

Reumatoidalne zapalenie stawów

Rheumatoid arthritis

Piotr Głuszko¹, Anna Filipowicz-Sosnowska², Witold Tłustochowicz³

¹Klinika i Poliklinika Reumatologii, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie

²Konsultant w Narodowym Instytucie Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie

³Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, Wojskowy Instytut Medyczny CSK MON w Warszawie

Definicja

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą, układową chorobą tkanki łącznej o podłożu immunologicznym, charakteryzującą się nieswoistym zapaleniem przeważnie symetrycznych stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych, prowadzącą do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci. Zależnie od występowania lub nieobecności w surowicy autoprzeciwciał: czynnika reumatoidalnego w klasie IgM (*rheumatoid factor* – RF) i/lub przeciwciał przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi (*anti-citrullinated protein antibody* – ACPA), wyróżnia się serologicznie dodatnią lub serologicznie ujemną postać choroby.

Rozpoznanie

Rozpoznanie RZS ustala się obecnie zgodnie z kryteriami Amerykańskiego Kolegium Reumatologicznego (*American College of Rheumatology* – ACR) i Europejskiej Ligi do Walki z Chorobami Reumatycznymi (*European League Against Rheumatism* – EULAR) z 2010 r. [1], które zostały opracowane przez grupę ekspertów w celu identyfikacji chorych na RZS we wczesnej fazie choroby, a także wyłonienia chorych z przewlekłą, erozyjną chorobą i złą prognozą (tab. I).

Kryteria zawierają cztery domeny: liczba i rodzaj zajętych stawów, testy serologiczne [na obecność RF i/lub ACPA, wskaźniki ostrej fazy: odczyn Biernackiego (OB) i/lub białko C-reaktywne (*C-reactive protein* – CRP)] i czas trwania objawów. Są to kryteria klasyfikacyjne, a nie diagnostyczne i są przeznaczone do stosowania przez reumatologów. Zgodnie z zaleceniami ACR/EULAR lekarz podstawowej opieki przy podejrzeniu zapalenia stawów powinien skierować pacjenta do reumatologa. Kryteria

mają skalę od 0 do 10 i są przeznaczone dla pacjentów ocenianych po raz pierwszy.

Zastosowanie kryteriów ACR/EULAR 2010:

- Kryteria dotyczą wyłącznie chorych z pewnym zapaleniem błony maziowej (obrzękiem) w co najmniej 1 stawie, które nie może być lepiej wytłumaczone przez inną chorobę.
- Pewne RZS rozpoznaje się wtedy, gdy suma punktów jest równa lub większa niż 6.
- Spełnienie punktacji ≥ 6 dotyczy danego punktu czasowego. Nie wiadomo, jaka jest przyszłość tych chorych w innym punkcie czasowym, zarówno w odniesieniu do objawów klinicznych, jak i aktywności choroby.
- Pacjenci z punktacją < 6 nie mogą być kwalifikowani jako chorzy na RZS, ale w późniejszym czasie mogą spełnić kryteria dla pewnego RZS.
- Oprócz zajęcia jednego małego stawu mogą być zajęte inne małe stawy, duże stawy lub stawy niewymienione jako małe lub duże (np. skroniowo-żuchwowy, barkowo-obojczykowy, mostkowo-obojczykowy itp.).
- Pacjenci z obecnością nadżerek stawowych i długotrwałą chorobą, niezależnie od aktywności choroby, oraz chorzy już leczeni (lekami modyfikującymi przebieg choroby – LMPCh), których stan uległ poprawie i którzy nie spełniają kryteriów ACR/EULAR 2010, mogą być kwalifikowani jako osoby z pewnym RZS.
- Część chorych z rozpoznaniem pewnego RZS, nawet w zaawansowanej postaci choroby, może nie spełniać kryteriów, co może być związane z terapią i wejściem w remisję.
- Negatywne wyniki testów serologicznych (na obecność RF i/lub ACPA) nie wykluczają rozpoznania RZS.

Adres do korespondencji:

Piotr Głuszko, Klinika i Poliklinika Reumatologii, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, e-mail: piotr.gluszko@ir.ids.pl

Tabela I. Kryteria klasyfikacyjne dla RZS (ACR/EULAR 2010) [1]

<ul style="list-style-type: none"> • Dotyczą populacji chorych: <ul style="list-style-type: none"> a) z pewnym zapaleniem błony maziowej (obrzęk) w co najmniej jednym stawie b) które nie może być lepiej wytłumaczone przez inną chorobę. • Klasyfikacja pacjentów: dodać wyniki z punktów A–D. Uzyskanie $\geq 6/10$ punktów jest warunkiem zaklasyfikowania chorego jako posiadającego pewne rozpoznanie RZS. W ocenie stawów należy uwzględnić tylko wynik najwyższy. 	
A. Zajęcie stawów	
• 1 duży staw	0
• 2–10 dużych stawów	1
• 1–3 małe stawy	2
(z lub bez zajęcia dużych stawów)	
• 4–10 małych stawów	3
(z lub bez zajęcia dużych stawów)	
• > 10 stawów (zajęty co najmniej jeden mały staw)	5
B. Testy serologiczne	
(wynik co najmniej jednego testu jest konieczny do klasyfikacji)	
• negatywne RF i ACPA	0
• dodatnie w niskim mianie: RF lub ACPA	2
• dodatnie w wysokim mianie: RF lub ACPA	3
C. Wskaźniki ostrej fazy	
(wynik co najmniej jednego jest konieczny do klasyfikacji)	
• prawidłowe wartości CRP i OB	0
• nieprawidłowe wartości CRP i OB	1
D. Czas trwania objawów	
• < 6 tygodni	0
• ≥ 6 tygodni	1
Ad A.	
Zajęcie stawu oznacza obrzęk lub tkliwość w czasie badania. Ocena kliniczna może być potwierdzona wykazaniem zapalenia błony maziowej za pomocą badań obrazowych (np. USG, MRI).	
* Duże stawy: barkowe, łokciowe, biodrowe, kolanowe, skokowe.	
** Małe stawy: śródrečno-paliczkowe, międzypaliczkowe bliższe, międzypaliczkowy staw kciuka, nadgarstkowy.	
*** Nie dotyczy stawów: międzypaliczkowych dalszych, śródrečno-paliczkowego kciuka, śródstopno-paliczkowego palucha oraz stawów ze świeżym urazem, który może być przyczyną dolegliwości.	
**** W kategorii > 10 stawów mogą być uwzględnione takie stawy, jak skroniowo-żuchwowe, mostkowo-obojczykowe, barkowo-obojczykowe i inne, w których zajęcie przez proces reumatoidalny wydaje się uzasadnione.	
Ad B.	
Miana autoprzeciwciał: „niskie miano” – wartości przekraczające górną granicę normy ≤ 3 -krotnie, „wysokie miano” – wartości przekraczające górną granicę normy > 3-krotnie. Jeśli dostępny jest tylko test jakościowy i jest dodatni, może być interpretowany tylko jako „niskie miano”.	
Ad D.	
Czas trwania objawów jest oceniany na podstawie wywiadu z chorym i dotyczy wyłącznie stawów zajętych w czasie badania. Kryteria są ukierunkowane na chorych ze świeżymi objawami. Osoby z postacią nadżerkową typową dla RZS i uprzednio spełniające obecne kryteria powinny być klasyfikowane jako chorujące na RZS. Chorzy z wieloletnią chorobą, również obecnie nieaktywną (leczoną lub nie), którzy na podstawie dostępnej dokumentacji spełniają te kryteria, powinni być klasyfikowani jako mający RZS. Chorzy, którzy aktualnie nie spełniają kryteriów, powinni być ponownie oceniani w przyszłości i po spełnieniu kryteriów mogą mieć rozpoznane RZS.	

- Kryteria nie mają siły dyskryminacyjnej między wczesną postacią RZS a wczesnymi postaciami łuszczykowego zapalenia stawów (ŁZS) i spondyloartropatiami.

Zakres badań do ustalenia rozpoznania:

- Wywiad i badanie ogólnolekarskie.
- Badanie układu ruchu z uwzględnieniem liczby i typu zajętych stawów.
- Badania serologiczne: RF klasy IgM (RF-IgM), ACPA.
- Wskaźniki ostrej fazy: OB i CRP.
- Morfologia krwi z rozmazem.
- Badanie RTG zajętego lub zajętych stawów, w przypadkach wątpliwych badanie USG lub MRI.

Inne badania dodatkowe umożliwiające diagnostykę różnicową powinny być ukierunkowane na typ zapalenia stawów wynikający z wywiadu i badania klinicznego [2].

Postępowanie terapeutyczne

Leczenie RZS jest wielokierunkowe i obejmuje: farmakoterapię, kinezyterapię, fizjoterapię, terapię zajęciową, psychoterapię i edukację pacjenta.

W leczeniu farmakologicznym należy postępować zgodnie z ostatnimi rekomendacjami opracowanymi przez EULAR w 2013 r. dotyczącymi stosowania syntetycznych oraz biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh) i glikokortykosteroidów (GKS) [3].

Zalecenia powstały na bazie dobrze udokumentowanych systematycznych przeglądów piśmiennictwa z udziałem wielu ekspertów z Europy i Stanów Zjednoczonych. Wprowadzają zmianę nomenklatury LMPCh (tab. II), zmianę strategii terapeutycznej uwzględniającą ścisłą kontrolę choroby dla osiągnięcia celu (*treat-to-target*) [4], w tym remisji lub niskiej aktywności choroby w określonym czasie oraz podkreślają znaczenie podejmowania decyzji terapeutycznych w uzgodnieniu między lekarzem a pacjentem. Zalecają stosowanie kryteriów remisji zgodnie z definicją ACR/EULAR 2011 [5] oraz określają stan „aktywnej choroby”, która powinna być oceniana wg DAS28 > 3,2, CDAI > 10, SDAI > 11. Główny nacisk został położony na stosowanie syntetycznych LMPCh w monoterapii lub leczeniu skojarzonym z GKS, a następnie dodanie leku biologicznego bądź innego syntetycznego LMPCh, gdy cel nie został osiągnięty

w ciągu 6 miesięcy lub poprawa nie została uzyskana w ciągu 3 miesięcy. Podkreślają, że inhibitory czynnika martwicy nowotworów (*tumor necrosis factor* – TNF), tocilizumab, abatacept i z pewnymi ograniczeniami rytuksymab mają porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo. Jeśli pierwszy lek biologiczny jest nieskuteczny, to powinien być zastosowany inny lek biologiczny. W rekomendacjach uwzględnione zostało stosowanie tofacitynibu, nowego celowanego syntetycznego leku chemicznego, który jeśli jest zarejestrowany, może być zastosowany po ostatnim leku biologicznym.

Rekomendacje EULAR 2013 zawierają 3 zasady ogólne oraz liczne zalecenia dotyczące leczenia RZS.

Zasady ogólne:

A. Leczenie chorych na RZS powinno mieć na celu najlepszą opiekę i polegać na decyzji podjętej wspólnie przez lekarza i pacjenta.

Zasada ta była zasadą B w rekomendacjach EULAR 2010 [6], została jednak przeniesiona do A jako najważniejsza.

Dotyczy: informacji o chorobie i jej następstwach, sposobie leczenia i celu strategii *treat-to-target*, częstych wizytach, konieczności zmiany leków, omówienia planu leczenia.

B. Reumatolodzy są specjalistami, którzy powinni sprawować opiekę medyczną nad chorymi na RZS.

Rolę tę mogą odgrywać także lekarze doświadczeni w leczeniu biologicznym oraz chorobach towarzyszących RZS, jak również profesjonaliści zdrowia i pielęgniarce reumatologiczne. Ponadto w opiekę wielodyscyplinarną powinni być włączeni specjaliści zajmujący się chorobami układu krążenia i chorobami infekcyjnymi.

C. Reumatoidalne zapalenie stawów jest kosztowną chorobą pod względem kosztów indywidualnych, socjalnych i medycznych. Wszystkie powinny być rozważone przez leczących reumatologów, co dotyczy w znacznym stopniu nowoczesnych terapii.

Zalecenia:

1. Leczenie LMPCh powinno być rozpoczęte niezwłocznie po ustaleniu rozpoznania RZS. Szczególny nacisk położony został na wczesne rozpoznanie. Kryteria

Tabela II. Nomenklatura leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh) zgodnie z rekomendacjami EULAR 2013 [3]

ksLMPCh	klasyczne, syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby (MTX, SSZ, LEF)
bLMPCh	biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (inhibitory TNF, tocilizumab, abatacept, rytuksymab, anakinra)
bsLMPCh	biosymilary (wszystkie leki biologiczne są porównywalne pod względem skuteczności i bezpieczeństwa, jednak należy mieć na uwadze indywidualną odpowiedź na leczenie)
tsLMPCh	„target” lek syntetyczny nakierowany np. na JAK kinazę (tofacitynib)

- klasyfikacyjne ACR/EULAR 2010 powinny być zastosowane w ustaleniu wczesnego rozpoznania. Umożliwiają zdiagnozowanie choroby w przypadku zapalenia tylko jednego stawu i wczesne zastosowanie skutecznego leczenia.
2. Celem leczenia jest osiągnięcie u pacjenta remisji lub niskiej aktywności choroby, jeśli nie można osiągnąć remisji. Remisja powinna być oceniana wg kryteriów ACR/EULAR 2011 (liczba obrzękniętych stawów ≥ 1 , liczba bolesnych stawów ≤ 1 , CRP < 1 mg/dl, ocena choroby przez pacjenta ≤ 1 w skali 0–10 lub SDAI $\leq 3,3$). Kryteria te są bardziej specyficzne niż DAS28 $< 2,6$, co znajduje odzwierciedlenie w remisji funkcjonalnej i radiologicznej i wskazuje na zahamowanie progresji stawowej. W praktyce klinicznej stosunkowo wysoki odsetek chorych, szczególnie z długotrwałą chorobą, nie osiąga remisji. Celem leczenia jest wówczas osiągnięcie niskiej aktywności choroby (DAS 28 $< 3,2$, DAS $< 2,4$, SDAI ≤ 11).
 3. Monitorowanie powinno być częste w aktywnej chorobie (co 1–3 miesiące), jeśli nie ma poprawy po 3 miesiącach od rozpoczęcia terapii lub cel nie został osiągnięty po 6 miesiącach, leczenie powinno być zintensyfikowane. Okres 3-miesięcznego stosowania leku ma wykazywać, czy chory odpowiada na leczenie, co oznacza zmniejszenie aktywności choroby z dużej do umiarkowanej lub niskiej. Jeśli nie ma odpowiedzi na leczenie przez 3 miesiące, należy zwiększyć dawkę LMPCh, np. metotreksatu (MTX) lub dawkę GKS, lub zastosować leczenie skojarzone. W przypadku osiągnięcia stabilnego celu leczenia (remisja lub niska aktywność choroby) częstość wizyt może być zmniejszona (co 3–12 miesięcy). Podczas wizyt obowiązuje ocena aktywności choroby i ocena remisji wg kryteriów ACR/EULAR 2011. Remisja lub niska aktywność choroby powinna być osiągnięta w ciągu 6 miesięcy, niekoniecznie w ciągu 3 miesięcy. Należy również zaznaczyć, że maksymalna odpowiedź na leczenie jest rzadko obserwowana wcześniej niż po 6 miesiącach, co należy uwzględnić w ostatecznym podejmowaniu decyzji o zakończeniu stosowania leku, szczególnie dotyczy to leków biologicznych.
 4. Metotreksat powinien być pierwszym lekiem w strategii leczenia RZS. W wielu badaniach wykazał wysoką skuteczność zarówno w monoterapii, jak i leczeniu skojarzonym z i bez GKS oraz z innymi ksLMPCh i bLMPCh [7]. Odpowiedź na leczenie przy stosowaniu MTX w monoterapii z lub bez GKS obserwuje się u 70% chorych. Metotreksat jako lek pierwszego rzutu jest polecany u chorych z aktywną chorobą w dawkach optymalnych 25–30 mg/tydzień. Niska aktywność choroby jest osiągnięta u 25–50% chorych w ciągu 6–12 miesięcy.
 - Chorzy z niską aktywnością choroby być może nie wymagają dużych dawek MTX lub mogą być leczeni alternatywnymi ksLMPCh. Należy pamiętać o suplementacji kwasem foliowym, odpowiedzi na leczenie w czasie 4–6 tygodni oraz szczytowej skuteczności przypadającej na ok. 6 miesięcy.
 5. W przypadku przeciwwskazań do MTX lub wczesnej nietolerancji należy zastosować leflunomid (LEF) lub sulfasalazynę (SSA) jako terapię pierwszego rzutu. Za wczesną nietolerancję MTX należy przyjąć okres 6 tygodni stosowania. Głównymi przeciwwskazaniami do stosowania MTX są: choroby wątroby, nerek i ewentualnie śródmiąższowa choroba płuc. Skuteczność LEF i SSA jest porównywalna ze skutecznością MTX, jakkolwiek brak jest nowych badań. Oba leki mogą być stosowane w skojarzeniu z lekami biologicznymi. Sulfasalazyna powinna być podawana w dawkach optymalnych 3–4 g/dobę i może być stosowana w ciąży. Leflunomid jest stosowany w dawce 20 mg/dobę. Stosowanie parenteralne soli złota zostało pominięte w aktualnych rekomendacjach ze względu na brak nowych badań, rzadkie stosowanie oraz brak rejestracji w wielu krajach. Leki antymalaryczne również zostały pominięte. Są stosowane rzadko w monoterapii, częściej w leczeniu skojarzonym, mogą być podawane w czasie ciąży. Leki antymalaryczne wykazują pozytywne działanie metaboliczne, nie mają jednak wpływu na postęp zmian strukturalnych u chorych na RZS. Azatiopryna, cyklosporyna, cyklofosfamid nie wykazują działania modyfikującego przebieg choroby i powinny być stosowane w szczególnych sytuacjach.
 6. U chorych, którzy nie otrzymywali LMPCh, niezależnie od stosowania GKS, należy zastosować ksLMPCh w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z innymi ksLMPCh. Ostatnie badania wskazują, że leczenie skojarzone jest skuteczniejsze w porównaniu z monoterapią MTX pod względem klinicznym, strukturalnym i funkcjonalnym. Są również doniesienia o porównywalnej, a nawet większej skuteczności terapii skojarzonej ksLMPCh niż terapii bLMPCh + MTX, także w odniesieniu do zahamowania zmian strukturalnych. Jakkolwiek liczne badania wskazują na większą skuteczność stosowania terapii biologicznej z MTX w porównaniu z terapią skojarzoną ksLMPCh. Leczenie skojarzone powinno uwzględniać stosowanie MTX, ponieważ inne kombinacje leczenia skojarzonego nie były dokładnie badane.
 7. Małe dawki GKS powinny być rozważone w inicjacyjnej strategii leczenia i dodane do ksLMPCh stosowanych w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym do 6 miesięcy, a następnie powinny być zmniejszone

- lub odstawić tak szybko, jak klinicznie jest to możliwe. Zmiana w porównaniu z rekomendacjami EULAR 2010 polega na zaleceniach stosowania GKS jako istotnego leku w terapii inicjującej. Ostatnie badania wskazują, że inicjacyjne zastosowanie GKS w dawce 7,5 mg/dobę wybitnie poprawia funkcję i hamuje postęp destrukcji stawowej i jest porównywalnie skuteczne do zastosowania inhibitorów TNF + MTX. Zalecane jest podawanie GKS jako terapii pomostowej nie dłużej niż 6 miesięcy. Nie ma dobrych rekomendacji stosowania GKS w zaawansowanym RZS oraz w iniekcjach dostawowych.
8. Jeśli cel leczenia nie został osiągnięty po zastosowaniu pierwszego ksLMPCh, przy nieobecnych czynnikach ryzyka złej prognozy, należy zmienić lek na inny ksLMPCh lub zastosować leczenie skojarzone ksLMPCh. Jeśli natomiast istnieją czynniki złej prognozy, należy dodać bLMPCh. Do czynników ryzyka złej prognozy należą: wysoka aktywność choroby, obecność autooprzeciwciał (RF, ACPA) w wysokim mianie, obecność wczesnych zmian destrukcyjnych w stawach. Czynniki ryzyka złej prognozy są ważnym wskaźnikiem prognostycznym i powinny być oceniane. Chorzy tacy stanowią niewielką grupę, wymagającą jednak bardziej intensywnego leczenia.
9. U chorych bez satysfakcjonującej odpowiedzi na MTX bądź inny ksLMPCh z lub bez GKS bLMPCh (inhibitor TNF, abatacept, tocilizumab lub w pewnych sytuacjach rytuksymab) powinien być zastosowany z MTX. Biologiczny LMPCh może być zastosowany wtedy, gdy pacjent leczony ksLMPCh nie osiągnął celu w ciągu 6 miesięcy lub nie ma poprawy po 3 miesiącach. Rekomendacje nie preferują inhibitorów TNF w porównaniu z innymi lekami biologicznymi. Porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo wykazują abatacept i tocilizumab, aczkolwiek inhibitory TNF mają najwięcej badań klinicznych. Leki biologiczne powinny być stosowane z MTX, chociaż inhibitory TNF, abatacept i rytuksymab stosowane w monoterapii wykazują porównywalny efekt do MTX.
- Rytuksymab został zakwalifikowany do leków pierwszej linii. Ostatnio ukazały się badania o skuteczności rytuksymabu po nieskuteczności ksLMPCh, jak również u chorych nieleczonych ksLMPCh. Rytuksymab jako lek biologiczny pierwszej linii może być stosowany szczególnie w pewnych grupach chorych, w tym: z wywiadem w kierunku *lymphoma*, utajoną gruźlicą i z przeciwwskazaniami do zastosowania chemioprophylaktyki, przebywaniem w środowisku endemicznym dla gruźlicy, chorobą demielinizacyjną, przebytymi nowotworami złośliwymi. Nie jest rekomendowane rozpoczynanie terapii od leku biologicznego w monoterapii we wczesnym RZS, jako terapii indukcyjnej, ponieważ stosowanie MTX przynosi porównywalne wyniki (25% remisji po roku leczenia).
10. Jeśli pierwszy bLMPCh był nieskuteczny, powinien być zastosowany inny lek biologiczny. Jeśli pierwszy inhibitor TNF okazał się nieskuteczny, można zastosować drugi inhibitor TNF lub lek biologiczny o innym mechanizmie działania. Nie ma danych, aby któryś z wymienionych leków biologicznych był skuteczniejszy w porównaniu z innymi.
11. Tofacitinib jest rozważany jako lek po nieskuteczności leków biologicznych. Jest syntetycznym lekiem chemicznym, inhibitorem JAK kinazy. Nie jest lekiem biologicznym. Interferuje ze specyficznym szlakiem przekazywania sygnałów. W badaniach klinicznych wykazano, że zmniejsza aktywność choroby, hamuje destrukcję stawów i poprawia wydajność funkcjonalną. Mało jest aktualnie danych dotyczących długotrwałego bezpieczeństwa jego stosowania. Wiadomo, że ciężkie infekcje, *Herpes zoster* i nowotwory są częstsze po tofacitynibie niż po inhibitorach TNF. Roczny koszt leczenia tofacitynibem jest porównywalny z lekami biologicznymi. Lek ten nie jest rekomendowany po nieskuteczności MTX, jak leki biologiczne. Obecnie nie ma wystarczających danych klinicznych, porównawczych z lekami biologicznymi. Tofacitinib jest zarejestrowany w USA, Japonii, Szwajcarii i Rosji.
12. Jeśli pacjent jest w utrwałej remisji, po zmniejszeniu dawki lub wycofaniu się ze stosowania GKS, można rozważyć zmniejszenie dawki lub wycofanie się z podawania bLMPCh, szczególnie jeśli leczenie jest skojarzone z ksLMPCh. W wielu badaniach wykazano, że zaprzestanie stosowania leku biologicznego, szczególnie inhibitorów TNF, prowadzi do wzrostu aktywności choroby średnio po 4 miesiącach od odstawienia. Mniej badań dotyczy utrzymania się remisji lub niskiej aktywności choroby po zmniejszeniu dawki lub zaprzestaniu stosowania innych leków biologicznych niż inhibitory TNF. Wykazano, że u chorych z wczesnym RZS można uzyskać długotrwałe utrzymującą się niską aktywność choroby lub remisję przez 6 miesięcy po odstawieniu leku. W innych badaniach wykazano, że to nie odstawienie leku biologicznego, lecz redukcja dawki lub częstości podawania leku może się przyczynić do utrzymania długotrwałej remisji lub niskiej aktywności choroby.
13. W przypadku utrzymującej się długotrwałej remisji można rozważyć redukcję dawki ksLMPCh, po uzgodnieniu tej decyzji przez lekarza z pacjentem. Odstawienie ksLMPCh wiąże się z nawrotem choroby, który występuje u 70% chorych. Dlatego zalecane jest zmniejszenie dawki, a nie odstawienie leku. Uzyska-

nie remisji wolnej od leków jest możliwe u chorych z wczesnym RZS, u których leczenie jest rozpoczęte bardzo wcześnie i u których czas do osiągnięcia remisji jest bardzo krótki. Badania nad całkowitym odstawieniem ksLMPCh u chorych na RZS nie były prowadzone.

14. Jeśli leczenie wymaga intensyfikacji, czynniki niezależne od aktywności choroby, takie jak: progresja zmian strukturalnych, choroby współistniejące i bezpieczeństwo leczenia, powinny być wzięte pod uwagę. Wysoka aktywność choroby zwykle jest skojarzona z chorobami współistniejącymi. Efektywne leczenie może zapobiec wystąpieniu chorób współistniejących. Trzeba jednak mieć na uwadze przeciwwskazania do stosowania pewnych leków, dotyczy to szczególnie wieloletniego RZS. Intensyfikacji leczenia mogą wymagać również niektórzy chorzy z niską aktywnością choroby, u których dochodzi do stałej progresji destrukcji stawowej.

Fazy leczenia

Rekomendacje EULAR 2013 przedstawiają schemat postępowania terapeutycznego składający się z 3 faz (ryc. 1):

- **Faza I.** Dotyczy postępowania po ustaleniu rozpoznania, podkreśla znaczenie osiągnięcia celu leczenia w czasie 6 miesięcy (remisja głównie u chorych z wczesnym RZS lub niska aktywność choroby u chorych z ustalonym RZS). Leczenie należy rozpocząć od ksLMPCh stosowanych w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, z lub bez GKS w małych dawkach. Lekiem pierwszego wyboru jest MTX w dawce 20–30 mg/tydzień. U chorych z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do MTX należy zastosować LEF lub SSA w monoterapii albo leczeniu skojarzonym, z lub bez GKS. Jeśli cel nie został osiągnięty w czasie 6 miesięcy, należy przejść do fazy II.
- **Faza II.** Wyodrębnia się chorych z czynnikami złej prognozy i bez tych czynników. Chorzy z czynnikami złej prognozy powinni mieć dodany lek biologiczny (inhibitor TNF, abatacept, tocilizumab, rytuksymab w szczególnych sytuacjach, w skojarzeniu z ksLMPCh, MTX). Wszystkie leki biologiczne są porównywalnie skuteczne, dotyczy to również biosymularów. Chorzy bez czynników złej prognozy powinni mieć zastosowany drugi ksLMPCh (LEF, MTX, SSA) lub leczenie skojarzone z lub bez GKS. Cel należy osiągnąć w czasie 6 miesięcy. W przypadku nieosiągnięcia celu trzeba przejść do fazy III.
- **Faza III.** Należy zastosować inny lek biologiczny (drugi inhibitor TNF, abatacept, tocilizumab, rytuksymab) w skojarzeniu z ksLMPCh (MTX), cel należy osiągnąć w ciągu 6 miesięcy. W przypadku nieosiągnięcia celu

należy zmienić lek biologiczny i stosować go w skojarzeniu z ksLMPCh. W przypadku nieosiągnięcia celu w czasie 6 miesięcy można zastosować tofacitynib (tsLMPCh), jeśli jest zarejestrowany i dostępny. Tofacitynib może być zastosowany po nieskuteczności co najmniej jednego leku biologicznego. Nie ma wystarczających danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tofacitynibu po abataceptie, rytuksymabie i tocilizumabie.

Postępowanie po uzyskaniu remisji

Zgodnie z rekomendacjami EULAR 2013 remisja powinna być utrwalona, tzn. powinna się utrzymywać kilka miesięcy, zanim rozważy się zmniejszenie dawki lub odstawienie LMPCh. W opinii ekspertów, remisja utrwalona powinna trwać 12 miesięcy. Przed odstawieniem LMPCh należy odstawić GKS. Jeśli nadal utrzymuje się remisja, można rozważyć wycofanie się z terapii lekiem biologicznym. Stosowanie leku biologicznego należy redukować stopniowo, zwiększając odstępy między dawkami lub zmniejszając dawki, zanim podejmie się decyzję o całkowitym odstawieniu leku. Jednocześnie należy kontynuować leczenie sLMPCh. Po uzyskaniu długotrwałej

FAZA I

Postępowanie po ustaleniu rozpoznania

- U chorych bez przeciwwskazań do stosowania (MTX) podawać lek w dawkach 20–30 mg/tydzień lub zastosować leczenie skojarzone ksLMPCh, z lub bez GKS
- U chorych z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do MTX zastosować LEF lub SSA w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, z lub bez GKS
- Osiągnąć cel w ciągu 6 miesięcy
- Kontynuowanie leczenia w przypadku jego skuteczności
- W przypadku nieosiągnięcia celu przejść do fazy II

FAZA II

Niepowodzenie leczenia fazy I

- Chorzy z czynnikami złej prognozy powinni mieć dodany lek biologiczny (inhibitor TNF, abatacept, tocilizumab, rytuksymab w szczególnych sytuacjach) w skojarzeniu z ksLMPCh (MTX)
- Chorzy bez czynników złej prognozy powinni mieć zastosowany drugi ksLMPCh (LEF, MTX, SSA) lub leczenie skojarzone z lub bez GKS
- Osiągnąć cel w ciągu 6 miesięcy
- W przypadku nieosiągnięcia celu przejść do fazy III

FAZA III

Niepowodzenie leczenia fazy II

- Zastosować inny lek biologiczny (drugi inhibitor TNF lub abatacept, tocilizumab, rytuksymab) w skojarzeniu z ksLMPCh (MTX)
- Osiągnąć cel w ciągu 6 miesięcy
- W przypadku nieosiągnięcia celu zmienić lek biologiczny i stosować w skojarzeniu z ksLMPCh (MTX)
- Jeśli cel nie został osiągnięty w czasie 6 miesięcy, można zastosować tofacitynib (tsLMPCh), jeśli jest zarejestrowany i dostępny

GKS – glikokortykosteroidy; ksLMPCh – klasyczne leki modyfikujące przebieg choroby; LEF – leflunomid; MTX – metotreksat; SSA – sulfasalazyna; TNF – czynnik martwicy nowotworów; tsLMPCh – „target” syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby

Ryc. 1. Algorytm leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów wg zaleceń EULAR 2013 (opracowanie własne autorów wg [3]).

remisji można podjąć próbę odstawienia lub zmniejszenia dawki sLMPCh. Sposób odstawienia leku pozostaje w gestii pacjenta i lekarza.

W ostatnim czasie ukazało się wiele badań dotyczących zmniejszania dawki leku biologicznego lub odstawienia, po uzyskaniu remisji lub niskiej aktywności choroby u osób z wczesnym i zaawansowanym RZS, leczonych inhibitorami TNF, jak również lekami biologicznymi o innym mechanizmie działania [8–16]. Grupy badanych chorych, u których osiągnięto remisję lub niską aktywność choroby utrzymującą się ≥ 6 miesięcy, były niewielkie i wahały się od 21 do 200 pacjentów. Odsetek chorych z utrzymującą się remisją wahał się od 13% do 50%. Wskazuje to, że mniej niż co drugi pacjent mógł utrzymać remisję przez rok po odstawieniu leku biologicznego, bez ryzyka nawrotu.

Wielu autorów proponuje zmniejszenie dawki leku biologicznego po uzyskaniu remisji lub niskiej aktywności choroby, a nie jego odstawienie. Przykładem są badania obserwacyjne, w których wykazano, że redukcja dawki infliksymabu od 25% do 100% pozwala na przerwanie leczenia w niewielkiej grupie chorych. Większość chorych wymaga kontynuacji leczenia w zmniejszonej dawce [8]. W dwóch kontrolowanych badaniach z randomizacją przeprowadzonych u chorych leczonych etanerceptem wykazano brak znamienności statystycznej w utrzymywaniu niskiej aktywności choroby u chorych leczonych pełną dawką leku (50 mg/tydzień) w porównywaniu z chorymi leczonymi połową dawki (25 mg/tydzień) [11, 12].

Wykazano ponadto, że uzyskanie remisji lub niskiej aktywności choroby było znacznie częściej obserwowane u chorych z wczesnym RZS w porównaniu z chorymi z zaawansowaną chorobą (50% vs 13%) [16]. Predyktorami uzyskania remisji wolnej od leków biologicznych utrzymującej się co najmniej 6 miesięcy były: krótki czas trwania choroby, płeć męska, negatywne wyniki na obecność ACPA. Konieczne są jednak dalsze badania, mające na celu wyselekcjonowanie grup chorych, u których możliwe będzie odstawienie, zmniejszenie dawki lub utrzymanie pełnej dawki leku biologicznego.

Monitorowanie leczenia

Ocena chorego pod kątem skuteczności leczenia i działań niepożądanych leków jest istotna na każdym etapie leczenia, a szczególnie w początkowej fazie do czasu osiągnięcia remisji lub niskiej aktywności choroby. Wizyty kontrolne powinny odbywać się co 1–3 miesiące do czasu uzyskania remisji, następnie co 3–4 miesiące, jeśli jest ona stabilna.

Monitorowanie choroby obejmuje:

- ocenę działań niepożądanych stosowanych leków (wskazane wykonanie niezbędnych badań laborato-

ryjnych: OB, CRP, morfologicznych, oznaczenie stężenia aminotransferaz – alaninowej (AlAT) i asparaginanowej (AspAT) oraz stężenia kreatyniny, badanie ogólne moczu),

- ocenę aktywności choroby za pomocą dostępnych skal (DAS, DAS28, SDAI, CDAI),
- ocenę natężenia bólu za pomocą wizualnej skali analogowej (*visual analogue scale* – VAS),
- zbiorną ocenę stanu zdrowia przez pacjenta i lekarza (VAS),
- przydatna jest ocena niepełnosprawności wg kwestionariusza HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) oraz ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza SF-36 (*Short Form Health Survey*),
- w przypadku wystąpienia zmian narządowych i/lub powikłań układowych (skóra, płuca, nerki, zapalenie naczyń, amyloidoza) należy postępować zgodnie z ogólnymi zaleceniami dotyczącymi diagnostyki i leczenia tych zmian.

W najbliższym czasie planowana jest modyfikacja rekomendacji postępowania w RZS, opracowanych przez ekspertów EULAR.

Piśmiennictwo

- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2569-2581.
- Machado P, Castrejon I, Katchamart W, et al. Multinational evidence-based recommendations on how to investigate and follow-up undifferentiated peripheral inflammatory arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 15-24.
- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease – modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 492-509.
- Smolen J S, Aletaha D, Bijlsma JWJ, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 631-637.
- Felson D, Smolen J, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Provisional Definition of Remission in Rheumatoid Arthritis for Clinical Trial. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 404-413.
- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease – modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 964-975.
- Visser K, Katchamart W, Losa E, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion in the broad international panel of the rheumatologists in the 3D initiative. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1086-1093.

8. Van der Maas A, Kievit W, van der Bernt BJ, et al. Down titration and discontinuation of infliximab in rheumatoid arthritis patients with stable low disease activity and stable treatment: an observational cohort study. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1849-1845.
9. Klarenbeek NB, van der Kooij SM, Guler-Yuksel M, et al. Discontinuing treatment in patients with rheumatoid arthritis in sustained clinical remission: exploratory analyses from the Best-study. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 315-319.
10. Kavanaugh A, Fleischmann RM, Emery P, et al. Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26 week results from the randomised, controlled OPTIMA study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 64-71.
11. Smolen JS, Nash P, Durez P, et al. Maintenance, reduction or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 918-929.
12. Van Vollenhoven RF, Ostergaard M, Leirisalo-Repo M, et al. Full dose, reduced dose or discontinuation of etanercept in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 52-58.
13. Tanaka Y, Hirata S, Kubo S, et al. Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with established rheumatoid arthritis: 1 year outcome of the HONOR study. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 380-395.
14. Aquilar-Lozano L, Castillo-Ortiz JD, Vargas-Serafin C, et al. Sustained clinical remission and rate of relapse after tocilizumab withdrawal in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2013; 40: 1069-1073.
15. Takeuchi T, Matsubara T, Ohta S, et al. Abatacept biologic free remission study in established rheumatoid arthritis patients. ORION study. *Arthritis Rheum* 2012; 64: S552.
16. Nagy G, van Vollenhoven RF. Sustained biologic-free and drug-free remission in rheumatoid arthritis, where are we now. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 181-185.