

Olga Gumkowska-Sroka¹, Przemysław Kotyla², Eugeniusz J. Kucharz²¹Oddział Reumatologii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego nr 5 w Sosnowcu²Katedra i klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Wydział Lekarski Katowice

Powikłania infekcyjne w leczeniu biologicznym — profilowanie indywidualne wyzwaniem na przyszłość?

Infectious complications in biological therapies — is individual profiling and risk-stratification hope for the future?

STRESZCZENIE

Wprowadzenie leków biologicznych, wykazujących zdolność do interakcji z kluczowymi elementami układu odporności gospodarza, zrewolucjonizowało leczenie chorób autoimmunizacyjnych, w tym reumatoidalnego zapalenia stawów. Ceną za utrwaloną, niekiedy głęboką immunosupresję jest zwiększone ryzyko powikłań zakaźnych obserwowanych czasami u cho-

rych leczonych lekami biologicznymi. Niniejsza praca ma na celu przegląd i usystematyzowanie danych dotyczących ryzyka wystąpienia ciężkich powikłań zakaźnych, a także identyfikację czynników ryzyka odpowiadających choćby po części za podwyższenie częstości wystąpienia działań niepożądanych.

Forum Reumatol. 2016, tom 2, nr 4: 173–180

Słowa kluczowe: leki biologiczne; zakażenia; reumatoidalne zapalenie stawów

WSTĘP

Autoimmunizacyjne zapalne choroby reumatyczne (należy do nich m.in. reumatoidalne zapalenie stawów — RZS) to duża grupa schorzeń, w których patogenezie istotną rolę odgrywają zmienione procesy odpornościowe. Choroby z tego kręgu zwiększają ryzyko rozwoju zakażenia. Wynika to zarówno ze specyfiki samej choroby, w której pewne rodzaje odporności mogą być upośledzone, jak i z faktu, że wysoka aktywność choroby i niesprawność funkcjonalna są niezależnymi czynnikami ryzyka infekcji. Duże znaczenie mają także stosowane w terapii tych schorzeń leki, zmniejszające lub modyfikujące odporność, a także inne procedury lecznicze — powodują one, że chorzy ci są bardziej podatni na zakażenia [1–3].

Nową, przełomową opcją terapeutyczną przewlekłych chorób zapalnych stały się leki biologiczne, które mogą być stosowane zarówno w monoterapii, jak i z tradycyjnymi syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (*synthetic DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs*). Leczenie biologiczne daje możliwość zahamowania postępu zmian strukturalnych oraz powikłań w przypadku aktywnych i ciężkich postaci chorób zapalnych stawów, niepoddających się leczeniu konwencjonalnemu. Jest to jednak kolejny czynnik ryzyka zakażenia, wiążący się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju ciężkich infekcji.

Leki biologiczne to białka wytworzone *in vitro* drogą rekombinacji genetycznych za pomocą linii żywych komórek hodowanych na skalę przemysłową. Białka te wchodzi w interakcje z receptorami lub z innymi cząsteczkami. Struk-

Adres do korespondencji:
lek. Olga Gumkowska-Sroka
Oddział Reumatologii
Wojewódzkiego Szpitala
Specjalistycznego nr 5 w Sosnowcu
Plac Medyków 1
41–221 Sosnowiec
e-mail: oag@op.pl

turalnie są to przeciwciała monoklonalne lub białka fuzyjne. Przeciwciała monoklonalne mają zdolność swoistego wiązania się z krążącymi lub obecnymi na powierzchni komórki białkami [4].

Ze względu na budowę leki biologiczne można podzielić na:

- chimerowe (w nazewnictwie sufiks – iksi)— złożone po części z białka obcogatunkowego (25% białka mysiego), a po części z białka analogicznego do białka ludzkiego;
- humanizowane (-izumab) — zawierające 10% białka mysiego;
- w całości ludzkie (-umab);
- białka fuzyjne (-cept) — cząstki powstające z połączenia fragmentu Fc (*fragment crystallizable*) ludzkiej immunoglobuliny G i białka receptorowego.

Leki biologiczne nie są lekami przyczynowymi. Działają immunosupresyjnie, w sposób selektywny i swoisty hamują określone etapy procesu zapalnego.

Mechanizmem ich działania może być:

- eliminacja nadmiaru określonej cytokiny prozapalnej (np. czynnika martwicy nowotworu α — TNF- α , *tumor necrosis factor α*),
- hamowanie działania (np. interleukin IL-6 lub IL-1),
- eliminowanie komórek (np. limfocytów B),
- hamowanie aktywacji antygenowej limfocytów T.

Wprowadzenie na przełomie XX i XXI wieku inhibitorów TNF- α do leczenia zapalenia stawów miało przełomowe znaczenie — u części chorych pozwoliło zatrzymać rozwój zmian destrukcyjnych w stawach, a u dużego odsetka chorych umożliwiło zahamowanie postępującego procesu zapalnego.

Jednak ze względu na działanie immunosupresyjne leków biologicznych tak ważna jest świadomość związanych z nimi zakażeń [5].

PODSTAWY PATOFIZJOLOGICZNE DZIAŁANIA LEKÓW

Istotne znaczenie w patogenezie zapalnych chorób stawów odgrywa zaburzenie sieci cytokinowej, podczas którego dochodzi do nadmiernej syntezy cytokin prozapalnych oraz względnego niedoboru cytokin regulacyjnych. Ten brak równowagi powoduje rozwój procesu zapalnego, co w konsekwencji prowadzi do niszczenia stawów.

Uważa się, że w skład kluczowej triady czynników prozapalnych wchodzi: TNF- α , IL-1 i IL-6. Są one wytwarzane przez pobudzone synowocyty i makrofagi, ale także limfocyty B [5, 6].

Cytokina TNF- α uczestniczy w bardzo wielu procesach określanych mianem odpowiedzi zapalnej, a receptory dla tej substancji są obecne na niemal wszystkich komórkach jądrowych.

W RZS dochodzi do nadmiernego wytwarzania TNF- α w stawach, co podtrzymuje odpowiedź zapalną. TNF- α indukuje syntezę innych cytokin prozapalnych i czynników wzrostu oraz współdziałanie z innymi cytokinami, takimi jak IL-2, IL-6, IL-18. Te ostatnie wywołują proliferację i różnicowanie się limfocytów T i B i komórek cytotoksycznych, a w konsekwencji — zwiększenie nacieków komórkowych w błonie maziowej, nowotworzenie naczyń krwionośnych, przerost błony maziowej i jej pobudzenie [7, 8].

Obecnie istnieje kilka możliwości terapeutycznych zastosowania leków biologicznych w RZS. Pięć z nich to inhibitory TNF- α (inflixymab — zarejestrowany w 1999 roku, adalimumab — w 2002 roku, golimumab, certolizumab i etanercept — w 1998 roku).

Pozostałe opcje to:

- Anakinra (antagonista receptora dla IL-1) — została wprowadzona w 2001 roku, ale jej stosowanie nie jest rekomendowane, choć używa się jej w takich chorobach jak choroba Still'a i MIZS (w postaci uogólnionej).
- Tocilizumab — humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi dla IL-6.
- Abatacept — białko hamujące przekazywanie tak zwanego drugiego sygnału z komórki prezentującej antygen do limfocytu T, został zarejestrowany w 2005 roku.
- Rytuksymab (Rtx) — przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko znajdującemu się na powierzchni limfocytów B białku CD20. Od 1996 roku stosuje się go w leczeniu chłoniaków nieziarniczych, wykorzystywany także w leczeniu ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń.
- Tofacitinib — pierwszy doustny inhibitor kinazy Janus, został zarejestrowany w 2012 roku w Stanach Zjednoczonych, ale nie jest zaaprobowany w Europie.

POWIKŁANIA INFEKCYJNE

Szacowanie częstości występowania infekcji w przebiegu leczenia biologicznego na podstawie analizy i interpretacji danych pochodzących z badań klinicznych i wyników z rejestrów jest trudne i często niejednoznaczne.

Badania kliniczne (RCTs — *randomized controlled trials*) mają krótki czas trwania i ściśle ustalone — czasem wręcz restrykcyjne — kryteria włączania i wyłączenia, które uwzględniają: stadium i nasilenia choroby w badanej grupie, czas jej trwania, schorzenia towarzyszące oraz dodatkowo stosowane leki. Zazwyczaj wykluczają pacjentów z istotnymi schorzeniami dodatkowymi. Zwykle też zbyt mała liczebnie grupa osób objętych badaniem uniemożliwia wychwycenie rzadkich powikłań. Jest więc akceptowalne, że ryzyko zdarzeń niepożądanych ocenione w badaniach klinicznych jest niższe niż w rzeczywistości — ze względu na kryteria selekcji.

Z kolei przedłużone badania otwarte (LTEs, *long term extension studies*), których istotną zaletą stanowi długi okres obserwacji, również nie są wolne od ograniczeń, do których należy zaliczyć wyselekcjonowane kryteria włączania i relatywnie małą liczbę pacjentów.

Istotnym źródłem rzetelnej wiedzy o ryzyku stosowania leków biologicznych w „realnych warunkach klinicznych” są dane z rejestrów populacyjnych. Zaletą zebranych w nich danych jest przede wszystkim szeroka reprezentacja pacjentów, którzy trafiają do leczenia biologicznego po spełnieniu klinicznych kryteriów włączenia. Kryteria wyłączające, które w RCT stanowią przyczynę „wyidealizowania” grupy badanej, tutaj najczęściej nie istnieją. Dlatego dopiero te dane mogą dawać wgląd w rzeczywiste ryzyko, ale też — w skuteczność terapeutyczną danej opcji leczniczej.

W największych badaniach klinicznych inhibitorów TNF- α , abataceptu i Rtx w zarejestrowanych do leczenia dawkach występowanie ciężkich zakażeń (wymagających hospitalizacji lub parenteralnego leczenia antybiotykami) określane jest jedynie jako nieznacznie częstsze niż w przypadku stosowania placebo. Nie wykazano istotnie zwiększonej częstości zachorowań w trakcie terapii lekami biologicznymi. Najczęściej rejestrowano zakażenia górnych dróg oddechowych i dróg moczowych oraz choroby wywołane przez wirusy Herpes, a z ciężkich zakażeń — zapalenie stawów, skóry i tkanek miękkich.

Według obecnych ustaleń ryzyko wystąpienia ciężkich infekcji jest najwyższe w czasie pierwszych 6 miesięcy terapii i stopniowo zmniejsza się w jej trakcie [9]. Ta zależność może wynikać z tego, że pacjenci o dużym ryzyku zostają wykluczeni z badania z powodu śmierci lub zakończenia terapii, ale może także wynikać z poprawy funkcjonowania chorych

i ze zmniejszenia dawki stosowanych glukokortykosteroidów (GKS). Najczęściej donoszono o infekcjach dolnych dróg oddechowych, zakażeniach skóry i tkanek miękkich, zapaleniach kości i stawów oraz zakażeniach dróg moczowych.

We wcześniejszych badaniach nie stwierdzono różnic w ryzyku infekcji pomiędzy trzema antagonistami TNF, ale najnowsze doniesienia wskazują na zwiększone ryzyko infekcji w przypadku infliksymabu w porównaniu z adalimumabem i etanerceptem. Być może jednak jest to wynik ściślejszego monitorowania chorych leczonych pierwszym z wymienionych preparatów — przychodzili oni na regularne infuzje leku, co pozwalało jednocześnie szybciej identyfikować infekcje i podejmować ich leczenie) [9–11].

NAJWAŻNIEJSZE USTALENIA DOTYCZĄCE RYZYKA ZAKAŻENIA W LECZENIU BIOLOGICZNYM

1. U pacjentów poddanych terapii lekami anty-TNF występuje zwiększone ryzyko poważnych infekcji, szczególnie we wczesnym okresie od rozpoczęcia terapii. Ryzyko to obniża się u chorych, którzy pozostają w terapii ponad 6 miesięcy, co wynika z poprawy ich stanu funkcjonalnego i z mniejszego zapotrzebowania na GKS [13].
2. U pacjentów stosujących tocilizumab nie wykazano zwiększonego ryzyka ciężkich infekcji (dane z metaanalizy badań klinicznych do 2009 r.).
3. Metaanalizy obejmujące badania z abataceptem i Rtx również nie wykazały zwiększonego ryzyka ciężkich infekcji.
4. Rytuksymab może, według *European League Against Rheumatism* (EULAR), być stosowany jako lek pierwszego wyboru, między innymi u pacjentów chorujących w przeszłości na chłoniaka oraz u pacjentów ze stwierdzoną latentną gruźlicą, u których istnieją przeciwwskazania do chemioprophylaktyki. Nie ma danych sugerujących, by przyjmowanie tego preparatu powodowało zwiększone ryzyko rozwoju zakażeń oportunistycznych. U 4% pacjentów (były to osoby starsze, z licznymi chorobami towarzyszącymi) podczas stosowania Rtx wystąpił przedłużony stan obniżenia poziomu immunoglobuliny G (IgG) — w tej grupie obserwowano większą liczbę ciężkich infekcji. Chociaż globalnie ryzyko wystąpienia wszystkich ciężkich infekcji było niższe dla Rtx niż dla infliksymabu, to w przypadku

grupy pacjentów z wyższym ryzykiem infekcji oszacowanym przed włączeniem leczenia Rtx liczba infekcji była większa przy jego zastosowaniu. Należy więc zwrócić szczególną uwagę na zastosowanie Rtx i certolizumabu w populacji wyjściowego wysokiego ryzyka infekcji.

5. Terapia biologiczna kombinowana jest nieakceptowana (ze względu na znaczący wzrost ryzyka) i nierekomendowana.
6. W przypadku wystąpienia infekcji w czasie stosowania leków biologicznych zaleca się przerwanie terapii i skuteczne leczenie zakażenia przed kontynuacją podawania leku biologicznego. Nie zaleca się rozpoczynania leczenia u chorych, u których stwierdza się czynne zakażenie. Ostrożnie także należy stosować omawianą tu grupę leków u chorych z częstymi, nawracającymi infekcjami.
7. Przed rozpoczęciem leczenia obowiązują zasady badań przesiewowych w kierunku występowania utajonej gruźlicy, ostrożnie także należy kwalifikować chorych, u których występuje granulocytopenia [9, 12].

GRUŹLICA

Pierwszy przypadek gruźlicy (Tbc) w związku ze stosowaniem terapii anty-TNF- α został odnotowany w 1999 roku. Obserwuje się zwiększoną liczbę postaci pozapłucnej i rozsianej. Średni czas do wystąpienia choroby to 12 tygodni po rozpoczęciu terapii infliksymabem; niemal wszystkie przypadki wystąpiły podczas pierwszych 6 miesięcy leczenia, co sugeruje, że większość przypadków była związana raczej z reaktywacją zakażenia latentnego niż z nową infekcją. Ryzyko wystąpienia Tbc było większe przy stosowaniu przeciwciał monoklonalnych (infliksymab, adalimumab) niż etanerceptu. Wiele przypadków zgłoszono w badaniu z certolizumabem i golimumabem — głównie w Azji, wschodniej Europie i południowej Ameryce (czyli w krajach z dużym populacyjnym ryzykiem Tbc), co wskazuje na konieczność ściślejszego screeningu w tych państwach.

Ryzyko Tbc w przypadku nowych leków biologicznych nie jest ściśle określone: dla Rtx i tocilizumabu brak przypadków, abatacept — 2 przypadki niepotwierdzone, tofacitinib — 7 przypadków [13–15].

RYZYKO INFECJI OPORTUNISTYCZNYCH

Częstość infekcji oportunistycznych jest większa u chorych leczonych anty-TNF w porównaniu z pacjentami, którym podaje się sDMARD (choć ogólne ryzyko jest niskie).

Zgłaszano przypadki legionellozy, listeriozy, nocardiozy, zakażenia mykobakteriami innymi niż *Mycobacterium tuberculosis*, zakażenia *Pneumocystis jirovecii*, inwazyjną aspergilozę, kryptokokozę i leiszmaniozę. Działania edukacyjne, między innymi uświadamiające pacjentom, że powinni unikać spożywania pewnych produktów spożywczych, po których może dojść do zakażenia bakteriami z rodzaju *Listeria* i *Salmonella*, doprowadziło do 75-procentowej redukcji zachorowań na te infekcje.

Z kolei w badaniu RATIO infekcje oportunistyczne ujawniły się średnio po 16 miesiącach od rozpoczęcia terapii anty-TNF, miały ciężki przebieg, a w 9% przypadków zakończyły się śmiercią [9, 23]. Bliższa analiza danych wykazała, że więcej infekcji oportunistycznych zachodzi przy stosowaniu infliksymabu i adalimumabu niż etanerceptu. Obserwacje te pozwoliły na sformułowanie tezy, że za czynniki ryzyka infekcji oportunistycznych należy uznać stosowanie przeciwciał monoklonalnych, GKS (dawka prednizolonu > 10 mg dziennie) lub stosowanie dożylnego GKS oraz starszy wiek — szczególnie w przypadku pacjentów z RZS [9, 24].

RYZYKO REAKTYWACJI ZAKAŻENIA VARICELLA ZOSTER VIRUS

Ryzyko rozwoju półpaśca jest zwiększone we wszystkich stanach przebiegających ze zmniejszeniem odpowiedzi immunologicznej związanej z odpowiedzią komórkową (immunosupresja, starszy wiek). Ocenia się, że ryzyko to jest wyjściowo wyższe w grupie pacjentów z RZS (nawet 2-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej). Związek między rozwojem półpaśca a terapią biologiczną został po raz pierwszy zraportowany w niemieckim rejestrze *Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie* (RABBIT). Porównując leki biologiczne z sDMARD, nie zanotowano co prawda istotnego zwiększenia częstości wystąpienia półpaśca, ale porównanie poszczególnych leków biologicznych wskazuje na zwiększone ryzyko w przypadku przeciwciał monoklonalnych (INX, ADA [infliksimab, adalimumab]).

Wykazano, że niezależnymi czynnikami ryzyka rozwoju *Herpes zoster* (HZ) były:

- wysoka aktywność choroby,
- stosowanie prednizolonu w dawkach większych niż 10 mg/dobę,
- starszy wiek.

Wystąpienie większości przypadków obserwowano wcześniej, w czasie pierwszych 6 miesięcy trwania leczenia.

Wydaje się, że spośród nowych leków biologicznych za znacznie wyższe ryzyko reaktywacji VZV odpowiada doustny inhibitor kinazy JAK — tofacitinib (ryzyko nawet 3-krotnie większe niż ryzyko donoszone dla anty-TNF). Istnieje sugestia, że prawdopodobieństwo reaktywacji zakażenia VZV u pacjentów leczonych tofacitinibem jest nawet jeszcze wyższe u pacjentów chorych na RZS, którzy byli leczeni sDMARD, oraz gdy tofacitinib jest stosowany w połączeniu z Methotrexatem (ryzyko zwiększone nawet 5–8-krotnie) [16].

RYZIKO ZAKAŻENIA HBV I HCV

Osoby z przewlekłymi chorobami zapalnymi są szczególnie zagrożone rozwojem wirusowego zapalenia wątroby, zarówno ze względu na długotrwałe leczenie immunosupresyjne, jak i na stosowane procedury medyczne. Leczenie biologiczne stanowi kolejny czynnik ryzyka reaktywacji przewlekłego zakażenia wirusami hepatotropowymi. Dlatego też kwalifikując chorego do terapii biologicznej, należy ocenić ryzyko zakażenia wirusem HBV (*Hepatitis B virus*) i HCV (*hepatitis C virus*); pomocna w identyfikacji chorych zagrożonych jest znajomość czynników zwiększonego ryzyka zakażenia.

Stosowanie leków biologicznych u osób z zapalnymi chorobami stawów i współistniejącym zakażeniem HBV lub HCV nie jest w pełni bezpieczne. Poniżej omówiono wpływ poszczególnych leków na HBV i HCV.

TNF- α wpływa na supresję replikacji DNA HBV w ostrej i przewlekłej fazie zakażenia. Zahamowanie aktywności TNF- α przedłuża replikację wirusa i chroni zainfekowane komórki przed zniszczeniem. Istnieje istotne ryzyko reaktywacji przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby (WZW) typu B u chorych leczonych inhibitorami TNF- α . Przez „reaktywację” rozumie się pozytywny wynik testu na obecność DNA HBV, objawem towarzyszącym jest wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (ALAT), stanowiący wyraz zapalenia wątroby. Dostępne dane wskazują na akceptowalne bezpieczeństwo terapii inhibitorami TNF- α u chorych zakażonych HCV. Przy stosowaniu golimumabu lub certolizumabu nie stwierdzono przypadków reaktywacji zakażenia HCV [17, 25].

RYTUKSYMAB

Nieliczne doniesienia opisują przypadki reaktywacji zakażenia wirusem HBV u chorych leczonych Rtx z powodu chłoniaków;

większość tych pacjentów otrzymywała również chemioterapię cytotoksyczną i wysokie dawki GKS. Prawdopodobieństwo reaktywacji zakażenia wirusem HBV wydaje się być zwiększone u osób z chorobami reumatycznymi — należy dokładnie monitorować tę grupę pacjentów pod kątem objawów reaktywacji zakażenia HBV (przy stwierdzeniu wzrostu stężenia DNA wirusa HBV wynik należy zweryfikować metodą reakcji polimeryzacji łańcuchowej — PCR, *polymerase chain reaction*). Nie ma natomiast wystarczających danych wskazujących, by Rtx był całkowicie bezpieczny u chorych na RZS zakażonych HCV. Z tego też powodu zaleca się przeprowadzanie badań przesiewowych w kierunku WZW przed rozpoczęciem leczenia tym preparatem [17, 26].

TOCILIZUMAB

W trakcie leczenia chorych na RZS tocilizumabem zanotowano przypadki reaktywacji zakażenia wirusowego (IL-6 może odgrywać istotną rolę w eliminacji wirusa) [17, 27].

ABATACEPT

Zgodnie z rekomendacjami *American College of Rheumatology* (ACR) z 2008 roku, zaktualizowanymi w 2012 roku, nie zaleca się stosowania abataceptu w przewlekłym WZW typu B — zarówno nieleczonym, jak i leczonym — przy znacznym uszkodzeniu wątroby (klasa B i C wg skali Childa-Pugha). Nie ma jednoznacznych rekomendacji dotyczących możliwości zastosowania preparatu w klasie A. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badanie w kierunku WZW [17].

ZASADY BEZPIECZEŃSTWA TERAPII BIOLOGICZNYCH U CHORYCH Z ZAPALNYMI CHOROBYMI STAWÓW ZE WSPÓLISTNIEJĄCYM WZW

Wskazane jest wykonanie badań przesiewowych pod kątem zakażenia wirusowego przed rozpoczęciem terapii biologicznej. Nie zaleca się stosowania inhibitorów TNF- α w nieleczonym farmakologicznie przewlekłym zapaleniu wątroby typu B ani w leczonym przewlekłym zapaleniu wątroby typu B przy znacznym uszkodzeniu wątroby (klasa B i C wg skali Childa-Pugha). Nie ma jednoznacznych rekomendacji dotyczących stosowania inhibitorów TNF- α w wyrównanej marskości (klasa A). Według wytycznych EULAR inhibitory TNF- α nie powinny być podawane chorym z przewlekłym WZW typu B.

Jeżeli w trakcie terapii lekiem biologicznym zostanie zdiagnozowane WZW typu B, można wdrożyć lek przeciwwirusowy. Terapia antywirusowa zakażenia HBV prowadzi do zmniejszenia wirerii mimo przewlekłej terapii inhibitorami TNF- α . Leczenie to może być wdrożone zarówno zapobiegawczo (profilaktyczne zastosowanie lamiwudyny) w tym samym czasie co w trakcie terapii inhibitorem TNF- α , jak i być zarezerwowane do przypadków, w których dochodzi do zwiększenia wirerii.

U nieaktywnych nosicieli antygeny HBs należy monitorować aktywność aminotransferaz (co 3 miesiące) i wirerii (co 3–6 miesięcy) w trakcie leczenia lekami z grupy inhibitorów TNF- α , a także do 3 miesięcy po jego zakończeniu. Profilaktykę lamiwudyną u chorego z obecnym antygenem HBs powinno się utrzymywać przez dłuższy czas (np. 12 miesięcy) po zakończeniu terapii inhibitorami TNF- α .

Nie opracowano jednoznacznych zaleceń dotyczących bezpieczeństwa leczenia inhibitorami TNF- α w przypadku zakażenia HCV. Monitorowanie chorych z przewlekłym WZW typu C, u których planowana jest terapia inhibitorami TNF- α , powinno obejmować biopsję wątroby przed leczeniem anty-TNF- α , comiesięczną ocenę aktywności aminotransferaz oraz okresowe oznaczanie HCV RNA. W przypadkach, gdy utrzymuje się wzrost aktywności aminotransferaz i wzrost wirerii, wskazana jest biopsja wątroby. Dopuszcza się natomiast zastosowanie etanerceptu u chorych na RZS z zapaleniem wątroby typu C. [17].

WYZWANIA NA PRZYSZŁOŚĆ — SZACOWANIE RYZYKA INDYWIDUALNEGO

Ryzyko populacyjne, oszacowane na dużych grupach chorych, nie ma bezpośredniego przełożenia na ryzyko indywidualne, przy którego określaniu kluczowe znaczenie ma, jak się wydaje się, nie tyle sam wybór leku biologicznego, ile raczej określenie profilu pacjenta i ryzyka rozwoju infekcji na podstawie takich czynników jak wiek, płeć, choroby towarzyszące oraz stosowanie GKS. Uzasadnione jest więc dążenie do ustalenia indywidualnego ryzyka wyjściowego (*pretreatment risk*) u danego chorego jeszcze przed zastosowaniem leczenia.

Istotnymi czynnikami zwiększającymi ryzyko są:

- podeszły wiek,
- schorzenia dodatkowe,
- stosowanie GKS,

- wcześniejszy wywiad w kierunku poważnych infekcji,
- stan sprawności funkcjonalnej.

Ten wyjściowy (odziedziczony) profil ryzyka pozwala też tłumaczyć wzrost liczby ciężkich infekcji u pacjentów, u których doszło do zmiany jednego leku biologicznego na inny (*switchers*) — byli to chorzy z bardziej aktywną chorobą, stosujący wyższą dawkę GKS [18]. Są już dostępne, także *on-line*, skale do stratyfikacji ryzyka u pacjentów przed włączeniem i przed zmianą terapii. Jedna z nich została opracowana na podstawie niemieckiego rejestru chorych leczonych biologicznie RABBIT [19]. Wydaje się więc, że najskuteczniejszym sposobem na uniknięcie powikłań infekcyjnych jest profilowanie indywidualne.

PODSUMOWANIE

Leki biologiczne są skuteczne i efektywne w redukowaniu aktywności zapalnej i w ograniczaniu destrukcji stawowej. Ceną za zmniejszenie aktywności choroby jest niestety wzrost ryzyka infekcji. Wciąż aktualne pozostają pytania o bezpieczeństwo stosowania terapii biologicznej, między innymi inhibitorów TNF- α — ze względu na rolę tej cytokiny w mechanizmach obronnych gospodarza. Ryzyko rozwoju infekcji w populacji chorych na autoimmunologiczne choroby zapalne jest około dwukrotnie większe niż w populacji bez tych schorzeń, co wiąże się z samą chorobą (zmiany w mechanizmach odpornościowych, niesprawność funkcjonalna), jak i ze stosowanymi w jej trakcie lekami (leki immunosupresyjne i GKS).

Ciągle więc pojawiają się pytania o to, czy stosowanie inhibitorów TNF- α dodatkowo zwiększa to ryzyko. Dane nie są do końca jednoznaczne. Należy też brać pod uwagę fakt, że aktywność choroby pacjentów kwalifikowanych do tej terapii jest wyjściowo większa, co czyni ich bardziej podatnymi na infekcje. Istnieje jednak coraz więcej dowodów na to, że pacjenci stosujący inhibitory TNF- α mają zwiększone ryzyko rozwoju infekcji bakteryjnych i wirusowych oraz SI, szczególnie na początku terapii (około 4-krotnie większe ryzyko w ciągu pierwszych 6 miesięcy stosowania terapii niż u pacjentów stosujących klasyczne sDMARD). Ryzyko to obniża się w trakcie kontynuowania leczenia — być może ciągła blokada jednej cytokiny uruchamia inne szlaki sygnałowe, które kompensują niedobór TNF. Ponadto stosowanie terapii anty-TNF- α powoduje zmniejszenie aktywności choroby, pozwala na redukcję dawki GKS i lepszą kontrolę choroby.

U leczonych inhibitorami TNF- α najpowszechniejsze są infekcje bakteryjne i wirusowe, a najczęstsza ich lokalizacja to układ oddechowy (także zapalenia płuc), skóra i tkanka podskórna (zapalenie tkanki tłuszczowej, ropnie, a także półpasiec; zwraca się uwagę na istotną rolę TNF w mechanizmach obronnych skóry) oraz zakażenia dróg moczowych [12, 20–22]. Stwierdzono nieznacznie większe ryzyko rozwoju SI w przypadku zastosowania infliximabu. Sygnalizuje się także wzrost ryzyka rozwoju Tbc przy stosowaniu inhibitorów anty-TNF- α , zwłaszcza infliximabu; ryzyko to jest mniejsze przy zastosowaniu etanerceptu. Największe ryzyko reaktywacji zakażenia wirusem ospy wietrznej (VZV) opisano przy zastosowaniu tofacitinibu.

Ryzyko rozwoju SI jest determinowane zarówno przez czynniki niemodyfikowal-

ne (np. wiek i schorzenia towarzyszące), jak i modyfikowalne (np. dawka GKS oraz stan funkcjonalny). Zwraca się także uwagę na pewne zachowania, na przykład żywieniowe, które mogą zmniejszyć ryzyko rozwoju infekcji — pierwotna prewencja zachorowań na listeriozę (unikanie niepasteryzowanego mleka), salmonellozę (unikanie niegotowanych jaj, mięsa).

Wydaje się, że rodzaj zastosowanego inhibitora TNF- α nie wpływa na wystąpienie SI ani na jej rodzaj, a najważniejszymi czynnikami ryzyka są: wiek, aktywność zapalna oraz stosowanie GKS. Ważnym elementem umożliwiającym ocenę ryzyka wystąpienia ciężkiego powikłania infekcyjnego są dostępne *on-line* kalkulatory ryzyka. Dzięki nim już teraz możliwa jest ocena ryzyka wyjściowego przed wdrożeniem terapii.

ABSTRACT

Introducing biological medicine which interfere with key elements of patient immune system revolutionized the treatment of autoimmune diseases, rheumatoid arthritis including. The effect of chronic and sometimes serious immunosuppression is the increased risk of opportunistic infections of patients treated with biolo-

gical medicine. The aim of this study is to explore and systematize the data concerning the risk of appearing serious infectious complications and identifying the risks at least partly responsible for increasing the frequency of side effects.

Forum Reumatol. 2016, tom 2, nr 4: 173–180

Key words: biological medicine; infections; rheumatoid arthritis

1. Kucharz E.J., Wiland P. Skuteczność i bezpieczeństwo szczepień ochronnych u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów leczonych biologicznie. W: Kucharz E.J., Wiland P. (red.). Akademia Nowoczesnej Reumatologii. Praktyczne aspekty leczenia chorób reumatycznych. Termedia, Poznań 2012: 1–29.
2. Doran M.F., Crowson C.S., Pond G.R., O’Fallon W.M., Gabriel S.E.. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 2287–2293.
3. Falagas M.E., Manta K.G., Betsi G.I., Pappas G. Infection-related morbidity and mortality in patients with connective tissue diseases: a systematic review. *Clin. Rheumatol.* 2007; 26: 663–670.
4. Kucharz E.J. Reumatoidalne zapalenie stawów. W: Puszczewicz M. (red.). Reumatologia. Medical Tribune Polska, Warszawa 2010: 75–88.
5. Bednarek A., Samborski W. Leczenie biologiczne w reumatologii. W: Adamski Z, Linke K, Samborski W. (red.). Leczenie biologiczne w dermatologii, gastroenterologii i reumatologii u dorosłych i dzieci. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2015: 413–442.
6. Ang H.T., Helfgott S. Do the clinical responses and complication following etanercept or infliximab therapy predict similar outcomes with the other tumor necrosis factor- α antagonists in patients with rheumatoid arthritis? *J. Rheumatol.* 2003; 30: 2315–2318.
7. Wiland P. Leczenie biologiczne w reumatologii. W: Zimmermann- Górska I. (red.). Postępy w reumatologii klinicznej. PZWL, Warszawa 2014: 27–38.
8. Kontry E, Maśliński W. Sieć cytokin i implikacje terapeutyczne w chorobach reumatycznych. W: Wiland P. (red.). Leczenie biologiczne chorób reumatycznych. Termedia Wydawnictwo Medyczne, Poznań 2009: 9–36 .
9. Lahiri M., Dixon W.G. Risk of infection with biologic anti-rheumatic therapies in patients with rheumatoid arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2015; 29: 290–305.
10. Atzeni F., Sarzi-Puttini P., Botsios C. i wsp. Long-term anti-TNF therapy and the risk of serious infections in a cohort of patients with rheumatoid arthritis : Comparison of adalimumab, etanercept and infliximab in the GISEA registry. *Autoimmun. Rev.* 2012; 12: 225–229.
11. Dixon W.G., Watson K., Lunt M. i wsp. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 2006; 54 (8): 2368–76.
12. Rosenblum H., Amital H. Anti-TNF therapy: Safety aspects of taking the risk. *Autoimmun. Rev.* 2011; 10: 563–568.

Piśmiennictwo

13. Kucharz E.J., Korzeniewska-Koselo M., Kotulska A. Zalecenia postępowania w zapobieganiu i leczeniu gruźlicy u chorych leczonych antagonistami TNF-alfa. *Reumatologia* 2008; 46: 51–54.
14. Dixon W.G., Hyrich K.L., Watson K. i wsp. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics register (BSRBR). *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69: 522–528.
15. Arkema E.V., Jonsson J., Baecklund E. i wsp. Are patients with rheumatoid arthritis still at an increased risk of tuberculosis and what is the role of biological treatments? *Ann. Rheum. Dis.* 2014; Mar 7. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204960>.
16. Yun H., Fenglong X., Delzell E. i wsp. Risk of Herpes Zoster in patients with rheumatoid arthritis according to biologic disease-modifying therapy. *Arthritis Care Res.* 2015, 67 (5): 731–736.
17. Felis-Giemza A., Olesińska M. Zakażenia WZW typu B i C — praktyczne zalecenia postępowania w terapii biologicznej zapalnych chorób stawów. W: Kucharz E.J., Wiland P. (red.). *Akademia Nowoczesnej Reumatologii. Praktyczne aspekty leczenia chorób reumatycznych*. Termedia, Poznań 2012: 1–21.
18. Johnston S., Turpcu A., Shi N. i wsp. Risk of infection in rheumatoid arthritis patients switching from anti-TNF agents to rituximab, abatacept, or another anti-TNF agent, a retrospective administrative claims analysis. *Semin. Arthritis Rheum.* (2013); 43: 39–47.
19. RABBIT Risk Score of Infections. <http://www.biologika-register.de/en/home/risk-score>. Data dostępu: 03.11.2014.
20. Dixon W.G., Symmons D.P., Lunt M. i wsp. Serious infection following anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis: lessons from interpreting data from observational studies. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 2896–904.
21. Askling J., Dixon W. The safety of anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2008; 20: 138–44.
22. Thompson A.E., Rieder S.W., Pope J.E. Tumor necrosis factor therapy and the risk of serious infection and malignancy in patients with early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheum.* 2011 June; 63 (6): 1479–1485.
23. Salmon-Ceron D., Tubach F., Lortholary O. i wsp. Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70: 616–623.
24. Winthrop K.L., Baxter M., Liu L. i wsp. Mycobacterial diseases and antitumor necrosis factor therapy in USA. *Ann. Rheum. Dis.* 2013; 72: 37–42.
25. Brunasso A.M., Puntoni M., Gulla A., Massone C. Safety of anti-tumour necrosis factor agents in patients with chronic hepatitis C infection: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 1700–1711.
26. Pырpasopoulou A., Douma S., Vassiliadis T. i wsp. Reactivation of chronic hepatitis B virus infection following rituximab administration for rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Int.* 2011; 31: 403–404.
27. Nagashima T., Minota S. Long-term tocilizumab therapy in a patient with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis B. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 1838–1840.