

Sylvia Elert-Kopeć, Małgorzata Tłustochowicz,
Artur Bachta, Piotr Geisler, Witold Tłustochowicz

Otrzymano: 07.07.2021
Zaakceptowano: 26.10.2021
Opublikowano: 31.12.2021

Ocena skuteczności inhibitorów TNF- α w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

Efficacy of TNF- α inhibitors in the treatment of ankylosing spondylitis

Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Obrony Narodowej, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa, Polska. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Witold Tłustochowicz
Adres do korespondencji: Lek. Sylvia Elert-Kopeć, Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii CSK MON WIM, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, tel.: +48 261 817 418, e-mail: sylwiaelert@op.pl

Streszczenie

Cel: Badanie miało na celu ocenę i porównanie skuteczności inhibitorów TNF- α w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa w codziennej praktyce. **Materiał i metody:** W badaniu przeanalizowano dane 106 chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa leczonych w latach 2012–2019 inhibitorami TNF- α (etanercepsem, adalimumabem lub golimumabem) w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia. Okres obserwacji dla każdego chorego wynosił 18 miesięcy. Aktywność choroby oceniano w odstępach 3-miesięcznych na podstawie wskaźników BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) i ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score). **Wyniki:** Badaniem objęto 80 mężczyzn i 26 kobiet. Średni wiek pacjentów wyniósł 37 lat. W grupie przyjmującej etanercept znajdowało się 50 osób, leczonej adalimumabem – 39 chorych, stosującej golimumab – 17 pacjentów. Ze względu na współistniejące objawy pozaościowe, takie jak zapalenie błony naczyniowej oka ($n = 20/106$) i zapalenie stawów obwodowych ($n = 39/106$), część chorych przyjmowała równocześnie klasyczne leki modyfikujące przebieg choroby, tj. metotreksat ($n = 32/106$), sulfasalazynę ($n = 8/106$), cyklosporynę ($n = 5/106$) oraz glikokortykosteroidy ($n = 14/106$). We wszystkich podgrupach zaobserwowano istotną poprawę stanu klinicznego pod postacią spadku wykładników stanu zapalnego oraz zmniejszenia aktywności choroby już po 3 miesiącach leczenia, narastającą do 6. miesiąca. Lek biologiczny odstawiono z powodu remisji (wg BASDAI) u 20/48 pacjentów przyjmujących etanercept oraz u 19/36 pacjentów przyjmujących adalimumab. Okres obserwacji po odstawieniu leku dla obu grup był zbliżony i wynosił około 7 miesięcy. Czas trwania remisji (wg BASDAI) bez leczenia był krótki i w przypadku etanerceptu wyniósł $3,55 \pm 2,28$ miesiąca vs $5,21 \pm 2,53$ miesiąca w przypadku adalimumabu ($p = 0,038$). **Wnioski:** Włączenie inhibitora TNF- α u chorych z niezadowalającą odpowiedzią na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi skutkowało znacznym zmniejszeniem aktywności choroby. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w skuteczności leczenia pomiędzy poszczególnymi inhibitorami TNF- α , tj. etanerceptem, adalimumabem i golimumabem. W grupie chorych leczonych adalimumabem zaobserwowano trend w kierunku dłuższego utrzymywania się remisji po odstawieniu leku, ale trwała ona krótko i konieczny okazał się powrót do leczenia.

Słowa kluczowe: zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, ZZSK, inhibitory TNF- α , spondyloartropatia

Abstract

Purpose: The study aimed to evaluate and compare the efficacy of TNF- α inhibitors in the treatment of ankylosing spondylitis in everyday medical practice. **Materials and methods:** We analysed the data of 106 patients with ankylosing spondylitis treated in 2012–2019 with TNF- α inhibitors (etanercept, adalimumab or golimumab) under the drug program of the National Health Fund. The observation period for each patient was 18 months. The disease activity was assessed at 3-month intervals on the basis of BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) and ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score). **Results:** The study covered 80 men and 26 women. The mean age of the patients was 37 years. The group receiving etanercept included 50 patients, adalimumab – 39 patients, and golimumab – 17 patients. Due to coexisting off-axial symptoms such as uveitis ($n = 20/106$) and peripheral arthritis ($n = 39/106$), some patients were simultaneously receiving classic disease-modifying antirheumatic drugs, i.e. methotrexate ($n = 32/106$), sulfasalazine ($n = 8/106$), cyclosporine ($n = 5/106$), and glucocorticosteroids ($n = 14/106$). All subgroups showed a significant clinical improvement in the form of a decrease in inflammatory markers and a decrease in disease activity after 3 months of treatment, increasing up to the 6th month. The biological drug was discontinued due to remission (according to BASDAI) in 20/48 patients taking etanercept and in 19/36 patients receiving adalimumab. The observation period following drug discontinuation for both groups was similar and lasted about 7 months. The remission time (according to BASDAI) without treatment was short; 3.55 ± 2.28 months for etanercept vs. 5.21 ± 2.53 months for adalimumab ($p = 0.038$). **Conclusions:** The inclusion of TNF- α inhibitors in patients with an unsatisfactory response to treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs resulted in

a major reduction of disease activity. There was no statistically significant difference in treatment efficacy between individual TNF- α inhibitors, i.e. etanercept, adalimumab, and golimumab. The group treated with adalimumab was found with a trend towards longer-lasting remission after drug discontinuation, but it was short-lived and a return to treatment was necessary.

Keywords: ankylosing spondylitis, AS, TNF- α inhibitors, spondyloarthritis

WSTĘP

Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) jest przewlekłą, postępującą chorobą zapalną stawów, należąca – wraz z zapaleniami stawów: łuszczykowym, reaktywnym i towarzyszącym zapaleniom jelit – do grupy seronegatywnych spondyloartropatii⁽¹⁾. Częstość występowania ZZSK szacuje się na około 0,3–0,5% w Europie i 0,3–1,5% na świecie⁽²⁾. W populacji polskiej w latach 2008–2017 wynosiła około 0,1%⁽³⁾. Choroba ta dotyczy głównie osób młodych i jest częstsza u mężczyzn niż u kobiet. W Polsce w latach 2008–2017 średni stosunek częstości występowania ZZSK u mężczyzn w odniesieniu do kobiet wyniósł 1,33⁽³⁾.

Etiologia ZZSK jest wieloczynnikowa i nie do końca poznana. W etiopatogenezie, poza niewątpliwym wpływem czynników genetycznych (zwłaszcza ludzkiego antygenu leukocytarnego B27 – *human leukocyte antigen B27*, HLA-B27), istotną rolę wydają się odgrywać czynniki środowiskowe, m.in. infekcyjne. Czynnikiem martwicy nowotworów α (*tumour necrosis factor alpha*, TNF- α) jest cytokiną prozapalną o kluczowym znaczeniu w patogenezie ZZSK. Jego zwiększone stężenie odnotowano w osoczu oraz w błonie maziowej stawów. W obrazie klinicznym ZZSK dominują objawy zapalenia stawów kręgosłupa, manifestujące się tzw. bólem zapalnym kręgosłupa. Ponadto w przebiegu choroby może dochodzić do zapalenia stawów obwodowych (*arthritis*), przyczepów ścięgniastych, a także objawów pozastawowych. ZZSK przebiega z okresami zaostrzeń i remisji, nieleczone prowadzi do niepełnosprawności i zwiększonej śmiertelności⁽⁴⁾.

Leczenie ZZSK obejmuje postępowanie nefarmakologiczne i farmakologiczne. Do postępowania nefarmakologicznego zaliczają się: edukacja chorego, promocja zdrowego stylu życia, m.in. aktywność fizyczna i zaprzestanie palenia tytoniu, rehabilitacja oraz leczenie operacyjne. Postępowanie farmakologiczne pierwszego wyboru polega na stosowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), leków przeciwbólowych, podawanych miejscowo glikokortykosteroidów (GKS) (np. iniekcje dostawowe lub w okolice przyczepów ścięgniastych). Nie są zalecane GKS stosowane ogólnoustrojowo i konwencjonalne leki modyfikujące przebieg choroby, z wyjątkiem sulfasalazyny w przypadku zajęcia stawów obwodowych; brak jest wystarczających dowodów na skuteczność metotreksatu⁽⁵⁾. W przypadku nieskuteczności NLPZ oraz utrzymywania się wysokiej aktywności choroby zaleca się stosowanie biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby (bLMPCH).

W pierwszej kolejności sugerowane jest zastosowanie inhibitorów czynnika martwicy nowotworu α (iTNF- α): inflixymabu (INF), golimumabu (GLM), adalimumabu (ADA), etanerceptu (ETA) lub certolizumabu pegol (CZP), a w razie ich nieskuteczności lub obecności przeciwwskazań – inhibitorów interleukiny-17 (IL-17), np. sekukinumabu^(5–8). Na podstawie analizy dotychczasowych danych nie wykazano przewagi jednego iTNF- α nad innym, a decyzja dotycząca wyboru leku z tej grupy powinna zostać podjęta wspólnie z chorym, po uwzględnieniu współistniejących zmian pozastawowych i powikłań układowych^(5,6). Zgodnie z zaleceniami ekspertów ASAS/EULAR (The Assessment of SpondyloArthritis International Society/The European Alliance of Associations for Rheumatology) leczenie ma na celu uzyskanie remisji lub niskiej aktywności choroby w ciągu 6 miesięcy terapii oraz utrzymanie tego stanu przez cały okres choroby. Wczesnym warunkiem kontynuowania leczenia jest wystąpienie istotnej poprawy już po 3 miesiącach. U chorych z utrwaloną remisją można rozważyć zmniejszenie dawki leku. W codziennej praktyce do oceny aktywności ZSKK wykorzystuje się złożone wskaźniki oparte na ocenie dolegliwości przez chorego (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI) lub bardziej preferowane – skojarzone z oceną stężenia białka C-reaktywnego (*C-reactive protein*, CRP) (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score CRP, ASDAS-CRP) lub odczynu Biernackiego (OB) (ASDAS-OB)^(5,6).

Skuteczność leczenia iTNF- α została potwierdzona w wielu badaniach klinicznych, w których rekrutacja chorych podlegała wielu ograniczeniom. Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności tej terapii w codziennej praktyce lekarskiej jednego z ośrodków. Dodatkowo postanowiono porównać skuteczność różnych preparatów iTNF- α .

MATERIAŁ I METODY

Retrospektywnie przeanalizowano dokumentację medyczną 106 chorych na ZZSK leczonych w latach 2012–2019 w przyklinicznej Poradni Reumatologicznej Centralnego Szpitala Klinicznego MON WIM w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) według załącznika B.36⁽⁹⁾. Kryteria włączenia do programu obejmowały: wiek ≥ 18 . roku życia, rozpoznanie ZZSK na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich⁽¹⁰⁾, aktywną i ciężką postać choroby definiowaną przez spełnienie wszystkich wymienionych niżej kryteriów: a) wartość BASDAI ≥ 4 lub wartość ASDAS $\geq 2,1$ określone w dwukrotnym pomiarze w odstępie przynajmniej 4 tygodni; b) ocena bólu kręgosłupa ≥ 4 na

wizualnej skali od 0 do 10 cm, określona w dwukrotnym pomiarze w odstępie przynajmniej 4 tygodni; c) ogólna ocena stanu choroby >5 cm na skali od 0 do 10 cm; d) niezadowolająca odpowiedź na co najmniej 2 NLPZ, z których każdy był stosowany minimum 4 tygodnie w monoterapii⁽⁹⁾. Wizyty monitorujące odbywały się w odstępach 12-tygodniowych. Spośród parametrów laboratoryjnych analizie poddano OB i stężenie CRP. Aktywność choroby oceniano przy użyciu skal BASDAI, ASDAS-OB, ASDAS-CRP^(4,10,11). Przeanalizowano dane z wizyty inicjującej podanie leku (wizyta 1.) oraz z wizyt przeprowadzonych po 3 (wizyta 2.) i 6 miesiącach (wizyta 3.) od momentu włączenia iTNF- α . Chorych podzielono na 3 grupy w zależności od przyjmowanego iTNF- α : grupa 1. – etanercept (ETA), grupa 2. – adalimumab (ADA), grupa 3. – golimumab (GLM). Jako cel terapeutyczny przyjęto, zgodnie z zapisami programu i zaleceniami ASAS/EULAR^(5,6,9): po 3 miesiącach zmniejszenie wartości BASDAI $\geq 50\%$ lub ≥ 2 jednostki albo zmniejszenie wartości ASDAS o 50% lub

$\geq 1,1$ jednostki w stosunku do wartości sprzed leczenia; po 6 miesiącach leczenia niska aktywność choroby określona wartością BASDAI <3 albo ASDAS <1,3. Zgodnie z zapisami programu NFZ obowiązującego od 1 marca 2017 do 1 stycznia 2021 roku leczenie przerywano u chorych, gdy remisja choroby wyrażona wartością BASDAI <3 lub ASDAS <1,3 utrzymywała się przez okres 12–15 miesięcy⁽⁹⁾. Natomiast w przypadku chorych zakwalifikowanych do leczenia biologicznego przed 1 marca 2017 roku terapię przerywano wówczas, gdy niska aktywność choroby wyrażona wartością BASDAI <3 utrzymywała się nieprzerwanie przez okres 6 miesięcy. W sytuacji zaostrzenia choroby możliwe było ponowne włączenie leczenia biologicznego. W niniejszym badaniu pacjenci, u których nie uzyskano istotnej poprawy po 3 miesiącach leczenia lub odstawiono lek z uwagi na wystąpienie działania niepożądanego, zostali wykluczeni z dalszej obserwacji, gdyż otrzymali lek biologiczny kolejnego wyboru.

Analiza statystyczna

Analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu pakietu Statistica 12 (StatSoft Inc.). Wyniki podano jako średnią z odchyleniem standardowym (*standard deviation*, SD) dla zmiennych ciągłych, liczbę (*n*) oraz odsetek (%) dla zmiennych kategorycznych. Do porównania zmiennych ciągłych wykorzystano test *t*-Studenta lub test *U* Manna-Whitneya (w zależności od rozkładu), a zmienne jakościowe analizowano za pomocą testu chi-kwadrat lub testu dokładnego Fischera. Za poziom istotności statystycznej przyjęto wartość $p < 0,05$.

WYNIKI

W analizie uwzględniono dane 106 chorych. W 12. tygodniu terapii 7 pacjentów, u których nie stwierdzono istotnej poprawy aktywności choroby według skali BASDAI, oraz

Charakterystyka grupy badanej, <i>n</i> = 106		
Parametr	Średnia (SD)/ <i>n</i> (%)	Zakres
Wiek [lata]	37,34 ($\pm 11,85$)	18–74 lat
Płeć męska [%]	80 (75,47%)	
BMI (<i>n</i> = 81)	25,35 ($\pm 3,85$)	18,07–36,58
Liczba chorych z <i>uveitis</i>	20 (18,86%)	
Liczba chorych z <i>arthritis</i>	39 (36,79%)	
Liczba chorych przyjmujących MTX	32 (30,19%)	
Liczba chorych przyjmujących SSA	8 (7,55%)	
Liczba chorych przyjmujących CsA	5 (4,72%)	
Liczba chorych przyjmujących GKS	14 (13,21%)	

SD – standard deviation, odchylenie standardowe; BMI – body mass index, wskaźnik masy ciała; *uveitis* – zapalenie błony naczyniowej oka; *arthritis* – zapalenie stawów obwodowych; MTX – metotreksat; SSA – sulfasalazyna; CsA – cyklosporyna; GKS – glikokortykosteroidy.

Tab. 1. Charakterystyka grupy badanej podczas wizyty 1.

Parametr	Etanercept <i>n</i> = 50	Adalimumab <i>n</i> = 39	Golimumab <i>n</i> = 17	<i>p</i>
Średnia (SD)/ <i>n</i> (%)				
Wiek [lata]	36,35 ($\pm 10,28$)	37,85 ($\pm 12,55$)	39,06 ($\pm 14,67$)	0,68
Płeć męska [%]	37 (74%)	31 (79,49%)	12 (70,59%)	0,73
OB [mm/godz.]	32,55 ($\pm 21,90$)	28,63 ($\pm 21,67$)	22,18 ($\pm 17,29$)	0,21
CRP [mg/dl]	1,93 ($\pm 1,89$)	1,99 ($\pm 4,14$)	2,25 ($\pm 2,43$)	0,92
BASDAI	7,92 ($\pm 1,27$)	7,24 ($\pm 1,19$)	7,22 ($\pm 1,17$)	0,018
ASDAS-OB	4,17 ($\pm 0,76$)	3,98 ($\pm 0,73$)	3,82 ($\pm 0,77$)	0,27
ASDAS-CRP	4,33 ($\pm 0,70$)	3,97 ($\pm 0,62$)	4,12 ($\pm 0,76$)	0,096
Liczba chorych z <i>uveitis</i> [%]	9 (18%)	8 (20,51%)	3 (17,65%)	0,96
Liczba chorych z <i>arthritis</i> [%]	20 (40%)	14 (35,90%)	5 (29,41%)	0,64
Liczba chorych przyjmujących MTX [%]	16 (32%)	12 (30,77%)	4 (23,53%)	0,80
Liczba chorych przyjmujących SSA [%]	5 (10%)	2 (5,13%)	1 (5,88%)	0,66
Liczba chorych przyjmujących CsA [%]	2 (4%)	2 (5,13%)	1 (5,88%)	0,94
Liczba chorych przyjmujących GKS [%]	8 (16%)	5 (12,82%)	1 (5,88%)	0,57

SD – standard deviation, odchylenie standardowe; OB – odczyn Biernackiego; CRP – *C-reactive protein*, stężenie białka C-reaktywnego; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, wskaźnik aktywności choroby w zeszytniającym zapaleniu stawów kręgosłupa; ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score – wskaźnik aktywności choroby w zeszytniającym zapaleniu stawów kręgosłupa; *uveitis* – zapalenie błony naczyniowej oka; *arthritis* – zapalenie stawów obwodowych; MTX – metotreksat; SSA – sulfasalazyna; CsA – cyklosporyna; GKS – glikokortykosteroidy.

Tab. 2. Charakterystyka podgrup przyjmujących poszczególne biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby

Etanercept					
Parametr	Wizyta 1.	Wizyta 2.	Wizyta 3.	<i>p</i>	Post hoc
OB [mm/godz.] <i>n</i> = 46	32,46 ($\pm$ 22,32)	11,64 ($\pm$ 14,81)	11,37 ($\pm$ 14,79)	<0,00001	1 vs 2 <i>p</i> < 0,000001 1 vs 3 <i>p</i> < 0,000001 2 vs 3 <i>p</i> = 0,87
CRP [mg/dl] <i>n</i> = 47	1,93 ($\pm$ 1,93)	0,62 ($\pm$ 1,58)	0,68 ($\pm$ 1,23)	<0,00001	1 vs 2 <i>p</i> = 0,00052 1 vs 3 <i>p</i> = 0,00026 2 vs 3 <i>p</i> = 0,85
BASDAI <i>n</i> = 47	7,90 ($\pm$ 1,28)	3,59 ($\pm$ 1,91)	2,64 ($\pm$ 1,43)	<0,00001	1 vs 2 <i>p</i> < 0,000001 1 vs 3 <i>p</i> < 0,000001 2 vs 3 <i>p</i> = 0,007
ASDAS-OB <i>n</i> = 31	4,17 ($\pm$ 0,79)	2,02 ($\pm$ 0,94)	1,66 ($\pm$ 0,86)	<0,00001	1 vs 2 <i>p</i> < 0,000001 1 vs 3 <i>p</i> < 0,000001 2 vs 3 <i>p</i> = 0,08
ASDAS-CRP <i>n</i> = 31	4,37 ($\pm$ 0,72)	2,09 ($\pm$ 0,91)	1,67 ($\pm$ 0,73)	<0,00001	1 vs 2 <i>p</i> < 0,000001 1 vs 3 <i>p</i> < 0,000001 2 vs 3 <i>p</i> = 0,056

OB – odczyn Biernackiego; **CRP** – *C-reactive protein*, stężenie białka C-reaktywnego; **BASDAI** – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index – wskaźnik aktywności choroby w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa; **ASDAS** – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, wskaźnik aktywności choroby w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa; **n** – liczba pacjentów z dostępnymi danymi na wszystkich wizytach.

Tab. 3. Wskaźniki stanu zapalnego i aktywność choroby w podgrupie chorych leczonych etanerceptem

Adalimumab					
Parametr	Wizyta 1.	Wizyta 2.	Wizyta 3.	<i>p</i>	Post hoc
OB [mm/godz.] <i>n</i> = 34	29,94 ($\pm$ 21,58)	11,00 ($\pm$ 12,74)	14,44 ($\pm$ 20,69)	<0,00001	1 vs 2 <i>p</i> = 0,000057 1 vs 3 <i>p</i> = 0,0035 2 vs 3 <i>p</i> = 0,44
CRP [mg/dl] <i>n</i> = 34	2,16 ($\pm$ 4,35)	0,44 ($\pm$ 0,58)	0,84 ($\pm$ 1,62)	0,00005	1 vs 2 <i>p</i> = 0,028 1 vs 3 <i>p</i> = 0,10 2 vs 3 <i>p</i> = 0,19
BASDAI <i>n</i> = 36	7,30 ($\pm$ 1,18)	3,14 ($\pm$ 1,39)	2,52 ($\pm$ 1,23)	<0,00001	1 vs 2 <i>p</i> < 0,000001 1 vs 3 <i>p</i> < 0,000001 2 vs 3 <i>p</i> = 0,048
ASDAS-OB <i>n</i> = 27	4,00 ($\pm$ 0,68)	1,90 ($\pm$ 0,71)	1,75 ($\pm$ 0,73)	<0,00001	1 vs 2 <i>p</i> < 0,000001 1 vs 3 <i>p</i> < 0,000001 2 vs 3 <i>p</i> = 0,53
ASDAS-CRP <i>n</i> = 27	4,03 ($\pm$ 0,61)	1,90 ($\pm$ 0,67)	1,71 ($\pm$ 0,77)	<0,00001	1 vs 2 <i>p</i> < 0,000001 1 vs 3 <i>p</i> < 0,000001 2 vs 3 <i>p</i> = 0,4

OB – odczyn Biernackiego; **CRP** – *C-reactive protein*, stężenie białka C-reaktywnego; **BASDAI** – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, wskaźnik aktywności choroby w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa; **ASDAS** – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, wskaźnik aktywności choroby w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa; **n** – liczba pacjentów z dostępnymi danymi na wszystkich wizytach.

Tab. 4. Wskaźniki stanu zapalnego i aktywność choroby w podgrupie chorych leczonych adalimumabem

Golimumab					
Parametr	Wizyta 1.	Wizyta 2.	Wizyta 3.	<i>p</i>	Post hoc
OB [mm/godz.] <i>n</i> = 13	22,38 ($\pm$ 11,96)	5,54 ($\pm$ 4,75)	6,69 ($\pm$ 4,44)	0,00002	1 vs 2 <i>p</i> = 0,000084 1 vs 3 <i>p</i> = 0,00017 2 vs 3 <i>p</i> = 0,53
CRP [mg/dl] <i>n</i> = 13	2,29 ($\pm$ 2,12)	0,32 ($\pm$ 0,51)	0,33 ($\pm$ 0,40)	0,00037	1 vs 2 <i>p</i> = 0,003 1 vs 3 <i>p</i> = 0,003 2 vs 3 <i>p</i> = 0,93
BASDAI <i>n</i> = 13	7,07 ($\pm$ 1,10)	3,07 ($\pm$ 1,50)	2,08 ($\pm$ 0,86)	<0,00001	1 vs 2 <i>p</i> < 0,000001 1 vs 3 <i>p</i> < 0,000001 2 vs 3 <i>p</i> = 0,051
ASDAS-OB <i>n</i> = 12	3,78 ($\pm$ 0,58)	1,71 ($\pm$ 0,62)	1,50 ($\pm$ 0,43)	0,00011	1 vs 2 <i>p</i> < 0,000001 1 vs 3 <i>p</i> < 0,000001 2 vs 3 <i>p</i> = 0,33
ASDAS-CRP <i>n</i> = 12	4,10 ($\pm$ 0,56)	1,73 ($\pm$ 0,74)	1,50 ($\pm$ 0,49)	0,00008	1 vs 2 <i>p</i> < 0,000001 1 vs 3 <i>p</i> < 0,000001 2 vs 3 <i>p</i> = 0,42

OB – odczyn Biernackiego; **CRP** – *C-reactive protein*, stężenie białka C-reaktywnego; **BASDAI** – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, wskaźnik aktywności choroby w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa; **ASDAS** – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, wskaźnik aktywności choroby w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa; **n** – liczba pacjentów z dostępnymi danymi na wszystkich wizytach.

Tab. 5. Wskaźniki zapalenia i aktywność choroby w podgrupie chorych leczonych golimumabem

Wizyta 3. po 6 miesiącach	Ogółem	ETA	ADA	GLM	p	Post hoc
BASDAI – cel	64,95% n = 97	58,70% n = 46	64,86% n = 37	85,71% n = 14	0,18	1 vs 2 p = 0,57 1 vs 3 p = 0,06 2 vs 3 p = 0,15
ASDAS-CRP – cel	72,37% n = 76	75% n = 32	60% n = 30	85,71% n = 14	0,175	1 vs 2 p = 0,21 1 vs 3 p = 0,42 2 vs 3 p = 0,09
ASDAS-CRP – remisja	27,63% n = 76	21,88% n = 32	26,67% n = 30	42,86% n = 14	0,338	1 vs 2 p = 0,66 1 vs 3 p = 0,15 2 vs 3 p = 0,28

ETA – etanercept; ADA – adalimumab; GLM – golimumab; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, wskaźnik aktywności choroby w zeszytniającym zapaleniu stawów kręgosłupa; CRP – C-reactive protein, stężenie białka C-reaktywnego; ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, wskaźnik aktywności choroby w zeszytniającym zapaleniu stawów kręgosłupa.

Tab. 6. Aktywność choroby po 6 miesiącach terapii dla poszczególnych biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby

2 pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z leczeniem, otrzymało inny iTNF- α . Pacjenci ci zostali wykluczeni z dalszej analizy statystycznej. Charakterystykę grupy badanej przedstawia tab. 1. Część chorych, u których współwystępowało *arthritis* lub zapalenie błony naczyniowej oka (*uveitis*), przyjmowała leki biologiczne w skojarzeniu z syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (metotreksatem, sulfasalazyną lub cyklosporyną) i/lub GKS. Dawek tych leków nie zmieniano w czasie trwania całej obserwacji. Wybór leku iTNF- α opierał się na wspólnej decyzji specjalisty reumatologa i pacjenta.

Charakterystykę podgrup pacjentów wyodrębnionych na podstawie przyjmowanego leku biologicznego przedstawia tab. 2. Poza nieznacznie wyższą wyjściową wartością BASDAI w przypadku ETA (7,92 dla ETA vs 7,24 dla ADA i 7,22 dla GLM, $p = 0,018$) nie stwierdzono innych znamiennych różnic między podgrupami.

Zachowanie się wskaźników laboratoryjnych i klinicznych aktywności choroby w czasie poszczególnych wizyt przedstawiono oddzielnie dla etanerceptu (tab. 3), adalimumabu (tab. 4) i golimumabu (tab. 5). Jak wynika z tab. 3, u chorych leczonych etanerceptem wartości wszystkich wskaźników w czasie wizyty 2. zmniejszyły się istotnie statystycznie w porównaniu z wizytą wyjściową; dalszą, ale nieznamienną w stosunku do wizyty 2. poprawę obserwowano w czasie wizyty 3. Znamienne obniżenie w stosunku do wizyty 2. obserwowano w przypadku skal BASDAI i ASDAS-CRP.

Jak wynika z tab. 4, u chorych leczonych adalimumabem wartości wszystkich wskaźników zmniejszyły się istotnie statystycznie w porównaniu z wizytą wyjściową. Dużą poprawę zaobserwowano w przypadku danych z wizyty 2. Na wizycie 3. poza wartością stężenia CRP wszystkie wskaźniki zmniejszyły się istotnie w stosunku do wizyty wyjściowej, natomiast w porównaniu z wizytą 2. tylko wartość BASDAI zmniejszyła się istotnie; dla pozostałych wartości klinicznych i laboratoryjnych zmiana ta była nieistotna.

W przypadku chorych leczonych golimumabem (tab. 5) bardzo dużą poprawę we wszystkich wskaźnikach obserwowano w czasie wizyty 2., bez istotnych zmian utrzymywała się ona także w czasie wizyty 3.

W okresie dalszej obserwacji lek biologiczny odstawiono z powodu remisji (ocenianej jako wynik w skali BASDAI <3) u 41,67% chorych przyjmujących ETA ($n = 20/48$) oraz u 52,78% leczonych ADA ($n = 19/36$). W czasie obserwacji po zaprzestaniu leczenia, która dla obu grup trwała odpowiednio $7,50 \pm 2,21$ miesiąca vs $7,95 \pm 1,43$ miesiąca, remisja mierzona wskaźnikiem BASDAI utrzymała się do końca okresu obserwacji u 2/20 chorych leczonych ETA i u 5/19 chorych leczonych ADA (różnica nieznamienna statystycznie, $p = 0,37$), mierzona wskaźnikiem ASDAS – u 5/13 pacjentów leczonych ETA i u 4/13 pacjentów leczonych ADA (różnica nieznamienna statystycznie, $p = 0,68$). Okres remisji (mierzonej wskaźnikiem BASDAI) bez leczenia był znacznie krótszy w przypadku ETA niż w przypadku ADA: $3,55 \pm 2,28$ miesiąca vs $5,21 \pm 2,53$ miesiąca ($p = 0,038$) – w analizie uwzględniono także pacjentów pozostających w remisji do końca okresu obserwacji. Średni czas od odstawienia leku biologicznego do wystąpienia zaostrzenia choroby (po wyłączeniu z analizy pacjentów, którzy byli w remisji do końca okresu obserwacji) był nieznacznie dłuższy w przypadku ADA ($4,28 \pm 2,13$ miesiąca vs $3,39 \pm 1,91$ miesiąca), przy czym różnica była nieznamienna statystycznie ($p = 0,22$). W powyższej analizie nie uwzględniono chorych leczonych golimumabem, ponieważ większość chorych z tej grupy została zakwalifikowana do terapii po 1 marca 2017 roku, kiedy to zmieniły się kryteria programu lekowego (kontynuacja leczenia – w przypadku uzyskania adekwatnej odpowiedzi na terapię – przez 12–15 miesięcy).

OMÓWIENIE

Przez lata ZZSK leczono głównie NLPZ oraz fizjoterapią. Inaczej niż w przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów czy obwodowych postaci spondyloartropatii, w postaci osiowej spondyloartropatii syntetyczne leki modyfikujące są nieskuteczne i dopiero wprowadzenie do terapii iTNF- α diametralnie zmieniło rokowanie w tej grupie chorych⁽¹²⁾. W Polsce leczenie iTNF- α jest refundowane w ramach programu lekowego NFZ. W niniejszej pracy przedstawiono dane dotyczące chorych leczonych etanerceptem, adalimumabem i golimumabem. Dwa ostatnie leki to w pełni ludzkie

przeciwciała monoklonalne klasy IgG1, wytwarzane metodami inżynierii genetycznej w komórkach jajnika chomika chińskiego (ADA) oraz z mysiej linii komórkowej hybrydomy (GLM). Wiążąc się swoiście z TNF- α , z formą zarówno rozpuszczalną, jak i związaną z błoną komórkową, blokują wiązanie cząsteczki TNF- α z jego receptorami zlokalizowanymi na błonie komórkowej. W efekcie dochodzi m.in. do spadku wykładników stanu zapalnego, zmniejszenia stężenia osoczowych, prozapalnych cytokin, takich jak IL-6, IL-8, czy też zmniejszenia stężenia metaloproteinaz macierzy, odpowiadających za degradację chrząstki stawowej. Z kolei ETA jest białkiem fuzyjnym składającym się z fragmentu Fc ludzkiej IgG1 oraz z 2 cząsteczek receptora dla TNF- α , uzyskiwanym metodami inżynierii genetycznej z komórek jajnika chomika chińskiego. W przeciwieństwie do ADA i GLM, jest rozpuszczalnym receptorem, który hamuje kompetycyjnie wiązanie rozpuszczalnej formy TNF- α z receptorami właściwymi, pozostając bez wpływu na jego formę przezbłonową⁽²⁾.

W przypadku chorych objętych niniejszym badaniem decyzje terapeutyczne były podejmowane wyłącznie na podstawie wskaźnika BASDAI. Jego wadą jest jego subiektywny charakter – opiera się on jedynie na ocenie dokonywanej przez pacjenta. Bardziej obiektywnym parametrem oceny aktywności i skuteczności leczenia wydaje się wskaźnik ASDAS, uwzględniający poza parametrami ocenianymi przez pacjenta wskaźnik stanu zapalnego – stężenie CRP lub OB. Autorzy rekomendacji z 2017 roku, Smolen i wsp., preferują posługiwanie się CRP, którego stężenie koreluje z aktywnością choroby, zmianami radiograficznymi i szybką progresją choroby⁽⁶⁾. Dodatkowo wskaźnik ASDAS w przeciwieństwie do BASDAI posiada zwalidowane punkty odcięcia aktywności choroby, tj. <1,3 – brak aktywności, od 1,3 do <2,1 – niska aktywność, od 2,1 do $\leq$ 3,5 – wysoka aktywność, >3,5 – bardzo wysoka aktywność. Punkty odcięcia wskaźnika BASDAI zostały wybrane arbitralnie^(13,14). Choć z uwagi na odmienną konstrukcję wskaźników BASDAI i ASDAS-CRP teoretycznie możliwe są rozbieżności w ocenie celu terapeutycznego przy użyciu obu parametrów, to w prezentowanej analizie nie zaobserwowano istotnych różnic – zarówno w całej grupie badanej, jak i w poszczególnych podgrupach odsetki pacjentów osiągających cel terapeutyczny były zbliżone bez względu na rodzaj zastosowanego wskaźnika. Warto natomiast zwrócić uwagę na relatywnie niski odsetek remisji (według ASDAS-CRP) po 6 miesiącach od włączenia leczenia – o ile odsetek pacjentów osiągających cel terapeutyczny oscylował w granicach 60–70%, o tyle odsetek chorych osiągających remisję nie przekraczał 30%.

We wszystkich podgrupach w czasie pierwszych 6 miesięcy terapii zaobserwowano istotną poprawę kliniczną i laboratoryjną. Porównując między sobą poszczególne wizyty, największą poprawę zaobserwowano już po 3 miesiącach terapii, podczas wizyty 2. dla wszystkich iTNF- α ; dalszą, jednak w stosunku do wizyty 2. nieistotną statystycznie poprawę odnotowano również po 6 miesiącach terapii, podczas wizyty 3.

Wyniki opisanego badania potwierdzają wcześniejsze doniesienia odnośnie do skuteczności ETA, ADA, GLM w leczeniu ZZSK. W wieloośrodkowym, kontrolowanym placebo badaniu z randomizacją udział wzięło 315 pacjentów z aktywną postacią choroby mierzoną wskaźnikiem BASDAI (ADA: $n = 208$; placebo: $n = 107$). Okres leczenia wynosił 24 tygodnie. W 12. tygodniu terapii 45,2% (94/208) pacjentów z grupy ADA osiągnęło co najmniej 50-procentową poprawę według BASDAI, zmiennie wyższą w porównaniu z grupą placebo – 15,9% (17/107) ($p < 0,001$). Istotna poprawa utrzymała się do 24. tygodnia terapii u 42,3% (88/208) pacjentów z grupy ADA vs 15,0% (16/107) z grupy placebo ($p < 0,001$). Częściową remisję według ASAS osiągnęło 22,1% chorych w grupie ADA vs 5,6% chorych w grupie placebo ($p < 0,001$)⁽¹⁵⁾. Z kolei w innym wieloośrodkowym badaniu Davis i wsp. wykazali skuteczność i bezpieczeństwo ETA w leczeniu ZZSK. Badanie z podwójnie ślepą próbą objęło 277 chorych z aktywnym ZZSK. Chorych przydzielono losowo do grupy ETA ($n = 138$) w dawce 25 mg 2 $\times$ /tydz. s.c. oraz do grupy placebo ($n = 139$). Okres obserwacji wynosił 24 tygodnie. Pierwotny punkt końcowy, tj. uzyskanie poprawy o 20% (wyrażonej wskaźnikiem ASAS20) po 12 tygodniach leczenia, uzyskało 59% (82/138) pacjentów w grupie ETA i 28% (39/139) w grupie placebo ($p < 0,0001$). Zbliżone wyniki odnotowano w 24. tygodniu terapii, stwierdzając poprawę ASAS20 odpowiednio u 57% (78/136) oraz 22% (31/139) pacjentów ($p < 0,0001$). Istotną statystycznie różnicę zaobserwowano również pomiędzy grupami w odniesieniu do częściowej remisji (wg ASAS): 17% pacjentów w grupie ETA vs 4% w grupie placebo, w 24. tygodniu terapii⁽¹⁶⁾. Z kolei autorzy badania GO-RAISE udowodnili skuteczność golimumabu. Pacjentów losowo przydzielono do 3 grup otrzymujących co 4 tygodnie GLM w dawce 50 mg/tydz., GLM w dawce 100 mg/tydz. oraz placebo. Po 14 tygodniach odpowiedź ASAS20 uzyskało odpowiednio 59,40%, 60,0% oraz 21,8% chorych ($p < 0,001$). Odsetek pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 50-procentową poprawę w skali BASDAI w 24. tygodniu terapii, był istotnie wyższy w grupie GLM w porównaniu z grupą placebo⁽¹⁷⁾. W niniejszej pracy nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie skuteczności leczenia pomiędzy poszczególnymi iTNF- α – odsetek pacjentów osiągających cel terapeutyczny i remisję był podobny we wszystkich podgrupach. Wyniki te są zgodne z aktualnymi wytycznymi, w których podkreślono porównywalną skuteczność leków z grupy iTNF- α ^(5,18).

Jednocześnie należy podkreślić, że większość dostępnych opracowań porównujących skuteczność iTNF- α to porównania pośrednie (a nie badania *head-to-head*). Bezpośrednie porównanie skuteczności ETA z ADA przeprowadzili m.in. Wei i wsp. w grupie 19 chorych z ZZSK. Pacjentów przydzielono losowo do 2 grup. Pierwsza otrzymywała ETA w dawce 25 mg 2 $\times$ /tydz. s.c., który po 8. tygodniu terapii zamieniono na ADA w dawce 40 mg s.c. co 2 tygodnie na okres kolejnych 8 tygodni. Natomiast grupa kontrolna otrzymywała ADA w dawce 40 mg s.c. co

2 tygodnie, który po 8 tygodniach terapii zamieniono na ETA w dawce 25 mg s.c. co 2 tygodnie przez okres kolejnych 8 tygodni. Ocenę aktywności choroby przeprowadzono na początku badania oraz w 4., 8., 12. i 16. tygodniu. W obu grupach stwierdzono istotną poprawę klinicznych i laboratoryjnych wskaźników aktywności choroby, nie zaobserwowano natomiast istotnej różnicy w zmianie wartości wskaźników BASDAI i ASDAS-CRP pomiędzy ETA i ADA⁽¹⁹⁾. Podobnie w innym badaniu *head-to-head* Giardina i wsp. nie wykazali istotnej statystycznie różnicy w skuteczności pomiędzy interferonem (INF) i ETA. Było to otwarte, 2-letnie badanie przeprowadzone wśród 50 chorych z aktywną postacią ZZSK⁽²⁰⁾. Z kolei Ungprasert i wsp. w swoim przeglądzie systematycznym nie zaobserwowali istotnej różnicy w skuteczności pomiędzy CZP a ETA, ADA i INF⁽²¹⁾. W innym przeglądzie systematycznym z metaanalizą Baji i wsp. nie wykazali istotnych różnic pomiędzy skutecznością biopodobnego INF a skutecznością INF, ETA, ADA i GLM⁽²²⁾. Różnice w skuteczności poszczególnych iTNF- α obserwowano natomiast w odniesieniu do niektórych objawów pozastawowych, np. nawracającego *uveitis* czy też współistniejącego nieswoistego zapalenia jelit – przeciwciała monoklonalne INF, ADA, CZP, GLM są skuteczniejsze niż ETA w leczeniu nieswoistego zapalenia jelit oraz w zapobieganiu nawrotom *uveitis*⁽⁵⁾. W prezentowanym badaniu u części chorych leczonych ADA i ETA terapię przerwano ze względu na utrzymującą się remisję. Pomimo relatywnie krótkiego – kilkumiesięcznego – okresu obserwacji po przerwaniu leczenia u większości chorych zaobserwowano ponowne zaostrzenie choroby. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy chorymi leczonymi ADA i ETA w zakresie odsetka pacjentów pozostających w remisji, odnotowano natomiast trend w kierunku dłuższego utrzymywania się remisji u chorych leczonych ADA. Nie jest to jednak zaskakujące, jeśli wziąć pod uwagę fakt, że okres połowicznego rozpadu T_{1/2} jest zdecydowanie dłuższy dla ADA: T_{1/2} dla ETA wynosi 7–300 godzin, a dla ADA 10–20 dni^(23,24). Opisane badanie ma liczne ograniczenia. Po pierwsze badana grupa była relatywnie mała. Niemniej jednak prezentowane wyniki nie odbiegają zasadniczo od wyników wcześniejszych badań. Po drugie okres obserwacji był relatywnie krótki, dlatego niemożliwa była dokładna ocena różnic w zakresie długości utrzymywania się remisji w przypadku poszczególnych leków. Po trzecie kryteria włączenia do leczenia biologicznego, czas terapii bLMPCH oraz ocena aktywności choroby zostały narzucone przez program lekowy.

WNIOSKI

Badanie potwierdziło dotychczasowe doniesienia dotyczące skuteczności iTNF- α w leczeniu ZZSK. Wykazano porównywalną skuteczność etanerceptu, adalimumabu i golimumabu w leczeniu ZZSK. Wyniki wskazują natomiast na możliwe różnice w zakresie czasu remisji po odstawieniu leczenia. Dotychczas nie przeprowadzono badania *head-to-head* porównującego czas remisji pomiędzy poszczególnymi iTNF- α .

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

1. Dougados M, Baeten D: Spondyloarthritis. *Lancet* 2011; 377: 2127–2137.
2. Wojciechowski R, Gajewicz K: Leki biologiczne i innowacyjne w spondyloartropatiach zapalnych. In: Jeka S (ed.): *Terapie biologiczne i innowacyjne*. Termedia, Poznań 2019: 125–143.
3. Tłustochowicz M, Brzozowska M, Wierzbę W et al.: Prevalence of axial spondyloarthritis in Poland. *Rheumatol Int* 2020; 40: 323–330.
4. Molto A, Gossec L, Meghnathi B et al.: ASAS-FLARE study group: An Assessment in SpondyloArthritis International Society (ASAS)-endorsed definition of clinically important worsening in axial spondyloarthritis based on ASDAS. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 124–127.
5. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R et al.: 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 978–991.
6. Smolen JS, Schöls M, Braun J et al.: Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 3–17.
7. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB: Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 2008 (1): CD002822.
8. Chung HY, Machado P, van der Heijde D et al.: Smokers in early axial spondyloarthritis have earlier disease onset, more disease activity, inflammation and damage, and poorer function and health-related quality of life: results from the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 809–816.
9. Leczenie aktywnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45). Załącznik B36. Available from: <http://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-nieonkologiczne> [cited: 28 November 2021].
10. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A: Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 361–368.
11. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG et al.: A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994; 21: 2286–2291.
12. Molnar C, Scherer A, Baraliakos X et al.: Rheumatologists of the Swiss Clinical Quality Management Program: TNF blockers inhibit spinal radiographic progression in ankylosing spondylitis by reducing disease activity: results from the Swiss Clinical Quality Management cohort. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 63–69.
13. Machado P, Landewé R, Lie E et al.: Assessment of SpondyloArthritis international Society: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 47–53.
14. Fagerli KM, Lie E, van der Heijde D et al.: Selecting patients with ankylosing spondylitis for TNF inhibitor therapy: comparison of ASDAS and BASDAI eligibility criteria. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 1479–1483.
15. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH et al.: ATLAS Study Group: Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2136–2146.
16. Davis JC Jr, Van Der Heijde D, Braun J et al.: Enbrel Ankylosing Spondylitis Study Group: Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3230–3236.

17. Inman RD, Davis JC Jr, van der Heijde D et al.: Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 3402–3412.
18. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS et al.: 2019 update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71: 1599–1613.
19. Wei JCC, Tsou HK, Leong PY et al.: Head-to-head comparison of etanercept vs. adalimumab in the treatment of ankylosing spondylitis: an open-label randomized controlled crossover clinical trial. *Front Med (Lausanne)* 2020; 7: 566160.
20. Giardina AR, Ferrante A, Ciccio F et al.: A 2-year comparative open label randomized study of efficacy and safety of etanercept and infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2010; 30: 1437–1440.
21. Ungprasert P, Erwin PJ, Koster MJ: Indirect comparisons of the efficacy of biological agents in patients with active ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2017; 36: 1569–1577.
22. Baji P, Péntek M, Szántó S et al.: Comparative efficacy and safety of biosimilar infliximab and other biological treatments in ankylosing spondylitis: systematic literature review and meta-analysis. *Eur J Health Econ* 2014; 15 Suppl 1: S45–S52.
23. Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel 25 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Available from: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2007/2007111934690/anx_34690_pl.pdf.
24. Charakterystyka Produktu Leczniczego Hyrimoz. Available from: <https://www.sandoz.pl/sites/www.sandoz.pl/files/ChPL%20Hyrimoz%20z%2015.10.2018.pdf>.