



# Choroby autoimmunologiczne indukowane leczeniem inhibitorami TNF

Manuel Ramos-Casals MD, PhD, Pilar Brito-Zerón MD, PhD, Maria-Jose Soto MD, PhD, Maria-Jose Cuadrado MDa, PhD, Munther A. Khamashta MD, PhD

## STRESZCZENIE

Inhibitory TNF są coraz częściej stosowane w wielu chorobach reumatycznych i autoimmunologicznych. Dzięki temu, jak również z powodu długiej obserwacji pacjentów leczonych tą metodą, rośnie liczba doniesień na temat chorób autoimmunologicznych indukowanych leczeniem inhibitorami TNF. Charakterystykę kliniczną, następstwa i rodzaj związków z różnymi inhibitorami TNF stosowanymi we wszystkich opisanych przypadkach chorób autoimmunologicznych rozwijających się po leczeniu anti-TNF przeanalizowano na podstawie artykułów opublikowanych od stycznia 1990 do maja 2008 roku za pośrednictwem bazy danych Medline ([www.biogeoas.org](http://www.biogeoas.org)). Znalaziono łącznie 379 opisów przypadków chorób autoimmunologicznych wtórnych do leczenia inhibitorami TNF. U ponad 80% osób inhibitory TNF stosowano z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów. Leczenie inhibitorami TNF wiąże się ze wzrastającą liczbą chorób autoimmunologicznych, głównie zapaleniem naczyń skóry, zespołami toczniopodobnymi, toczniem rumieniowatym układowym i śródmiąższową chorobą płuc. Ostatnio opisano również inne choroby autoimmunologiczne skojarzone z leczeniem anti-TNF, np. sarkoidozę, objawy typowe dla zespołu antyfosfolipidowego i autoimmunologicznego zapalenia wątroby oraz zapalenia błony naczyniowej oka. Konieczne jest przeprowadzenie dużych postmarketingowych badań oceniających ryzyko rozwoju chorób autoimmunologicznych u chorych leczonych inhibitorami TNF.

## SŁOWA KLUCZOWE

adalimumab, anti-TNF, etanercept, infliksymab, śródmiąższowa choroba płuc, toczeń, zatwardość, zapalenie naczyń.

## Wprowadzenie

Czynnik martwicy nowotworu (TNF) $\alpha$  jest cytokiną, która odgrywa decydującą rolę w wyzwalaniu zapalenia, głównie przez uszkodzenie tkanek za pośrednictwem limfocytów T. Hamowanie aktywności TNF $\alpha$  okazało się ostatnio skuteczną metodą leczenia chorób reumatycznych.<sup>1,2</sup> Obecnie amerykańska FDA i Europejska Agencja Leków (EMA) dopuściły do stosowania w lecznictwie trzy inhibitory TNF. Infliksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym przeciwko TNF $\alpha$ , podawanym w postaci infuzji dożylniej. Etanercept, białko fuzyjne złożone z receptora p75 TNF skoniugowanego z regionem Fc ludzkiej immunoglobuliny G (IgG) podawany jest w postaci wstrzyknięć podskórnych dwa razy w tygodniu. Adalimumab – ludzkie przeciwciało monoklonalne przeciwko TNF – jest również podawany podskórnie. Te trzy leki uznano za bezpieczne i skuteczne w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i ostatnio FDA i EMA zaaprobowaly ich stosowanie w innych chorobach reumatycznych, chorobach układu pokarmowego i skóry. Ponad

Manuel Ramos-Casals MD, PhD (konsultant), Pilar Brito-Zeron MD, PhD (specjalistka chorób wewnętrznych), Maria-Jose Soto MD, PhD (konsultant), Maria-Jose Cuadrado MD, PhD (konsultant), Munther A. Khamashta MD, PhD (kierownik)

Autor korespondujący: M. Ramos-Casals, Servei de Malalties Autoimmunes, Hospital Clinic, C/Villarroel, 170, 08036-Barcelona, Hiszpania. E-mail: [mramos@clinic.ub.es](mailto:mramos@clinic.ub.es).

<sup>b</sup>Laboratory of Autoimmune Diseases „Josep Font”, Institut d'Investigacions Biomediques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Department of Autoimmune Diseases, Hospital Clinic, Barcelona, Hiszpania

<sup>c</sup>Lupus Research Unit, The Rayne Institute, King's College London School of Medicine at Guy's, King's and St Thomas's Hospitals, St Thomas's Hospital, Londyn, Wielka Brytania.

Best Practice & Research Clinical Rheumatology Vol. 22, No. 5, 2008, 847-861.

Dermatologia po Dyplomie 2012;3(3):9-23

**Tabela 1. Wykaz chorób autoimmunologicznych związanych ze stosowaniem inhibitorów TNF (uaktualniony 31 maja 2008 roku)**

	Całkowita liczba przypadków	Inflixymab	Etanercept	Adalimumab
Zapalenie naczyń	118	51	60	5
Toczeń rumieniowaty układowy/zespół toczniopodobny	105	45	38	22
Łuszczyca*	50	33	17	10
Śródmiąższowa choroba płuc	34	20	11	3
APS/objawy APS	32	14	16	2
Choroby autoimmunologiczne oczu	19	7	12	0
Sarkoidoza	10	2	8	0
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby	7	7	0	0
Miopatie zapalne	4	2	1	0

APS – zespół antyfosfolipidowy  
\*przegląd autorstwa Grinblata i Scheinberga w piśmiennictwie<sup>20</sup>

milion osób cierpiących na te choroby jest leczonych inhibitorami TNF.<sup>3</sup>

Wraz z rozpowszechnieniem leczenia inhibitorami TNF i wydłużaniem czasu obserwacji ujawnia się nowy zakres stwierdzanych klinicznie i laboratoryjnie działań niepożądanych. Choć w ciągu ostatniej dekady leki te poddano szczegółowym badaniom, w których określono dopuszczalny profil bezpieczeństwa i tolerancji,<sup>4-6</sup> rośnie liczba doniesień na temat działań niepożądanych obejmujących zakażenia, wzrost ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych i chłoniaków, chorób demielinizacyjnych i chorób układu krążenia. Rośnie również liczba doniesień dotyczących rozwoju chorób autoimmunologicznych związanych z leczeniem inhibitorami TNF, począwszy od bezobjawowych zaburzeń immunologicznych, po zagrażające życiu układowe choroby immunologiczne.<sup>7</sup> Dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania inhibitorów TNF i indukowanych przez nie chorób autoimmunologicznych pochodzą głównie z opisów przypadków i informacje na temat leczenia tych chorób i ich znaczenia klinicznego są bardzo ograniczone. Celem tego artykułu jest analiza obrazu klinicznego, skutków i powiązań z poszczególnymi inhibitorami TNF stosowanymi we wszystkich opisanych przypadkach chorób autoimmunologicznych, które rozwinęły się u pacjentów leczonych inhibitorami TNF.

## Projekt BIOGEAS

W 2006 roku zespół badawczy zajmujący się chorobami autoimmunologicznymi Study Group on Autoimmune Diseases (GEAS) Hiszpańskiego Towarzystwa Internistycznego opracował projekt BIOGEAS ([www.biogeas.org](http://www.biogeas.org)), wielośrodkowe badanie polegające na zbieraniu danych dotyczących stosowania leków biologicznych u dorosłych cierpiących na układowe choroby autoimmunologiczne (systemic autoimmune disease, SAD). Źródłem informacji są opisy przypadków zgłaszanych przez hiszpańskich lekarzy leczących SAD oraz kwartalne przeglądy bazy danych Medline w poszukiwaniu nowych opisów przypadków. Dodatkowym celem projektu BIOGEAS jest zbieranie danych na temat SAD wtórnych do terapii lekami biologicznymi, co ma na celu sformułowanie standaryzowanego, uzgodnionego protokołu postępowania w takich przypadkach. Przeszukiwanie bazy danych Medline obejmowało artykuły opublikowane od stycznia 1990 roku do maja 2008 roku. Słowa kluczowymi były: „anty-TNF”, „infiximab”, „etanercept”, „adalimumab”, „choroby autoimmunologiczne (autoimmune disease)”, „prowokowany (induced)”, „toczeń (lupus)”, „vasculitis (zapalenie naczyń)”, „plamica (purpura)”, „sarkoidoza (sarcoidosis)”, „włóknienie płuc (pulmonary fibrosis)”, „ziarniniaki (granulomas)”, „zapalenie kłębuszków

**Tabela 2. Charakterystyka kliniczna 105 chorych na toczeń związany z leczeniem inhibitorami TNF**

<b>Główne objawy (dostępne dane)</b>	<b>Liczba</b>
<i>Podstawowa choroba reumatyczna (n=105)</i>	
Reumatoidalne zapalenie stawów	87
Nieswoiste zapalenie jelit	10
Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa	2
Łuszczycowe zapalenie stawów	2
MCTD	2
Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów	1
Choroba Still'a	1
<i>Inhibitory TNF (n=105)</i>	
Infliksymab	45
Etanercept	38
Adalimumab	22
<i>Cechy demograficzne (n=74)</i>	
Płeć żeńska/męska	62/12
Średni wiek w chwili rozpoznania objawów tocznia (w latach)	49,4
<i>Kliniczne kryteria SLE (n=83)</i>	
Rumień okolicy jarzmowej	30
Zapalenie stawów	23
Rumień krążkowy	18
Leukopenia	16
Zapalenie błon surowiczych	12
Nadwrażliwość na światło	8
Limfopenia	5
Małopłytkowość	5
Nefropatia	5
Owrzodzenia jamy ustnej	3
Niedokrwistość hemolityczna	2
Zmiany w OUN	2
<i>Inne objawy kliniczne (n=87)</i>	
Ogólne złe samopoczucie, zmęczenie	19
Gorączka	16
Bóle mięśni	6
Bóle stawów	5

**Tabela 2. (cd.) Charakterystyka kliniczna 105 chorych na toczeń związany z leczeniem inhibitorami TNF**

Główne objawy (dostępne dane)	Liczba
Zapalenie mięśni	4
Pokrzywka	4
Podostry toczeń skórny	3
Zapalenie nerwu przedsionkowego	3
Plamica	3
Toczeń odmrozinowy	2
Objaw Raynaud	1
Pokrzywka naczyniowa	1
Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń	1
Limfocytowe zapalenie naczyń	1
Toczeń przerostły	1
Łysienie	1
Zapalenie żył	1
Obrzęk oczodołu	1
Zmiany zastawkowe	1
<i>Objawy immunologiczne (n=89)</i>	
ANA	81
dsDNA	57
ENA	19
Obniżenie stężenia C4	18
Obniżenie stężenia C3	12
aCL	9
Sm	7
Ro/SS-a	6
RNP	6
Przeciwciała antyhistonowe	6
ssDNA	2
La/SS-B	1
aANCA	1

aANCA – atypowe przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilów, aCL – przeciwciała antykardiolipinowe, ANA – przeciwciała przeciwjądrowe, C3, C4 – składniki dopełniacza, OUN – ośrodkowy układ nerwowy, dsDNA – przeciwciała przeciw dwuniciowemu DNA, ENA – przeciwciała przeciw rozpuszczalnym antygenom jądrowym, La/SS-B – przeciwciała przeciwko antygenowi Lane, MCTD – mieszana choroba tkanki łącznej, RNP – przeciwciała przeciw rybonukleoproteinie, Ro/SS-A – przeciwciała przeciwko antygenowi Rose, SLE – toczeń rumieniowaty układowy, Sm – przeciwciała przeciwko antygenowi Smitha, ssDNA – przeciwciała przeciwko jednociowemu DNA, TNF – czynnik martwicy nowotworu.



nerkowych (glomerulonephritis”), „zapalenie błony naczyniowej (uveitis”), „antyfosfolipidowy (antiphospholipid)”, „zapalenie wątroby (hepatitis”) i „zapalenie mięśni (myositis”). Ponadto artykuły wyszukiwano ręcznie, kierując się piśmiennictwem do wcześniej znalezionych prac. Na podstawie przeglądu piśmiennictwa wyodrębniono łącznie 379 przypadków chorób autoimmunologicznych wtórnych do leczenia anty-TNF (tab. 1).

### Toczeń indukowany inhibitorami TNF

U 105 pacjentów rozwinął się toczeń rumieniowaty układowy (SLE)/choroba toczniopodobna po rozpoczęciu leczenia inhibitorami TNF (tab. 2). 87 chorych leczono z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), 10 cierpiało na chorobę Leśniowskiego-Crohna, po dwóch na zeszywniające zapalenie stawów (ZZSK), łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS), mieszaną chorobę tkanki łącznej (MCTD), a na chorobę Still'a i młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) po jednym chorym. W 45 przypadkach (43%) stosowanym inhibitorem TNF był infliksymab, w 38 (36%) etanercept i w 22 (21%) adalimumab. Objawy toczniopodobne wystąpiły po średnio 41 tygodniach leczenia inhibitorem TNF. Dane epidemiologiczne były dostępne w 74 przypadkach (62 kobiety i 12 mężczyzn w wieku średnio 49,4 roku w chwili wystąpienia objawów toczniopodobnych).

Objawy kliniczne odpowiadające ustalonym w 1997 roku kryteriom SLE opisano w 83 przypadkach i należały do nich: rumień okolicy jarzmowej ( $n=30$ ), zapalenie stawów ( $n=23$ ), rumień krążkowy ( $n=18$ ), zapalenie błon surowiczych ( $n=12$ ), nadwrażliwość na światło ( $n=8$ ), nefropatia ( $n=5$ ), owrzodzenia jamy ustnej ( $n=3$ ) i zmiany w OUN ( $n=2$ ) (tab. 2). Inne objawy kliniczne również zebrano w tabeli 2. Objawy immunologiczne opisano w 89 przypadkach i należała do nich obecność przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) ( $n=81$ ), przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA (anty-dsDNA) ( $n=57$ ), przeciwciał antykardiolipinowych (aCL) ( $n=9$ ), anty-Sm ( $n=7$ ), obniżenie stężenia C4 dopełniacza ( $n=18$ ), oraz stężenia C3 dopełniacza ( $n=12$ ), obecność przeciwciał anty Ro/SS-A ( $n=6$ ), przeciwciał przeciwhistonowych ( $n=6$ ) i przeciw rybonukleoproteinie (RNP) ( $n=6$ ). Liczbę spełnionych kryteriów SLE stwierdzono w 70 przypadkach: 10 badanych spełniało pięć lub sześć kryteriów, 21 – cztery kryteria, 14 – trzy kryteria, a 25 spełniało dwa lub mniej kryteriów SLE. Leczenie objawów toczniopodobnych obejmowało odstawienie inhibitora TNF w 81/87 przypadków (93%). Kortykosteroidy zastosowano u 36 badanych, a ośmiu

chorym podano leki immunosupresyjne. Po czasie obserwacji wynoszącym średnio 10,4 miesiąca zaobserwowano poprawę we wszystkich przypadkach poza jednym i nie opisano żadnych zgonów.

Porównano 74 przypadki leczone dwoma inhibitorami TNF (infliksymabem lub etanerceptem), o których były dostępne pełne dane.<sup>8</sup> Badani leczeni etanerceptem częściej byli płci żeńskiej (91 vs 74%,  $p=0,082$ ) i częściej chorowali na RZS (95 vs 68%,  $p=0,003$ ) niż badani otrzymujący infliksymab. Klinicznie częściej obserwowano podostre/przewlekłe toczniopodobne objawy skórne u leczonych etanerceptem (44 vs 12%,  $p=0,01$ ), podczas gdy zapalenie błon surowiczych występowało częściej u leczonych infliksymabem (24 vs 3%,  $p=0,008$ ). Trend w kierunku istotnie częstszego rozwoju zapalenia naczyń obserwowano w grupie leczonej etanerceptem (13 vs 3%,  $n=0,127$ ). Większy odsetek leczonych infliksymabem niż etanerceptem spełniał cztery lub więcej kryteriów SLE (51 vs 37%,  $p=0,218$ ), zwłaszcza gdy uwzględniono objawy toczniopodobne występujące po rozpoczęciu leczenia inhibitorem TNF (32 vs 7%,  $p=0,075$ ).

Większość przypadków tocznia związanego z leczeniem inhibitorami TNF charakteryzuje się występowaniem objawów ogólnych oraz objawów skórnych i stawowych, czyli daje obraz kliniczny zdecydowanie sugerujący zespół toczniopodobny indukowany lekami.<sup>9</sup> Niemal w połowie opisanych przypadków tocznia rozwijającego się po leczeniu anty-TNF występowały jednak kliniczne i serologiczne objawy, które łącznie spełniały zmodyfikowane kryteria rozpoznania SLE wg Amerykańskiej Szkoły Reumatologii (ACR) z 1997 roku. Częstość występowania niektórych objawów spełniających kryteria SLE była duża (ANA w 91%, anty-dsDNA w 64%, rumień okolicy jarzmowej w 36% i zapalenie stawów w 28%), podczas gdy inne kryteria opisano w niespełna 10% przypadków (przeciwciała przeciwko Sm, owrzodzenia jamy ustnej, zmiany w OUN lub nerkach). W tych przypadkach możliwe, że leki biologiczne działają jako zewnętrzny czynnik wyzwalający SLE utajony lub subkliniczny, co przypomina zaostrzenie tocznia wywołane ekspozycją na światło słoneczne, ćwiczeniami fizycznymi lub ciążą.

Udokumentowano również indukcję wytwarzania autoprzeciwciał u chorych na RZS leczonych inhibitorami TNF. Eriksson i wsp.<sup>10</sup> stwierdzili, że częstość występowania ANA w rozcieńczeniu  $>1:100$  wzrosła z wyjściowo 24 do 77% po 30 tygodniach i do 69% po 54 tygodniach u 53 pacjentów leczonych infliksymabem z powodu RZS, a w grupie 156 chorych na RZS



również leczonych infliksymabem u 22 (14%) doszło do produkcji przeciwciał przeciwko dsDNA.<sup>11</sup> W innych badaniach również potwierdzono częstą indukcję wytworzenia ANA i anty-dsDNA po zastosowaniu inhibitorów TNF.<sup>12,13</sup> W niektórych opisanych przypadkach RZS objawy toczenia występowały jednak przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami TNF. To wskazuje, że u tych chorych doszło do nałożenia się RZS i toczenia utajonego i podanie inhibitora TNF $\alpha$  wyzwoлиło nowe objawy SLE, spełniające kryteria rozpoznania SLE. Niestety nie we wszystkich opisanych przypadkach toczenia związanego z leczeniem anty-TNF przed podaniem leku biologicznego przeprowadzono wyjściowe badania immunologiczne. W tych przypadkach nie można wykluczyć poprzedniego nakładania się RZS i SLE.

### Zapalenie naczyń indukowane inhibitorami TNF

U 118 badanych po rozpoczęciu leczenia inhibitorami TNF doszło do wystąpienia zapalenia naczyń (tab. 3). Dziewięćdziesięciu dziewięciu badanych chorowało na RZS, 8 na chorobę Leśniowskiego-Crohna, 5 na MIZS, 3 na ZZSK i 3 na ŁZS. Zastosowanym inhibitorem TNF był w 60 przypadkach (51%) etanercept, w 51 (43%) infliksymab, w 5 (4%) adalimumab i inne leki w 2 przypadkach (2%). Zapalenie naczyń wystąpiło po średnio 38 tygodniach leczenia anty-TNF. Dane epidemiologiczne były dostępne w 103 przypadkach (82 kobiety i 21 mężczyzn w średnim wieku 52 lat w chwili zachorowania).

Głównymi objawami zapalenia naczyń były zmiany skórne u 102 chorych (86%). Zmiany skórne opisano w 63 przypadkach i obejmowały plamicę ( $n=24$ ), obecność owrzodzeń ( $n=9$ ), guzków ( $n=9$ ), zapalenia naczyń palców ( $n=6$ ), obecność osutki plamisto-grudkowej ( $n=5$ ), zmiany o charakterze odmrozin ( $n=3$ ) i inne zmiany skórne ( $n=7$ ). Zapalenie naczyń trzewnych zaobserwowano w 28 przypadkach (24%). U 18 pacjentów wystąpiły zmiany w nerwach obwodowych, u 16 doszło do zmian w nerkach, u 5 w OUN, a u 3 rozwinęły się zmiany płucne. Do rzadkich objawów zapalenia naczyń należały zmiany w pęcherzyku żółciowym, tętnicy skroniowej i sercu. Zaostrzenie obecnego wcześniej zapalenia naczyń obserwowano w 10 (8%) przypadkach. U 87 (74%) badanych zapalenie naczyń potwierdzono histopatologicznie. Próbkę pobrano podczas biopsji skóry ( $n=64$ ), nerek ( $n=10$ ), mięśnia lub nerwu łydkowego ( $n=6$ ), płuca ( $n=3$ ) i tętnicy skroniowej ( $n=2$ ). U chorych z zapaleniem naczyń skórnych głównym objawem histopatologicznym było leukocytoklastyczne

zapalenie naczyń ( $n=44$ ), martwicze zapalenie naczyń ( $n=8$ ), limfocytowe zapalenie naczyń ( $n=4$ ) i pokrzywka ( $n=1$ ). Do objawów immunologicznych należała obecność ANA w 27 przypadkach, przeciwciał przeciw cytoplazmie neutrofilów (ANCA) w 11 przypadkach (typ immunofluorescencji opisano w pięciu przypadkach: w 4 pANCA i w 1 cANCA), krioglobulin w pięciu przypadkach, anty-DNA w czterech, aPL w trzech i anty-Ro/La w jednym. Leczenie zapalenia naczyń obejmowało odstawienie inhibitora TNF w 111 przypadkach (94%). Glikokortykosteroidy podano 31 pacjentom (26%), z których dwóch wymagało dożylnego leczenia metyloprednizolonem. Osiemnaście chorych (15%) otrzymało leki immunosupresyjne. Szczegółowo przebieg zapalenia naczyń opisano u 104 osób. Całkowite ustąpienie objawów obserwowano u 71 chorych, poprawę lub częściowe ustąpienie objawów u 25, a u ośmiu nie uzyskano poprawy. Dwóch chorych zmarło (jeden chory na guzkowe zapalenie tętnic i jeden na skutek szybko postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek (rapid progressive glomerulonephritis, RPGN) z obecnością ANCA).

Porównano 70 przypadków leczonych różnymi inhibitorami TNF (infliksymabem lub etanerceptem), o których dostępne były pełne dane.<sup>8</sup> Pacjenci leczeni etanerceptem częściej byli płci męskiej (26 vs 12%,  $p=0,16$ ) i średnio byli starsi (54,6 vs 46,7 lat,  $p=0,22$ ). W tej grupie chorobą reumatyczną częściej było RZS (89 vs 72%,  $p=0,05$ ), zapalenie naczyń częściej obejmowało narządy wewnętrzne (29 vs 6%,  $p=0,03$ ) i występowało później (10,8 vs 4,5 miesiąca,  $p=0,12$ ) niż u chorych leczonych infliksymabem.

Najczęstszym typem zapalenia naczyń związanego z leczeniem inhibitorami TNF było leukocytoklastyczne zapalenie naczyń,<sup>14</sup> a etiologię polekową opisano w około 10 przypadkach-24%.<sup>15</sup> Najczęstszym objawem skórnym była plamica, choć opisano również inne zmiany, jak owrzodzenia, guzki i osutki. U niektórych chorych rozwinęło się zapalenie naczyń palców, objaw skórny typowy dla SLE.<sup>16</sup> U jednej czwartej chorych na zapalenie naczyń związane z inhibitorami TNF występowały objawy pozaskórne. Do najczęstszych zmian narządowych u tych chorych należała neuropatia obwodowa i zapalenie naczyń nerek, choć stwierdzano również zmiany zapalne w naczyniach płuc, OUN, pęcherzyku żółciowym i tętnicach wieńcowych. Ponadto w niektórych przypadkach spełnione były kryteria klasyfikacji ACR rozpoznania układowego zapalenia naczyń.<sup>17</sup>

Wiele czynników potwierdza rolę inhibitorów TNF w rozwoju zapalenia naczyń. Po pierwsze wystąpienie zapalenia naczyń było związane w czasie z rozpoczęciem

**Tabela 3. Charakterystyka kliniczna 118 chorych na zapalenie naczyń związane z leczeniem inhibitorami TNF**

Główne cechy charakterystyczne (dostępne dane)	Liczba
<i>Podstawowa choroba reumatyczna (n=118)</i>	
Reumatoidalne zapalenie stawów	99
Choroba Leśniowskiego-Crohna	8
Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów	5
Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa	3
Łuszczycowe zapalenie stawów	3
<i>Inhibitory TNF (n=118)</i>	
Etanercept	60
Infliksymab	51
Adalimumab	5
Inne	2
<i>Charakterystyka demograficzna (n=103)</i>	
Płeć żeńska/męska	82/21
Średni wiek w chwili rozpoznania zapalenia naczyń (lata±SEM)	51,7
Uprzednie zapalenie naczyń	10
<i>Zmiany skórne (n=118)</i>	
Plamica wyczuwalna palpacyjnie	24
Owrodzenia	9
Guzki	9
Zmiany na palcach	6
Rumieniowe grudki/plamki	4
Odmroziny	3
Sinica siateczkowata	2
Zmiany krążkowe	2
Zmiany łuszczycowe	1
Zmiany krostkowe	1
Erytocjanoza	1
Niewyszczególnione	56
<i>Zmiany narządowe</i>	
Skórne	102
Nerwy obwodowe	18
Nerki	16
Ośrodkowy układ nerwowy	5



**Tabela 3. (cd.) Charakterystyka kliniczna 118 chorych na zapalenie naczyń związane z leczeniem inhibitorami TNF**

Główne cechy charakterystyczne (dostępne dane)	Liczba
Płuca	3
Duże tętnice	2
Układowe zapalenie naczyń	28
<i>Biopsja i badanie histopatologiczne</i>	
Skóra	64
Nerki	10
Nerwy i mięśnie	6
Płuca	3
Tętnica skroniowa	2
<i>Typ zapalenia naczyń</i>	
Skórne leukocytoklastyczne	44
Skórne martwicze	8
RPGN	6
Neuropatia	5
Skórne limfocytowe	4
Plamica Schonleina-Henocha	2
Kłębuszkowe zapalenie nerek IgA	2
Zapalenie płuc	2
Zespół Hortona	2
Pokrzywka naczyniowa	1
Zapalenie tętnic nerkowych	1
Guzkowe zapalenie tętnic	1
<i>Oznaczenie ANCA</i>	
Wyniki IFI (dodatni/ujemny)	11/10
Typ IFI (pANCA/cANCA/NB)	4/1/6
Wyniki ELISA (MPO/PR3)	2/1
<i>Zejsście choroby</i>	
Ustąpienie objawów (tak/nie/NB)	96/8/4
Zgon	2

ANCA – przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów, ELISA – test immunoenzymatyczny, IFI – immunofluorescencja pośrednia, MPO – mieloperoksydaza, NB – nie badano, PR3 – proteaza 3, RPGN – szybko postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek, SEM – standardowy błąd pomiaru, TNF – czynnik martwicy nowotworu.





leczenia. Po drugie, u niektórych chorych leczonych etanerceptem pierwsze zmiany skórne wystąpiły w miejscu wstrzyknięcia i szerzyły się na inne okolice ciała, potwierdzając rolę bezpośredniego wywołanego antygenem zapalenia naczyń z nadwrażliwości. Po trzecie, nawet w przypadkach, gdy pacjent przyjmował równocześnie inne leki mające związek z zapaleniem naczyń, po odstawieniu inhibitorów TNF u ponad 90% pacjentów zmiany skórne ustępowały. Po czwarte, zjawisko ponownego wywołania objawów (nawrót lub nasilenie objawów po ekspozycji na dany czynnik) obserwowano w 75% opisanych przypadków. Przyczyny, dla których u części chorych rozwinęło się łagodne ograniczone zapalenie naczyń skórnych, u innych zapalenie naczyń narządów wewnętrznych, a u jeszcze innych pełnoobjawowe układowe zapalenie naczyń nie są jasne, co sugeruje przypuszczalną rolę indywidualnej podatności genetycznej.

### **Śródmiąższowa choroba płuc indukowana inhibitorami TNF**

U 34 badanych rozwinęła się śródmiąższowa choroba płuc (interstitial lung disease, ILD) po rozpoczęciu leczenia inhibitorami TNF (śródmiąższowe zapalenie płuc u 31 chorych, krwotok płucny u 2 i zarostowe zapalenie oskrzelików z organizującym się zapaleniem płuc u 1 chorego). Trzydziestu badanych cierpiało na RZS, dwóch na chorobę Leśniowskiego-Crohna, jeden na ZZSK i jeden na chorobę Still'a dorosłych. W 20 przypadkach (59%) zastosowanym inhibitorem TNF był infliksymab, w 11 (32%) przypadkach etanercept i w trzech (9%) adalimumab. Dwudziestu (65%) pacjentów z 31 otrzymało metotreksat (MTX). Zaostrzenie istniejącej uprzednio ILD zaobserwowano w 12/30 przypadkach (40%). Dane epidemiologiczne były dostępne w 30 przypadkach (24 kobiety i 6 mężczyzn w wieku średnio 64,5 roku w chwili wystąpienia ILD).

Objawy kliniczne ILD opisano w 27 przypadkach i obejmowały one duszność w 25 przypadkach (93%), gorączkę w 13 (48%), kaszel w 10 (37%) i ból opłucnowy w 2 (10%). Sposób leczenia ILD opisano w 30 przypadkach i w 26 przypadkach (87%), polegało ono na odstawieniu inhibitora TNF. Glikokortykosteroidy podano 26 pacjentom (w tym dziesięciu – dożylnie pulsy metylprednizolonu), a leki immunosupresyjne zastosowano u pięciu chorych. Przebieg ILD indukowanej inhibitorami TNF opisano w 28 przypadkach. Do ustąpienia objawów doszło u 10 chorych (36%), poprawę uzyskano u 5 (18%), a u 13 chorych (46%) nie uzyskano poprawy. Dziewięciu chorych zmarło (32%) (6 uprzednio chorowało na ILD).

Należy podkreślić dwie cechy charakterystyczne ILD skojarzonej z leczeniem anty-TNF: 1) złe rokowanie, mimo odstawienia inhibitorów TNF; 2) przypuszczalną adiuwantową rolę stosowanego równocześnie MTX. Spośród 28 przypadków, których przebieg opisano szczegółowo, u blisko połowy nie stwierdzono ustępowania zmian płucnych po odstawieniu inhibitorów TNF i leczeniu glikokortykosteroidami i lekami immunosupresyjnymi. Jedna trzecia tych chorych zmarła, przy czym u większości z nich występowały uprzednio zmiany w płucach. Tak złe rokowanie kontrastuje z łagodnym przebiegiem większości przypadków tocznia i zapalenia naczyń związanych z inhibitorami TNF. Dane pochodzące z biuletynu British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR) z maja-sierpnia 2004 roku, w którym prospektywnie gromadzone są dane dotyczące wszystkich chorych na RZS leczonych inhibitorami TNF w Wielkiej Brytanii wykazują, że po leczeniu dowolnym inhibitorem TNF współczynnik umieralności u chorych wcześniejszą chorobą płuc ( $n=184$ ) wynosi 90 na 1000 osobolat obserwacji w porównaniu z 14 na 1000 osobolat obserwacji w grupie ( $n=6061$ ) bez zmian płucnych. Z tych danych wynika, że współczynnik umieralności wśród chorych leczonych inhibitorami TNF, u których uprzednio stwierdzono chorobę płuc, jest 6,4 razy większy i że inhibitory TNF należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z rozpoznaną lub utajoną chorobą płuc, zwłaszcza o ciężkim przebiegu. Zaleca się również wzmożoną czujność w odniesieniu do powikłań płucnych podczas prowadzenia badań postmarketynowych dotyczących leczenia anty-TNF. W kwestii przypuszczalnej roli równoczesnego lub uprzedniego leczenia MTX, 2/3 przypadków ILD związanej ze stosowaniem inhibitorów TNF wystąpiło u chorych otrzymujących MTX, który ma związek z rozwojem polekowego zapalenia pęcherzyków płucnych/włóknienia. Można postawić hipotezę, że u niektórych chorych inhibitory TNF mogą zwielokrotnić toksyczne działanie MTX wobec płuc przez upośledzenie apoptozy naciekających komórek zapalnych. Dlatego zastosowanie inhibitorów TNF może ułatwiać rozwój śródmiąższowego zapalenia płuc, a dłuższy okres półtrwania tych leków może również odpowiadać za spowolnione usuwanie nacieków płucnych. U kandydatów do leczenia inhibitorami TNF zaleca się wykonywanie badań przesiewowych w postaci zdjęć rentgenowskich klatki piersiowej i spirometrii, co ma na celu wykluczenie utajonej ILD, zwłaszcza u chorych leczonych MTX.<sup>18</sup>



**Tabela 4. APS i objawy APS związane z leczeniem inhibitorami TNF**

Objawy kliniczne (n=32)	Liczba
Zakrzepica żył głębokich	12
Zatorowość płucna	3
Zatorowość płucna+zakrzepica żył głębokich	5
Zakrzepowe zapalenie żył	5
Ciężka małopłytkowość	3
Zespół Budda-Chiariego	1
Zakrzepica żył siatkówki	1
Martwica skóry + zakrzepica związana z cewnikiem	1
APS (objawy niewyszczególnione)	2
<i>Przeciwciała antyfosfolipidowe (n=6)</i>	
Dodatnie/badane	4/6
aCL	
IgG+IgM	1
IgM	1
Niewyszczególnione	2

*aCL – przeciwciała antykardiolipinowe, APS – zespół antyfosfolipidowy, Ig – immunoglobuliny*

### Objawy zespołu antyfosfolipidowego wywołane inhibitorami TNF

U 32 chorych po rozpoczęciu leczenia inhibitorami TNF wystąpiły objawy odpowiadające zespołowi antyfosfolipidowemu (APS) (tab. 4). Osiemnastu leczonych chorowało na ziarniniaka Wegenera, 5 na chorobę Leśniowskiego-Crochna, 4 na RZS, 2 na ZZSK, 1 na SLE, 1 na sarkoidozę i 1 na twardzinę układową. W 14 przypadkach (44%) zastosowanym inhibitorem TNF był infliksymab, w 16 (50%) etanercept i w 2 (6%) adalimumab. W 18 przypadkach do objawów zespołu antyfosfolipidowego należała zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna w 8 przypadkach, zakrzepowe zapalenie żył w 4 przypadkach, ciężka małopłytkowość w 3 przypadkach, zespół Budda-Chiariego w 1 przypadku, zakrzepica żył siatkówki w 1 przypadku i martwica skóry w 1 przypadku. U sześciu chorych wystąpiły dwa objawy zespołu antyfosfolipidowego. U 6 chorych wykonano badania na obecność przeciwciał antyfosfolipidowych, które w 4 (67%) przypadkach było dodat-

nie. Połowę przypadków opisali Merkel i wsp.<sup>19</sup> w ramach wielośrodkowego, randomizowanego badania z podwójnie ślełą próbą i kontrolą placebo Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET). W kolejnym prospektywnym badaniu stwierdzono 16 epizodów zatorowo-zakrzepowych (EZZ) u 167 chorych na ziarniniaka Wegenera, u których uprzednio nie występowały tego typu epizody przy częstotliwości występowania (EZZ) wynoszącej 7/100 osobolat obserwacji.

### Sarkoidoza indukowana inhibitorami TNF

U 10 pacjentów (5 kobiet i 5 mężczyzn w wieku średnio 48,9 roku w chwili zachorowania) rozwinęła się sarkoidoza po rozpoczęciu leczenia inhibitorami TNF. Pięciu chorowało na RZS, trzech na ZZSK, a dwóch na ŁZS. W dwóch przypadkach podawanym inhibitorem TNF był infliksymab, a w 8 etanercept. Sarkoidoza obejmowała płuca w 10 przypadkach, w 3 przypadkach płuca i skórę oraz w jednym przypadku ślinianki. Leczenie śródmiąższowej choroby płuc obejmowało odstawienie inhibitora TNF w 8 przypadkach, a glikokortykosteroidy zastosowano u pięciu pacjentów. U 7 chorych zmiany ustąpiły, u 2 doszło do poprawy, natomiast u jednego poprawa nie wystąpiła. Nie opisano przypadków zgonu.

### Łuszczyca indukowana inhibitorami TNF

Grinblat i Scheinberg<sup>20</sup> ostatnio przeanalizowali 50 osób, u których doszło do rozwoju łuszczycy po rozpoczęciu leczenia inhibitorami TNF (28 pacjentów chorowało na RZS, 11 na ZZSK, 6 na chorobę Leśniowskiego-Crochna, 2 na chorobę Behceta, a 3 na inne choroby). W 33 przypadkach podawanym inhibitorem TNF był infliksymab, w 17 etanercept, a w 10 adalimumab (10 chorych otrzymywało dwa lub trzy inhibitory TNF). Zaostrzenie występującej uprzednio łuszczycy opisano w 7/37 (19%) przypadków. Leczenie łuszczycy obejmowało odstawienie inhibitorów TNF u 15/33 (45%) osób.

### Autoimmunologiczne choroby oczu indukowane inhibitorami TNF

U 19 chorych po rozpoczęciu leczenia inhibitorami TNF rozwinęła się autoimmunologiczna choroba oczu (ACO) (zapalenie błony naczyniowej oka w 7 przypadkach, zapalenie nerwu wzrokowego w 6, zapalenie twardówki w 4, zapalenie mięśnia okrężnego oka w 1 i endo-



genne zapalenie wnętrza gałki ocznej w 1 przypadku). Dwunastu pacjentów chorowało na RZS, 3 na ŁZS, 2 na ZZSK, jeden na MIZS i jeden na chorobę Stilla dorosłych. W 7 przypadkach podawanym inhibitorem TNF był infliksymab, a w 12 etanercept.

### **Autoimmunologiczne zapalenie wątroby indukowane inhibitorami TNF**

U 7 chorych po rozpoczęciu leczenia inhibitorami TNF doszło do rozwoju autoimmunologicznego zapalenia wątroby. Trzech chorych leczono z powodu RZS, jednego z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna i po jednym z powodu ZZSK, ŁZS i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. We wszystkich przypadkach zastosowanym inhibitorem TNF był infliksymab.

### **Miopatie indukowane inhibitorami TNF**

U 4 chorych na RZS po rozpoczęciu leczenia inhibitorami TNF rozwinęły się miopatie zapalne. Stwierdzono dwa przypadki zapalenia wielomięśniowego związane z leczeniem infliksymabem i dwa przypadki zapalenia skórno-mięśniowego (jeden związany z etanerceptem i jeden z lenerceptem).

### **Podsumowanie**

Ponad milion chorych było leczonych trzema dostępnymi obecnie inhibitorami TNF (adalimumabem, etanerceptem i infliksymabem) z powodu różnych chorób reumatycznych, chorób przewodu pokarmowego i chorób dermatologicznych.<sup>3</sup> W ciągu ostatnich dziesięciu lat etanercept i infliksymab poddano szczegółowym badaniom i wykazano, że cechują się one akceptowalnym profilem bezpieczeństwa i tolerancji.<sup>4,5,18</sup> W związku z powagą i nieprzewidywalnością niektórych działań niepożądanych obserwowanych podczas stosowania wszystkich trzech leków wątpliwości dotyczące bezpieczeństwa ich stosowania nadal są poważne. Do działań niepożądanych należą ciężkie zakażenia,<sup>21</sup> zakażenia oportunistyczne, w tym gruźlica,<sup>22</sup> choroby demielinizacyjne<sup>23</sup> i limfoproliferacyjne.<sup>24</sup> Ostatnio leczeniu inhibitorami TNF towarzyszy coraz więcej doniesień dotyczących rozwoju chorób autoimmunologicznych z obecnością zarówno klinicznych, jak i laboratoryjnych wykładników.<sup>7</sup> W pracy opisano najważniejsze doniesienia dotyczące zgłoszonych dotychczas chorób

autoimmunologicznych związanych z leczeniem inhibitorami TNF.

Leczenie inhibitorami TNF wiąże się z rosnącą liczbą przypadków chorób autoimmunologicznych, głównie zapaleniem naczyń skóry, zespołem toczeniopodobnym, SLE i śródmiąższową chorobą płuc. Opisano również inne choroby autoimmunologiczne skojarzone z leczeniem inhibitorami TNF, takie jak sarkoidoza, objawy typowe dla zespołu antyfosfolipidowego, autoimmunologicznego zapalenia wątroby, zapalenia błony naczyniowej oka lub pojedyncze przypadki zapalenia tarczycy.<sup>25</sup>

Wynikają z tego pewne zalecenia dotyczące terapii chorób autoimmunologicznych wyzwolonych przez inhibitory TNF. Po pierwsze, autorzy zalecają przeprowadzenie dokładnego badania klinicznego i badań immunologicznych przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami TNF i wykluczenie objawów sugerujących utajoną chorobą autoimmunologiczną. Po drugie, przez rozpoczęciem leczenia inhibitorami TNF należy wykonać badania immunologiczne (ANA, anty-dsDNA, aPL i ANCA) i zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej. Po trzecie należy rozważyć różnorodne metody terapeutyczne, zależnie od nasilenia choroby autoimmunologicznej związanej z leczeniem inhibitorem TNF. W przypadkach łagodnych objawów (skórnych, stawowych lub uogólnionych) prawdopodobnie wystarczające będzie odstawienie inhibitora TNF $\alpha$ , chociaż można rozważyć kontynuację leczenia w warunkach ścisłego monitorowania (zwłaszcza w przypadku izolowanych zmian skórnych lub zaburzeniach immunologicznych). W ciężkich przypadkach (objawy płucne, nerkowe lub neurologiczne) odstawienie inhibitora TNF jest obowiązkowe, podobnie jak rozpoczęcie doustnego podawania glikokortykosteroidów i, zależnie od ewolucji stanu klinicznego, również leków immunosupresyjnych. W przypadku stosowania inhibitorów TNF u pacjentów, u których stwierdza się objawy choroby autoimmunologicznej przed leczeniem, szczególną ostrożność należy zachować u chorych na SLE (zwłaszcza z zajęciem nerek, płuc lub układu nerwowego), a leków tych nie należy podawać chorym z rozpoznaną chorobą śródmiąższową płuc.

Pewne obawy budzi nadal częstość występowania opisanych chorób autoimmunologicznych, przypuszczalny wpływ dawkowania inhibitorów TNF oraz związek etiopatogenetyczny między tymi chorobami a zablokowaniem TNF. Ilość danych na temat częstości występowania chorób autoimmunologicznych w dużych grupach pacjentów leczonych inhibitorami TNF jest niewielka. Zapadalność na toceń nie prze-



### Uwagi praktyczne

- Przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami TNF wskazane jest przeprowadzenie dokładnego badania klinicznego i badań immunologicznych
- Wyjściowe badania immunologiczne i zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami TNF
- W przypadku łagodnych objawów (skórnych, stawowych lub objawów uogólnionych) odstawienie inhibitora TNF jest przypuszczalnie postępowaniem wystarczającym
- W ciężkich przypadkach (zmiany płucne, nerkowe lub neurologiczne) odstawienie inhibitora TNF jest obowiązkowe wraz z rozpoczęciem leczenia glikokortykosteroidami i zależnie od ewolucji stanu klinicznego dodaniem leków immunosupresyjnych
- Inhibitory TNF należy stosować z dużą ostrożnością u chorych na SLE i nie należy ich stosować w przypadku istniejącej śródmiąższowej choroby płuc

### Program badawczy

- Rysujący się zakres nowych objawów klinicznych i laboratoryjnych towarzyszących leczeniu inhibitorami TNF stwarza pilną potrzebę opracowania precyzyjnych wytycznych
- Konieczne jest przeprowadzenie dużych, prospektywnych badań postmarketingowych obejmujących chorych leczonych metodami konwencjonalnymi w charakterze grupy kontrolnej w celu oceny ryzyka rozwoju chorób autoimmunologicznych u chorych leczonych inhibitorami TNF

kracza 0,5% leczonych chorych (0,1% w badaniu przeprowadzonym przez Schiffa i wsp.<sup>26</sup> 0,22% w badaniu Charlesa i wsp.<sup>11</sup> i 0,39% w badaniu Shakoora i wsp.<sup>27</sup>), podczas gdy zapadalność na zapalenie naczyń wynosiła 3,9% w badaniu Flendrie i wsp.<sup>28</sup> Jeśli chodzi o dawkowanie inhibitorów TNF w większości badań stosowano dawki standardowe. I wreszcie w ponad 80% opisanych przypadków u chorych rozpoznawano RZS, chorobę, której mogą towarzyszyć objawy toczniopodobne (współistnieje u niektórych chorych SLE) i która może również wyzwolić zapalenie naczyń i śródmiąższową chorobę płuc (związane z samym RZS lub stosowaniem MTX).

Opisowy charakter tego artykułu nie pozwolił na potwierdzenie bezpośredniego związku inhibitorów TNF z etiopatogenezą tych chorób autoimmunologicznych. Przyczyny rozwoju chorób autoimmunologicznych po leczeniu inhibitorami TNF u niektórych pacjentów są

niejasne, zwłaszcza w przypadku chorób, w których leki te są uważane za przyjętą opcję terapeutyczną (jak łuszczyca<sup>20</sup>) lub w przypadku procesów towarzyszących chorobom reumatycznym (jak zapalenie błony naczyniowej oka<sup>29</sup> lub zapalenie naczyń<sup>30</sup>), w których leki te okazały się skuteczne. Jest wiele możliwych przyczyn tego paradoksalnego działania inhibitorów TNF. Po pierwsze, indywidualne podłoże genetyczne może predysponować do rozwoju chorób autoimmunologicznych pod wpływem czynników środowiskowych. Po drugie, inhibitory TNF mogą ułatwiać ujawnienie bezobjawowych lub subklinicznych chorób autoimmunologicznych u chorych na choroby reumatyczne (jak śródmiąższowa choroba płuc, toczeń lub zapalenie naczyń u chorych na RZS). Po trzecie, można sugerować udział zróżnicowanych mechanizmów patogenetycznych, zależnie od typu cząsteczki (przeciwciała monoklonalne lub rozpuszczalny receptor). Autorzy stwierdzili pewne różnice w zakresie klinicznej ekspresji procesów autoimmunologicznych indukowanych przez etanercept i infliksymab.<sup>8</sup> Przyszłe badania powinny dotyczyć mechanizmów immunogenetycznych i molekularnych mających udział w rozwoju chorób autoimmunologicznych związanych z leczeniem inhibitorami TNF.

© 2008 Elsevier Inc. All rights reserved. Reprinted from Best Practice & Research Clinical Rheumatology Vol. 22, No. 5, 847-861, 2008. Manuel Ramos-Casals MD, PhD, Pilar Brito-Zerón MD, PhD, Maria-Jose Soto MD, PhD, Maria-Jose Cuadrado MD, PhD, Munther A. Khamashta MD, PhD, Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies with permission from Elsevier.

### Piśmiennictwo

1. Haraoui B. Differentiating the efficacy of the tumor necrosis factor inhibitors. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2005;34:7-11.
2. Nurmohamed MT & Dijkman BA. Efficacy, tolerability and cost effectiveness of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in rheumatoid arthritis. *Drugs* 2005;65:661-694.
- \*3. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2006;295:2275-2285.
4. Genovese MC, Bathon JM, Fleischmann RM et al. Long-term safety, efficacy and radiographic outcomes with etanercept treatment in patients with early rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology* 2005;32:1232-1242.
5. Lebwohl M, Gottlieb A, Wallis W & Zitnik R. Safety and efficacy of over 7 years of etanercept therapy in a global population of patients with rheumatoid arthritis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2005;52:195.
- \*6. Haraoui B & Keystone E. Musculoskeletal manifestations and autoimmune diseases related to new biologic agents. *Current Opinion in Rheumatology* 2006;18:96-100.
7. Rubin RL. Drug-induced lupus. *Toxicology* 2005;209:135-147.
8. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Mun˜oz S et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:242-251.



9. Ali Y & Shah S. Infliximab-induced systemic lupus erythematosus. *Annals of Internal Medicine* 2002;137:625–626.
10. Eriksson C, Engstrand S, Sundqvist KG & Rantapaa-Dahlqvist S. Autoantibody formation in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF alpha. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2005;64:403–407.
11. Charles PJ, Smeenk RJ, De Jong J et al. Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha: findings in open-label and randomized placebo-controlled trials. *Arthritis and Rheumatism* 2000;43:2383–2390.
12. Cairns AP, Duncan MK, Hinder AE & Taggart AJ. New onset systemic lupus erythematosus in a patient receiving etanercept for rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2002;61:1031–1032.
13. Favalli EG, Sinigaglia L, Varena M & Arnoldi C. Drug-induced lupus following treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. *Lupus* 2002;11:753–755.
14. Merkel PA. Drug-induced vasculitis. *Rheumatic Diseases Clinics of North America* 2001;27:849–862.
15. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C & Pujol RM. Clinical approach to cutaneous vasculitis. *Current Opinion in Rheumatology* 2005;17:56–61.
16. Ramos-Casals M, Nardi N, Lagrutta M et al. Vasculitis in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical characteristics in 670 patients. *Medicine (Baltimore)* 2006;85:95–104.
17. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis and Rheumatism* 1994;37:187–192.
18. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al, Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis and Rheumatism* 2004;50:1051–1065.
- \*19. Merkel PA, Lo GH, Holbrook JT et al. Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial Research Group. Brief communication: high incidence of venous thrombotic events among patients with Wegener granulomatosis: the Wegener's Clinical Occurrence of thrombosis (WeCLOT) Study. *Annals of Internal Medicine* 2005;142:620–626.
- \*20. Grinblat B & Scheinberg M. The enigmatic development of psoriasis and psoriasiform lesions during anti-TNF therapy: a review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2008;37:251–255.
- \*21. Kroesen S, Widmer AF, Tyndall A & Hasler P. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF-alpha therapy. *Rheumatology* 2003;42:617–621.
22. Bieber J & Kavanaugh A. Consideration of the risk and treatment of tuberculosis in patients who have rheumatoid arthritis and receive biologic treatments. *Rheumatic Diseases Clinics of North America* 2004;30:257–270.
- \*23. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis and Rheumatism* 2001;44:2862–2869.
- \*24. Wolfe F & Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis and Rheumatism* 2004;50:1740–1751.
- \*25. Andre's E, Limbach FX, Goichot B & Sibilia J. Silent thyroiditis associated with etanercept in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2002;61:565.
26. Schiff MH, Burmester GR, Kent JD et al. Safety analyses of adalimumab (HUMIRA) in global clinical trials and US postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2006;65:889–894.
27. Shakoor N, Michalska M, Harris CA & Block JA. Drug-induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept therapy. *Lancet* 2002;359:579–580.
- \*28. Flendrie M, Vissers WH, Creemers MC et al. Dermatological conditions during TNF-alpha-blocking therapy in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Research & Therapy* 2005;7:R666–R676.
- \*29. Braun J, Baraliakos X, Listing J & Sieper J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis and Rheumatism* 2005;52:2447–2451.
30. Puéchal X, Miceli-Richard C, Mejjad O, et al, Club Rhumatismes et Inflammation (CRI). Anti-tumour necrosis factor treatment in patients with refractory systemic vasculitis associated with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2008;67:880–884

## KOMENTARZ



**Prof. dr hab. n. med.  
Grażyna Chodorowska**

Katedra i Klinika Dermatologii,  
Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej  
UM, Lublin

➤ Wprowadzenie leków biologicznych, wśród nich antagonistów TNF, oparte na coraz lepszym poznawaniu procesów patofizjologicznych w chorobach o podłożu immunologicznym stało się przełomem w leczeniu tej grupy chorób, w tym także chorób skóry. W ciągu kilkunastu lat

stosowania w praktyce klinicznej poznano ich wiele działań niepożądanych, jednak wydaje się, że wiedza dotycząca odległego bezpieczeństwa stosowania tych leków jest nadal niewystarczająca. Dotychczas wyodrębniono 7 typów objawów niepożądanych wymagających szczególnej uwagi: 1) zakażenia, w tym gruźlica, 2) chłoniaki i inne nowotwory, 3) inne choroby/zaburzenia hematologiczne, takie jak anemia i pancytopenia, 4) choroby demielinizacyjne/neuropatie, 5) choroby układu krążenia, 6) pojawienie się autoprzeciwciał/autoimmunizacji, 7) reakcje miejscowe i reakcje nadwrażliwości.<sup>1,2</sup>

Z pewnością, podobnie jak w przypadku kortykosteroidów, koniecznych jest wiele lat dalszego stosowania leków blokujących TNF, aby zidentyfikować



możliwe odległe objawy niepożądane i opracować strategię zminimalizowania ich skutków. Wśród rozpoznanych dotychczas działań niepożądanych leków anti-TNF szczególną uwagę zwraca możliwość indukowania procesów autoimmunologicznych, co może poważnie ograniczyć zastosowanie tej grupy leków. Jak podkreślają autorzy artykułu, potrzebne są duże prospektywne badania oceniające ryzyko rozwoju chorób autoimmunologicznych u chorych otrzymujących leczenie anti-TNF, bowiem dostępne dotychczas dane opierają się głównie na opisach przypadków i mają ograniczoną wartość. Chociaż te nowe leki były intensywnie badane przez ostatnie kilkanaście lat i wykazały akceptowalny profil bezpieczeństwa i tolerancji, dane o objawach niepożądanych zwiększają się, zwłaszcza wzrasta liczba doniesień o rozwoju procesów autoimmunologicznych zależnych od terapii anti-TNF, od bezobjawowych zaburzeń immunologicznych do zagrażających życiu układowych chorób autoimmunologicznych.<sup>3-5</sup>

Mechanizm powstawania autoprzeciwciał w przebiegu leczenia anti-TNF jest nieznanym.<sup>6-7</sup> Proponowane są różne hipotezy: nagromadzenie nukleosomów z komórek apoptotycznych pobudzających powstawanie autoprzeciwciał u podatnych pacjentów, zakażenia prowadzące do aktywacji limfocytów i produkcji autoprzeciwciał, zahamowanie aktywacji cytotoksycznych limfocytów T, które powodują supresję autoreaktywnych limfocytów B, a w konsekwencji przełączenie odpowiedzi immunologicznej na odpowiedź głównie Th<sub>2</sub>.<sup>1,6</sup> Zwrócono uwagę, że te mechanizmy są zupełnie różne od tych, które mają uczestniczyć w zespole toczniopodobnym powstającym po lekach innych niż leki anti-TNF.<sup>5-7</sup> Wyjaśnienie mechanizmu indukcji autoimmunizacji przez wcześniej stosowane leki, takie jak hydralazyna, chlorpromazyne, skupiało się na reakcji immunologicznej skierowanej raczej przeciw leкови lub jego metabolitom niż na zaburzeniach prawidłowej funkcji immunologicznej.<sup>6,8</sup>

Autorzy przedstawili dane dotyczące dotychczas opisywanych chorób autoimmunologicznych związanych z leczeniem anti-TNF, głównie zapalenia naczyń skóry, zespołu toczniopodobnego, choroby śródmiąższowej płuc, a także zespołu antyfosfolipidowego, sarkoidozy, autoimmunologicznego zapalenia wątroby, zapalenia błony naczyniowej oka i zapalenia tarczycy.

Zdaniem autorów, te dane wyraźnie wskazują na potrzebę wprowadzenia i ścisłego stosowania pewnych zasad kwalifikacji, leczenia i dalszego monitorowania pacjentów leczonych tą grupą leków. Podstawowe znaczenie dla bezpieczeństwa leczenia wydaje się mieć wnikliwa ocena kliniczna i immunologiczna przeprowadzona przed rozpoczęciem leczenia anti-TNF, umożliwiająca rozpoznanie istniejących wcześniej objawów współistniejącej choroby autoimmunologicznej. Ponieważ należy się liczyć z możliwością indukcji odpowiedzi autoimmunologicznej, szczególnie istotne jest rozważne zaprogramowanie leczenia zgodnie z ciężkością objawów choroby autoimmunologicznej wywołanej lekiem anti-TNF. Autorzy uważają, że w przypadku łagodniejszych objawów, ograniczonych do skóry lub stawów, przerwanie leczenia anti-TNF może być wystarczające. Ponadto u pacjentów z izolowanymi zmianami skórnymi lub zaburzeniami immunologicznymi uwidocznionymi w badaniach laboratoryjnych uważają za możliwe po wnikliwej analizie kontynuowanie leczenia pod warunkiem ścisłego monitorowania. U pacjentów z ciężkimi zmianami, takimi jak zajęcie płuc, nerek lub objawy neurologiczne, przerwanie leczenia anti-TNF jest, zdaniem autorów, konieczne i powinno się wiązać z rozpoczęciem podawania doustnych kortykosteroidów i dodaniem leków immunosupresyjnych. Najtrudniejszym problemem może się okazać potrzeba stosowania leczenia anti-TNF u chorych z obecną wcześniej chorobą autoimmunologiczną – szczególną ostrożność należy zachować u chorych z objawami nerkowymi, płucnymi lub neurologicznymi w przebiegu SLE.

Zaletą tego artykułu jest zwrócenie uwagi na istotne zróżnicowanie kliniczne zaburzeń immunologicznych mogących towarzyszyć leczeniu anti-TNF. Jedne z nich mogą mieć charakter klinicznie bezobjawowy i wymagać dokładnego monitorowania i ewentualnie zaprzestania leczenia. Szczególną uwagę autorzy zwrócili na śródmiąższową chorobę płuc indukowaną leczeniem anti-TNF, jako najpoważniejsze powikłanie o szczególnie złym rokowaniu. Co więcej, zaprzestanie leczenia anti-TNF nie poprawia stanu chorego i rokowania, i dlatego leki z tej grupy nie powinny być stosowane u pacjentów z wcześniejszą chorobą śródmiąższową płuc. Autorzy podkreślają, że chociaż dokładne mechani-



zmy patogenetyczne uczestniczące w indukowaniu odpowiedzi autoimmunologicznej nie są dotychczas wyjaśnione, jednak wydaje się prawdopodobne, że leki anty-TNF mogą odslaniać zaburzenia autoimmunologiczne przebiegające dotychczas bezobjawowo lub subklinicznie u leczonych nimi chorych.

### Piśmiennictwo

1. Atzeni F, Turiel M, Capsoni F, et al.: Autoimmunity and anti-TNF- $\alpha$  agents. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2005,1051:559-569.
2. Braun CA: Side effects of anti-TNF therapy: current knowledge. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2002,20(suppl.28):s152-s157.
3. Ramos-Casals M, Brito-Zeronn P, Munoz S, et al.: Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine* 2007,86(4):242-251.
4. Ramos-Casals M., Perez-Alvarez R., Diaz-Lagares C, et al.: Autoimmune diseases induced by biological agents, a double-edged sword? *Autoimmunity Reviews* 2010,9:188-193.
5. Sfikakis PP, Iliopoulos A, Elezoglou A, et al.: Psoriasis induced by anti-tumor necrosis factor therapy. A paradoxical adverse reaction. *Arthritis Rheum.* 2005,52(8):2513-2518.
6. Costa MF, Said NR, Zimmermann B: Drug-induced lupus due to anti-TNF- $\alpha$  agents. *Semin. Arthritis Rheum.* 2008, 37: 381-387.
7. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, et al.: Autoimmunity associated with anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  treatment of Crohn's disease: a prospective cohort study. *Gastroenterology* 2003,125:32-39.
8. Shakoob N, Michalska M, Harris ChA, et al.: Drug-induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept therapy. *Lancet* 2002,359:579-580.