

Problemy w leczeniu wczesnego zapalenia stawów.

Brygida Kwiatkowska

**Klinika Wczesnego Zapalenia Stawów
Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji
im. prof. dr hab. Eleronory Reicher**

2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis

Bernard Combe, Robert Landewe, Claire I Daien, Charlotte Hua, Daniel Aletaha, Jose María Álvaro-Gracia, Margôt Bakkers, Nina Brodin, Gerd R Burmester, Catalin Codreanu, Richard Conway, Maxime Dougados, Paul Emery, Gianfranco Ferraccioli, Joao Fonseca, Karim Raza, Lucía Silva-Fernández, Josef S Smolen, Diana Skingle, Zoltan Szekanecz, Tore K Kvien, Annette van der Helm-van Mil and Ronald van Vollenhoven

Ann Rheum Dis 2017 76: 948-959 originally published online December 15, 2016

doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210602

Cele nadrzędne:

- A. Leczenie wczesnego zapalenia stawów powinno być częścią dobrej praktyki lekarskiej i musi być oparte na wspólnej decyzji lekarza i pacjenta.**
- B. Reumatolog jest specjalistą, który głównie powinien leczyć wczesne zapalenia stawów.**
- C. Rozpoznanie wczesnego zapalenia stawów powinno być oparte na dobrze zebranym wywiadzie, badaniu klinicznym, badaniach laboratoryjnych i innych niezbędnych procedurach.**

Rekomendacje:

- 1. Pacjent z zapaleniem stawów (wystarczy 1 staw obrzęknięty z towarzyszącą bolesnością lub sztywnością) powinien być kierowany do reumatologa w ciągu 6 tygodni od pierwszych objawów choroby.**
- 2. Badanie kliniczne jest metodą wykrywającą zapalenie stawów, które może być potwierdzone badaniem USG.**
- 3. Jeżeli rozpoznanie konkretnej choroby reumatycznej nie może być ustalone i pacjent ma stwierdzone wczesne niezróżnicowane zapalenie stawów należy ocenić występowanie czynników ryzyka choroby przetrwałej i/lub nadżerkowej takie jak : liczba stawów obrzękniętych, wartość CRP, obecność RF, ACPA, zmiany w badaniach obrazowych.**

- 4. Pacjent z ryzykiem przetrwałego zapalenia stawów powinien mieć włączone LMPCh tak wcześnie jak to jest możliwe (najlepiej w ciągu 3 miesięcy) nawet jeżeli nie spełnia kryteriów dla żadnej zapalnej choroby reumatycznej.**

- 5. Wśród LMPCh, Metotreksat (MTX) jest lekiem kluczowym i jeżeli nie ma przeciwwskazań do jego stosowania powinien być lekiem I-rzutu u pacjentów mających ryzyko przetrwałej choroby.
MTX w dawce 20-30mg tygodniowo powinien być stosowany bez lub z krótkotrwałym zastosowaniem GKS jako terapii pomostowej. Pozajelitowe podanie MTX powinno być zalecane u chorych z nietolerancją lub nieadekwatną odpowiedzią na doustny MTX.**

- 6. NLPZ są skuteczną terapią objawową, ale powinny być stosowane w minimalnej skutecznej dawce po dokonaniu oceny ryzyka powikłań ze strony przewodu pokarmowego, nerek i serca.**

- 7. Ogólne stosowanie glikokortykosteroidów (GKS) redukuje ból, obrzęk i postęp zmian strukturalnych, ale ze względu na objawy niepożądane zależne od dawki i czasu przyjmowania powinny być one stosowane w dawce minimalnej (< 6 miesięcy) jako terapia wspomagająca. GKS podawane dostawowo powinny być stosowane w celu redukcji lokalnych objawów zapalenia.**

- 8. Stosowanie LMPCh powinno doprowadzić do remisji. Należy regularnie monitorować aktywność choroby, objawy niepożądane, choroby współistniejące, a zmiana leczenia powinna być oparta na strategii T2T.**

- 9. Monitorowanie aktywności choroby powinno zawierać ocenę liczby stawów, bolesnych i obrzękniętych, aktywność choroby w ocenie lekarza i pacjenta, OB. i CRP. Aktywne zapalenie stawów powinno być oceniane w odstępach 1,3 miesięcznych tak aby można było zastosować strategię T2T. Badania radiograficzne i ocena stanu funkcjonalnego pacjenta powinno być stosowane jako metody uzupełniające ocenę aktywności choroby.**

10. Leczenie niefarmakologiczne takie jak: ćwiczenia dynamiczne i terapia zajęciowa powinny być uzupełnieniem leczenia farmakologicznego chorych z wczesnym zapaleniem stawów.

11. Częścią terapii chorego we wczesnym zapaleniu stawów powinna być ocena pacjenta pod kątem:

- palenia papierosów,**
- stanu uzębienia,**
- kontroli wagi ciała,**
- stosowanych szczepień**
- leczenia chorób współistniejących**



3. Jeżeli rozpoznanie konkretnej choroby reumatycznej nie może być ustalone i pacjent ma stwierdzone wczesne niezróżnicowane zapalenie stawów należy ocenić występowanie czynników ryzyka choroby przetrwałej i/lub nadżerkowej takie jak : liczba stawów obrzękniętych, wartość CRP, obecność RF, ACPA, zmiany w badaniach obrazowych.

Oceniane parametry		Wartość
Wiek (lata)		x 0,02
Kobieta		1,0
Lokalizacja zajętych stawów	Małe stawy (ręce/stopy)	0,5
	Symetrycznie	0,5
	Kończyny górne	1,0
	Kończyny górne/dolne	1,5
Szttywność poranna (skala VAS 0-100mm)	26-90 mm	1,0
	> 90 mm	2,0
Stawy bolesne (liczba)	4 - 10	0,5
	> 10	1,0
Stawy obrzęknięte (liczba)	4 – 10	0,5
	> 10	1,0
CRP (mg/L)	5 – 50	1,5
	> 50	1,0
RF dodatni		1,0
Anty CCP dodatnie		2,0

Interpretacja wyników

Wartość < 6

91% nie rozwinię RZS

Wartość 6 – 8

Możliwość rozwinięcia RZS nieznana

Wartość > 8

84% progresji w RZS

Kryteria ACR/EULAR dla RZS

ZAJĘCIE STAWÓW

1 duży staw	0
2-10 dużych stawów	1
1-3 małych stawów z zajęciem dużych stawów lub bez	2
4 - 10 małych stawów z zajęciem dużych stawów lub bez	3
> 10 małych stawów z zajęciem dużych stawów lub bez	5

SEROLOGIA

RF i anty CCP ujemne	0
RF lub anty CCP obecne w niskim mianie	2
RF lub anty CCP obecne w wysokim mianie	3

WSKAŹNIKI OSTREJ FAZY

CRP norma i OB Norma	0
CRP zwiększone lub OB. przyspieszone	1

CZAS TRWANIA OBJAWÓW

< 6 tygodni	0
≥ 6 tygodni	1



Kryteria ACR/EULAR dla RZS

ZAJĘCIE STAWÓW

1 duży staw	0
2-10 dużych stawów	1
1-3 małych stawów z zajęciem dużych stawów lub bez	2
4 - 10 małych stawów z zajęciem dużych stawów lub bez	3
> 10 małych stawów z zajęciem dużych stawów lub bez	5

SEROLOGIA

RF i anty CCP ujemne	0
RF lub anty CCP obecne w niskim mianie	2
RF lub anty CCP obecne w wysokim mianie	3

WSKAŹNIKI OSTREJ FAZY

CRP norma i OB Norma	0
CRP zwiększone lub OB. przyspieszone	1

CZAS TRWANIA OBJAWÓW

< 6 tygodni	0
≥ 6 tygodni	1



Nowe możliwości diagnostyczne RZS - oznaczenie obecności przeciwciał anty-CarP (anti-carbamylated protein)

- występują u 39% chorych**
- Są silnym predyktorem rozwoju RZS u zdrowych osób z bólem stawów i nieobecnych przeciwciałami anty-CCP i RF**
- Wyprzedzają pojawienie się przeciwciał anty-CCP i RF**
- Nie wykazują powiązania z genetycznymi i środowiskowymi czynnikami ryzyka rozwoju RZS**

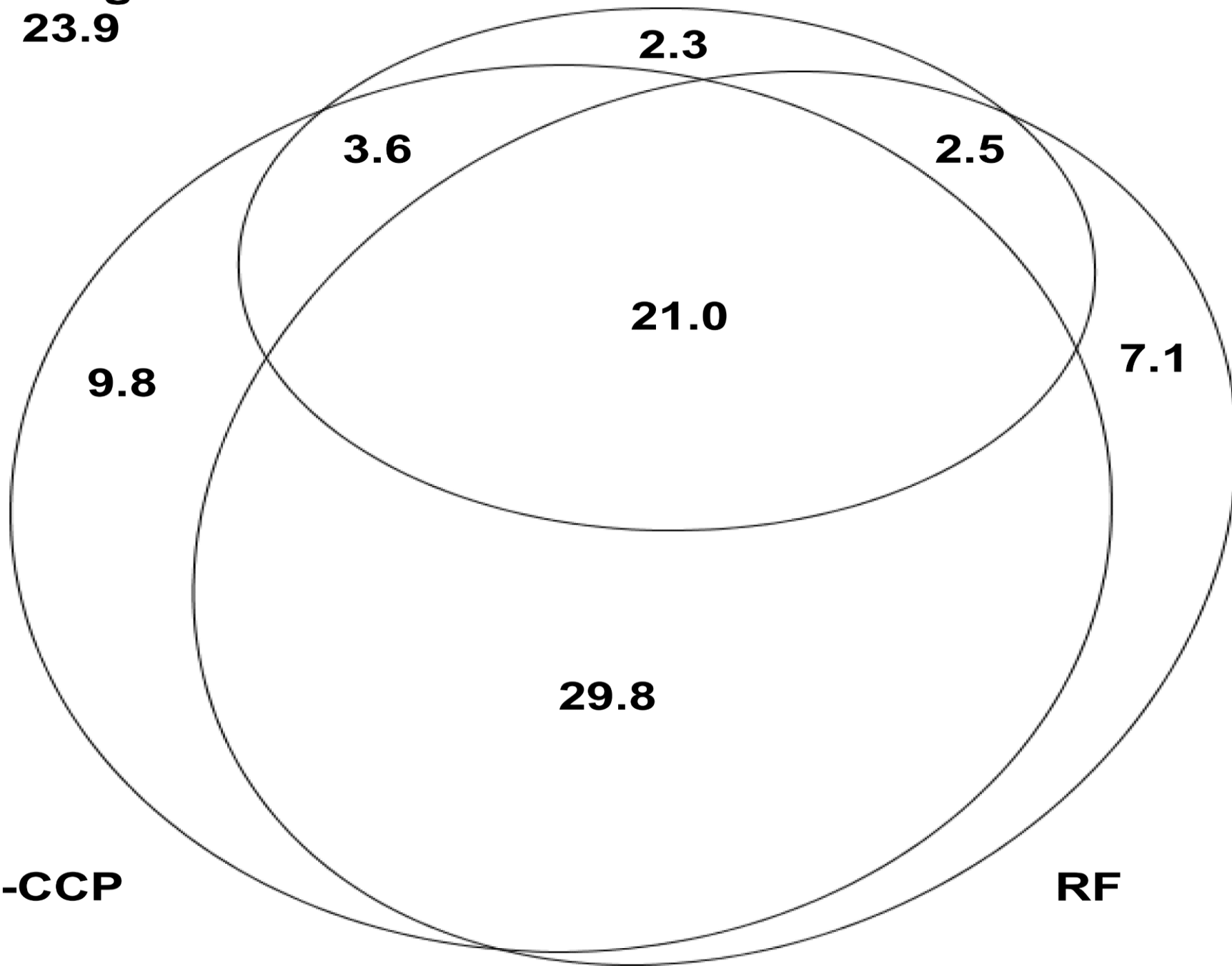
Związane są niezależnie od anty-CCP z progresją zmian radiologicznych w RZS

Montes a i wsp. POLSE ONE. 2016 <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0161141>

Shi J, van de Stadt LA i wsp. Anti-carbamylated protein (anti-CarP) antibodies precede the onset of arthritis. Ann Rheum. Dis. 2014; Apr; 73: 780-783.

Triple negative
23.9

anti-CarP



anti-CCP

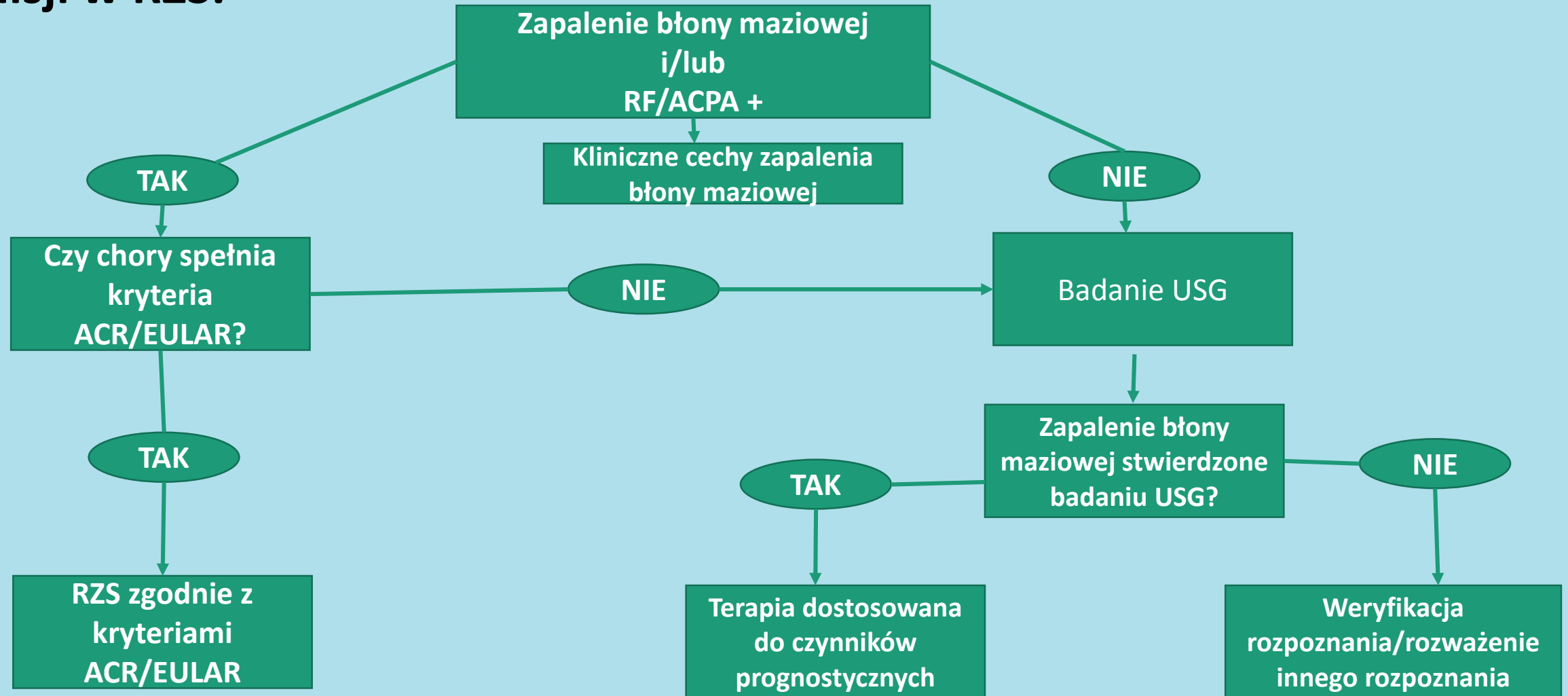
RF

Montes a i wsp. POLSE ONE. 2016
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0161141>

Wiek w momencie zachorowania a możliwości wczesnego rozpoznania RZS u chorych na wczesne zapalenie stawów.

- LORA - late-onset RA (wiek > 58 r. życia)
- YORA - young-onset RA
- LORA (początek choroby > 58 r. życia) vs YORA
 - rzadziej występują przeciwciała ACPA ,
 - wyższe wartości OB. i CRP
 - wyższa aktywność choroby w ocenie DAS28
 - wyższa aktywność choroby utrzymująca się po 6,12 i 24 miesiącach
 - wyższe wartości HAQ
 - szybciej postępujące zmiany nadżerkowe w ciągu 24 miesięcy (wg skali Larsena)
 - częstsze leczenie glikokortykosteroidami
 - rzadsze leczenie MTX
 - rzadsze leczenie lekami biologicznymi

Nowe rekomendacje zastosowania badania USG w celu rozpoznania i oceny remisji w RZS.



Znaczenie MRI i USG w różnicowaniu wczesnego zapalenia stawów.

- u chorych z wczesnym zapaleniem stawów i podejrzeniem RZS (niespełnione kryteria ACR/EULAR) rozpoznanego tylko w oparciu o wynik MRI (synovitis stawów nadgarstkowych, tenosynovitis zginaczy palców) potwierdzono RZS u 86,7% po 12 miesiącach trwania choroby
- u chorych z wczesnym zapaleniem stawów i podejrzeniem RZS w oparciu o wynik USG potwierdzono RZS u 63,3 % pacjentów po 12 miesiącach trwania choroby

• *Navalho M, Resende C.Rodrigues AM i wsp. Bilateral Evaluation of the Hand and Wrist in Untreated Early Inflammatory Arthritis: A Comparative Study of Ultrasonography and Magnetic Resonance Imaging. J Rheumatol. 2013 June 1.*

- Zapalenie pochewek ścięgien zginaczy jest silnym predyktorem rozwoju RZS (czułość 60%, swoistość 73%).
- Badanie USG i MRI ponad 2-krotnie częściej rozpoznaje zapalenie błony maziowej w stosunku do badania fizykalnego.

Celebach AN, Edwards CJ, Østergaard M i wsp. EULAR Recommendations for the Use of Imaging of the Joints in the Clinical Management of Rheumatoid Arthritis. Ann Rheum Dis.2013;72:804-814.

Wczesne zapalenie stawów.

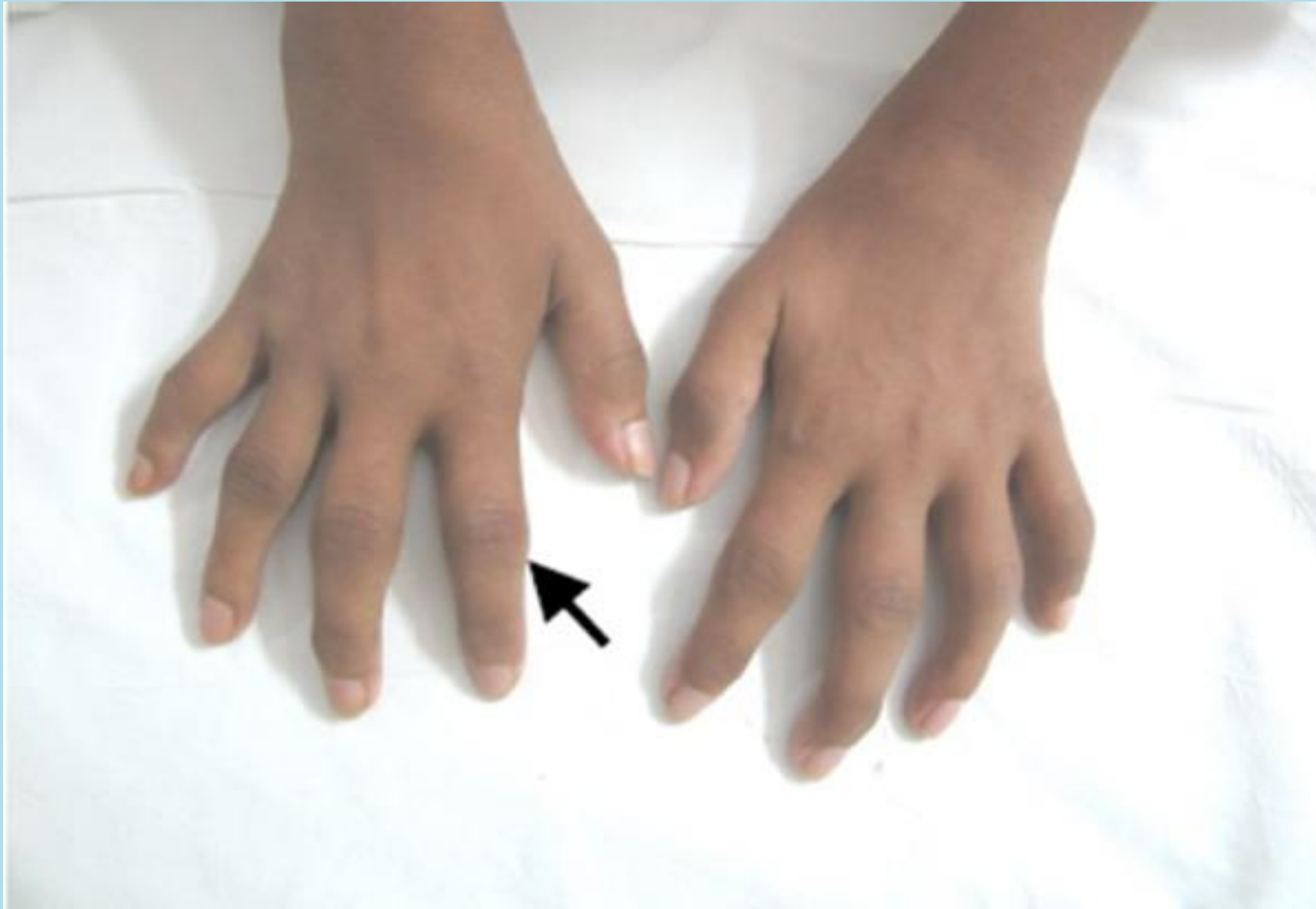
- Zapalenie stawów może być pierwszym objawem wielu chorób reumatycznych.
- W toczniu rumieniowatym układowym
 - przerost błony maziowej stwierdzany jest w badaniu USG u 77% chorych
 - u 23% stwierdza się zmiany w USG PD (zwiększone unaczynienie)
 - brak jest zależności między aktywnością choroby a zmianami w USG.
- Zapalenie stawów może towarzyszyć chorobie nowotworowej przed jej rozpoznaniem
 - najczęściej powiązane jest z guzami litymi
 - mogą występować przeciwciała anty-CCP i RF
 - objawy nowotworu obserwowane są w ciągu 1 – 20 miesięcy od zapalenia stawów, najczęściej w ciągu 3 miesięcy

*Ruano CA i wsp. Lupus SCI Med. 2017; 19(4): 1
Zayat AS i wsp. Rheumatology. 2016; 55(3): 485-494*

Watson GA i wsp. Case Rep Oncol Med. 2015; 2015:934039

Zupancic m i wsp. J Gen Intern Med. 2008; 23: 2136-2139

Zapalenie stawów w przebiegu nowotworu piersi.



Czy należy stosować agresywne leczenie we wczesnym zapaleniu stawów?

- **Brak różnic istotnych statystycznie w przebiegu choroby u chorych po zastosowaniu MTX, leków biologicznych i leczenia skojarzonego powyżej 3 miesięcy od pierwszych objawów wczesnego zapalenia stawów .**

Wevers KVC i wsp. Ann Rheum Dis. 2013; 72: 1436 - 1444

- **Zastosowanie MTX (< 3 miesięcy od pierwszych objawów) przez 1 rok u chorych na wczesne zapalenie stawów z wysokimi czynnikami ryzyka rozwoju RZS jest bardzo skuteczną metodą terapeutyczną.**
- **Obserwacja 5 lat:**
 - **55% chorych rozwinęło RZS w grupie leczonej MTX średnio po 22,5 miesiącach vs 100% w grupie placebo po 3 miesiącach**
 - **u 36% chorych leczonych MTX uzyskano remisję wolną od leków vs. 0% w grupie placebo**

Burgers L i wsp. Arthritis & Rheumatology. May 2017. 69(5): 926-931.

Inne czynniki mogące wpływać na skuteczność leczenia wczesnego zapalenia stawów.

- Ujemna korelacja między wartością BMI a skutecznością leczenia
- Palenie papierosów zmniejsza skuteczność pierwszej linii leczenia LMPCh w tym MTX (38% poprawy u palaczy vs 71% poprawy osoby nie palące)
- Strategia T2T prawie 2–krotnie zwiększa skuteczność leczenia.
- Wprowadzenie biomarkerów dobrej odpowiedzi na MTX do codziennej praktyki lekarskiej poprawiłoby skuteczność leczenia wczesnych zapaleń stawów.

Dziękuję

