

## Działania niepożądane sulfasalazyny w przebiegu leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

### *Adverse effects of sulfasalazine in the treatment of rheumatoid arthritis – case report and literature review*

Katarzyna Korzeniowska<sup>1</sup>, Katarzyna Grabańska-Martyńska<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup> Klinika Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

#### Streszczenie

**Wstęp.** Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) to przewlekła, układowa choroba tkanki łącznej, która jest najczęstszą zapalną chorobą reumatyczną. Celem leczenia RZS jest remisja kliniczna lub przynajmniej mała aktywność choroby, jeśli osiągnięcie remisji jest mało prawdopodobne. Osiągnięcie celu powinno nastąpić po 6 miesiącach, pod warunkiem że leczenie należy zmodyfikować lub zmienić, jeśli nie stwierdza się poprawy po 3 miesiącach stosowania. W leczeniu RZS wykorzystuje się leki modyfikujące przebieg choroby, które dzielimy na „konwencjonalne syntetyczne” (ksLMPCh), „celowane syntetyczne” (csLMPCh) oraz „biologiczne” (bLMPCh). Jednym z ksLMPCh stosowanych w leczeniu RZS jest sulfasalazyna. Podczas terapii sulfasalazyną mogą wystąpić różne działania niepożądane np. gorączka, ból głowy, zmiany skórne czy duszność. **Materiał i metody.** Przedstawiamy przypadek 20-letniej kobiety, u której w wyniku stosowania sulfasalazyny doszło do wystąpienia gorączki, zmian skórnych oraz duszności. **Wyniki.** U chorej odstawiono leczenie sulfasalazyną, uzyskując ustąpienie dolegliwości. **Wnioski.** Wczesna diagnoza oraz szybkie włączenie leczenia w przebiegu RZS są kluczowe w celu uzyskania remisji czy zmniejszenia aktywności choroby. Pomimo udowodnionej skuteczności i silnych zaleceń dotyczących stosowania farmakoterapii w przebiegu RZS należy pamiętać o możliwości wystąpienia działań niepożądanych. (*Farm Współ* 2023; 16: 127-131) doi: 10.53139/FW.20231616

**Słowa kluczowe:** reumatoidalne zapalenie stawów, sulfasalazyna, działanie niepożądane

#### Summary

**Introduction.** Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, systemic connective tissue disease that is the most common inflammatory rheumatic disease. The goal of RA treatment is clinical remission or at least low disease activity if remission is unlikely. The goal should be reached after 6 months, provided that the treatment should be modified or changed if there is no improvement after 3 months of use. In the treatment of RA, disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) are used, which are divided into “conventional synthetic” (csDMARDs), “targeted synthetic” (tsDMARDs) and “biological” (bDMARDs). One of the DMARDs used in the treatment of RA is sulfasalazine. Various adverse effects may occur during sulfasalazine therapy, e.g. fever, headache, skin changes or shortness of breath. **Material and methods.** We present the case of a 20-year-old woman who developed fever, skin lesions and shortness of breath after taking sulfasalazine. **Results.** The treatment with sulfasalazine was discontinued, resulting in remission of symptoms. **Conclusions.** Early diagnosis and prompt initiation of treatment in the course of RA are crucial in order to achieve remission or reduce disease activity. Despite the proven effectiveness and strong recommendations regarding the use of pharmacotherapy in the course of RA, the possibility of adverse effects should be considered. (*Farm Współ* 2023; 16: 127-131) doi: 10.53139/FW.20231616

**Keywords:** rheumatoid arthritis, sulfasalazine, side effect

## Wstęp

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) rozpoczyna się bardzo często w młodym i średnim wieku. Ta przewlekła, układowa choroba tkanki łącznej jest najczęstszą zapalną chorobą reumatyczną. Obecnie RZS diagnozuje się u około 0,5 do 1,0% światowej populacji, w Polsce problem dotyczy ok. 400 tysięcy chorych. Kobiety są bardziej narażone na RZS, chorują dwa do trzech razy częściej niż mężczyźni. Postępujący proces zapalny błony maziowej prowadzi do zniszczenia, a także do występowania zmian pozastawowych oraz powikłań wielonarządowych, powodując przedwczesną śmierć. Chociaż dokładna etiologia RZS jest niejasna, pewne jest, że czynniki genetyczne i środowiskowe mają wpływ na występowanie RZS. Ponieważ reumatoidalne zapalenie stawów jest wieloczynnikową chorobą autoimmunologiczną o nieznanym etiologii postępowanie w RZS wymaga podejścia multidyscyplinarnego. Stan kliniczny chorych na RZS poprawił się w ostatnich latach dzięki postępowi medycyny w diagnostyce i leczeniu, który umożliwił zmniejszenie aktywności choroby i zapobieganie powikłaniom ogólnoustrojowym. Najbardziej obiecujące wyniki uzyskano dzięki opracowaniu leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (LMPCh). Odgrywają one podstawową rolę w leczeniu RZS, ponieważ nie tylko łagodzą objawy, ale przede wszystkim hamują niszczenie stawów, pozwalając na zachowanie sprawności i normalne funkcjonowanie w życiu codziennym. Powinno się je zastosować możliwie jak najwcześniej po ustaleniu rozpoznania, aby zapobiec powstaniu nieodwracalnych zmian w stawach. Leki te nie zapewniają jednak pełnego wyleczenia – po ich odstawieniu choroba z reguły nawraca. Wyróżnia się LMPCh „konwencjonalne syntetyczne” (ksLMPCh), „celowane syntetyczne” (csLMPCh) oraz „biologiczne” (bLMPCh). Jednym z ksLMPCh stosowanych w leczeniu RZS jest sulfasalazyna [1-5].

## Opis przypadku

Pacjentka, lat 20, zgłosiła się do szpitalnego oddziału ratunkowego (SOR) z powodu utrzymującej się od dwóch dni gorączki (do 38,6°C), swędzącej wysypki na skórze ciała oraz uczucia duszności. Dodatkowo u chorej od tygodnia występowały silne bóle głowy. W wywiadzie od kilku miesięcy ból i obrzęk „drobnych” stawów rąk, ból stawów nadgarstkowych oraz odcinka lędźwiowego kręgosłupa. Po konsultacji reumatologicznej wysunięto podejrzenie

RZS oraz włączono leczenie metrotreksatem 20 mg raz w tygodniu przez okres dwóch miesięcy. Brak poprawy klinicznej spowodował odstawienie leku i włączenia sulfasalazyny w dawce 2 g/dobę. Po tygodniu jej przyjmowania u pacjentki wystąpiły wyżej opisane dolegliwości. W badaniu przedmiotowym w SOR stan ogólny dobry, GCS 15. Pacjentka zorientowana auto i allo-psychoicznie, z drożnymi drogami oddechowymi. Nad polami płucnymi szmer pęcherzykowy symetryczny, bez świstów i cech zastoju. Bez sinicy i widocznego wysiłku oddechowego. Saturacja krwi – 100%. Rytm serca miarowy, HR – 130/min, BP – 128/84 mmHg. Brzuch miękki, niebolesny, perystaltyka żywa. Objawy otrzewnowe ujemne. Z odchyień w wykonanych badaniach laboratoryjnych stwierdzono nieznacznie podwyższone stężenie surowicze CRP (6,3 mg/l, N: <5,0), leukopenię oraz przesunięcia w rozmazie krwi obwodowej. W trakcie pobytu w SOR pacjentce podano *i.v.* – 1 g paracetamolu, 8 mg deksametazonu i 2 mg clemastinum uzyskując poprawę kliniczną. Z uwagi na stosowanie sulfasalazyny od około tygodnia wysunięto podejrzenie działania niepożądanego leku, zalecając jego odstawienie. Po konsultacji reumatologicznej do terapii włączono leflunomid w dawce 20 mg/dobę.

## Dyskusja

Sulfasalazyna jest jednym z konwencjonalnych LMPCh stosowanym w RZS od lat 40. XX wieku. Jednak dokładny mechanizm jej działania przeciwzapalnego, immunosupresyjnego i bakteriostatycznego jest ciągle badany. Po podaniu doustnym około 30% leku wchłania się w jelicie cienkim i podlega krążeniu jelitowo-wątrobowemu. 70% leku dociera do jelita grubego, gdzie pod wpływem flory bakteryjnej jest on rozkładany do sulfapyridyny i mesalazyny (kwasu 5-aminosalicylowego). 30% powstałej mesalazyny wchłania się, ulega acetylacji w osoczu i jest wydalane z moczem. Z kolei sulfapyridyna wchłania się do krążenia ogólnego, jest metabolizowana w wątrobie do pięciu różnych metabolitów i wydalana częściowo z moczem, a częściowo z kałem. Sulfapyridyna wykazuje pewną tendencję do kumulacji; przestaje się ją wykrywać w surowicy dopiero po upływie 3 dni od odstawienia leku. Stopień acetylacji sulfapyridyny jest determinowany genetycznie. Pacjenci z wolną acetylacją wykazują większe stężenie w surowicy wolnej sulfapyridyny, a w związku z tym stwierdza się u nich większą tendencję do występowania działań niepożądanych. Stężenie sulfasalazyny w płynie stawowym jest takie samo, jak w surowicy [6-9].

Suarez-Almazor i wsp. przeprowadzili ocenę krótkoterminowej skuteczności i toksyczności sulfasalazyny w RZS na podstawie sześciu badań obejmujących 468 pacjentów. Autorzy zaobserwowali statystycznie istotną korzyść stosowania leku w porównaniu z *placebo* w odniesieniu do tkliwości i obrzęku stawów, bólu i odczynu Biernackiego (OB). Wycofanie się ze stosowania leku z powodu działań niepożądanych było istotnie wyższe w grupie sulfasalazyny, natomiast uczestnicy otrzymujący *placebo* czterokrotnie częściej przerywali leczenie z powodu braku skuteczności. Działania niepożądane wymagające odstawienia były 3 razy częstsze w grupie leczonej sulfasalazyną (22 vs 8 %). Najczęstszymi powikłaniami powodującymi odstawienie leku były objawy żołądkowo-jelitowe u 10% pacjentów oraz reakcje skórne u 7%. U czterech z 205 (2%) kwalifikujących się do oceny pacjentów otrzymujących sulfasalazynę wystąpiły zaburzenia hematologiczne wymagające przerwania leczenia [10]. Wyniki te potwierdziły wcześniejsze obserwacje, w których także najczęściej zgłaszanymi powikłaniami podczas stosowania sulfasalazyny u pacjentów z RZS były też działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego – nudności, wymioty, niestrawność, jadłowstręt oraz ból głowy, zawroty głowy i wysypka. Odnotowano także zaburzenia hematologiczne (leukopenię u  $\leq 3\%$  biorców sulfasalazyny i inne dyskrazje krwi), reakcje nadwrażliwości (w tym zespół podobny do tocznia rumieniowatego układowego), duszność i inne powikłania płucne oraz zaburzenia czynności wątroby [11-15]. Jayachandran i wsp. przeprowadzili kolejne retrospektywne badanie u 1114 pacjentów przyjmujących sulfasalazynę z powodu RZS lub spondyloartropatii w celu przeanalizowania między innymi czasu przyjmowania leku, jego profilu bezpieczeństwa oraz przerwania terapii z powodu działań niepożądanych. Spośród wszystkich pacjentów włączonych do badania, u 10,1% wystąpiły działania niepożądane związane ze stosowaniem sulfasalazyny, które przerwały podawanie leku. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były – zapalenie błony śluzowej żołądka, zaburzenia aktywności enzymów wątrobowych, zapalenie wątroby oraz reakcje skórne. Stwierdzono, że działania niepożądane występowały najczęściej w ciągu pierwszego roku stosowania leku, a ich utrzymywanie się obserwowano u pacjentów leczonych długoterminowo [16]. Belani i wsp. dokonali porównania skuteczności i bezpieczeństwa dwóch różnych skojarzonych terapii u pacjentów z RZS,

u których nie powiodło się leczenie metotreksatem a czas trwania choroby był  $< 2$  lat. Chorych losowo przydzielono do jednego z dwóch schematów leczenia – metotreksat + leflunomid + hydroksychlorochina lub metotreksat + sulfasalazyna + hydroksychlorochina. Więcej działań niepożądanych zarejestrowano odpowiednio w grupie leczonej sulfasalazyną [17]. Jednym z cięższych działań niepożądanych obserwowanych po sulfasalazynie jest polekowa reakcja skórna z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) [18-20]. Istnieją także doniesienia o ciężkich reakcjach skórnych (w niektórych przypadkach prowadzących do zgonu) podczas stosowania sulfasalazyny, takich jak złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i martwica toksyczno-rozplywna naskórka (TEN). Największe ryzyko ich wystąpienia istnieje na wczesnym etapie leczenia, w większości przypadków w pierwszym miesiącu leczenia [7,21-23]. Stosowanie leku pozwoliło także zarejestrować inne jego działania niepożądane. Chan i wsp. opisali przypadek mieszanej choroby tkanki łącznej, Alamlah i wsp. izolowanego leukocytoklastycznego zapalenia naczyń wywołanego przez sulfasalazynę powikłanego gangreną u pacjenta z istniejącą wcześniej waskulopatią cukrzycową [24-25]. Mansuri i wsp. ocenili natomiast skuteczność i bezpieczeństwo sulfasalazyny u dzieci z wrzodzącym zapaleniem jelita grubego. U czterech z nich (8%) wystąpiły mniej poważne reakcje niepożądane i po 1 roku zmieniono leczenie na 5-aminosalicylany (5-ASA) [26]. Jednym z metabolitów sulfasalazyny jest sulfapyrydyna, której stopień acetylacji jest determinowany genetycznie. Enzymem biorącym udział w tym szlaku metabolicznym jest N-acetylotransferaza 2 (NAT2), która wykazuje różną aktywność, co wynika z polimorfizmu genu kodującego ten enzym. Genetyczne różnice w aktywności tego enzymu metabolizującego lek pozwalają wyróżnić: osoby wolno metabolizujące (ang. *poor metabolizer*, PM), osoby z ultra szybkim metabolizmem (ang. *ultrarapid metabolizer*, UM), osoby z prawidłowym metabolizmem (ang. *extensive metabolizer*, EM) i pośrednim metabolizmem (ang. *intermediate metabolizer*, IM). Lee i wsp. przeprowadzili analizę, której celem była ocena związku między poziomem aktywności NAT2 a działaniami niepożądanymi sulfasalazyny. Do metaanalizy włączono dziewięć badań kohortowych z udziałem 1077 pacjentów. W grupie wolnych acetylatorów NAT2 odnotowano większą liczbę działań niepożądanych, częstsze prze-

rwanie leczenia z powodu powikłań i zależne od dawki działania niepożądane. Autorzy sugerują, że genotypowanie NAT2 może być przydatne do przewidywania występowania działań niepożądanych podczas leczenia sulfasalazyną [27].

## Podsumowanie

Obecnie w leczeniu RZS mamy dużo możliwości terapeutycznych, jednak ksLMPCh są w dalszym ciągu lekami pierwszego wyboru. Sulfasalazyna oprócz swojego korzystnego wpływu na przebieg choroby, jak każdy lek może powodować działania niepożądane wpływające na jakość życia pacjenta.

Konflikt interesów / Conflict of interest  
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Katarzyna Korzeniowska

Zakład Farmakologii Klinicznej

Katedra Kardiologii

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego  
w Poznaniu

ul. Marii Magdaleny 14; 61-848 Poznań

☎ (+48 61) 853 31 61

✉ katakorz@wp.pl

## Piśmiennictwo/References

- Huang J, Fu X, Chen X, et al. Promising Therapeutic Targets for Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol.* 2021;12:686155.
- <https://pacjent.gov.pl/programy-profilaktyczne/profilaktyka-reumatoidalnego-zapalenia-stawow> (data dostępu: 23.05.2023).
- Radu AF, Bungau SG. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells.* 2021;10(11):2857.
- <https://www.mp.pl/pacjent/reumatologia/choroby/63732,reumatoidalne-zapalenie-stawow> (data dostępu: 23.05.2023).
- Jang S, Kwon EJ, Lee JJ. Rheumatoid Arthritis: Pathogenic Roles of Diverse Immune Cells. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):905.
- <https://www.drugs.com/monograph/sulfasalazine.html> (data dostępu: 23.05.2023).
- [www.gov.pl](http://www.gov.pl) (data dostępu: 23.05.2023).
- <https://indeks.mp.pl/leki/subst.php> (data dostępu: 23.05.2023).
- Choi J, Fenando A. Sulfasalazine. 2022 Nov 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 32491741.
- Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, et al. Sulfasalazine for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;1998(2):CD000958.
- Rains CP, Noble S, Faulds D. Sulfasalazine: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drugs.* 1995;50:137-56.
- Pharmacia & Upjohn Company. Azulfidine EN-tabs® (sulfasalazine delayed release tablets, USP) prescribing information. Kalamazoo (MI): Pharmacia & Upjohn Company, 2001 Sep.
- Amos RS, Pullar T, Bax DE, et al. Sulphasalazine for rheumatoid arthritis: toxicity in 774 patients monitored for one to 11 years. *Br Med J (Clin Res Ed)*/ 1986;293(6544):420-3.
- Donovan S, Hawley S, MacCarthy J, et al. Tolerability of enteric-coated sulphasalazine in rheumatoid arthritis: results of a co-operating clinics study. *Br J Rheumatol.* 1990;29(3):201-4.
- Plosker GL, Croom KF. Sulfasalazine: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs.* 2005;65(13):1825-49.
- Jayachandran M, Koshy V, David R, et al. Adverse reaction profile of sulfasalazine and its persistence in chronic therapy of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis: A multicentric observational study. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2022;60(8):327-35.
- Belani PJ, Kavadiachanda CG, Negi VS. Comparison between leflunomide and sulfasalazine based triple therapy in methotrexate refractory rheumatoid arthritis: an open-label, non-inferiority randomized controlled trial. *Rheumatol Int.* 2022;42(5):771-82.
- Michel F, Navellou JC, Ferraud D, et al. DRESS syndrome in a patient on sulfasalazine for rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2005;72(1):82-5.
- Ammar H, Azouzi A, Fathallah N, et al. Fatal sulfasalazine-induced DRESS complicated by HHV-6 reactivation and hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2020;76(3):467-8.
- Arce E, Quera R, Flores L, et al. DRESS syndrome induced by sulfasalazine. Report of one case. *Rev Med Chil.* 2020 Aug;148(8):1213-8.
- Krabbe S, Gül C, Andersen B, et al. Toxic Epidermal Necrolysis-Like Lesions and Systemic Lupus Erythematosus Possibly Triggered by Sulfasalazine. *Case Rep Rheumatol.* 2016;2016:4501937.
- Tremblay L, Pineton de Chambrun G, et al. Stevens-Johnson syndrome with sulfasalazine treatment: report of two cases. *J Crohns Colitis.* 2011;5(5):457-60.
- Zizi N, Elmrahi A, Dikhay S, et al. Stevens Johnson syndrome-Toxic Epidermal Necrolysis Overlap induced by sulfasalazine treatment: a case report. *Tunis Med.* 2015;93(7):413-5.
- Chan LY, Chung HY. Sulfasalazine-Induced Connective Tissue Disease. *J Clin Rheumatol.* 2020;26(6):e160-e161.

25. Alamlah L, Al-Karaja L, Amro D, et al. Sulfasalazine induced leukocytoclastic vasculitis resulting in gangrene. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(4):e117-e118.
26. Mansuri I, Wang S, Rufo PA, et al. Efficacy and Safety of Sulfasalazine Suspension in Children With Ulcerative Colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023;76(4):460-7.
27. Yee J, Kim SM, Han JM, et al. The association between NAT2 acetylator status and adverse drug reactions of sulfasalazine: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):3658.