

Postępowanie z chorym na reumatoidalne zapalenie stawów w codziennej praktyce specjalisty reumatologa – wyniki ogólnopolskiego badania ankietowego

The management of patients with rheumatoid arthritis in everyday clinical practice of rheumatologists: the results of a Polish nation-wide questionnaire study

Witold Tłustochowicz¹, Anna Filipowicz-Sosnowska², Eugeniusz J. Kucharz³,
Włodzimierz Maśliński⁴, Piotr Wiland⁵

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Witold Tłustochowicz

²Klinika i Poliklinika Reumatologii Instytutu Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Anna Filipowicz-Sosnowska

³Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, kierownik Katedry i Kliniki prof. dr hab. med. Eugeniusz J. Kucharz

⁴Zakład Patofizjologii i Immunologii Instytutu Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie, kierownik Zakładu prof. dr hab. biol. Włodzimierz Maśliński, dyrektor Instytutu prof. dr hab. med. Sławomir Maśliński

⁵Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej we Wrocławiu, kierownik Katedry prof. nadzw. dr hab. med. Piotr Wiland

Słowa kluczowe: reumatoidalne zapalenie stawów, codzienna praktyka kliniczna, leki modyfikujące przebieg choroby, leki biologiczne.

Key words: rheumatoid arthritis, everyday clinical practice, disease – modifying anti-rheumatic drugs, biological agents.

Streszczenie

Cel pracy: Celem badania było ustalenie sposobu postępowania diagnostycznego i terapeutycznego stosowanego u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) w codziennej praktyce lekarzy reumatologów.

Materiał i metody: Badanie ankietowe zostało przeprowadzone wśród lekarzy reumatologów na terenie całego kraju. Pytania dotyczyły diagnostyki RZS oraz terapii niebiologicznymi i biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby.

Wyniki: Odpowiedzi uzyskano od 170 lekarzy. W ocenie aktywności RZS lekarze kierują się danymi z wywiadu i badania fizykalnego (liczbą obrzękniętych i bolesnych stawów, czasem trwania sztywności porannej), wskaźnikiem DAS 28, kwestionariuszem HAQ-DI i wynikami badań laboratoryjnych (CRP, OB, morfologia krwi). Według 75% lekarzy wysoka aktywność choroby utrzymu-

Summary

Objective: The aim of the study was to establish the diagnostic and therapeutic approach to patients with rheumatoid arthritis in the everyday clinical practice of rheumatologists.

Material and methods: A questionnaire study was conducted in rheumatologists across the country. Questions were related to the diagnosis and therapy of rheumatoid arthritis regarding the use of non-biological and biological disease-modifying anti-rheumatic drugs.

Results: Data were collected from 170 physicians. The evaluation of rheumatoid arthritis activity by physicians is based on data from the patient's history and physical examination (swollen and tender joints count, duration of morning stiffness), DAS28 index, HAQ-DI questionnaire and laboratory data (CRP, ESR, blood cell count). According to 75% of physicians, high disease activity persists in

Adres do korespondencji:

prof. nadzw. dr hab. med. Piotr Wiland, Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Akademia Medyczna, ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław

Praca wpłynęła: 2.12.2008 r.

je się u 10–30% pacjentów, niezależnie od rodzaju zastosowanego leczenia; 79% lekarzy twierdzi, że remisję uzyskuje u mniej niż 40% pacjentów. Spośród niebiologicznych leków modyfikujących przebieg choroby metotreksat w dawce 15–20 mg/tydz. jest najczęściej stosowanym lekiem w monoterapii i w leczeniu skojarzonym. Leczenie skojarzone, co najmniej 2 niebiologicznymi lekami modyfikującymi, otrzymuje 15–45% pacjentów. Leki biologiczne są postrzegane jako skuteczne w leczeniu RZS. Otrzymuje je 5% chorych, choć większość lekarzy ocenia, że leczenia takiego wymaga 10–30% pacjentów. Główne bariery do stosowania leków biologicznych to brak dostępności, wysoka cena i potencjalne przeciwwskazania. Lekarze oczekują od leczenia biologicznego dużego bezpieczeństwa i skuteczności potwierdzonych badaniami oraz prostego stosowania. Uproszczenie procedur, pełna i stała informacja o finansowaniu terapii oraz bezpieczeństwo i skuteczność potwierdzone wieloletnimi badaniami ułatwiłyby dostęp do terapii biologicznej.

Wnioski: W codziennej praktyce większość lekarzy kieruje się uznanymi zasadami diagnostyki i leczenia RZS, choć istniejące różnice w interpretacji wyników badań i indeksów aktywności choroby wskazują na konieczność dalszej edukacji i propagowania wytycznych. Pomimo stosowanego leczenia, znaczna część pacjentów nie osiąga remisji lub ma wysoką aktywność choroby. Metotreksat w monoterapii i leczeniu skojarzonym to lek najczęściej stosowany spośród niebiologicznych leków modyfikujących przebieg choroby. Po niepowodzeniu leczenia niebiologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby lekarze stosują terapię biologiczną, którą postrzegają jako bardzo skuteczną i pozwalającą osiągnąć cele w terapii pacjentów z RZS, ale dostępną dla zbyt małej liczby potrzebujących chorych.

Wst p

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest najczęstszą chorobą zapalną narządu ruchu. Etiologia RZS nie jest znana, a choroba prowadzi do inwalidztwa i przedwczesnej śmierci [1]. Leczenie chorych na RZS uległo istotnym zmianom w ostatniej dekadzie. Dotyczą one przede wszystkim wczesnej intensyfikacji leczenia farmakologicznego i wprowadzenia nowej grupy leków, tzw. leków biologicznych. Wykazano, że celem leczenia jest jak najwcześniejsze zmniejszenie lub nawet zahamowanie procesu zapalnego, co łączy się z istotnym spowolnieniem rozwoju uszkodzenia stawów (a nawet potencjalnym doprowadzeniem do stanu umożliwiającego odbudowę zaistniałych zniszczeń), zapobiega rozwojowi zmian ogólnoustrojowych (np. przedwczesnej miażdżycy), a tym samym chroni chorych przed inwalidztwem i przedwczesną śmiercią [2].

Zalecenia postępowania leczniczego u chorych na RZS zostały ogłoszone w Polsce w 2008 r. [3]. Zasady stosowania leków biologicznych ogłaszano wcześniej [4, 5]. Poza tym w ostatnich latach opublikowano liczne opracowania poglądowe omawiające

10-30% of patients, regardless of the applied treatment. Seventy-nine percent of physicians declare remission in less than 40% of patients. Methotrexate in a dose of 15-20 mg per week is the most frequently administered non-biological disease-modifying anti-rheumatic drug, both in monotherapy and in combination. Combined therapy including at least 2 non-biological disease-modifying anti-rheumatic drugs is used in 15-45% of patients. Biological agents are considered as effective in the treatment of rheumatoid arthritis. They are given to 5% of patients although the majority of physicians declare that biological treatment is required in 10 to 30% of patients. The main obstacles for biological agent administration are: lack of availability, high price and risk of adverse events. Physicians expect from biological agents proven efficacy and safety, confirmed in clinical trials, as well as easy administration. Simplification of the procedures, permanent and stable information on therapy funding, and safety and efficacy proven in long-lasting clinical studies could enable access to biological therapy.

Conclusions: The majority of physicians in their everyday clinical practice use well-established rules of diagnostics and treatment although the existing differences in interpretation of examination results and disease activity index indicate a need for further education and propagation of guidelines. Despite the applied treatment, a large group of patients does not reach remission, or the high disease activity persists. Methotrexate in monotherapy and combination treatment is the most commonly administered non-biological disease-modifying anti-rheumatic drug. After failure of non-biological disease-modifying drugs, physicians introduce biological therapy, which is considered as a very effective one enabling therapeutic goals to be achieved, albeit one available for only a limited number of patients who require such treatment.

ten temat [6–19]. Niezależnie od publikacji strategia leczenia chorych na RZS jest częstym tematem wykładów prezentowanych na konferencjach szkoleniowych.

Wymienione zalecenia leczenia nie stanowią jednak jednoznacznego schematu postępowania o charakterze standardu. Można przypuszczać, że zastosowanie odpowiedniego postępowania leczniczego jest uwarunkowane kilkoma czynnikami. Należą do nich: wiedza o współczesnych zasadach leczenia, uświadomienie celów leczenia, umiejętność właściwej oceny korzyści i ryzyka, jakie łączy się z tzw. terapią agresywną, a także dostępność leków i właściwe rozwiązanie organizacji lecznictwa (np. skierowanie i dostęp do specjalisty w odpowiednim czasie). Część z tych uwarunkowań łączy się z koniecznością odrzucenia dawnych schematów postępowania terapeutycznego i właściwego zrozumienia roli leków modyfikujących przebieg choroby oraz leków biologicznych [20, 21].

Powyższe przesłanki stały się podstawą badań będących przedmiotem niniejszej pracy. Celem badania było poznanie postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u chorych na RZS w codziennej praktyce lekarzy reumatologów.

Materia i metody

W badaniu wzięli udział lekarze reumatolodzy oraz lekarze chorób wewnętrznych z całej Polski, zajmujący się w swojej codziennej praktyce leczeniem osób z RZS. Zostało ono przeprowadzone przy użyciu trzyczęściowej ankiety zawierającej łącznie 29 pytań. W większości pytań podano 2–13 propozycji odpowiedzi do wyboru, z których można było zaznaczyć jedną lub więcej. W części pytań istniała możliwość uszeregowania odpowiedzi według ich ważności. W kolejnej części należało dodatkowo uzupełnić odpowiedź, np. podać wielkość wykorzystywanych w praktyce parametrów. Dane uzyskane z odpowiedzi na zawarte w ankiecie pytania można było zaprezentować jako dane procentowe, dane w liczbach bezwzględnych bądź uszeregować wg ważności. W części pytań należało uzasadnić prawdziwość lub fałszywość tezy sformułowanej w pytaniu lub zapisać swoje uwagi czy wnioski.

Pierwsza część ankiety dotyczyła monitorowania aktywności choroby i kwalifikacji chorych do leczenia. W tej części znalazły się pytania, które miały pomóc w ustaleniu wykorzystania w codziennej praktyce lekarskiej poszczególnych danych z wywiadu, badań laboratoryjnych i wskaźników oceny aktywności choroby (DAS, DAS 28, CDAI, SDAI) oraz kwestionariusza oceny stopnia niepełnosprawności (HAQ-DI). W części tej pytano również o stosowane kryteria remisji i wysokiej aktywności choroby, jak również o odsetek pacjentów spełniających te kryteria w codziennej praktyce. Druga część ankiety dotyczyła wykorzystania niebiologicznych leków modyfikujących przebieg choroby w leczeniu pacjentów z RZS. Odpowiedzi na pytania zawarte w tej części miały na celu uszeregowanie leków modyfikujących przebieg choroby na stosowane: najczęściej/najrzadziej w monoterapii, stosowane jako leki pierwszego rzutu oraz stosowane najczęściej/najrzadziej w leczeniu skojarzonym. Trzecia część ankiety dotyczyła terapii lekami biologicznymi.

Badanie trwało od czerwca do sierpnia 2008 r. Uczestniczyło w nim 199 lekarzy zatrudnionych na szpitalnych oddziałach reumatologicznych i w poradniach reumatologicznych. Całkowicie wypełnione kwestionariusze uzyskano od 170 lekarzy (85%); 116 lekarzy (65%) miało specjalizację w dziedzinie reumatologii, 54 lekarzy (35%) było specjalistami w dziedzinie chorób wewnętrznych. Wszyscy lekarze pochodzili z ośrodków stosujących leczenie biologiczne.

Badanie przeprowadzono w 26 miejscowościach na terenie całego kraju. Pełną listę ośrodków uczestniczących w badaniu zamieszczono w załączniku 1. na końcu artykułu. Najwięcej wypełnionych ankiet pochodziło od lekarzy praktykujących w Warszawie (16%), Krakowie

(11%), Wrocławiu (9%), Sopocie (8%), Białymstoku (6%) i Katowicach (5%) – łącznie 75% odpowiedzi pochodziło z miast będących siedzibą uczelni medycznej. Nie prowadzono analizy, jaki odsetek wszystkich lekarzy specjalistów reumatologów i chorób wewnętrznych z danej miejscowości stanowili lekarze uczestniczący w badaniu.

Wyniki

Monitorowanie aktywności choroby i kwalifikacja do leczenia

Lekarze uczestniczący w badaniu oceniają aktywność RZS podczas każdej wizyty (58% odpowiedzi), co miesiąc (7%) lub co 3 mies. (34%). Rzadsze monitorowanie aktywności choroby (co 6 mies. lub co 12 mies.) następuje sporadycznie (1% odpowiedzi).

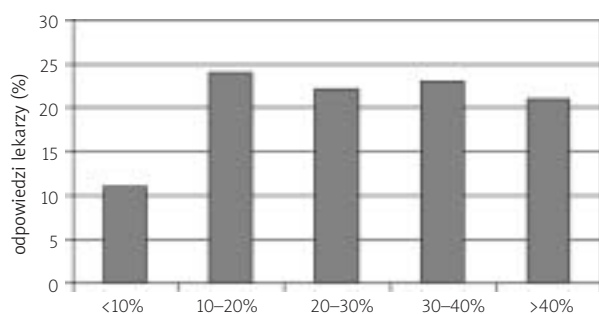
Spośród danych dostępnych z wywiadu i badania przedmiotowego do monitorowania aktywności RZS i podejmowania decyzji terapeutycznych lekarze wykorzystują najczęściej liczbę obrzękniętych stawów, liczbę bolesnych stawów i czas trwania sztywności porannej. Na te parametry wskazało odpowiednio 99, 94 i 88% lekarzy uczestniczących w badaniu. Oceną bólu przez pacjenta, oceną aktywności choroby przez lekarza i oceną aktywności choroby przez pacjenta kieruje się odpowiednio 83, 83 i 81% lekarzy. Czas trwania choroby był zdecydowanie mniej istotny w wyborze leczenia i został wskazany jedynie przez 37% lekarzy.

Spośród indeksów oceny aktywności choroby za najbardziej użyteczny lekarze uznali DAS 28 (99% wskazań) i kwestionariusz oceny niepełnosprawności HAQ-DI (81%). Pozostałe wskaźniki (SDAI, CDAI i DAS) były rzadko wykorzystywane (2–3% wskazań).

Spośród badań laboratoryjnych najbardziej przydatne w ocenie aktywności RZS i podejmowaniu decyzji terapeutycznych okazało się oznaczanie stężenia białka C-reaktywnego, odczynu Biernackiego i morfologii krwi. Ich wynikami w codziennej praktyce kieruje się odpowiednio 100, 95 i 95% lekarzy uczestniczących w badaniu; 75% lekarzy kieruje się też wynikiem badania radiologicznego stawów. Badania, takie jak badanie ultrasonograficzne stawów, oznaczanie miana czynnika reumatoidalnego i przeciwciał antycytrulinowych czy inne, są wykorzystywane do tego celu przez 12–52% lekarzy.

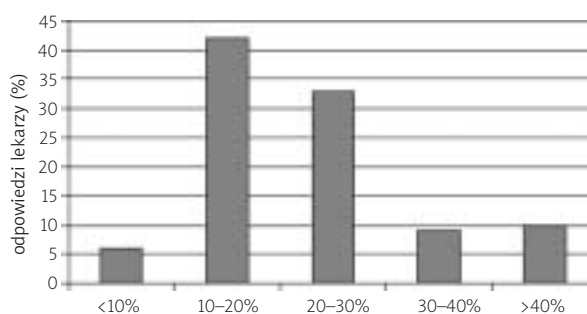
O zmianie dotychczasowej terapii lekarze decydują w przypadku braku skuteczności dotychczasowego leczenia (95% odpowiedzi) bądź wystąpienia działań niepożądanych (93%). Istotne znaczenie ma również zwiększona wartość wskaźnika DAS 28 (94% wskazań), liczba obrzękniętych stawów (90%) i zwiększone stężenie białka C-reaktywnego (90%).

Wartość DAS 28 świadcząca o dużej aktywności choroby i skłaniająca do modyfikacji dotychczasowego



Ryc. 1. Odsetek pacjentów będących w remisji.

Fig. 1. Percentage of patients remaining in remission.



Ryc. 2. Odsetek pacjentów z wysoką aktywnością choroby pomimo stosowanego leczenia.

Fig. 2. Percentage of patients with high disease activity despite the applied treatment.

Tabela I. Zastosowanie leków modyfikujących przebieg choroby (6 – najczęściej, 1 – najrzadziej)

Table I. Administration of disease-modifying antirheumatic drugs (6 – the most frequent, 1 – the least frequent)

Punktacja	MTX	SSZ	CSA	LEF	ARE	AZA
6	103	2	10	21	23	52
5	2	4	12	16	38	27
4	0	9	30	27	21	12
3	0	26	31	19	17	10
2	2	59	19	18	3	1
1	1	3	1	1	1	0

MTX – metotreksat, SSZ – sulfasalazyna, CSA – cyklosporyna, LEF – leflunomid, ARE – Arechin (chlorochina), AZA – azatiopryna

leczenia to 5,1 dla 40% lekarzy (52/132 odpowiedzi). Pozostałe 60% respondentów podaje inne wartości; 52% lekarzy (60/115 odpowiedzi) kierujących się oceną sztywności porannej w ocenie aktywności i decyzjach terapeutycznych wskazuje na czas jej trwania wynoszący godzinę, natomiast 27% (31/115 odpowiedzi) 2 godz. Wysoką aktywność RZS rozpoznaje i modyfikuje leczenie 43% lekarzy (48/111 odpowiedzi) wówczas, gdy stwierdza występowanie 6 bolesnych stawów, a 20% lekarzy (22/111 odpowiedzi) w przypadku występowania 8 bolesnych stawów. Analogiczne wyniki w przypadku kryterium obrzękniętych stawów to 6 dla 48% lekarzy (48/100 odpowiedzi) i 8 dla 21% lekarzy (21/100 odpowiedzi).

Ponad połowa lekarzy (51%, 46/91 odpowiedzi) wskazuje na odczyn Biernackiego o wartości 30 mm/godz. jako wyznacznik wysokiej aktywności choroby skłaniający do zmiany leczenia.

W przypadku oznaczania stężenia białka C-reaktywnego wartością istotną dla 34% lekarzy (39/115 odpowiedzi) jest 30 mg/l, dla 23% (27/115 odpowiedzi)

to 10 mg/l, a dla dalszych 13% (14/115 odpowiedzi) i 10% (11/115 odpowiedzi) to odpowiednio 20 i 50 mg/l. Na DAS 28 równe 2,6 jako kryterium remisji wskazuje 57% lekarzy (73/128 odpowiedzi).

Pacjenci są w remisji, jeżeli czas trwania sztywności porannej wynosi u nich 120 min (36% lekarzy; 60/166 odpowiedzi), 60 min (11% lekarzy; 19/166 odpowiedzi), 30 min (28% lekarzy; 45/166 odpowiedzi) lub 15 min (12% lekarzy; 20/166 odpowiedzi).

Według 28% lekarzy (29/104 odpowiedzi) w remisji u pacjenta nie powinno stwierdzać się obrzęku stawów. Występowanie 2 obrzękniętych stawów w remisji dopuszcza 12% lekarzy (12/104 odpowiedzi), natomiast 3 lub 4 odpowiednio 13 i 10% lekarzy (13/104 odpowiedzi; 10/104 odpowiedzi). Według 14% lekarzy (10/73 odpowiedzi) o remisji świadczy obecność 2 lub 4 bolesnych stawów, wg 15% (11/73 odpowiedzi) 3 bolesnych stawów, a wg 23% (17/73) nawet 6 bolesnych stawów.

Przyspieszenie odczynu Biernackiego świadczące o remisji to 20 mm/godz. dla 41% lekarzy (42/102 odpowiedzi) lub 30 mm/godz. dla 10% lekarzy (19/102 od-

Tabela II. Leki modyfikujące przebieg choroby pierwszego rzutu (4 – najczęściej, 1 – najrzadziej)
Table II. Disease-modifying antirheumatic drugs of the first choice (4 – the most frequent, 1 – the least frequent)

Punktacja	MTX	SSZ	CSA	LEF
4	113	11	13	5
3	5	86	23	12
2	2	39	57	33
1	30	9	41	64

MTX – metotreksat, SSZ – sulfasalazyna, CSA – cyklosporyna, LEF – leflunomid

powiedzi). Dla stężenia białka C-reaktywnego proporcje te przedstawiają się następująco: 28% lekarzy (31/111 odpowiedzi) wskazuje na wartość 10 mg/l. Tyle samo lekarzy wskazuje na stężenie białka C-reaktywnego wynoszące 5 mg/dl.

Na pytanie o odsetek ich pacjentów będących w remisji 79% lekarzy podaje wartość poniżej 40% (ryc. 1).

Wysoka aktywność choroby utrzymuje się pomimo leczenia u 10–30% w ocenie 3/4 lekarzy (ryc. 2.).

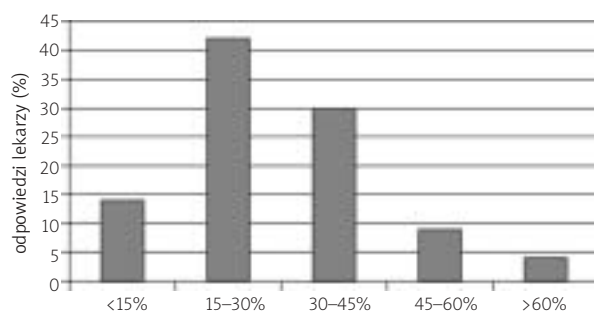
Leczenie – niebiologiczne leki modyfikujące przebieg choroby

W leczeniu RZS lekarze najczęściej stosują metotreksat, następnie azatioprynę i chlorochinę (tab. I).

Lekiem pierwszego rzutu jest metotreksat, w dalszej kolejności sulfasalazyna, a następnie cyklosporyna i leflunomid (tab. II).

Leczenie skojarzone co najmniej 2 dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby jest stosowane u 10–45% pacjentów przez 72% lekarzy (ryc. 3.).

Najczęściej stosowane połączenia niebiologicznych leków modyfikujących przebieg choroby bazują na sto-



Ryc. 3. Odsetek pacjentów leczonych w sposób skojarzony za pomocą co najmniej 2 niebiologicznych leków modyfikujących przebieg choroby.

Fig. 3. Percentage of patients on a combination therapy with use of at least 2 DMARDs.

sowaniu metotreksatu. W kolejności od najczęściej do najrzadziej stosowanych połączeń są to: metotreksat z sulfasalazyną, metotreksat z cyklosporyną, metotreksat z leflunomidem, a następnie: sulfasalazyna z cyklosporyną, sulfasalazyna z chlorochiną, cyklosporyna z leflunomidem, metotreksat z azatiopryną, sulfasalazyna z leflunomidem i sulfasalazyna z azatiopryną.

Metotreksat był najczęściej stosowany w dawkach od 15 do 20 mg/tydz. (78% wskazań, 118/144 odpowiedzi). Na dawkę do 25 mg/tydz. wskazywało 13% lekarzy (18/144 odpowiedzi); 88% lekarzy (127/144 odpowiedzi) podaje sulfasalazynę w dawce 2 g/dobę.

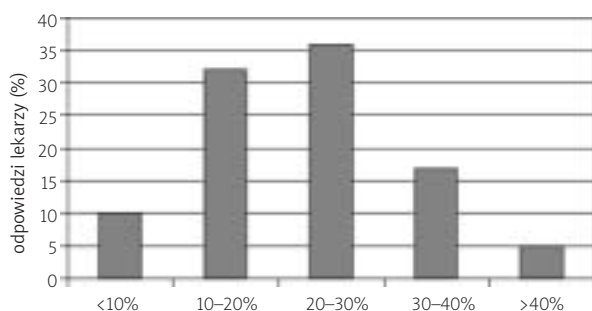
Najczęściej stosowane dawki dobowe innych leków modyfikujących to: dla cyklosporyny 150–200 mg (72% lekarzy; 96/134 odpowiedzi), dla leflunomidu 20 mg (93% lekarzy; 130/140 odpowiedzi), dla azatiopryny 250 mg (66% lekarzy, 19/29 odpowiedzi).

Leczenie – leki biologiczne

Spośród leków zarejestrowanych do leczenia biologicznego w RZS lekarze wybierają: adalimumab (stosuje go u swoich pacjentów 47% lekarzy); etanercept (99%), infliksymab (81%) oraz rituksymab (64%). Abatacept i anakinra są stosowane najrzadziej, odpowiednio przez 12 i 1% lekarzy.

Wskazaniem do zastosowania leku biologicznego u pacjentów z RZS jest w opinii badanych lekarzy: wysoka aktywność choroby (94% lekarzy wskazuje tę odpowiedź), zarówno seronegatywna, jak i seropozytywna postać choroby (82%), młody wiek chorego (76%) oraz nieskuteczność leczenia co najmniej 2 lekami modyfikującymi (62%).

Średni czas, jaki upływa od rozpoznania choroby do rozpoczęcia leczenia biologicznego, to mniej niż 5 lat (tak podaje 44% lekarzy), a nawet krócej niż 3 lata (29%). U części pacjentów upływa nawet 5–10 lat, zanim zostanie zastosowane leczenie biologiczne (wg 24% lekarzy). Zdarzają się również przypadki wczesnego stosowania tego leczenia – u pacjentów chorujących krócej niż rok (3% lekarzy).



Ryc. 4. Odsetek pacjentów ze wskazaniami do stosowania leków biologicznych.

Fig. 4. Percentage of patients with indications to biological treatment.

Zdaniem lekarzy grupa pacjentów mających wskazania do zastosowania leczenia biologicznego jest liczniejsza. Jest to 10–20% chorych (wg 32% lekarzy), a nawet 20–30% (wg 36%) (ryc. 4).

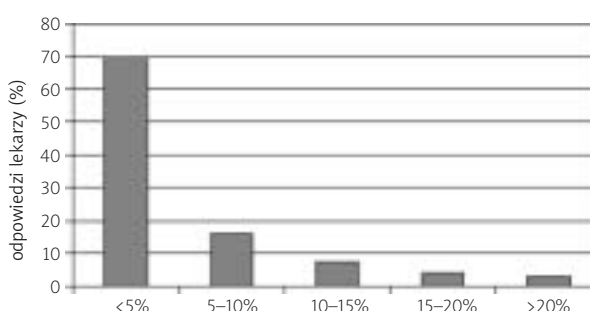
W rzeczywistości leczonych jest jednak znacznie mniej pacjentów; 70% lekarzy stwierdza, że chorzy otrzymujący leczenie biologicznie stanowią mniej niż 5% wszystkich pacjentów z RZS (ryc. 5).

Leki biologiczne są postrzegane przez 98% lekarzy jako leki skuteczne, choć dodają oni, że jest to nowa grupa leków i w pełni jej skuteczność może zostać poznana po wielu latach doświadczeń klinicznych. W dodatkowych uwagach lekarze wskazują również na ryzyko działań niepożądanych. Zauważają także, że u części pacjentów leki biologiczne mogą nie być skuteczne. Ocenę skuteczności może jednak zaburzać zjawisko samoistnej remisji u części pacjentów. Kolejna uwaga dotyczy etiologii RZS, która nie jest znana, dlatego nie istnieje przyczynowe leczenie tej choroby.

W odpowiedzi na kolejne pytanie badania ankietowego 40% lekarzy podaje, że terapia biologiczna pozwala osiągnąć remisję kliniczną u 50–75% chorych, a wg 27% lekarzy remisja w wyniku tego leczenia jest udziałem ponad 75% pacjentów. Odsetki remisji rzędu 25–50% podaje 18%, a 10–25% – 11% lekarzy.

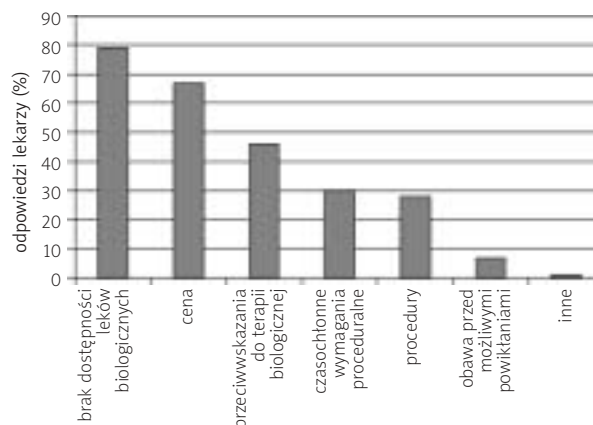
Wśród przyczyn, dla których lekarze wstrzymują się z rozpoczęciem terapii, najczęściej wymieniany jest brak dostępności leków biologicznych (79% lekarzy), wysoka cena (67%), przeciwwskazania do stosowania leków biologicznych (46%) oraz procedury (28%) i związana z nimi czasochłonność (30%). Jako dodatkowe ograniczenia lekarze wymieniają trudności logistyczne i limity wyznaczone przez Narodowy Fundusz Zdrowia (ryc. 6).

Średni czas trwania terapii biologicznej waha się od 12 mies. (wg 44% lekarzy) do 24 mies. (18%) lub dłużej (25% lekarzy). Jedynie 7% ankietowanych podaje



Ryc. 5. Odsetek pacjentów otrzymujących leki biologiczne.

Fig. 5. Percentage of patients on biological treatment.



Ryc. 6. Bariery do stosowania leków biologicznych.

Fig. 6. Barriers halting physicians from administration of biological agents.

średni czas terapii biologicznej wynoszący 6 mies., natomiast 2% – 3 mies.

Część lekarzy kontynuuje leczenie biologiczne po osiągnięciu remisji, ponieważ po odstawieniu leczenia szybko dochodzi do zaostrzenia choroby i konieczności ponownego wdrożenia leczenia, co może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem działań niepożądanych, a ponadto wymaga ponownego przejścia procedury Narodowego Funduszu Zdrowia. W opinii lekarzy kontynuacja leczenia biologicznego po osiągnięciu remisji pozwala także zapobiegać destrukcji stawów, poprawia jakość życia, pozwala pacjentowi podjąć pracę i zmniejszyć ryzyko kalectwa. Lekarze podają również, że remisja powinna trwać odpowiednio długo, zanim podejmie się próbę odstawienia leczenia. Lekarze powołują się na standardy postępowania i fakt, że w badaniach klinicznych leczenie nie jest odstawiane po osiągnięciu remisji. Część pacjentów ma możliwość długotrwałego leczenia w tzw. fazie otwartej, ze względu na swoje

uczestnictwo w wieloletnich badaniach klinicznych. Lekarze podkreślają również, że w swoim postępowaniu kierują się zgodnością z warunkami programu terapeutycznego.

Część lekarzy przerywa terapię po osiągnięciu remisji. Uzasadnieniem takiego postępowania jest brak refundacji leczenia u pacjentów w remisji, wymogi Narodowego Funduszu Zdrowia oraz wysoki koszt terapii. Ponadto lekarze obawiają się działań niepożądanych, które mogą pojawić się podczas długotrwałej terapii. Istotne znaczenie ma również uciążliwość związana z brakiem dostępności leczenia poza szpitalem i koniecznością wizyt w szpitalu w celu podania kolejnych dawek leku. Część lekarzy nie widzi uzasadnienia merytorycznego do kontynuacji leczenia biologicznego. Według tej części lekarzy po osiągnięciu remisji pacjent powinien przyjmować jedynie metotreksat. Ponadto w sytuacji, gdy cel terapeutyczny, jakim jest remisja, został osiągnięty, należy u danego pacjenta zakończyć leczenie, by dać szansę innym pacjentom potrzebującym leczenia biologicznego.

W odpowiedzi na pytanie, czym powinny się charakteryzować leki biologiczne, by były częściej stosowane, 87 i 83% lekarzy wskazuje, odpowiednio, na skuteczność i bezpieczeństwo potwierdzone badaniami klinicznymi, a 76% wymienia wygodę stosowania; 34% lekarzy podaje inne pożądane aspekty: większą dostępność, przystępną cenę, uproszczenie procedur Narodowego Funduszu Zdrowia, ograniczenie wymogów formalnych i koniecznej dokumentacji medycznej. Z cech typowych dla leku lekarze wymieniają brak powikłań i trwałą remisję.

Dla 73% lekarzy droga podania leku ma istotne znaczenie przy podejmowaniu decyzji o leczeniu biologicznym. Dla 27% lekarzy nie ma ona znaczenia. Według 78% lekarzy różnice w cenie leków biologicznych mają wpływ na to, który lek zostanie podany pacjentowi. Przeciwnego zdania jest 22% lekarzy.

Informacje, które pomogłyby lekarzom w podjęciu decyzji o rozpoczęciu leczenia biologicznego, to wyniki wieloletnich wieloośrodkowych badań odnośnie do skuteczności i bezpieczeństwa, jak również informacje o danych dotyczących ewentualnych nowych działań niepożądanych. Za cenne lekarze uznali szkolenia dotyczące monitorowania terapii i wymianę doświadczeń między ośrodkami. Jako informację pomocną lekarze wskazywali także konkretną i stałą informację wydawaną przez Narodowy Fundusz Zdrowia dotyczącą zasad kwalifikacji do leczenia biologicznego oraz gwarancję zapewnienia środków finansowych na odpowiednio długą terapię dla chorego. Ważne dla lekarzy jest uproszczenie procedur oraz zwiększenie liczby pacjentów, u których mogliby zastosować leczenie bądź

to w wyniku zwiększenia nakładów przez Narodowy Fundusz Zdrowia, bądź przez obniżenie ceny leków przez producentów.

Dyskusja

Prezentowane badanie jest pierwszym przeprowadzonym w Polsce badaniem dotyczącym sposobu postępowania z chorym na RZS w codziennej praktyce lekarskiej. Grupa 170 lekarzy z całej Polski jest dużą grupą i może być uznana za dobrą reprezentację specjalistów leczących chorych na RZS, chociaż badania nie objęły w dostatecznym stopniu lekarzy z mniejszych ośrodków. W założeniu badanie było kierowane do lekarzy reumatologów. Dane uzyskano od 116 reumatologów i 54 lekarzy chorób wewnętrznych, którzy na co dzień zajmują się leczeniem chorób reumatycznych i w rzeczywistości wykonują pracę lekarza reumatologa, mimo iż nie mają tej specjalizacji. Wszyscy lekarze pochodzili z ośrodków stosujących terapię biologiczną, co może mieć wpływ na wyniki dotyczące zakresu prowadzonej diagnostyki oraz strategii leczenia, w tym postrzegania leków biologicznych.

Konieczność indywidualizacji terapii, a przede wszystkim stałej, w miarę częstej właściwej oceny stanu chorych, jest warunkiem skuteczności leczenia [22]. W badaniach wykazano, iż 58% lekarzy deklaruje ocenę aktywności choroby na każdym wizycie, co jest wynikiem pozytywnym, choć pełna ocena tego wyniku jest utrudniona ze względu na brak określenia częstości wizyt; 34% lekarzy ocenia aktywność choroby co 3 mies., co może być odzwierciedleniem wymogów programu terapeutycznego dla leków biologicznych w RZS.

Ocena liczby obrzękniętych/bolesnych stawów i czas trwania sztywności porannej są stosowane jako kryterium zarówno dla wysokiej aktywności, jak i remisji przez niemal wszystkich lekarzy, podobnie jak wynik oznaczenia białka ostrej fazy (białka C-reaktywnego) i odczynu Biernackiego. Wynik ten jest zrozumiały, zwłaszcza że wymienione parametry są łatwo dostępne, a ponadto niezbędne do obliczenia wskaźnika aktywności choroby DAS 28, którego stosowanie praktyczne deklaruje 99% lekarzy. Zaskakująco wysoki wydaje się wynik dotyczący wykorzystania kwestionariusza oceny niepełnosprawności (HAQ-DI). Jego wykorzystanie w codziennej praktyce podało 81% lekarzy. Tak wysoki odsetek może zależeć od doboru grupy lekarzy reumatologów stosujących leki biologiczne. Częste wykorzystanie kwestionariusza HAQ-DI może wynikać z wymogów wcześniejszych programów terapeutycznych. Ciekawe mogłoby być ponowne przeprowadzenie badania w warunkach obecnego programu, niewymagającego oceny HAQ-DI, zważywszy, że bada-

nie za pomocą tego kwestionariusza wymaga stosunkowo długiego czasu.

Wykorzystanie badania radiologicznego w podejmowaniu decyzji terapeutycznych przez 74% lekarzy wydaje się przemawiać za powszechną świadomością zależności pomiędzy wysoką aktywnością choroby a rozwojem zmian radiologicznych i związaną z tym destrukcją stawów oraz ryzykiem inwalidztwa. Badanie ultrasonograficzne jest zdecydowanie mniej popularne (40% deklaracji), choć jest tańsze, czulsze i pozwala na wcześniejsze wykrycie strukturalnych zmian w stawie, dlatego powinno być częściej stosowane w codziennej praktyce reumatologicznej [23, 24].

Jak wynika z danych zgromadzonych w prezentowanym badaniu, lekarze decydują się na modyfikację leczenia dopiero w przypadku wysokiej aktywności choroby. Podejście to wydaje się zbyt mało elastyczne i należałoby intensyfikować leczenie również na wcześniejszym etapie. Zaskakujące, że jednocześnie jedynie 40% lekarzy podaje wartość DAS 28 równą 5,1 jako wyznacznik wysokiej aktywności choroby (wysoką aktywność choroby ocenianą w DAS 28 stwierdza się przy wartości powyżej 5,1, na którą wskazało zaledwie 11% respondentów). Duży rozrzut odpowiedzi uzyskano także odnośnie do czasu trwania sztywności porannej: dla połowy lekarzy kryterium jest godzina, aż 27% błędnie uważa wysoką aktywność i potrzebę zmiany leczenia przy sztywności porannej trwającej 2 godz. Dziwi również wynik dotyczący czasu trwania sztywności porannej w aspekcie remisji – największa grupa respondentów, bo aż 36%, przyjmuje kryterium 2 godz. jako wyznacznik remisji.

Ponad 40% lekarzy przyjmuje za wskaźnik wysokiej aktywności choroby liczbę 6 bolesnych/obrzękniętych stawów, a ok. 20% – 8 stawów. Zaskakujące, że dla wielu lekarzy (15%) występowanie 6 obrzękniętych stawów jest wykładnikiem remisji, choć 2-krotnie więcej (28%) nie dopuszcza w remisji występowania ani jednego obrzękniętego stawu, natomiast w przypadku bolesnych stawów dla największej grupy respondentów, bo aż 23%, liczba 6 stawów stanowi o remisji.

Największym zaskoczeniem jest wskazanie przez zaledwie 57% respondentów wartości DAS 28 równej 2,6 jako kryterium remisji. Wydawałoby się, że przy deklaracji powszechnego użycia wskaźnika DAS 28 przez 99% lekarzy odsetek odpowiedzi wskazujących na wartość 2,6 powinien być wyższy.

Podsumowując rezultaty dotyczące oceny aktywności i remisji choroby, należy stwierdzić, że pomimo deklaracji powszechnego wykorzystania w tym celu danych z wywiadu, badań dodatkowych oraz wskaźników aktywności choroby i kwestionariuszy, to interpretacja ich wyników przez lekarzy napotyka znaczne trudności [25, 26].

Lekarze szacują, że grupa pacjentów w remisji to mniej niż 40% (79% respondentów), a wysoka aktywność choroby utrzymuje się wg 65% lekarzy u 10–30% pacjentów, pomimo stosowanego leczenia. Dane te dotyczą całej populacji pacjentów, bez podziału w zależności od rodzaju leczenia.

Leczenie niebiologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby wskazuje na powszechne wykorzystanie metotreksatu, co jest zgodne z ogólnie przyjętymi standardami leczenia. Metotreksat jest wskazywany jako lek najczęściej stosowany w monoterapii. Jest również najczęściej wybierany jako lek pierwszego rzutu. Terapie skojarzone: metotreksat z sulfasalazyną, metotreksat z cyklosporyną czy metotreksat z chlorochiną są stosowane najczęściej. W analizie odpowiedzi dotyczących leków najczęściej stosowanych w monoterapii (tab. I) zaskakująca jest wysoka, druga, pozycja azatiopryny oraz stosowana dawka 250 mg (średnia dawka stosowana w RZS wynosi 100 mg/dobę). Wynik ten nie znajduje jednak potwierdzenia w odniesieniu do danych o lekach pierwszego wyboru i leczeniu skojarzonym, gdzie azatiopryna nie występuje lub występuje marginalnie. Dawki metotreksatu stosowane najczęściej to 15–20 mg (78% lekarzy), dawka 25 mg jest stosowana bardzo rzadko (13%). Podobnie rzadko stosowane jest leczenie skojarzone. Zaledwie 13% lekarzy podaje, że pacjenci leczeni co najmniej 2 niebiologicznymi lekami modyfikującymi stanowią ponad 45%, chociaż leczenie co najmniej 2 niebiologicznymi lekami modyfikującymi u 30–45% pacjentów deklaruje 30% lekarzy, a u 15–30% kolejne 42% lekarzy.

W badaniu koncentrowano się na leczeniu niebiologicznymi i biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby. Nie zbierano danych dotyczących stosowania glikokortykosteroidów, które mogłyby poszerzyć zakres wiedzy o typowym postępowaniu z chorym na RZS w codziennej praktyce.

Lekarze uczestniczący w badaniu stosują leczenie biologiczne (zarówno rozpoczynanie terapii, jak i jej kontynuacja). Leczenie biologiczne jest postrzegane jako bardzo skuteczne. Powinni je otrzymywać pacjenci z wysoką aktywnością choroby, w młodym wieku, po niepowodzeniu terapii skojarzonej co najmniej 2 niebiologicznymi lekami modyfikującymi. Wskazania te pokrywają się z zaleceniami zdefiniowanymi w Stanowisku Zespołu Ekspertów Konsultanta Krajowego w dziedzinie Reumatologii w sprawie diagnostyki i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów, opublikowanymi już po przeprowadzeniu omawianego badania [3].

Terapia biologiczna jest oceniana przez większość lekarzy jako skuteczna i wskazana u znacznej części chorych; 67% lekarzy uważa, że dzięki terapii biologicznej możliwa jest remisja u 50–100% pacjentów. Jedno-

częście lekarze chcieliby zwiększyć nawet 6-krotnie grupę pacjentów otrzymujących leczenie biologiczne – z obecnych 5% do nawet 30%. Tak pozytywne nastawienie do leczenia biologicznego może wynikać z małego jeszcze zakresu doświadczeń (w porównaniu z innymi krajami, w których terapia ta jest bardziej dostępna) i z chęci ich zwiększenia. Dane dotyczące stosowania leków biologicznych w innych krajach są ograniczone. Szacowany odsetek pacjentów z RZS leczonych inhibitorami TNF waha się w szerokich granicach: od 1 do 2% (Australia, Czechy, Słowacja), poprzez 6–10% (m.in. Wielka Brytania, Francja, Hiszpania, Finlandia, Dania) do ok. 20% (Norwegia 18%, USA 21%) (dane za IV kwartał 2006 r.) [27].

Od leku biologicznego lekarze oczekują skutecznego i bezpiecznego działania potwierdzonego w badaniach, przy czym lekarze pozytywnie oceniają zakres dostępnych danych klinicznych. Ważnym czynnikiem przy wyborze leku biologicznego jest wygoda stosowania i cena. Największymi barierami w rozpoczęciu terapii biologicznej są: brak dostępności leków (ograniczenia finansowania), cena oraz potencjalne przeciwwskazania. Z merytorycznego punktu widzenia tym, co pomogłoby w szerszym stosowaniu leczenia biologicznego, jest dostępność danych wieloletnich dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii oraz bieżąca informacja na temat działań niepożądanych. Ważna jest również wymiana doświadczeń pomiędzy ośrodkami. Z punktu widzenia administracyjnego lekarze chcieliby uproszczenia procedur, pewnej i stałej informacji dotyczącej finansowania, która umożliwiłaby przewidywalne planowanie liczby pacjentów, dla których lek byłby zapewniony na cały okres leczenia.

Lekarze przytaczają więcej argumentów za kontynuacją leczenia biologicznego po osiągnięciu remisji. Przeciwnicy kontynuacji leczenia w remisji spodziewają się dobrych rezultatów podczas leczenia metotreksatem. Powołują się również na zapisy obecnego programu terapeutycznego oraz ograniczone środki, w ramach których należałoby dać szansę wejścia w remisję jak największej liczbie pacjentów. Argumentami zwolenników kontynuacji leczenia w remisji są: ryzyko zaostrzenia, ryzyko działań niepożądanych, jak również problemy proceduralne związane z reinicjacją leczenia, utrzymanie remisji w celu zahamowania progresji choroby, w tym uszkodzenia stawów. Takie stanowisko potwierdzają także wyniki badań klinicznych oraz standardy postępowania.

Podsumowanie

Wyniki omawianego badania, pomimo przedstawionych jego ograniczeń, dostarczają wielu cennych infor-

macji dotyczących postępowania z chorymi na RZS w codziennej praktyce lekarskiej. Wskazują na świadomość lekarzy, że celem leczenia chorych na RZS jest osiągnięcie remisji, której ocena jednak nie jest jednoznaczna. Brak jest świadomości, że również umiarkowana aktywność choroby wymaga modyfikacji leczenia, ponieważ prowadzi do inwalidztwa chorego. W swoim postępowaniu lekarze koncentrują się na długotrwałej skuteczności i bezpieczeństwie terapii. W tym celu wykorzystują przede wszystkim metotrexat w monoterapii i w leczeniu skojarzonym. U dużej części chorych utrzymuje się aktywny proces chorobowy. Możliwe, że stosowane dawki metotrexatu są niewystarczające lub zbyt rzadko jest stosowane leczenie skojarzone kilkoma lekami niebiologicznymi. Po niepowodzeniu leczenia niebiologicznymi lekami modyfikującymi lekarze stosują terapię biologiczną, którą postrzegają jako zdecydowanie skuteczniejszą i pozwalającą na osiągnięcie celów w terapii chorych na RZS. Deklarowane przez nich nadzieje dotyczące skuteczności wydają się większe niż możliwości wynikające z wyników kontrolowanych badań klinicznych, na których chcą polegać w swojej praktyce codziennej. Aby stosowanie leków biologicznych było powszechniejsze, lekarze oczekują uproszczenia procedur i stabilnej polityki dotyczącej finansowania leczenia.

Konieczne wydaje się większe rozpropagowanie zajęć diagnostyki i terapii opracowanych przez Zespół Ekspertów przy Konsultancie Krajowym. Szczególną uwagę należy zwrócić na właściwe zrozumienie znaczenia i sposobów uzyskiwania i podtrzymywania remisji jako głównego warunku klinicznego zmniejszenia skutków choroby. Wydaje się również, że badania wiedzy lekarzy powinny być kontynuowane oraz prowadzone także w grupach lekarzy o innych specjalnościach, związanych z opieką lekarską nad chorymi na RZS (np. lekarze rodzinni, interniści pracujący w ośrodkach, które nie specjalizują się w chorobach narządu ruchu) oraz reumatologów nieprowadzących leczenia biologicznego.

Wyniki przedstawionego badania i wspomnianych wyżej proponowanych badań mogą być pomocne w opracowywaniu programów szkoleń podyplomowych oraz programu szkolenia specjalizacyjnego.

Za cznik 1

Lista ośrodków uczestniczących w badaniu: Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, Wojewódzki Szpital im. dr. J. Bizuela w Bydgoszczy, Szpital Specjalistyczny Nr 1 w Bytomiu, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. NMP w Częstochowie, Uzdrawisko Goczałkowice-Zdrój, Wojewódzki Ośrodek Reumatologiczno-Rehabilitacyjny

w Goczałkowicach-Zdroju, Wojewódzki Szpital Zespolony im. L. Perzyny w Kaliszu, Dolnośląskie Centrum Rehabilitacji w Kamiennej Górze, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 7 Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Szpital Miejski Murcki w Katowicach, Szpital Specjalistyczny im. św. Łukasza w Końskich, Samodzielny Publiczny ZOZ w Kościanie, Szpital Reumatologiczno-Rehabilitacyjny w Krakowie, Szpital Specjalistyczny w Krakowie, Samodzielny Publiczny Zespół Szpitali Pulmonologiczno-Reumatologicznych w Kupie, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie, Miejski Szpital Zespolony w Olsztynie, Szpital Specjalistyczny im. S. Staszica w Pile, Zakład Opieki Zdrowotnej Stare Miasto w Poznaniu, Ortopedyczno-Rehabilitacyjny Szpital Kliniczny im. W. Degi Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, Wojewódzki Zespół Reumatologiczny im. dr J. Titz-Kosko w Sopocie, Zakład Opieki Zdrowotnej w Suchej Beskidzkiej, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 im. prof. T. Sokołowskiego w Szczecinie, Samodzielny Publiczny ZOZ w Świdnicy, Szpital Reumatologiczno-Rehabilitacyjny im. dr. Z. Walla w Żarowie, Śląski Szpital Reumatologiczno-Rehabilitacyjny im. gen. J. Ziętka w Ustroniu, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. E. Reicher w Warszawie, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie, Akademicki Szpital Kliniczny im. J. Milkulicza-Radeckiego we Wrocławiu, Okręgowy Szpital Kolejowy we Wrocławiu; Zespół Opieki Zdrowotnej Szpital im. Z. Tokarskiego w Żyrardowie.

Piśmiennictwo

1. Filipowicz-Sosnowska A, Stanisławska-Biernat E, Zubrzycka-Sienkiewicz A. Reumatoidalne zapalenie stawów. *Reumatologia* 2004; 42, supl. 1: 3-16.
2. Irvine S, Capell HC. Great expectations of modern RA treatment. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1249-1251.
3. Tłustochowicz W, Brzosko M, Filipowicz-Sosnowska A i wsp. Stanowisko Zespołu Ekspertów Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii w sprawie diagnostyki i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów. *Reumatologia* 2008; 46: 111-114.
4. Filipowicz-Sosnowska A, Kucharz EJ, Maśliński W i wsp. Rekomendacje stosowania blokerów TNF-alfa u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. *Reumatologia* 2002; 40: 216-221.
5. Szechiński J, Głuszko P, Kucharz EJ i wsp. Konsensus dotyczący stosowania rituksymabu w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. *Reumatologia* 2007; 45: 115-119.
6. Zimmermann-Górska I. Reumatologia – postępy 2007. *Medycyna Praktyczna* 2008; 3: 50-65.
7. Kucharz EJ. Zastosowanie leków biologicznych w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów lub spondyloarthropatie seronegatywne. *Terapia* 2007; 15/12: 9-12.
8. Filipowicz-Sosnowska A. Współczesne i przyszłościowe terapie biologiczne w reumatoidalnym zapaleniu stawów. *Medycyna po Dyplomie* 2004; 13/2: 26-35.
9. Wiland P. Prognoza a leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów. *Przegl Reumatol* 2005; 1: 1-2.
10. Kucharz EJ. Rozpoznawanie i leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów. *Gabinet Prywatny* 2002; 1/100: 43-47.
11. Lewicki M, Błach A, Kucharz EJ. Zastosowanie leków biologicznych w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. *Lek w Polsce* 2004; 14/6: 77-85.
12. Kucharz EJ. Reumatoidalne zapalenie stawów – strategia leczenia. *Ordynator Leków* 2001; 1/2: 14-16.
13. Zimmermann-Górska I. Choroby układu ruchu. W: Interna. Januszewicz W, Kokot F (red.). T. 2. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2006; 1071-1078.
14. Filipowicz-Sosnowska A. Reumatoidalne zapalenie stawów. W: Choroby wewnętrzne. Szczeklik A (red.). *Medycyna praktyczna*, Kraków 2006; 1645-1657.
15. Filipowicz-Sosnowska A. Reumatoidalne zapalenie stawów. W: *Reumatologia kliniczna*, Zimmermann-Górska I (red.). T. 2. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008; 496-518.
16. Fauci AS i wsp. Reumatoidalne zapalenie stawów. W: Harrison. *Reumatologia*. Fauci AS, Langford CA (red.). Pazdur J. (red. wyd. pol.). Wydawnictwo Czelej, Lublin 2008; 101-122.
17. Herold G. *Medycyna wewnętrzna*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008.
18. Furst DE, Keystone EC, Kirkham B, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases 2008. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: iii2- iii25.
19. Know A, Anderson I, Green J, et al. Guidelines for management of rheumatoid arthritis – 2002 update. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 328-346.
20. Kucharz EJ. Reumatologia: marzenia i rzeczywistość. *Terapia* 2007; 15/12 (203): 5-6.
21. Kucharz EJ. Wypowiedź. Zastosowanie kliniczne enbrelu. *Przegl Reumatol* 2008; 5: 5.
22. Grigor C, Capell H, Stirling A, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 263-269.
23. Ciechomska A, Andrysiak R, Serafin-Król M i wsp. Ultrasonografia, rezonans magnetyczny i klasyczne zdjęcie rentgenowskie w ocenie nadżerek w reumatoidalnym zapaleniu stawów – badanie porównawcze. *Reumatologia* 2005; 43: 301-306.
24. Kotyla PJ, Rakoczy J, Lewicki M, Kucharz EJ. Teraźniejszość i przyszłość diagnostyki ultrasonograficznej narządu ruchu. *Reumatologia* 2005; 43: 80-92.
25. Fransen J, Creemers MC, van Riel PL. Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria. *Rheumatology* 2004; 43: 1252-1255.
26. Sasin CA, Bingham CO. Remission in rheumatoid arthritis: wishful thinking or clinical reality? *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35: 185-196.
27. Jonsson B, Kobelt G, Smolen J. The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: uptake of new therapies. *Eur J Health Econ* 2008; 8 (Suppl 2): S61-S86.