniających te kryteria wykazuje dużą różnicę między poszczególnymi krajami; wynosi od 18% w Polsce do 57% na Węgrzech (tab. IV). W grupie „nie-kandydatów” łącznie 16% chorych spełniało oba kryteria, natomiast w poszczególnych krajach wynik ten wynosił od 3% w Austrii do 12% w Polsce i 32% w Rumunii (tab. IV).

Tabela II. Aktywność choroby, sprawność funkcjonalna i jakość życia pacjentów z ZZSK biorących udział w obserwacji w poszczególnych krajach

Table II. Disease activity, functional impairment and quality of life of AS patients by country

Kraj	n	Wartość BASDAI średnia (SD)	Wartość BASFI średnia (SD)	Ocena jakości życia pacjentów z ZZSK wg ASQoL średnia (SD)
Austria	132	3,6 (2,4)	3,9 (2,3)	8,3 (4,8)
Czechy	209	4,3 (2,7)	4,6 (2,2)	9,4 (4,8)
Węgry	150	4,7 (2,9)	5,9 (2,5)	10,9 (4,8)
Polska	368	4,2 (2,5)	5,3 (2,4)	9,8 (5,0)
Rumunia	397	4,0 (2,4)	5,5 (2,4)	10,9 (4,8)
Słowacja	188	3,9 (2,7)	4,5 (2,4)	8,4 (5,2)
Słowenia	62	3,9 (2,6)	5,5 (2,3)	11,1 (5,3)
ogółem	1506	4,1 (2,6)	5,1 (2,4)	9,9 (5,5)

Tabela III. Stosowana farmakoterapia u pacjentów z ZZSK biorących udział w obserwacji (w przeszłości i obecnie)

Table III. Previous or current pharmacological treatments for AS

Badane parametry	Całkowita populacja pacjentów (n=1506)	Pacjenci polscy (n=368)
Leczenie wstępne	n (%) ^a	n (%) ^a
NLPZ	1438 (96)	346 (94)
fenylbutazon	137 (9,1)	31 (8,4)
indometacyna	446 (29,6)	61 (16,6)
inne NLPZ	1340 (89)	335 (91)
inhibitory COX-2	284 (18,9)	43 (11,7)
DMARD	1009 (67)	291 (79,1)
sulfasalazyna	924 (61,4)	257 (69,8)
metotreksat	349 (23,2)	138 (37,5)
leflunomid	42 (2,8)	3 (0,8)
glikokortykosteroidy	553 (37)	175 (47,6)
doustne	327 (21,6)	122 (33,2)
miejscowe	226 (15)	53 (14,4)

^aOdsetki nie sumują się do 100%, ponieważ dozwolone były odpowiedzi wielokrotnego wyboru.

Tabela IV. Porównanie między „kandydatami” i „nie-kandydatami” do terapii inhibitorami TNF pod względem wartości BASDAI i liczby wcześniej stosowanych NLPZ

Table IV. Comparison between candidates and non-candidates regarding BASDAI and previously prescribed NSAIDs

Badane parametry	„Kandydaci” n (%)	„Nie-kandydaci” n (%)
Austria (n=130)	70 (54)	60 (46)
BASDAI \geq 4	41 (59)	25 (42)
NLPZ \geq 2	26 (37)	5 (8)
BASDAI \geq 4 + NLPZ \geq 2	17 (24)	2 (3)
Czechy (n=206)	117 (57)	89 (43)
BASDAI \geq 4	91 (78)	36 (40)

c.d. Tabeli IV.

Badane parametry	„Kandydaci” n (%)	„Nie-kandydaci” n (%)
NLPZ \geq 2	45 (39)	29 (33)
BASDAI \geq 4 + NLPZ \geq 2	38 (33)	15 (17)
Węgry (n=149)	84 (56)	65 (44)
BASDAI \geq 4	73 (87)	45 (69)
NLPZ \geq 2	55 (66)	20 (31)
BASDAI \geq 4 + NLPZ \geq 2	48 (57)	13 (20)
Polska (n=368)	204 (55)	164 (45)
BASDAI \geq 4	165 (81)	66 (40)
NLPZ \geq 2	48 (24)	41 (25)
BASDAI \geq 4 + NLPZ \geq 2	37 (18)	20 (12)
Rumunia (n=396)	333 (84)	63 (16)
BASDAI \geq 4	287 (86)	34 (54)
NLPZ \geq 2	196 (59)	38 (60)
BASDAI \geq 4 + NLPZ \geq 2	167 (50)	20 (32)
Słowacja (n=187)	75 (36)	112 (64)
BASDAI \geq 4	54 (72)	44 (39)
NLPZ \geq 2	32 (43)	37 (33)
BASDAI \geq 4 + NLPZ \geq 2	29 (39)	17 (15)
Słowenia (n=62)	30 (48)	32 (52)
BASDAI \geq 4	27 (90)	18 (56)
NLPZ \geq 2	11 (37)	5 (16)
BASDAI \geq 4 + NLPZ \geq 2	10 (33)	4 (13)
OGÓŁEM (n=1500)	913 (61)	587 (39)
BASDAI \geq 4	738 (81)	270 (46)
NLPZ \geq 2	414 (45)	177 (30)
BASDAI \geq 4 + NLPZ \geq 2	346 (38)	92 (16)

^aOdsetki nie sumują się do 100%, ponieważ dozwolone były odpowiedzi wielokrotnego wyboru.

W tabeli V porównano „kandydatów” i „nie-kandydatów” pod względem aktywności choroby, sprawności funkcjonalnej oraz jakości życia. Pacjenci zakwalifikowani do terapii inhibitorami TNF („kandydaci”) byli młodsi od chorych niezakwalifikowanych

Tabela V. Wiek, aktywność choroby i sprawność funkcjonalna pacjentów zakwalifikowanych („kandydatów”) i niezakwalifikowanych („nie-kandydatów”) do terapii inhibitorami TNF

Table V. Age, disease activity and functional impairment in candidates and non-candidates for anti-TNF therapy

Badane parametry	Całkowita populacja pacjentów			Populacja pacjentów z Polski		
	„kandydaci” do terapii anty-TNF (n=913) ^a	„nie-kandydaci” do terapii anty-TNF (n=587) ^a	wartości p dla różnicy między „kandydatami” i „nie-kandydatami”	„kandydaci” do terapii anty-TNF (n=204) ^a	„nie-kandydaci” do terapii anty-TNF (n=164) ^a	wartości p dla różnicy między „kandydatami” i „nie-kandydatami”
wiek (lata)	41,5 (11,3)	48,0 (13,4)	p<0,001	40,9 (11,3)	49,7 (13,1)	p<0,001
BASDAI	5,6 (1,9)	4,1 (2,1)	p<0,001	5,7 (1,9)	3,8 (1,7)	p<0,001
BASFI	5,6 (2,3)	4,3 (2,5)	p<0,001	5,9 (2,3)	4,5 (2,3)	p<0,001
ASQoL	11,3 (4,6)	7,7 (4,9)	p<0,001	11,7 (4,6)	7,5 (4,6)	p<0,001
ostre entezopatie	429 (47%)	123 (21%)	p<0,001	29%	18%	p=0,03
ostre zajęcie stawu biodrowego	612 (67%)	229 (39%)	p<0,001	57%	37%	p<0,001
wskaźnik Schobera	4,0 (4,9)	4,9 (9,7)	p=0,05	5,4 (7,0)	5,1 (5,7)	p=0,680
ruchomość klatki piersiowej (cm)	3,2 (2,8)	3,1 (2,6)	p=0,91	3,5 (3,7)	2,9 (1,8)	p=0,172
odległość potylicy–ściana (cm)	6,1 (7,0)	6,1 (7,0)	p=0,59	5,9 (6,5)	6,7 (6,3)	p=0,126
OB (mm/godz.)	36,3 (22,8)	21,3 (16,5)	p<0,001	40,7 (24,2)	23,0 (17,9)	p<0,001
CRP (mg/l)	25,4 (38,2)	12,1 (14,1)	p<0,001	31,7 (28,8)	15,3 (19,5)	p<0,001

OB – prędkość opadania erytrocytów, odczyn Biernackiego; CRP – białko C-reaktywne, tzw. białko ostrej fazy.

Wartości entezopatii i zajęcia stawu biodrowego są wyrażone jako n (%); wszystkie pozostałe wartości są przedstawione jako średnia (SD).

^aLiczba pacjentów nie sumuje się do 1506, ponieważ w przypadku 6 pacjentów zaginęły dane na temat ich kwalifikacji do leczenia anty-TNF.

(„nie-kandydatów”), mieli większą aktywność i cięższy przebieg choroby, w tym wyższą wartość laboratoryjnych wskaźników ostrej fazy, obserwowano u nich także szybsze tempo objęcia procesem zapalnym stawu biodrowego. „Kandydatów” charakteryzowała również znacząco niższa jakość życia w porównaniu z pacjentami niezakwalifikowanymi do terapii inhibitorami TNF.

Dyskusja

Jest to pierwsze badanie przeprowadzone w środkowo-wschodniej Europie, oceniające reprezentatywną grupę pacjentów z ZZSK pod względem możliwości zakwalifikowania ich do leczenia inhibitorami TNF.

U wszystkich uczestniczących w badaniu pacjentów (1506 osób) stwierdzano długi wywiad dużej aktywności i ciężkiego przebiegu choroby, z towarzyszącym ograniczeniem sprawności funkcjonalnej i upośledzeniem jakości życia. Odzwierciedlają to wyniki: średnia wartość BASDAI wynosi 4,1, średnia wartość BASFI 5,1, a średnia wartość ASQoL 9,9. Dla badanej populacji polskiej wartości te wynosiły odpowiednio: BASDAI – 4,2, BASFI – 5,3, ASQoL – 9,8; były one porównywalne z wynikami uzyskanymi dla całej populacji pacjentów.

Z całkowitej liczby chorych na ZZSK, którzy wzięli udział w badaniu i którzy nigdy wcześniej nie otrzymywali inhibitorów TNF, 61% zostało zakwalifikowanych

do terapii inhibitorami TNF- α na podstawie klinicznej oceny reumatologów. Odsetek pacjentów zakwalifikowanych w poszczególnych krajach różnił się jednak istotnie: od 36% na Słowacji do 55% w Polsce i 84% w Rumunii (tab. IV). Przed opublikowaniem rekomendacji ASAS Pham i wsp. opisali podobne rozbieżności pomiędzy krajami na podstawie międzynarodowego badania przeprowadzonego w kilku krajach Europy Wschodniej, Kanadzie, Meksyku i Australii [24].

W chwili rozpoczęcia naszego badania rekomendacje ASAS były już znane. Zgodnie z tymi zaleceniami ważnymi kryteriami rozpoczęcia leczenia inhibitorami TNF są: punktacja BASDAI, wynosząca co najmniej 4, nieskuteczność terapii przynajmniej 2 lekami z grupy NLPZ oraz pozytywna opinia eksperta – reumatologa, który rozważył wszystkie dostępne dane kliniczne, wartość wskaźników ostrej fazy w surowicy oraz wyniki badań radiologicznych pacjenta.

W naszym badaniu pacjenci zakwalifikowani jako „kandydaci” do leczenia inhibitorami TNF wykazywali większą aktywność choroby i większe ograniczenie sprawności funkcjonalnej, a także niższy poziom jakości życia niż pacjenci niezakwalifikowani do takiego leczenia. Również częściej występowały u nich ostre entezopatie, ostre zajęcie procesem zapalnym stawu biodrowego, wyższa wartość OB i CRP (tab. V). Jednak tylko 38% pacjentów w grupie „kandydatów” spełniało połączone kryteria ASAS dotyczące uzyskania odpowiednio wysokiej wartości BASDAI oraz wcześniejszego stosowania NLPZ. Wartość odsetka dla tej zmiennej różniła się znacznie między krajami, od 18% w Polsce do 57% na Węgrzech (tab. IV). W grupie chorych niezakwalifikowanych do terapii inhibitorami TNF łącznie 16% pacjentów spełniało powyższe połączone kryteria ASAS, natomiast w poszczególnych krajach odsetek ten wahał się od 3% w Austrii do 12% w Polsce i 32% w Rumunii (tab. IV).

Ważnym kryterium stosowanym przy kwalifikacji chorych na ZZSK do leczenia inhibitorami TNF jest punktacja BASDAI, wynosząca co najmniej 4. Wykazano, że wyznaczony punkt odcięcia dla tej zmiennej odpowiadał większemu ograniczeniu wydolności funkcjonalnej i niższej jakości życia [25]. Zostało to potwierdzone również w naszym badaniu, obserwując u 81% „kandydatów” zarówno w polskiej, jak i w całkowitej populacji pacjentów, wartość BASDAI na poziomie co najmniej 4. Pozostałe 19% wszystkich „kandydatów” w populacji całkowitej i w populacji polskiej uzyskało wartość BASDAI poniżej 4; w grupie pacjentów niezakwalifikowanych („nie-kandydatów”) u 46% w populacji całkowitej i 40% w populacji polskiej wartość BASDAI wynosiła co najmniej 4. Sugeruje to, iż wartość BASDAI nie była jedynym kryterium decydującym o zakwalifikowaniu pacjenta do leczenia inhibitorami TNF.

Ograniczeniem omawianego badania jest to, że autorzy pytali biorących w nim udział lekarzy reumatologów o przyczyny niezakwalifikowania pacjentów do leczenia inhibitorami TNF, ale nie pytali o uzasadnienie kwalifikacji do terapii. Analiza przyczyn decydujących o niezakwalifikowaniu pacjentów do terapii wskazuje, że inne czynniki poza połączonymi kryteriami ASAS dotyczącymi wartości BASDAI oraz stosowania NLPZ wpływały na decyzje reumatologów o rozpoczęciu terapii inhibitorami TNF. Do czynników, które odgrywały rolę w procesie podejmowania decyzji o rozpoczęciu terapii biologicznej, należą dostęp do lekarzy specjalistów prowadzących leczenie biologiczne oraz wysoki koszt terapii.

U 94% polskich pacjentów zakwalifikowanych do badania wcześniej stosowano przynajmniej jeden lek z grupy NLPZ, 24% chorych w tej grupie otrzymywało przynajmniej 2 NLPZ, a 79% pacjentów było leczonych przynajmniej jednym lekiem z grupy DMARD. Wcześniejsze stosowanie NLPZ zostało przerwane u 68% polskich pacjentów, a leczenie DMARD wstrzymano u 55% pacjentów; w porównaniu z całkowitą populacją pacjentów parametry te wynoszą odpowiednio 62% dla NLPZ i 51% dla DMARD. Niepowodzenie w zastosowaniu przynajmniej 2 leków z grupy NLPZ miało mniejszy wpływ na decyzję lekarzy o rozpoczęciu terapii inhibitorem TNF niż wartość punktacji BASDAI.

Przed publikacją rekomendacji ASAS Pham i wsp. [24] przeprowadzili międzynarodowe badanie oceniające profil i odsetek pacjentów z ZZSK kwalifikujących się na podstawie opinii reumatologów do leczenia inhibitorami TNF. Następnie, po pojawieniu się zaleceń ASAS, badacze poszerzyli swoją analizę o ocenę stopnia zgodności uzyskanych wyników z opublikowanymi kryteriami warunkującymi rozpoczęcie terapii inhibitorami TNF. W swym badaniu Pham i wsp. 49% z 1207 analizowanych pacjentów zostało zakwalifikowanych przez lekarzy reumatologów do leczenia inhibitorami TNF. Tak jak i w prezentowanym badaniu, pacjenci zakwalifikowani do terapii inhibitorami TNF mieli większą aktywność choroby, większe ograniczenia ruchomości kręgosłupa, większe stężenie laboratoryjnych wskaźników ostrej fazy, większe ograniczenia sprawności funkcjonalnej oraz częstsze zajęcie procesem zapalnym stawu biodrowego. U 77% „kandydatów” do terapii punktacja BASDAI wynosiła co najmniej 4, co potwierdziło istotną wartość tej zmiennej. Podsumowując, 60% pacjentów zakwalifikowanych i 31% pacjentów niezakwalifikowanych do leczenia inhibitorami TNF spełniało zalecenia ASAS warunkujące rozpoczęcie takiej terapii.

Badanie AS PRISME [26] jest pierwszym badaniem przeprowadzonym we Francji, oceniającym aktywność choroby pacjentów z ZZSK oraz odsetek pacjentów,

którzy mogą kwalifikować się do terapii inhibitorem TNF na podstawie kryteriów ASAS lub opinii lekarzy reumatologów. Reumatolodzy jako kandydatów do terapii inhibitorem TNF zakwalifikowali 66 (13%) spośród 500 ocenianych pacjentów. Z grupy 66 kandydatów tylko 23 osoby (35%) spełniały połączone kryteria ASAS obejmujące punktację BASDAI oraz niepowodzenie stosowania NLPZ. Z pozostałych 430 pacjentów, niezakwalifikowanych do leczenia inhibitorami TNF, 51 osób (12%) spełniało połączone kryteria ASAS.

Wnioski

Podsumowując, wyniki omawianego badania potwierdzają, że lekarze reumatolodzy z krajów środkowo-wschodniej Europy widzą potrzebę kwalifikacji większego odsetka pacjentów do terapii inhibitorami TNF, a wyniki uzyskane w Polsce są zgodne z wynikami otrzymanymi dla całkowitej populacji pacjentów ujętej w badaniu. Autorzy potwierdzili również, że często decyzje lekarzy o zastosowaniu lub niezastosowaniu terapii inhibitorami TNF nie są zgodne z zaleceniami ASAS. Potwierdza to potrzebę ciągłej aktywnej wymiany informacji w środowisku lekarskim w celu rozpoznań rekomendacji ASAS.

Podziękowania

Autorzy niniejszej pracy dziękują BIOCONSULT GmbH, Perchtoldsdorf, Austria, za wykonanie analiz statystycznych.

Udziały konkurencji: T. Palotai został zatrudniony przez Wyeth Pharmaceuticals, Vienna, Austria podczas badania. W. Ebner, C. Codreanu, P. Géher, A. Pahor, K. Pavelka, J. Smolen, J. Szechiński oraz M. Žlnay otrzymali honorarium wykładowców od Abbot, Schering-Plough i Wyeth.

Sponsoring: Badanie było sponsorowane przez Wyeth Pharmaceuticals, Vienna, Austria.

Piśmiennictwo

- Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, et al. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: iii8-iii18.
- Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007; 369: 1379-1390.
- Braun J, Bollow M, Remlinger G, et al. Prevalence of spondyloarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 58-67.
- Ward MM. Quality of life in patients with ankylosis spondylitis: a survey of 175 patients. *Arthritis Care Res* 1999; 12: 247-255.
- Van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM, Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 241-249.
- Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, et al. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2003; 23: 61-66.
- Dougados M, Dijkmans B, Khan M, et al. Conventional treatments for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: iii40-iii50.
- Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 442-452.
- Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med* 2002; 346: 1349-1356.
- Brandt J, Haibel H, Sieper J, et al. Infliximab treatment of severe ankylosing spondylitis: one-year follow-up. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2936-2937.
- Van Den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (infliximab) versus placebo in active spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 755-765.
- Kruithof E, Van den Bosch F, Baeten D, et al. Repeated infusions of infliximab, a chimeric anti-TNF alpha monoclonal antibody, in patients with active spondyloarthropathy: one year follow up. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 207-212.
- Breban M, Vignon E, Claudepierre P, et al. Efficacy of infliximab in refractory ankylosing spondylitis: results of a six-month open-label study. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 1280-1285.
- Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomized controlled multicentre trial. *Lancet* 2002; 359: 1187-1193.
- Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Long-term efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis: an open, observational, extension study of a three-month, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2224-2233.
- Davis JC Jr, van der Heijde D, Braun J, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3230-3236.
- Braun J, McHugh N, Singh A, et al. Improvement in patient-reported outcomes for patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept 50 mg once-weekly and 25 mg twice-weekly. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 999-1004.
- Sieper J, Rudwaleit M, Braun J. Adalimumab for the treatment of ankylosing spondylitis. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 831-838.
- Davis J Jr, Webb A, Lund S, Sack K. Results from an open-label extension study of etanercept in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 302-304.
- Braun J, Bollow M, Neure L, et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 499-505.
- Braun J, Pham T, Sieper J, et al. ASAS Working Group. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 817-824.
- Braun J, Davis J, Dougados M, et al. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 316-320.

23. Braun J, Zochling J, Märker-Hermann E, et al. Recommendations for the management of ankylosing spondylitis after ASAS/EULAR: evaluation in the German language area. *Z Rheumatol* 2006; 65: 728-742.
24. Pham T, Landewe R, van der Linden S, et al. An international study on starting tumour necrosis factor-blocking agents in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1620-1625.
25. Barkham N, Kong KO, Fraser A, et al. The unmet need for effective therapy in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: S175.
26. Pham T, Flipo R, Saraux A. How many ankylosing spondylitis patients consulting private practice rheumatologists are candidates to TNF-blockers? The AS PRISME survey. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: iii332-iii333.