

Wczesne zapalenie stawów

Sławomir Jeka, Rafał Wojciechowski

2.1. Wprowadzenie

Mianem wczesnego zapalenia stawów (*early arthritis*) określa się objawy zapalenia stawów trwające zazwyczaj do 12 tygodni, które ze względu na obraz kliniczny oraz wyniki badań diagnostycznych nie spełniają kryteriów reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) czy innej zdefiniowanej artropatii. Zamiennie używa się także określenia nieodróżnicowane zapalenie stawów. Coraz częściej autorzy prac naukowych używają określenia wczesne zapalenie stawów jako synonimu wczesnego reumatoidalnego zapalenia stawów. Dzieje się tak dlatego, że znaczny odsetek przypadków wczesnego zapalenia stawów prędzej czy później spełnia kryteria klasyfikacyjne RZS.

W algorytmie postępowania u pacjentów z klinicznymi objawami zapalenia stawu lub stawów powinno się przede wszystkim potwierdzić obecność ich zapalenia. W dalszej kolejności należy wykluczyć przyczynę urazową oraz inne schorzenia mogące się objawiać zajęciem stawów. W podejmowaniu decyzji terapeutycznych trzeba wstępnie oszacować czynniki złej prognozy, a więc i ryzyko rozwoju uszkodzeń strukturalnych prowadzących do destrukcji stawów i niepełnosprawności. Czas nie jest tutaj sprzymierzeńcem, a każdy tydzień opóźnienia właściwej terapii może nieść ze sobą poważne konsekwencje.

2.2. Diagnostyka

Wśród metod obrazowania w diagnostyce wczesnego zapalenia stawów prym wiodą niezmiennie ultrasonografia (USG) oraz rezonans magnetyczny (*magnetic resonance imaging* – MRI). Użycie tych metod pozwala na ocenę aktywnego procesu zapalnego – zarówno jakościową, jak i ilościową. Ultrasonografia z pomiarem przepływu w opcji *power Doppler* (PD), ze względu na swą dostępność i akceptowalne koszty, jest badaniem z wyboru w ocenie *synovitis*. Rezonans magnetyczny wnosi informacje dotyczące procesu zapalnego, który toczy się na zewnątrz kości oraz w jej wnętrzu. Badanie powinno się opierać na dopracowanym systemie pomiaru ilościowego zapalenia stawu (RAMRIS), które uwzględnia jego trzy podstawowe objawy: obrzęk szpiku kostnego, zapalenie błony maziowej

oraz nadżerki kostne. Użycie metody RAMRIS w sposób niezwykle przejrzysty pozwala ocenić stopień zapalenia oraz monitorować jego aktywność, np. w trakcie leczenia. Uzyskanie u pacjentów remisji klinicznej nie oznacza bowiem wcale zahamowania zapalenia stawów. Owa subkliniczna aktywność choroby potwierdzana wykładnikami zapalenia w obrazowaniu metodą MRI lub USG prowadzi nieprzerwanie do stopniowego uszkodzenia stawów. Proces ten, jakkolwiek powolny, może być dokładnie kontrolowany za pomocą obydwu metod obrazowania, a ich wyniki mogą zostać wykorzystane do modyfikacji dotychczasowego leczenia. Rezonans magnetyczny stał się także jednym z narzędzi w prognozowaniu postępu choroby, szczególnie w jej wczesnej fazie. Przetrwały obrzęk szpiku kostnego, niezależnie od innych czynników, prowadzi konsekwentnie do powstania nadżerek kostnych [1]. Badania z ostatnich lat nad przetrwałym subklinicznym zapaleniem we wczesnym zapaleniu stawów dowodzą, że w co najmniej jednej czwartej nieobrzękniętych stawów nadal rozwija się zapalenie w postaci obrzęku szpiku kostnego i/lub zapalenia błony maziowej, i/lub zapalenia pochewek ścięgnistych [2]. Na szczęście jedynie w ok. 4% stawów objętych subklinicznym zapaleniem w ciągu pierwszego roku terapii rozwijają się zmiany widoczne w badaniu radiologicznym, a ten ograniczony postęp choroby jest efektem szybkiego rozpoczęcia leczenia metotreksatem (MTX).

Wczesne reumatoidalne zapalenie stawów charakteryzuje się m.in. obecnością autooprzeciwciał skierowanych przeciwko cytrulinowanemu peptydom (*anti-cyclic citrullinated peptide antibodies* – przeciwciała anti-CCP). Przeciwciała anti-CCP mają nie tylko znaczenie diagnostyczne, co jest szeroko wykorzystywane przy użyciu powszechnie dostępnych testów ELISA, lecz odgrywają także rolę prognostyczną. W patogenezie zapalenia stawów przeciwciała anti-CCP powstają w wyniku odpowiedzi immunologicznej na cytrulinację białek. Cytrulina nie jest naturalnie występującym aminokwasem, ale powstaje w efekcie aktywności deiminazy peptydyloargininowej (PAD), w wyniku której dochodzi do potranslacyjnej deiminacji reszt argininowych. Ten enzymatyczny proces białek obecnych m.in. w błonie maziowej zajętego zapaleniem stawu prowadzi do wytworzenia swoistych autoantygenów. To z kolei wywołuje reakcję autoimmunologiczną i powstanie autooprzeciwciał anti-CCP. Reagują one z podobnymi epitopami zawierającymi cytrulinę. Najbardziej rozpowszechnione są przeciwciała skierowane przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi 2; przy czym inne autoantygeny, takie jak fibrynogen (cFib) oraz zmutowana cytrulinowana wimentyna (MCV, cVim), indukują także powstanie swoistych przeciwciał. Czy rzadsze w użyciu autooprzeciwciała przeciw cytrulinowanej wimentynie, z rodziny przeciwciał przeciwcytrulinowych, okażą się bardziej swoiste i czułe w diagnostyce i prognozowaniu postępu choroby? Badacze z Wielkiej Brytanii i Niemiec przebadali grupę ok. 270 pacjentów z wczesnym zapaleniem stawów. U każdego z nich analizowano surowicę krwi pod kątem obecności przeciwciał anti-CCP2, anti-MCV (anti-citVimentine, anti-cVim). Po 18 miesiącach obserwacji pacjen-

tów podzielono na trzy grupy: chorzy, u których doszło do rozwoju RZS, pacjenci bez objawów zapalenia stawów oraz ci, którzy nie spełniali kryteriów RZS, pomimo utrzymującego się zapalenia stawów. Tylko w grupie chorych na RZS obserwowano istotną korelację stężeń przeciwciał anti-CCP i anti-MCV [3]. Obecność przeciwciał anti-cVim w surowicy chorych z wczesnym RZS analizowano także na przykładzie populacji szwedzkiej w badaniu SWEFOT. U ponad 300 pacjentów spełniających kryteria RZS ACR/EULAR z 2010 r., z maksymalnie 6-miesięcznym okresem objawów, wdrożono MTX. W przypadku nieadekwatnej odpowiedzi na stosowane leczenie po 3 miesiącach dokonano zmiany terapii na sulfasalazynę i hydroksychlorochinę lub dodawano infliksymab. Kolejne cykliczne obserwacje prowadzono w ciągu 2 lat leczenia. Analiza surowicy chorych pod kątem przeciwciał przeciwcytrulinowych wykazała spadek poziomów przeciwciał anti-cVim, cFib i CEP-1, podczas gdy poziom przeciwciał anti-CCP2 pozostawał w miarę stabilny przez cały okres leczenia. W niektórych przypadkach obserwowano serokonwersję w zakresie przeciwciał anti-cVim, a do ich zaniku dochodziło głównie w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia. U pacjentów, u których zaobserwowano tę zależność, stwierdzano mniejszą progresję radiologiczną po 2 latach terapii, niezależnie od metody leczenia. Korelacja pomiędzy zanikiem obecności przeciwciał anti-cVim i niższym stopniem zmian strukturalnych jest obiecującym odkryciem, które w przyszłości pozwoli na ściślejsze wykorzystanie testów immunologicznych w prognozowaniu postępu choroby, szczególnie w jej wczesnej fazie [4].

Jednym z pierwszych objawów radiologicznych widocznych na radiogramach rąk i stóp jest okołostawowa osteoporoza. Oceniana za pomocą radiografii cyfrowej gęstość mineralna kości śródreza okazała się wartością prognostyczną rozwoju zmian radiologicznych u chorych z wczesnym zapaleniem stawów. Do wniosku takiego doszli holenderscy badacze na podstawie analizy badania IMPROVED, w którym oceniano skuteczność stosowania MTX w połączeniu z zredukowanymi stopniowo dawkami glukokortykosteroidów w osiągnięciu remisji u chorych z wczesnym zapaleniem stawów. Kombinacja standardowego leczenia doprowadziła u 61% pacjentów do klinicznej remisji ($DAS28 < 1,6$), która utrzymywała się po roku obserwacji u 68% z nich. Potwierdza to dobrą odpowiedź na szybko zastosowaną standardową terapię wczesnego zapalenia stawów. Jednocześnie leczenie to ogranicza skutecznie proces uszkodzenia stawów, który po roku obserwowano jedynie u 7% uczestników badania. Niezależnym czynnikiem progresji radiologicznej, oprócz obecności nadżerek na początku leczenia, był ubytek masy kostnej stwierdzany w cyfrowej radiografii po pierwszych 4 miesiącach leczenia [5].

Badania nad określeniem użyteczności genotypowania alleli HLA-DR w celu różnicowania wczesnego RZS od niezróżnicowanego zapalenia stawów nie przyniosły dotąd oczekiwanych efektów. Według dotychczasowych doniesień tylko u połowy pacjentów z niezróżnicowanym zapaleniem stawów rozwinie się

RZS w 2-letniej obserwacji. Pomimo oceny prawie 2000 pacjentów z wczesnym niezróżnicowanym zapaleniem stawów nie wykazano swoistych dla RZS alleli HLA-DR. W badanej populacji pacjentów z Ameryki Łacińskiej stwierdzono allele HLA-DR4, -DR7, -DR9, -DR11 i -DR15. Jedynie allel HLA-DR15 wiązał się z mniejszym prawdopodobieństwem rozwoju RZS [6]. Nie określono zatem genetycznego markera wczesnego RZS.

W ocenie reumatologicznej ból i obrzęk stawu nasilają się pod wpływem ucisku, dlatego tak pożytecznym, łatwym i szybkim badaniem jest test ściskania ręki i/lub stopy, zwany testem Gaenslena (*squeeze test*). Ściskając rękę na poziomie stawów śródrečno-paliczkowych lub stopę na poziomie stawów śródstopno-paliczkowych, w prosty sposób można stwierdzić objawy zajęcia stawów. Portugalscy lekarze przebadali 100 pacjentów z wczesnym zapaleniem stawów. U każdego pacjenta badano stawy MTP, wykonując wspomniany test Gaenslena oraz badanie USG pod kątem przerostu błony maziowej oraz wzmożonego przepływu w opcji PD. Na podstawie prowadzonych obserwacji wykazano wysoką korelację pomiędzy ujemnym wynikiem testu i prawidłowym obrazem USG wykluczającym zapalenie badanych stawów. Dodatni wynik testu nie korespondował tak ściśle z objawami zapalenia w USG. Autorzy we wnioskach proponują traktować ujemny test ściskania jako procedurę przesiewową w ocenie stawów drobnych stóp u pacjentów z wczesnym zapaleniem stawów i wykorzystać jego wynik do szybkiego wykluczenia zapalenia w praktyce klinicznej [7].

2.3. Leczenie

W naturalnym przebiegu zapalnej artropatii dochodzi do stopniowego uszkodzenia stawów oraz ich dysfunkcji. Skutkuje to niepełnosprawnością, okresową lub trwałą absencją w pracy, ograniczeniem funkcji w życiu społecznym i osobistym. Miarą właściwej terapii jest zatem nie tylko aktualna ocena aktywności choroby, lecz także skutki odległe. Opublikowana w 2015 r. analiza francuskiej populacji pacjentów z wczesnym RZS porównała skutki odległe klinicznej remisji i przetrwałej umiarkowanej aktywności choroby. Pacjenci, którzy w ciągu pierwszych 6 i 12 miesięcy terapii nie uzyskali klinicznej remisji (wg kryteriów ACR/EULAR oraz skal DAS28 i SDAI), w ocenie po 3 i 5 latach znamienne rzadziej (7–11 razy) spełniali kryteria niskiej aktywności choroby i mieli średnio 5-krotnie większą absencję w pracy zawodowej. Jednocześnie u tych chorych stwierdzono większą progresję radiologiczną w 3. roku choroby, a stwierdzane uszkodzenia strukturalne były również zależne od początkowej wartości miana przeciwciał anty-CCP oraz OB. Powodzenie terapii w pierwszych miesiącach choroby odgrywa zatem kluczową rolę w ograniczeniu postępu choroby i społecznych kosztów przetrwałej choroby [8].

Optymalna terapia we wczesnym zapaleniu stawów może skutecznie ograniczyć rozwój nadżerek kostnych. Dowiedli tego badacze z Japonii w przeprowa-

dzonym badaniu C-OPERA oceniającym skuteczność profilaktyki postępu uszkodzeń strukturalnych u pacjentów z wczesnym RZS z czynnikami złej prognozy. Do badania kwalifikowano pacjentów z wczesnym RZS (okres trwania choroby poniżej miesięcy), dotychczas bez leczenia modyfikującego przebieg choroby, z obecnością przeciwciał anti-CCP w mianie > 3-krotność górnej granicy normy (czynnik złej prognozy). Chorych randomizowano do 2 ramion leczenia: MTX w połączeniu z certolizumabem i MTX w monoterapii. Średnia dawka MTX wynosiła 12 mg/tydzień (w odniesieniu do średniej wagi ciała pacjentów w przeliczeniu na kg m.c. odpowiadała dawce 15–17,5 mg/tydzień stosowanej w Stanach Zjednoczonych i Europie), średni wiek pacjentów wynosił 49 lat. U blisko 95% stwierdzono wysoki poziom przeciwciał anti-CCP i czynnika reumatoidalnego (*rheumatoid factor* – RF) w klasie IgM. DAS28 w chwili rozpoczęcia leczenia wynosił średnio 5,4. W grupie pacjentów leczonych MTX i certolizumabem częściej obserwowano kliniczną remisję, jednocześnie nie wykazano istotnie statystycznej progresji radiologicznej. We wnioskach z badania autorzy podkreślają rolę łączonej terapii klasycznej i biologicznej lekami modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh) wczesnego RZS w profilaktyce i hamowaniu progresji radiologicznej. Nie wykazano ponadto zależności pomiędzy dawką MTX a stopniem progresji radiologicznej [9].

Podobne cele określono w badaniu FUNCTION, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia tocilizumabem w połączeniu z MTX lub w monoterapii u chorych z wczesnym RZS dotychczas nieleczonych. Schemat badania zakładał randomizację pacjentów do czterech grup terapeutycznych: tocilizumab w dawce odpowiednio 4 i 8 mg/kg m.c. w połączeniu z MTX oraz monoterapię tocilizumabem w dawce 8 mg/kg m.c. lub MTX. W rocznym leczeniu udział wzięło prawie 1200 pacjentów z wysoką aktywnością choroby w skali DAS28 (średnio 6,6). U ok. 90% stwierdzono obecność przeciwciał anti-CCP i/lub RF. Pierwszorzędowy punkt końcowy, tj. kliniczna remisja wg DAS28 w 24. tygodniu leczenia, został osiągnięty u 45% pacjentów, którym podawano tocilizumab 8 mg/kg m.c. + MTX, w porównaniu z 15% pacjentów leczonych tylko MTX. Nie obserwowano istotnej klinicznie progresji radiologicznej w grupie pacjentów przyjmujących tocilizumab w dawce 8 mg/kg m.c. w połączeniu z MTX, jakkolwiek pojawienie się nowych zmian w badaniu radiologicznym było rzadkie także w grupie chorych leczonych tylko MTX. Potwierdza to tezę hamowania rozwoju uszkodzenia stawów w wyniku szybkiej i skutecznej terapii. FUNCTION jest pierwszym badaniem klinicznym, w którym humanizowane przeciwciało monoklonalne wiążące się swoiście zarówno z błonowym, jak i rozpuszczalnym receptorem dla interleukiny 6 (IL-6) zostało użyte jako pierwsza linia leczenia we wczesnym RZS [10].

W minionym roku opublikowano m.in. wyniki badania porównującego 2 modele agresywnej terapii wczesnego zapalenia stawów stosowane w Holandii. Porównywano skuteczność w uzyskiwaniu remisji po roku leczenia wg schematu COBRA,

tj. MTX w dawce 7,5 mg/tydzień + sulfasalazyna 2 g/dobę + prednizon w dawce początkowej 60 mg/dobę, oraz wg schematu COBRA-light, tj. MTX w dawkach wzrastających do 25 mg/tydzień w połączeniu z prednizonem w dawce początkowej 30 mg/dobę z ewentualnym włączeniem etanerceptu przy braku remisji po 6 miesiącach terapii. Wyniki obserwacji nie wykazały wyższości żadnego z porównywanych modeli leczenia pod względem skuteczności terapii (uzyskanie remisji klinicznej i hamowanie postępu zmian strukturalnych) i profilu bezpieczeństwa. Lekarze holenderscy znacznie rzadziej, niż pierwotnie zakładano, korzystali z możliwości dodania terapii etanerceptem z uwagi na dobrą kliniczną odpowiedź [11]. W każdym z prezentowanych modeli istotny okazał się krótki czas pomiędzy wystąpieniem pierwszych objawów choroby a rozpoczęciem terapii.

Porównanie skuteczności leczenia MTX z terapią łączoną MTX + etanercept w osiągnięciu klinicznej remisji u pacjentów z wczesnym zapaleniem stawów było założeniem badania EMPIRE, w którym leczeniem objęto 110 chorych z 3-miesięcznym wywiadem choroby. Warunkami włączenia do badania były: co najmniej jeden bolesny i obrzęknięty staw oraz obecność przeciwciał anti-CCP i/lub RF w klasie IgM. Skuteczność terapii oceniano po 3, 6, 9 i 12 miesiącach. Schemat badania zakładał przerwanie terapii etanerceptem lub placebo i 3-miesięczną kontynuację leczenia jedynie MTX w przypadku braku bolesnych i obrzękniętych stawów. Leczenie biologiczne obligatoryjnie zakończono u pozostałych chorych po roku terapii. Niezależnie od modelu leczenia niemal jedna trzecia pacjentów osiągnęła remisję w rok od rozpoczęcia terapii. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy dla pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. braku objawów klinicznych zapalenia stawów [32,5% vs 28,1% (skorygowane OR 1,32 (0,56–3,09), $p = 0,522$)] w grupie MTX + etanercept i MTX + placebo. Wdrożenie leczenia biologicznego skutkowało dodatkowo uzyskaniem niskiej aktywności choroby (w skali DAS28 < 2,6) znacznie szybciej niż w przypadku monoterapii MTX i spełniało cele drugorzędowe badania [12].

Diagnoza wczesnego RZS wymaga jak najszybszego zastosowania LMPCh, a wśród nich MTX. Reumatolodzy ze Stanów Zjednoczonych i Kanady poddali ocenie skuteczność i bezpieczeństwo leczenia MTX w zależności od drogi podania. Spośród 666 pacjentów prawie dwie trzecie otrzymywało formę doustną, pozostali leczeni byli postacią podskórną MTX. Narzędziami oceniającymi skuteczność rocznego leczenia były: wskaźnik DAS28 i kwestionariusz HAQ-DI. Bezpieczeństwo określono na podstawie zgłaszanych zdarzeń niepożądanych. Nieadekwatna odpowiedź była głównym powodem modyfikacji dotychczasowego leczenia w przypadku 49% chorych stosujących MTX podskórną i aż 77% przyjmujących formę doustną. Grupa leczona podskórną stosowała nieco wyższe dawki tygodniowe i uzyskiwała nieco niższy wynik DAS28. Skuteczność w utrzymaniu niskiej aktywności choroby nie zależała od formy podania leku, podobnie jak profil bezpieczeństwa leku. Toksyczność terapii była znacznie rzadziej, niż pierwotnie sądzono, powodem zmiany leczenia. Analiza danych potwierdza lepszą biodostępność dawki

podskórnej. Pacjenci przyjmujący MTX podskórnie rzadziej wymagali intensyfikacji leczenia z zastosowaniem terapii biologicznej [13].

Wczesne zapalenie stawów może przebiegać początkowo z zajęciem kilku stawów. Niekiedy znaczny obrzęk i bolesność jednego stawu ma zdecydowanie większy wpływ na jakość życia niż mniej nasilone zapalenie wielostawowe. W takich przypadkach powszechnie podaje się glukokortykosteroidy dostawowo. Duńscy reumatolodzy poddali ocenie wpływ takiej formy terapii w połączeniu z LMPCh. U 160 pacjentów z wczesnym RZS leczonych MTX zastosowano dostawowe iniekcje betametazonu. Jednocześnie chorzy w profilaktyce osteoporozy posteroïdowej przyjmowali alendronian w dawce 10 mg/tydzień. Oceniono gęstość mineralną kości ręki za pomocą radiografii cyfrowej oraz odcinka lędźwiowego kręgosłupa i bliższego końca kości udowej za pomocą densytometrii oraz zmiany kostne w badaniu radiologicznym rąk i stóp. Dodanie kortykosteroidów w iniekcjach dostawowych negatywnie wpłynęło na gęstość mineralną kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa i bliższym końcu kości udowej oraz rąk, jakkolwiek ubytek był niewielki. Zastosowanie bisfosfonianu w profilaktyce osteoporozy całkowicie wyeliminowało działania niepożądane glukokortykosteroidów. Leczenie alendronianem nie hamowało progresji radiologicznej [14].

2.4. Czynniki złej prognozy i rokowanie

Wiele aktualnych badań skupia się nad wykorzystaniem dostępnych narzędzi diagnostycznych w monitorowaniu i szacowaniu odległych skutków zapalenia, szczególnie we wczesnej fazie choroby i u progu przewlekłej terapii. Dokładna ocena czynników złej prognozy pozwala na zaplanowanie odpowiednio skutecznej strategii terapeutycznej w myśl zasady *treat to target*.

Wśród dotychczas poznanych czynników złej prognozy obecność nadżerek na początku leczenia stanowi niezależny prognostyk postępu zmian radiologicznych. Na podstawie oceny ponad 3200 zdjęć rąk i stóp u ponad 650 pacjentów z wczesnym zapaleniem stawów wyodrębniono przypadki z obecnością nadżerek na początku terapii. U chorych, u których stwierdzono zmiany w stawach, poszerzono diagnostykę o badanie MRI. Badanie potwierdziło obecność aktywnego zapalenia (obrzęk szpiku kostnego w sąsiedztwie nadżerek) w 83% przypadków. Zmiany w obrazowaniu MRI nie korespondowały z objawami klinicznymi (brak obrzęku stawu w badaniu reumatologicznym), co odpowiadało zapaleniu subklinicznemu. Związek pomiędzy obrzękiem szpiku kostnego w badaniu MRI a nadżerkami był niezależny od wyjściowego poziomu przeciwciał anty-CCP, wykładników zapalenia (OB, stężenie białka C-reaktywnego) oraz liczby bolesnych i obrzękniętych stawów [15]. Autorzy analizy stwierdzają we wnioskach, że w mechanizmie powstawania nadżerek wiodącą rolę odgrywa utrzymujący się przewlekłe subkliniczny stan zapalny widoczny w obrazowaniu MRI.

Niedobór witaminy D, pozostający w sferze zainteresowań nie tylko reumatologów, jest najpewniej dodatkowym czynnikiem złej prognozy u chorych z wczesnym RZS. Taki wniosek został zawarty w opublikowanej najnowszej analizie francuskiej populacji chorych z wczesnym zapaleniem stawów ESPOIR. Ocenie poddano ponad 800 pacjentów z objawami zapalenia co najmniej 2 stawów od 6 tygodni do 6 miesięcy. Chorych podzielono na trzy grupy w zależności od stężenia 25OH D₂ i D₃: < 10 ng/ml, 10–30 ng/ml, > 30 ng/ml. Wartości witaminy D porównano z początkową aktywnością choroby wg DAS28, oceną stopnia niepełnosprawności wg HAQ oraz progresją radiologiczną wg zmodyfikowanej skali Sharpa (mTSS). Jak pokazały wyniki, niedobór witaminy D występował częściej u pacjentów z wysoką aktywnością choroby (DAS28 > 5,1), większą niepełnosprawnością oraz obserwowaną progresją radiologiczną po roku trwania choroby. Nie wykazano zależności pomiędzy poziomem witaminy D a odpowiedzią na leczenie. Witamina D, obok wieku, płci, obecności przeciwciał anti-CCP i palenia tytoniu, wiązała się z większym ryzykiem ograniczenia sprawności po pierwszych 6 miesiącach, a także postępu zmian kostnych po roku obserwacji [16].

Wczesna i trwała remisja pozostaje nadal głównym wyzwaniem w leczeniu wczesnego zapalenia stawów. Celem pracy argentyńskich reumatologów skupionych w 25 ośrodkach reumatologicznych była ocena częstości występowania klinicznej, trwałej, niewymagającej dalszego leczenia remisji u pacjentów z wczesnym zapaleniem stawów oraz zbadanie możliwych czynników wpływających na wystąpienie remisji. Analizą objęto populację chorych z objawami trwającymi od kilku tygodni do 2 lat. Obejmowała ona pacjentów z nieodróżnionym zapaleniem stawów, oraz tych, którzy spełniali kryteria wczesnego RZS. Średni okres obserwacji wynosił 21 ±16 miesięcy, a czas trwania choroby obejmował 7 ±6 miesięcy. Średnia aktywność na początku choroby wg DAS28 wynosiła 5,2 ±1,3, a niepełnosprawność wg HAQ 1,2 ±0,8. Kobiety stanowiły 82%, obecność RF stwierdzono u 62% pacjentów. Po pierwszym roku u 36% pacjentów osiągnięto remisję kliniczną, ale tylko u 54% z nich utrzymywała się przez kolejne półtora roku. Czynnikiem sprzyjającym utrwaleniu remisji okazały się: krótki czas trwania choroby w momencie rozpoczęcia leczenia, niższa niepełnosprawność, płeć męska i wstępne rozpoznanie RZS [17].

2.5. „Window of opportunity”

Na ostatnim kongresie ACR w San Francisco w listopadzie 2015 r. reumatolodzy z włoskiego centrum wykrywania wczesnego zapalenia stawów opublikowali pracę podsumowującą dziesięcioletnie doświadczenie w zakresie działalności swojej kliniki. Populację ponad 500 pacjentów z objawami choroby poniżej 12 miesięcy podzielono na dwie grupy: pierwsza obejmowała chorych diagnozowanych w latach 2005–2009 wg kryteriów ACR z 1987 r., druga zaś tych, którzy

w latach 2010–2014 spełniali kryteria ACR/EULAR 2010. Jak wykazała analiza, obie populacje chorych nie różniły się znacząco pod względem wieku i płci. Co więcej, w obydwu grupach stwierdzono podobny odsetek pacjentów, u których diagnoza RZS postawiona była z opóźnieniem co najmniej 90-dniowym. Pomimo różnic w dostępności metod obrazowania oraz analizy serologicznej w pierwszych i kolejnych 5 latach działalności kliniki, a także zmiany obowiązujących kryteriów, rozpoczęcie terapii LMPCh następowało zazwyczaj w drugim kwartale trwania choroby. Średni czas od wystąpienia pierwszych objawów do rozpoznania w latach 2005–2009 wynosił 105 dni, a w latach 2010–2014 obejmował okres 107 dni. Tylko 42% pacjentów do 2010 r. i 39% chorych po 2010 r. rozpoczęło leczenie w ciągu pierwszych 3 miesięcy trwania choroby, a zatem w okresie, o który toczy się wciąż batalia. Opóźnienie diagnozy wynikało głównie z czasu, w którym pacjent trafił po raz pierwszy do reumatologa. „Window of opportunity”, tj. najlepszy czas na rozpoczęcie leczenia, pozostaje wciąż w sferze dążeń, niż jest rzeczywistością. Autorzy pracy podkreślają, że w walce o ten niezwykle ważny rokowniczo okres rozpoczęcia terapii reumatologom mogą pomóc dobrze wyedukowani pacjenci oraz czujni i dojrzały w swych decyzjach lekarze rodzinni [18].

Piśmiennictwo

1. Tamai M, Arima K, Nakashima Y i wsp. Investigation of MRI Bone Changes in Early-Stage RA Patients Achieved in Sustained Clinical Good Response: Sub-Analysis from Nagasaki University Early Arthritis Cohort. 2014 ACR/ARHP Annual Meeting (abstract 429).
2. Krabben A, Stomp W, Van Nies J i wsp. MRI-detected subclinical joint inflammation is associated with radiographic progression. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 2034-2037.
3. Juarez M, Bang H, Hammar F i wsp. Identification of novel antiacetylated vimentin antibodies in patients with early inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015; doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206785.
4. Kastbom A, Forslind K, Ernestam S i wsp. Changes in the anticitrullinated peptide antibody response in relation to therapeutic outcome in early rheumatoid arthritis: results from the SWE-FOT trial. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 356-361.
5. Wevers-de Boer K, Heimans L, Visser K i wsp. Four-month metacarpal bone mineral density loss predicts radiological joint damage progression after 1 year in patients with early rheumatoid arthritis: exploratory analyses from the IMPROVED study. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 341-346.
6. Dal Pra F, Citera G, Landi M i wsp. The Utility of HLA-DR Genotyping as a Complementary Tool to Discriminate Undifferentiated and Rheumatoid Arthritis Patients in Early Arthritis. *Rheumatoid Arthritis – Clinical Aspects: Novel Biomarkers and Other Measurements of Disease Activity* (abstract 406).
7. Eugénio G, Ferreira JF, Daniel A i wsp. Negative Gaen-slen’s (Squeeze) test has a high negative predictive value for significant ultrasonographic metatarsophalangeal involvement in early arthritis [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67 (suppl 10).
8. Combe B, Logeart I, Belkacemi MC i wsp. Comparison of long-term outcome for patients with rheumatoid arthritis with persistent moderate disease activity or disease remission during the first year after diagnosis: data from ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 724-729.
9. Atsumi T, Yamamoto K, Takeuchi T i wsp. The first double-blind, randomised, parallel-group certolizumab pegol study in methotrexate-naïve early rheumatoid arthritis patients with poor

- prognostic factors, C-OPERA, shows inhibition of radiographic progression. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 75-83.
10. Burmester G, Rigby W, van Vollenhoven R i wsp. Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2015; doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207628.
 11. ter Wee MM, den Uyl D, Boers M i wsp. Intensive combination treatment regimens, including prednisolone, are effective in treating patients with early rheumatoid arthritis regardless of additional etanercept: 1-year results of the COBRA-light open-label, randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1233-1240.
 12. Nam J, Villeneuve E, Hensor E i wsp. A randomised controlled trial of etanercept and methotrexate to induce remission in early inflammatory arthritis: the EMPIRE trial. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1027-1036.
 13. Hazlewood G, Carter J, Pope J i wsp. The comparative effectiveness of oral versus subcutaneous methotrexate for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015; doi:10.1136/annrheumdis-2014-206504.
 14. Jensen T, Hansen M, Horslev-Petersen K i wsp. Periarticular and generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis: influence of alendronate and intra-articular glucocorticoid treatment. Post hoc analyses from the CIMESTRA trial. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1123-1129.
 15. Van Nies J, Van Steenberghe H, Krabben A i wsp. Evaluating processes underlying the predictive value of baseline erosions for future radiological damage in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 883-889.
 16. Gamon E, Mouterde G, Lukas C i wsp. Vitamin D serum level in early arthritis patients: Association with Disease Activity, Disability and Severity in the Espoir Cohort [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67 (suppl 10).
 17. Landi M, Waimann C, Citera G i wsp. Prevalence and predictive factors of drug-free and sustained remission in patients with early arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67 (suppl 10).
 18. Benaglio F, Balduzzi S, Bugatti S i wsp. Diagnostic delay in early arthritis: ten years-experience of a single center [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67 (suppl 10).