

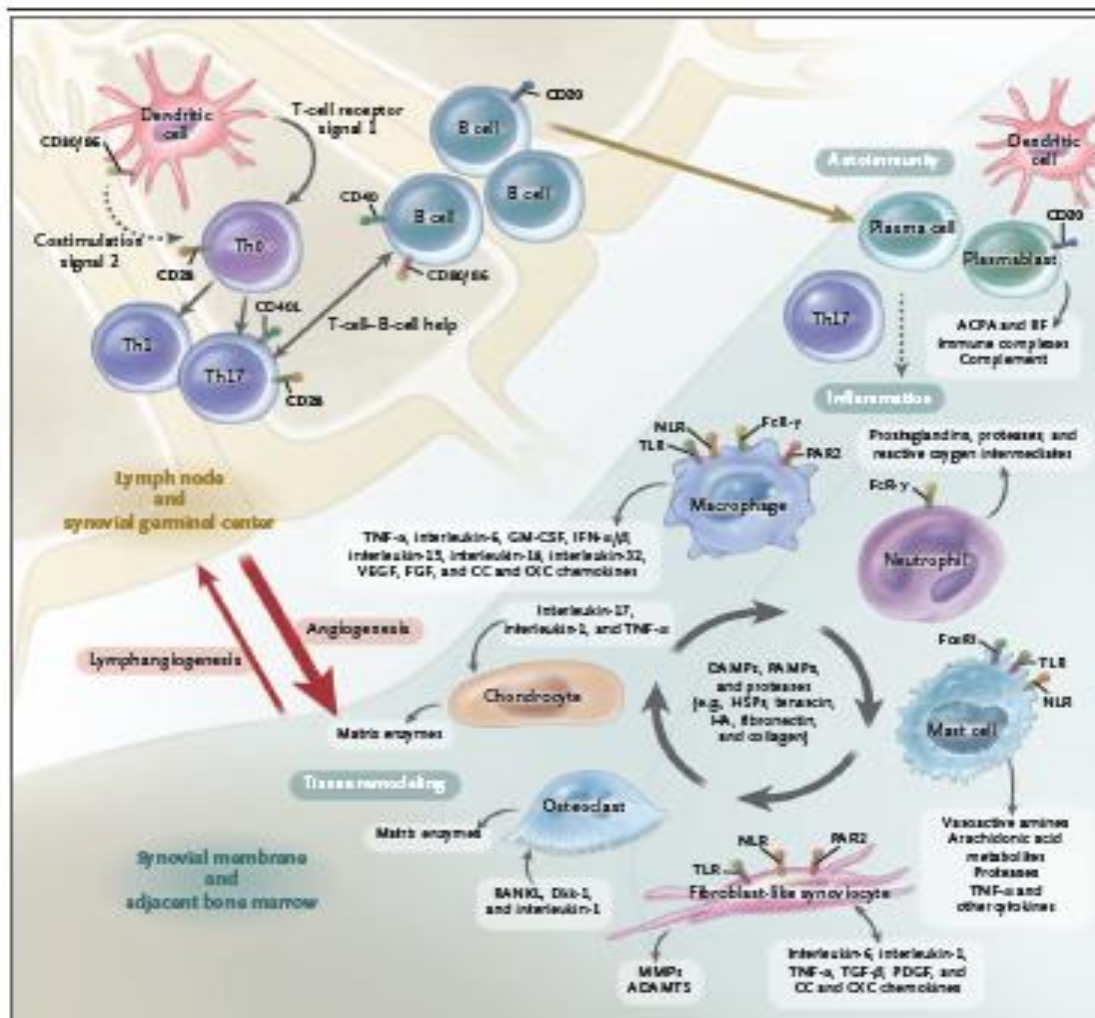
Artralgia i wczesne zapalenie stawów. Czy możemy zapobiec ich przejściu w zapalenie przewlekłe?

Prof. dr hab. med. Witold Tłustochowicz, dr med. Małgorzata Tłustochowicz

Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii CSK MON WIM Warszawa



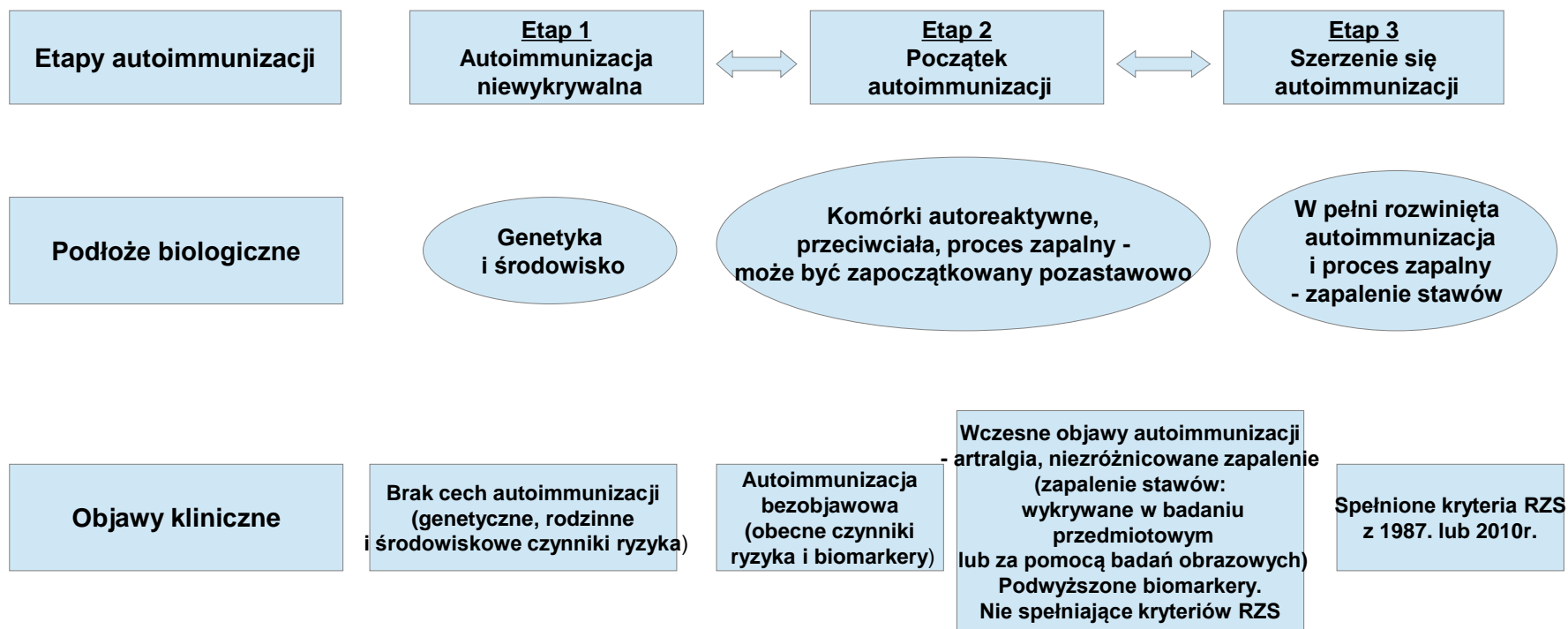
Patogeneza reumatoidalnego zapalenia stawów



Iain B. McInnes, F.R.C.P., Ph.D., and Georg Schett, M.D.N Engl J Med 2011;365:2205-19.



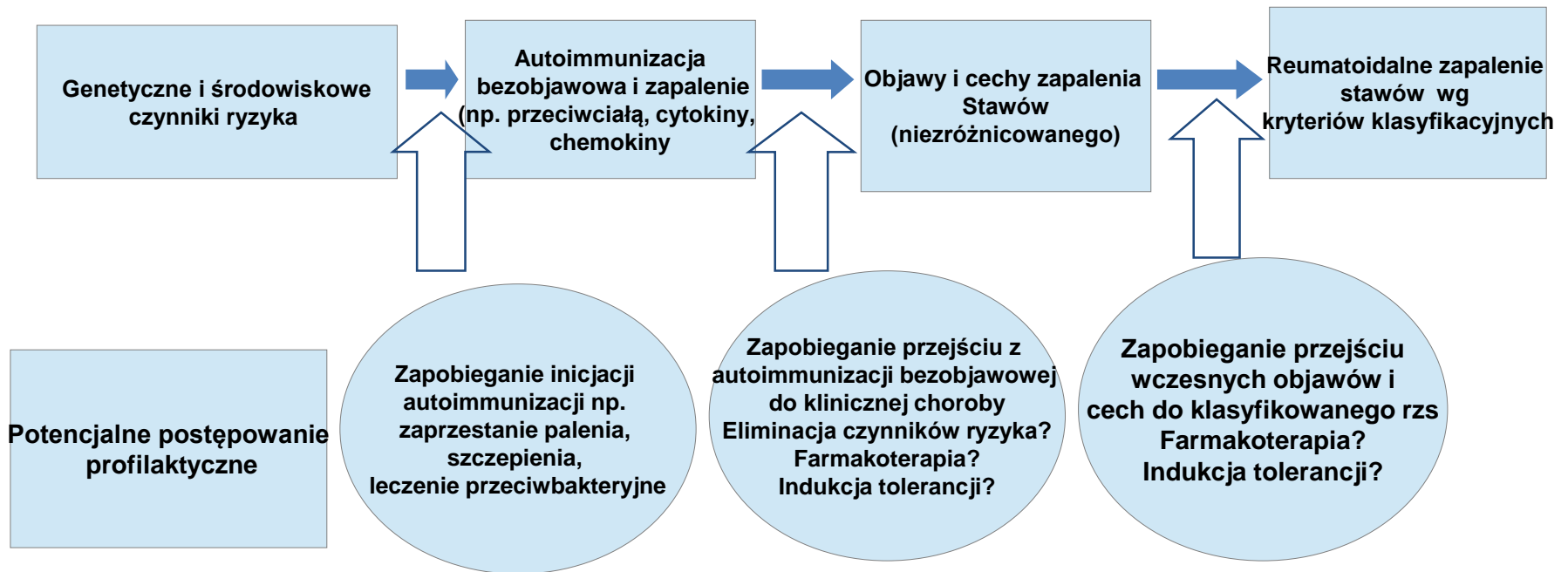
Etapy rozwoju reumatoidalnego zapalenia stawów



Wg. Deane K. et.al.: ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY Vol. 69, No. 5, May 2017, pp 873–877. DOI 10.1002/art.40061



Koncepcje postępowania profilaktycznego przy predyspozycji do rozwoju rzs



Wg. Demoruelle K. et al.: Curr Rheumatol Rep. 2012 October ; 14(5): 472–480. doi:10.1007/s11926-012-0275-



Predyspozycja genetyczna do rzs

- Czynniki genetyczne - 60 - 70% ryzyka (zarówno w postaci anty-CCP + jak i anty-CCP -)
- U chorych anty-CCP+
 - ✓ głównie zależne od antygenów HLA klasy II – HLA-DRB1 (wspólny epitop) – 11- 37% predyspozycji
 - ✓ Geny poza regionem HLA – gen PTPN22 (ponad 100 modyfikacji) – >15% predyspozycji
 - ✓ Brakująca genetyczność może leżeć w zmianach epigenetycznych (wrodzone zmiany aktywności genów), interakcjach gen-gen lub gen-środowisko
- Prawdopodobnie nie predysponują one do rozwoju przeciwciał ale stanowią ryzyko przejścia w rzs („dojrzewanie choroby”) poprzez wpływ na limfocyty T które wspomagają limfocyty B

Yarwood . Et. al.: Rheumatology 2016;55:199-209 doi:10.1093/rheumatology/keu323, Ian C. Scott et.al. PLOS Genetics | www.plosgenetics.org September 2013 | Volume 9 | Issue 9 | e1003808



Predyspozycja genetyczna rzs

- U chorych anty-CCP-
 - ✓ Udział SE wynosi tylko 2,4% (18% dla anty-CCP +)
 - ✓ Warunkowana prawdopodobnie też przez HLA-DRB1 (ale zmodyfikowane w pozycji 11) oraz HLA-B (zmodyfikowany w pozycji 9)
 - ✓ Genetycznie inna choroba?
- 36-45% chorych na rzs ma przeciwciała anty CarP – u 3 -16% surowiczoujemnych
- Nie ma seronegatywnego rzs tylko nie znamy wszystkich przeciwciał ?

Yarwood A. et al.: Rheumatology 2016;55:199_209, doi:10.1093/rheumatology/keu323,
Ajeganova S, et al. Ann Rheum Dis 2017;76:112–118. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208870



Poszukiwanie genetyczne tych którzy zachorują na rZS

- Stworzono model w którym uwzględniono ryzyko:
 - ✓ dla 15 cztero-znakowych i 10 dwu-znakowych alleli HLA-DRB1,
 - ✓ 31 polimorfizmów pojedynczych nukleotydów
 - ✓ palenia kiedykolwiek papierosów kiedykolwiek
 - ✓ u mężczyzn

Ian C. Scott et.al. PLOS Genetics | www.plosgenetics.org September 2013 | Volume 9 | Issue 9 | e1003808

- Ze względu na rzadkie występowanie choroby skrining genetyczny całej populacji nie jest uzasadniony ekonomicznie

Yarwood A. et al.: Rheumatology 2016;55:199_209, doi:10.1093/rheumatology/keu323



Najprostsze poszukiwanie genetyczne

- ✓ Wywiad zapalenia stawów w rodzinie – RR 2,6-2,9
- ✓ Płeć żeńska – 3-4 x częściej jak u M



Czynniki środowiskowe predysponujące do rozwoju rzs

- Uznane:

- 1/. Palenie papierosów (tylko anty-CCP+) – 30% predyspozycji

- cytrulinizacja białek w płucach

- 2/. Nieznany czynnik zakaźny – wirusy (EBV, PB19, CMV), bakterie (proteus), mykoplazmy, mykobakterie, paradontoza, dysbakterioza jelitowa ?

- Możliwe

- 1/. Cukrzyca

- 2/. Otyłość u osób ≤ 55 lat

- 3/. Niski stan socjoekonomiczny



Wystąpienie rzs a peridontitis

- Badanie w Finlandii
- Umiarkowane peridontitis u 67,3% z wczesnym zapaleniem, u 64,3% z przewlekłym i u 39,5% zdrowych
- Większe nasilenie w zapaleniu, brak wpływu LMPCh
- Częściej *Porphyromonas gingivalis* (w innych pracach także *Bacteroides forsythus*, *Campylobacter rectus*, *Selenomonas noxia*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum* i *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*)
- Poprzez cytrunilizację białek mogą mieć wpływ na rzs
- Wskazane okresowe leczenie mechaniczne

Äyräväinen L, et al. BMJ Open 2017;7:e011916. doi:10.1136/bmjopen-2016-011916



Wystąpienie rzs a migdałki

- Wykazano znaczne zmiany w 26 klonach bakteryjnych (w 7 wzrost, w 19 zmniejszenie, pojawienie się rzadkich klonów)
- Klony w rzs były skojarzone z paleniem papierosów, RF, czasem trwania choroby i jej aktywnością.
- Migdałki mogą być miejscem cytrulinizacji białek
- Tonsilektomia może być sposobem leczenia rzs

Li J. et al.: FRI0084 THE TONSIL MICROBIOME IS INVOLVED IN RHEUMATOID
• ARTHRITIS.



Rzs a flora jelitowa

- U chorych ze świeżym rzs w próbkach stolca ekspansja *Prevotella copri* w porównaniu z przewlekłym rzs i łzs lub grupą kontrolną
- Niedobór *Bacteroides fragilis* istotnych dla funkcji limfocytów T reg.
- Podobne zmiany w jamie ustnej i gruczołach ślinowych

Pianta A. et. al.: ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY, Vol. 69, No. 5, May 2017, pp 964–975, DOI 10.1002/art.40003



Dieta a rzs

- Obserwacja 170 tys osób
- ✓ U kobiet ≤ 55 wpływ istotny (HR 0,67), większy w seropozytywnym (HR 0,6).
- ✓ U kobiet > 55 lat bez wpływu
- ✓ Wniosek: „zdrowe” jedzenie ma marginalny wpływ na redukcję wystąpienia rzs

- „Zdrowe” jedzenie to:
 - ✓ wysokie spożycie alkoholu (zależność w kształcie U)
 - ✓ ryby, olej z oliwek, owoce i gotowane warzywa

- Niekorzystne jedzenie to:
 - ✓ czerwone mięso
 - ✓ słodzone napoje gazowane

Hu Y, et al. Ann Rheum Dis 2017;**76**:1357–1364. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210431



Czynniki środowiskowe zmniejszające ryzyko rozwoju rzs

- Uznane:
 - 1/. Antykoncepcja doustna

- Możliwe
 - 1/. Karmienie piersią
 - 2/. Dieta



Wystąpienie rzs a doustna antykoncepcja i karmienie piersią

- Badanie populacyjne w Szwecji (2 461 osób)
- Kiedykolwiek i w przeszłości używanie antykoncepcji – RR 0,84 u chorych antyCCP+, bez znaczenia u antyCCP-
- Długotrwałe używanie > 7 lat zmniejsza ryzyko w obu grupach
- Wzmacnianie efektu palenia papierosów przez brak używania antykoncepcji
- Karmienie piersią nieistotnie zmniejsza ryzyko tylko w antyCCP+, zależnie od długości trwania (wg. Karlsona tak jeśli dłuższe jak 12, zwłaszcza 24 mies., niezależnie od RF)
- Zwiększenie częstości zachorowań tuż po porodzie (rola prolaktyny)

Orellana C, et al. Ann Rheum Dis 2017;0:1. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211620



Profilaktyka u chorych predysponowanych genetycznie

- Uzasadnione:
 - ✓ Zakaz palenia papierosów
 - ✓ Dieta normalizująca wagę
 - ✓ Higiena jamy ustnej

- Do rozważenia
 - ✓ Antykoncepcja
 - ✓ Leczenie migdałków



Profilaktyka farmakologiczna - wpływ na progresję zapalenia stawów

- Badanie SAVE

- ✓ 120 mg metylprednizolonu domięśniowo
- ✓ Po 12 miesiącach bez wpływu

- Badanie STIVEA

3 x 80 mg. metylprednizolonu i.m. w odstępach tygodniowych

Po 12 mies. zapobieżenie wystąpieniu u 10%, opóźnienie leczenia LMPCh

- Badanie ADJUST

Abatacept przez 6 mies.

Po roku rzs u 46% na abataceptcie i u 67% po placebo

M. Kristen Demoruelle and Kevin D. Deane Curr Rheumatol Rep. 2012 October ; 14(5): 472–480.

doi:10.1007/s11926-012-0275-1.



Wpływ MTX na progresję zapalenia stawów- badanie PROMPT

- leczenie MTX 15-20 mg/tydz przez rok (n=110)
- ✓ Po 30 miesiącach (40% vs 53%) i 5 latach bez wpływu na przejście w rzs (różnica w grupie anty-CCP+ po 30 mies.),
- ✓ opóźnienie wystąpienia choroby

Ale: Tylko 30% chorych na zapalenie niezróżnicowane przechodzi w rzs

Deane K. et al.: ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY, Vol. 69, No. 5, May 2017, pp 873–877, DOI 10.1002/art.4006,
Burgers L. et al.: ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY Vol. 69, No. 5, May 2017, pp 926–931, DOI 10.1002/art.40062



Wpływ MTX na progresję zapalenia stawów- badanie PROMPT

- U chorych z dużym ryzykiem przejścia w rzs (n=22)
 - ✓ Rzs wystąpił u 55%, dalej trwała remisja bez leków u 36% vs grupa placebo 100% i 0%
 - ✓ Czas wystąpienia rzs 22,5 vs 3,0 mies.
 - ✓ Efekt niezależny od antyCCP+ lub antyCCP –

Wniosek: roczne leczenie MTX opóźnia i zapobiega wystąpieniu rzs

Deane K. et al.: ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY, Vol. 69, No. 5, May 2017, pp 873–877, DOI 10.1002/art.4006,
Burgers L. et al.: ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY Vol. 69, No. 5, May 2017, pp 926–931, DOI 10.1002/art.40062



Pośredni wniosek z badania PROMPT – nie każdy chory powinien być leczony

- Przeciwciała anty-CCP występują u 50 % chorych na wczesne zapalenie stawów i są ważnym markerem rozwoju i ciężkości przebiegu rzs.
- Nie wszyscy chorzy mają przeciwciała anty-CCP
- Zwiększenie ich miana (zwłaszcza anty-CCP2) i liczby prognozuje bliskie ujawnienie się rzs.

Yarwood A. et. al.: Rheumatology 2016;55:199_209 doi:10.1093/rheumatology/keu323, Hensvold AH, et al. Ann Rheum Dis 2017;76:119–125. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208980

ale



Przeciwciała anty-CCP - realia

- Badanie populacyjne w Holandii (40 136 badanych)
 - ✓ U 1% populacji ogólnie, u 0,8% bez rzs
 - ✓ Wpływ mają: starszy wiek, płeć żeńska, palenie papierosów, dolegliwości stawowe, rzs, reumatyzm u krewnych I-go stopnia
 - ✓ Mogą wyprzedzać rzs na wiele lat,
- Samo występowanie przeciwciał nie może przewidywać wystąpienia rzs i muszą być łączone z objawami klinicznymi

van Zanten A, et al. Ann Rheum Dis 2017;**76**:1184–1190. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209991,
Mahler M. et al.: Ann Rheum Dis Month 2017 Vol 0 No 0, 10.1136/annrheumdis-2017-211249



Kiedy artralgia może przejść w zapalenie stawów – czynniki prognozujące

1. objawy stawowe które pojawiły się ostatnio (czas trwania < 1 rok),
2. objawy zlokalizowane w stawach śródręczno-paliczkowych,
3. czas trwania sztywności porannej ≥ 60 min.,
4. nasilenie objawów nad ranem,
5. wywiad rodzinny rzs u krewnych 1-go stopnia,
6. trudności w zaciśnięciu ręki w pięść,
7. pozytywny test ściśnięcia stawów śródręczno-paliczkowych (squeeze test).

≥ 3 objawy czułość > 90%, ≥ 4 objawy swoistość > 90%

7% chorych z artralgią spełnia powyższe kryteria, rzs wystąpi u 20% z nich



Wpływ rytuksymabu na wystąpienie zapalenia stawów- badanie PRAIRI

- 1000 mg rytuksymabu podano u 81 chorych z wysokim ryzykiem przejścia w rzs
- ✓ Kryteria włączenia:
 - artralgia + przyspieszone OB./wysokie stężenie CRP i subkliniczne synovitis w usg lub MRI
 - wysokie miano RF lub antyCCP albo OB./CRP

Gerlag D.. Kongres EULAR 2016



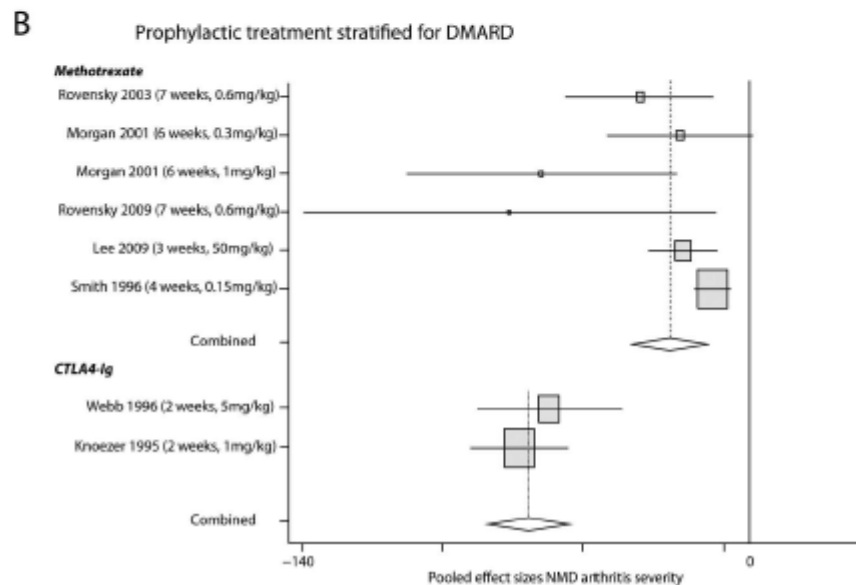
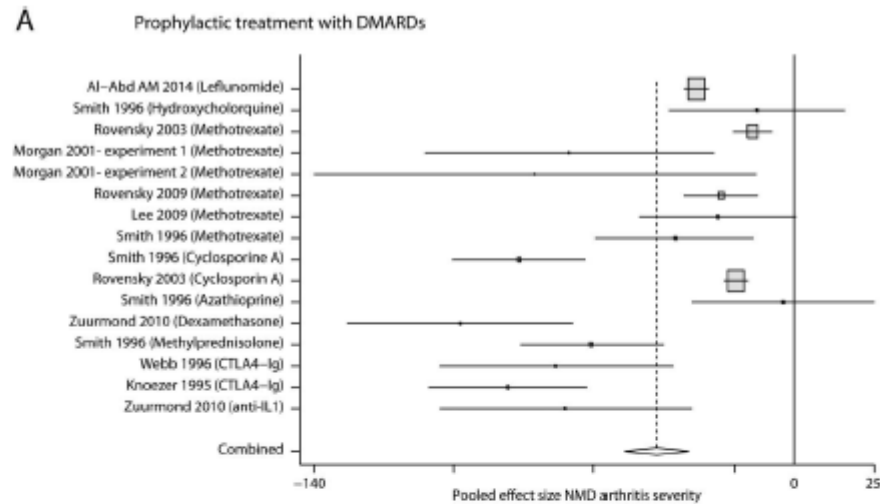
Wpływ rytuksymabu na wystąpienie zapalenia stawów- badanie PRAIRI

- Wyniki:
 - ✓ Obserwacja 18 miesięcy
 - ✓ Po roku 40% grupy placebo miało rzs, w grupie leczonej 34% po 17 mies.
 - ✓ Zmniejszenie częstości wystąpienia rzs o 55% po roku i 53% po 18 mies.

Czy podawać następne wlewy i kiedy?

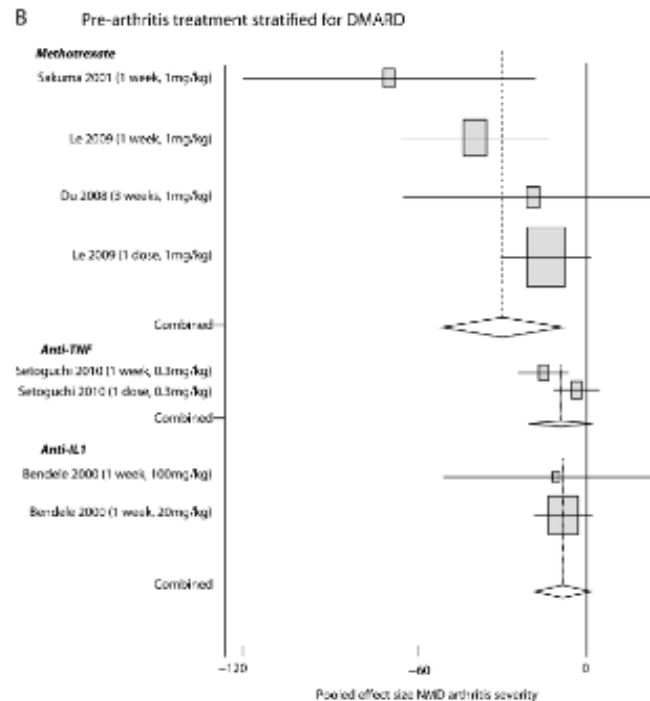
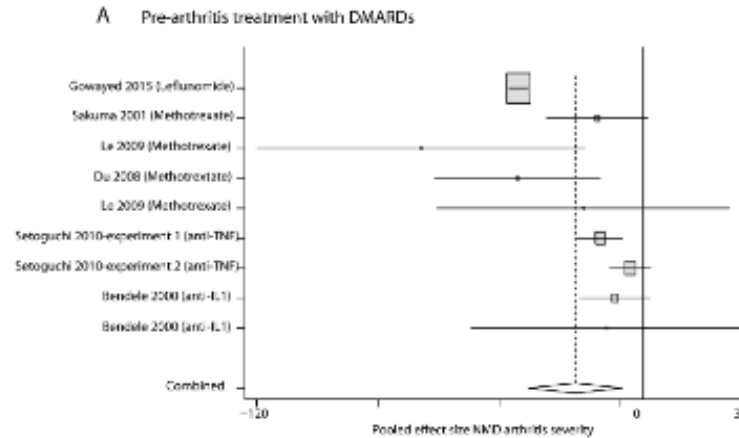
Farmakoterapia profilaktyczna na modelu zwierzęcym

Figure 3 Prophylactic intervention in experimental models of arthritis. Effect of prophylactic intervention on arthritis severity reported in 16 individual experiments using synthetic or biological disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). The pooled effect size of normalised mean difference (NMD) in arthritis severity is -40.1 (95% CI -50.6 to -31.4 , z -value $= -8.2$, $p < 0.001$) (A). Stratified meta-analysis of the different experiments investigating the effects of different antirheumatic drugs further specified for methotrexate, pooled estimate -26.0 (95% CI -38.6 to -13.5 , $p < 0.001$) and CTLA4-Ig, pooled estimate -80.2 (95% CI -100.0 to -60.7 , $p < 0.001$). Treatment length was on average 5.5 weeks for methotrexate and 2 weeks for CTLA4-Ig (B). IL, interleukin.



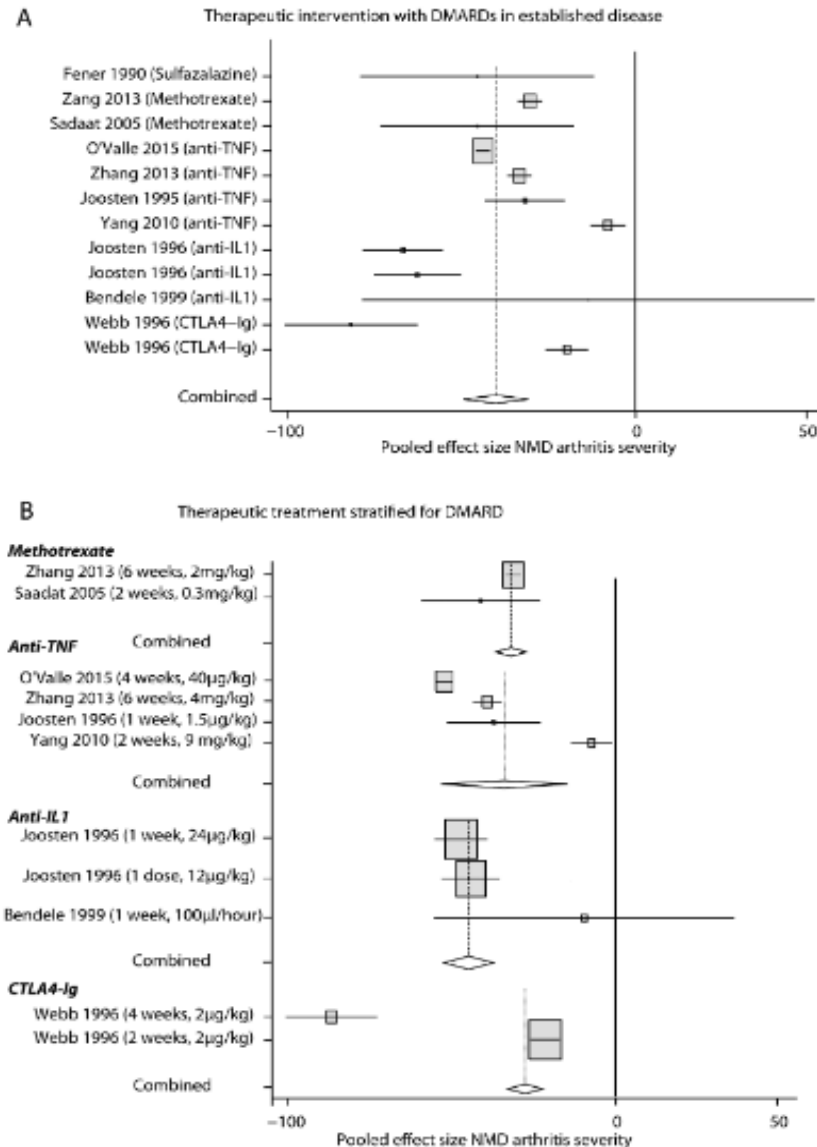
Farmakoterapia przed zapaleniem stawów na modelu zwierzęcym

Figure 4 Prearthritis intervention in experimental models of arthritis. Effect of prearthritis intervention on arthritis severity reported in nine individual experiments using synthetic or biological disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in a prearthritis phase of arthritis. The pooled effect size of normalised mean difference (NMD) in arthritis severity is -21.2 (95% CI -35.9 to -6.5 , z -value $=-2.8$, $p=0.005$) (A). Stratified meta-analysis of the different experiments investigating the effects of different antirheumatic drugs further specified for methotrexate pooled estimate -29.5 (95% CI -50.6 to -8.4 , $p=0.006$), anti-tumour necrosis factor (TNF) pooled estimate -8.6 (95% CI -17.7 to 0.5 , $p=0.065$), and anti-interleukin (IL)1 pooled estimate -9.0 (95% CI -19.6 to 1.6 , $p=0.098$). Treatment length was on average 1 week for methotrexate, anti-TNF and anti-IL1 (B).



Farmakoterapia terapeutyczna na modelu zwierzęcym

Figure 5 Therapeutic intervention in experimental models of arthritis. Effect of therapeutic intervention on arthritis severity reported in 12 individual experiments using synthetic or biological disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in established arthritis. The pooled effect size of normalised mean difference (NMD) in arthritis severity is -44.2 (95% CI -54.4 to -34.0 , z -value = -8.5 , $p < 0.001$) (A). Stratified meta-analysis of the different experiments investigating the effects of different antirheumatic drugs further specified for methotrexate -34.4 (95% CI -42.5 to -26.3 , $p < 0.001$), anti-tumour necrosis factor (TNF) -32.2 (95% CI -49.2 to -15.1 , $p < 0.001$), anti-interleukin (IL)1 -70.6 (95% CI -79.9 to -61.3 , $p < 0.001$) and CTLA4-Ig -27.9 (95% CI -34.3 to -21.5 , $p < 0.001$). Treatment length was on average 4 weeks for methotrexate, 3.3 weeks for anti-TNF, 1 week for anti-IL1 and 3 weeks for CTLA4-Ig (B).



Dziękuję za uwagę

