

Anna Felis-Giemza

Klinika i Poliklinika Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie

Strategia leczenia chorych na reumatoidalne zapalenie stawów z uwzględnieniem obecności czynników „złej prognozy”

Treatment strategy for the rheumatoid arthritis patients taking into account poor prognostic factors

STRESZCZENIE

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), to autoimmunologiczna przewlekła choroba zapalna o nie do końca poznanej etiologii, z możliwością ograniczenia funkcjonowania, występowaniem zmian pozastawowych i objawów układowych, może doprowadzić do niszczenia i deformacji stawów, niepełnosprawności. Budując strategię postępowania u chorego na RZS, należy znać punkty istotne strategicznie - czynniki prognostyczne, zwłaszcza te niekorzystne dla chorego. Pozwalają one określić „profil” chorego, czyli wybrać, u której osoby z dużym prawdopo-

dobieństwem, choroba będzie przebiegać bardziej agresywnie, szybciej dojdzie do zniszczenia/deformacji, ograniczeń w funkcjonowaniu. Informacje te są przydatne w podejmowaniu optymalnych decyzji terapeutycznych. Kluczową zasadą w ustalaniu strategii postępowania z chorym na RZS powinna być współpraca i zaufanie pomiędzy lekarzem a pacjentem, gdyż tylko zalecona i odpowiednio stosowana przez chorego terapia pozwala osiągnąć satysfakcjonujący cel leczenia.

Forum Reumatol. 2017, tom 3, nr 2: 57–64

Słowa kluczowe: reumatoidalne zapalenie stawów (RZS); czynniki prognostyczne; strategia leczenia

WSTĘP

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), to autoimmunologiczna przewlekła choroba zapalna o nie do końca poznanej etiologii, charakteryzująca się niespecyficznym zapaleniem symetrycznych stawów. Przebieg choroby jest zmienny, z ograniczeniem funkcjonowania od momentu zachorowania, z występowaniem zmian pozastawowych i objawów układowych. Choroba postępuje w czasie, doprowadzając do niszczenia i deformacji stawów, co u dużej części osób dotkniętych tą chorobą może prowadzić do ciężkiej niepełnosprawności, utraty pracy, kalectwa, a nawet przedwczesnej

śmierci. Niepełnosprawność poza aspektem ekonomicznym, wpływem na życie rodzinne, ma również inne następstwa: leczenie operacyjne zajętych stawów, rehabilitacja, leczenie zmian narządowych.

Strategia to dział sztuki wojennej obejmujący przygotowanie i prowadzenie wojny jako całości oraz jej poszczególnych kampanii i bitew [Słownik j. polskiego; PWN; 1999].

Aby zbudować strategię postępowania u chorego na RZS, należy obmyślić plan postępowania/leczenia. Taki plan opracowuje się wraz z chorym już od początku postawienia rozpoznania RZS. Aby odnieść sukces — w tym przypadku uzyskać remisję choroby

Adres do korespondencji:

dr n. med. Anna Felis-Giemza
Klinika i Poliklinika Układowych Chorób Tkanki Łącznej
Narodowy Instytut Geriatrii,
Reumatologii
i Rehabilitacji w Warszawie
tel.: +48 660 47 96 30
e-mail: annafelis@wp.pl

— należy znać punkty istotne strategicznie. Do nich należą czynniki prognostyczne, zwłaszcza te niekorzystne dla chorego.

Czynniki prognostyczne to dane socjo-demograficzne, kliniczne, analityczne i/lub radiologiczne obecne na początku choroby, które dostarczają potencjalnych informacji o możliwościach postępu choroby u danej osoby. Pozwalają określić „profil” chorego, czyli wybrać, u której osoby z dużym prawdopodobieństwem, choroba będzie przebiegać bardziej agresywnie, szybciej dojdzie do zniszczenia/deformacji, ograniczeń w funkcjonowaniu. Informacje te są przydatne w podejmowaniu optymalnych decyzji terapeutycznych [1].

Znaczenie złych czynników prognostycznych rozpatrywane jest głównie w trzech aspektach:

1. klasyfikacja — pozwala na grupowanie chorych w homogenne grupy;
2. leczenie — ułatwienie wyboru opcji leczenia dla każdego pacjenta, a także porównanie tych opcji pomiędzy każdą grupą pacjentów o różnym „profilu” prognostycznym;
3. zapobieganie — wiedza o czynnikach prognostycznych pozwala podjąć określone działania zapobiegawcze.

Czynniki prognostyczne można podzielić na dwie grupy:

- modyfikowalne: wartości OB, białko C reaktywne (CRP, *C-reactive protein*), ocena aktywności choroby według skali DAS28, ocena stopnia niesprawności według kwestionariusza HAQ i leczenie;
- niemodyfikowalne: wiek, płeć, czynnik reumatoidalny (RF), przeciwciała przeciwko cytrulinowanym białkom (ACPA).

Czynniki prognostyczne są nam potrzebne, aby przewidywać:

- funkcjonowanie chorego,
- progresję radiologiczną choroby,
- remisję choroby,
- śmiertelność.

Funkcjonowanie chorego na RZS ma na celu ocenę stopnia niepełnosprawności pacjenta w perspektywie długoterminowej. W badaniach przeprowadzonych przed „erą” leków z grupy anty-TNF- α oceniono możliwość wystąpienia ciężkiej niepełnosprawności u osób chorych na RZS i wynosiła ona 33% [2]. Niepełnosprawność odbija się na zdolności do pracy, która może zmniejszyć się o 50% w ciągu 10 lat od wystąpienia choroby [3].

Czynniki złej prognozy związane z większą niepełnosprawnością i zidentyfikowa-

ne w kilku badaniach to wiek, dodatni RF, wyjściowo wyższa wartość DAS28 i wartość HAQ > 1 [3, 4].

Progresja radiologiczna choroby może występować u części chorych, nawet w przypadku stwierdzanej u chorego klinicznej remisji choroby, zgodnej z obowiązującymi standardami. Mimo — wydawałoby się — dobrej kontroli choroby i minimalnych objawów ze strony stawów, prawidłowych parametrów zapalnych, dochodzi do powolnej progresji choroby: uszkodzenia i deformacji stawowych oraz pogorszenia jakości życia. Czynniki złej prognozy i progresji radiologicznej choroby to: płeć żeńska, wyjściowe wartości OB i CRP, obecny RF, obecne przeciwciała ACPA (zwłaszcza w wyższych mianach), obrzęk szpiku w rezonansie magnetycznym (MRI) oraz progresja radiologiczna według zmodyfikowanej skali Sharpa [5–6].

Celem leczenia jest uzyskanie remisji, czyli braku klinicznej aktywności choroby, bez cech zapalenia błon maziowych z normalizacją parametrów zapalnych. Uzyskanie remisji pozwala na zminimalizowanie ryzyka wystąpienia niesprawności, które zagraża każdemu choremu na RZS. W jednym z przeglądów systematycznych wyodrębniono czynniki prognostyczne uzyskania remisji u chorych na RZS. Podzielono je na trzy grupy: socjalno-demograficzne, związane z chorobą i związane z leczeniem [1]:

— czynniki socjalno-demograficzne:

- płeć męska jako niezależny czynnik uzyskania remisji (badania TEMPO i ReAct) [7–8]; inne badania tego nie potwierdziły;
- wiek i wiek w momencie zachorowania; zaobserwowano, że wiek działa odwrotnie proporcjonalnie jako czynnik predykcji remisji choroby:

a) badanie GISEA: chorzy leczeni anty-TNF α w wieku > 53 lat mieli mniejsze szanse na uzyskanie remisji (po uwzględnieniu płci, RF i wyjściowej aktywności choroby) [9],

b) badanie ReAct: chorzy leczeni adalimumabem w wieku poniżej 40 lat mają większą szansę na uzyskanie remisji po 3 latach leczenia [8],

c) początek choroby > 65 lat jako niezależny czynnik remisji u chorych leczonych konwencjonalnym syntetycznym lekiem modyfikującym przebieg choroby (ksLMPCH) [10];

- schorzenia współistniejące — występowanie więcej niż jednego jest związane ze



Rycina 1. Niekorzystne czynniki prognostyczne dla RZS wg EULAR 2016 [16]

zmniejszoną szansą na uzyskanie remisji [8];

— czynniki związane z chorobą:

- aktywność choroby (DAS 28) — im wyższa aktywność choroby tym mniejsza szansa na uzyskanie remisji [8];
- funkcjonowanie (HAQ) — ocena stanu funkcjonalnego za pomocą kwestionariusza HAQ na początku choroby — im wyższa wartość HAQ, tym mniejsza szansa na uzyskanie remisji choroby [8, 11]; zależność ta nie została potwierdzona dla wczesnego RZS [12];
- czas trwania choroby — im dłuższy czas trwania choroby, tym mniejsza szansa uzyskania utrwalonej remisji klinicznej [11];
- czynnik reumatoidalny (RF) — większość badań wskazuje na to, że obecność RF zmniejsza szansę uzyskania remisji [11];
- przeciwciała ACPA — im wyższe miana na początku choroby tym mniejsza szansa na uzyskanie remisji po 24 miesiącach [11];
- białko C-reaktywne (CRP) — stężenie CRP $\geq 20\text{mg/l}$ zmniejsza szansę na osiągnięcie remisji [8];
- zmiany radiologiczne — wartość < 4 według zmodyfikowanej skali Sharpa jest niezależnym czynnikiem uzyskania remisji [12];

— czynniki zależne od leczenia:

- większość badań wskazuje, że chorzy, u których wcześniej rozpoczęto leczenie LMPCH czy lekami z grupy anty-TNF α

lub ich kombinacją, mają większą szansę na uzyskanie remisji [1, 8].

Przewidywana długość życia chorych na RZS jest krótsza niż w populacji ogólnej. Jedną z głównych przyczyn śmiertelności u chorych na RZS są choroby układu sercowo-naczyniowego, głównie za sprawą obecności przewlekłego stanu zapalnego. Śmiertelność chorych na RZS z obecnością RF jest wyższa niż populacji ogólnej, podczas gdy u chorych bez obecności RF śmiertelność jest taka sama jak w populacji ogólnej [13]. Pozostałe czynniki złego rokowania związane ze śmiertelnością to: wiek, płeć męska, podwyższone wartości HAQ utrzymujące się podczas choroby, obecność chorób współistniejących, niski poziom wykształcenia, depresja [1, 14–15].

Na rycinie 1 przedstawiono najbardziej niekorzystne czynniki prognostyczne, które należy koniecznie wziąć pod uwagę, planując strategię leczenia u chorego według rekomendacji Europejskiej Ligi do Walki z Reumatyzmem (EULAR), zaktualizowanych w 2016 roku, a opublikowanych w marcu 2017 roku [16].

STRATEGIA POSTĘPOWANIA U CHOREGO Z ROZPOZNANIEM RZS

Strategię postępowania z chorym po postawieniu rozpoznania RZS opiera się na zaktualizowanych rekomendacjach EULAR opublikowanych w marcu 2017 roku [16].

Przede wszystkim głównym strategiem w ustalaniu postępowania z chorym na RZS powinien być reumatolog (zasada C), ponieważ najwcześniej wdroży on właściwe leczenie, które zapobiegnie w przyszłości rozwojowi uszkodzeń i przez to zredukuje liczbę interwencji ortopedycznych [17]. Strategię postępowania ustala się z najbardziej zainteresowanym, czyli samym chorym na RZS. Wspólne podejmowanie decyzji między pacjentem a reumatologiem powinno objąć wszystkie aspekty choroby: informacje o samej chorobie i ryzyku jakie niesie, sposoby oceny aktywności choroby, określenie co jest celem leczenia i metody jego osiągnięcia, dostępne leki, opracowanie planu strategicznego i przedyskutowanie korzyści i ryzyka jakie niosą ze sobą poszczególne terapie (zasada A). Decyzje o dalszym leczeniu powinny uwzględniać nie tylko aktywność choroby, ale także inne czynniki indywidualne dla każdego chorego, na przykład choroby współistniejące, uszkodzenia w przebiegu choroby itp. (zasada B) [16]. Powinno się również uwzględniać w planie strategicznym aspekty ekonomiczne, ale jednocześnie pamiętać o tym, że skuteczne leczenie RZS zmniejszy w przyszłości obciążenie finansowe nie tylko chorych, ich rodzin, ale i społeczeństwa, poprzez niedopuszczenie do niepełnosprawności chorego, a co za tym idzie — przedwczesnych świadczeń rehabilitacyjnych i rentowych (zasada D).

Pierwszym zaleceniem w strategii postępowania z chorym na RZS jest włączenie leczenia ksLMPCH tak szybko jak to tylko możliwe po postawieniu rozpoznania. Leczenie kontynuuje się i intensyfikuje na tyle szybko, aby osiągnąć cel leczenia, czyli utrwaloną (przynajmniej 6 miesięcy) remisję lub niską aktywność choroby. Zalecenia EULAR wspólnie z Amerykańskim Kolegium Reumatologicznym (ACR) przyjęły definicję remisji według Boolean (≤ 1 w ilości: bolesnych, obrzękniętych stawów oraz stężenia CRP ≤ 1 mg/dl i PGA ≤ 1 [1–10]) czy opartą na uproszczonym lub klinicznym wskaźniku aktywności choroby (SDAI, CDAI) [18]. Wskaźniki te korelują z brakiem zapalenia błony maziowej w MRI i USG oraz brakiem nasilenia zmian radiologicznych w stawach [19–20]. Dowiedziono, że większość pacjentów, którzy w ciągu 3 miesięcy nie osiągną znaczącej poprawy, a w ciągu 6 miesięcy nie osiągną celu leczenia — czyli remisji, nie osiągną tego stanu i później. Wyjątek stanowią ci chorzy, których aktywność choroby została zmniejszona do poziomu zbliżonego do „celu” leczenia [21–22].

Nie można zapomnieć o uzgodnieniu z chorym częstości wizyt u reumatologa, na których ocenia się aktywność choroby i podejmuje decyzję o modyfikacji leczenia. Częstość takich wizyt sugerowana przez EULAR to wizyty co 1–3 miesiące. Przy braku poprawy po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia lub /i nie uzyskaniu remisji choroby po 6 miesiącach leczenie powinno zostać zmodyfikowane (zalecenie 3) [16]. Częstość wizyt wynika z aktywności choroby — im wyższa aktywność, tym wizyty częstsze, na przykład co 1 miesiąc, a po uzyskaniu utrwalonej remisji wizyty u reumatologa mogą być rzadsze, na przykład co 6–12 miesięcy. Modyfikacja leczenia to: optymalizacja dawki lub drogi podania metotreksatu (MTX) czy innych konwencjonalnych syntetycznych LMPCH, lub dostawowe iniekcje glikokortykosteroidów (GKS) w przypadku utrzymywania się zapalenia pojedynczych stawów. Metotreksat powinien być lekiem pierwszego wyboru przy ustalaniu strategii leczenia chorego na RZS, z uwagi na jego skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, możliwość indywidualizowania dawki i drogi podania, a także niski koszt leku (zalecenie 4). Przy braku przeciwwskazań i objawów wczesnej toksyczności dawka MTX powinna być szybko zwiększana do docelowej 25–30 mg/tydzień, podawanej doustnie lub podskórnie wraz z suplementacją kwasu foliowego. Wynika to z faktu, że przy szybkim zwiększaniu dawki MTX do 25 mg/tydzień można się spodziewać uzyskania niskiej aktywności choroby u około 40% chorych [23]. Nie ma pełnej zgodności co do przewagi stosowania terapii skojarzonej MTX z innymi ksLMPCH nad monoterapią MTX, choć w wielu krajach zaleca się podjęcie próby zastosowania terapii skojarzonej ksLMPCH, na przykład MTX+ inny lek z tej grupy — przed rozpoczęciem terapii biologicznej [24]. U chorych z przeciwwskazaniami do MTX lub objawami jego wczesnej nietolerancji, w strategii postępowania należy uwzględnić inny ksLMPCH: leflunomid (LEF) w dawce 20 mg/dzień lub sulfasalazynę (SSA) w dawce zwiększanej do osiągnięcia 3,0 g/dobę (zalecenie 5). W ostatnich latach ponownie wzrosła rola leków przeciwmalarycznych jako elementu terapii skojarzonej w leczeniu RZS lub zastosowanych w monoterapii w przypadku bardzo łagodnej postaci choroby.

Należy rozważyć krótkoterminowe stosowanie glikokortykosteroidów przy rozpoczęciu lub zmianie leczenia ksLMPCH (dawki lub drogi podania), lecz dawki GKS powinny być zmniejszane tak szybko jak to jest klinicznie

możliwe (zalecenie 6). Obecne zalecenia EULAR mówią o „krótkoterminowym stosowaniu” GKS, a nie stosowaniu „niskich dawek” ($\leq 7,5$ mg/dobę prednizonu lub ekwiwalentu), gdyż w ostatnich publikacjach wykazano skuteczność stosowania startowej dawki $> 7,5$ m, na przykład 30 mg doustnie czy iniekcji domięśniowych 120 mg metyloprednizolonu lub pojedynczego „pulsu” w dawce 250 mg metyloprednizolonu [16]. Takie bardziej elastyczne, krótkoterminowe, uzgodnione z pacjentem stosowanie GKS, umożliwi w efekcie uzyskanie niższej dawki kumulacyjnej niż przy długotrwałym stosowaniu małych dawek GKS [16].

W przypadku stwierdzenia braku remisji czy niskiej aktywności choroby u chorych bez obecności złych czynników prognostycznych, po zastosowaniu pierwszego leku modyfikującego, zaleca się wybór kolejnego konwencjonalnego LMPCH (zalecenie 7) lub wdrożenie terapii skojarzonej dwóch ksLMPCH. Podkreślono jednak, że w przypadku wczesnej nietolerancji pierwszego leku ksLMPCH zaleca się zastosowanie kolejnego z tej grupy, a nie przechodzenie do kolejnego punktu strategicznego, czyli leczenia biologicznego. Nie zaleca się terapii skojarzonej jako leczenia pierwszego wyboru [16].

Dalsze ustalanie strategii postępowania jest odmienne dla chorych z obecnością złych czynników prognostycznych.

STRATEGIA POSTĘPOWANIA U CHOREGO Z ROZPOZNIANIEM RZS I OBECNOŚCIĄ ZŁYCH CZYNNIKÓW PROGNOZTYCZNYCH

U chorego z obecnością złych czynników prognostycznych (umiarkowana i wysoka aktywność choroby po leczeniu ksLMPCH, zgodnie ze stosowanymi skalami oceny; wysokie wartości parametrów zapalnych; duża ilość obrzękniętych stawów; występowanie RF/ACPA, szczególnie w wysokich mianach; wczesne wykrycie nadżerek; niepowodzenie leczenia dwoma lub więcej ksLMPCH), u którego nie osiągnięto remisji/niskiej aktywności choroby po zastosowaniu konwencjonalnego LMPCH, powinno się rozważyć dołączenie leku biologicznego lub celowanego syntetycznego LMPCH (csLMPCH) — skierowanego przeciw kinazom Janusowym (JAK), na przykład tofacytynib, jeśli dostępne w danym kraju.

Zalecenie stosowania tych leków u chorych, u których są obecne złe czynniki prognostyczne (w przeciwieństwie do tych, u których ich nie stwierdzono) nie jest oparte

na silnych dowodach z piśmiennictwa. Jednakże w większości badań klinicznych istniejące kryteria kwalifikacji do badania, takie jak wysoka aktywność choroby, obecność przeciwciał i uszkodzenia stawów, powodowały, że tak naprawdę kwalifikowano do nich chorych ze złymi czynnikami prognostycznymi. Niemniej jednak nie przeprowadzono formalnych badań porównujących stosowanie jednego z tych leków u chorych z obecnością i bez występowania złych czynników prognostycznych. Z drugiej strony, kilka analiz *post hoc* wykazało wartość stosowania leków z grupy anty-TNF- α u chorych z wymienionymi złymi czynnikami prognostycznymi w porównaniu z tymi, u których ich nie było [25]. Do leków biologicznych (bLMPCH), które można zastosować należą leki z grupy anty-TNF- α (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab czy infliksymab), abatacept, tocilizumab oraz rytuksymab. Zalecenia EULAR wymieniają również leki biopodobne (bpLMPCH), które zostały dopuszczone do obrotu za zgodą EMA (*European Medicines Agency*) i FDA (*Food and Drug Administration*). Kolejność biologicznych LMPCH w pierwszej linii leczenia można wybrać dowolnie, nawet rytuksymab [16]. Jednak ze względu na zapis w charakterystyce produktu leczniczego rytuksymabu, o tym że może być zastosowany po niepowodzeniu lekiem z grupy anty-TNF- α , lek ten zalecany jest wyjątkowo po nieskuteczności konwencjonalnych syntetycznych LMPCH, na przykład w przypadku przeciwwskazań do innych leków biologicznych (np. chłoniaki, choroby demielinizacyjne) [16].

Leki biologiczne i inhibitory JAK-kinazy powinny być stosowane wraz z konwencjonalnymi LMPCH, w szczególności z metotreksatem. Jeśli takie skojarzenie nie jest możliwe, rekomendacje EULAR wskazują na zalety stosowania w monoterapii inhibitorów interleukiny 6 (IL-6) i inhibitorów JAK-kinazy, ze wskazaniem na te ostatnie (zalecenie 9) [16, 26, 27].

U chorych, u których nie stwierdzi się adekwatnej odpowiedzi na leczenie pierwszym lekiem biologicznym czy inhibitorem JAK-kinazy, należy rozważyć zastosowanie innego biologicznego LMPCH lub inhibitora JAK-kinazy. Po niepowodzeniu pierwszym lekiem z grupy anty-TNF- α , chorzy mogą otrzymać kolejny lek z tej grupy lub lek o innym mechanizmie działania (zalecenie 10) [26]. Natomiast po niepowodzeniu drugim lekiem z grupy anty-TNF- α , chory już powinien otrzymać lek o innym mechanizmie działania. Grupa

ekspertów opracowująca zalecenia EULAR oceniła, że po niepowodzeniu leczenia oryginalnym lekiem biologicznym (boLMPCH), nie powinno się stosować jako kolejnej linii leczenia, leku biopodobnego (bpLMPCH) do tej samej molekuly i odwrotnie [16].

Jeśli już zostanie osiągnięty cel strategiczny, czyli remisja choroby, zaleca się próbę zmniejszenia dawki, do odstawienia GKS, jeśli to się uda, podejmuje się również próbę zmniejszenia dawki lub zwiększenia odstępów między dawkami leku biologicznego, zwłaszcza jeśli chory jest również leczony konwencjonalnym LMPCH (zalecenie 11) [16]. W zaleceniu tym podkreśla się brak wskazania do całkowitego odstawienia leku biologicznego po uzyskaniu remisji, ponieważ może to spowodować nawrót choroby [29]. Warto podkreślić, że jeśli wzrośnie aktywność choroby po odstawieniu leku biologicznego, powrót do terapii u ponad 80% chorych wcześniej leczonych biologicznie spowoduje ponownie uzyskanie dobrej odpowiedzi na leczenie. Jednak u części chorych niestety nie uzyskuje się ponownie dobrej odpowiedzi i należy o tym poinformować chorego. Podkreśla się również kolejność odstawiania leków LMPCH po uzyskaniu remisji u chorych leczonych bLMPCH i ksLMPCH (zwłaszcza MTX). Lekiem, którego dawkę modyfikuje się czy potencjalnie odstawia jest przede wszystkim (jeśli nie „tylko i wyłącznie”) lek biologiczny. Dotychczas nie ma dostatecznej liczby badań dotyczących skutków zmniejszania dawki (do odstawienia włącznie) leku biologicznego stosowanego w monoterapii u chorego na RZS w remisji klinicznej. Zmniejszanie dawki ksLMPCH może być brane pod uwagę tylko w przypadku chorych z utrwaloną remisją (zalecenie 12) [16].

PODSUMOWANIE

Ustalając strategię postępowania u chorego na RZS w polskich realiach, bierze się pod uwagę nie tylko złe czynniki prognostyczne, zalecenia EULAR, ale i obowiązujące zasady

stosowania leków biologicznych w ramach programów lekowych. W przypadku RZS o przebiegu agresywnym jest to program lekowy B.33, według którego do terapii lekiem z grupy anty-TNF- α albo tocilizumabem można zakwalifikować chorego, u którego nastąpiło niepowodzenie terapii (wysoka aktywność choroby mierzona DAS, DAS28, SDAI) co najmniej dwoma ksLMPCH zalecanymi przez EULAR, z których każdy stosowany był przez co najmniej 4 miesiące w monoterapii lub terapii skojarzonej (w tym po niepowodzeniu terapii MTX w postaci doustnej lub podskórnej). Dlatego warto ustalić strategię postępowania już przy postawieniu rozpoznania RZS i ustaleniu czy u chorego występują złe czynniki prognostyczne. Po zastosowaniu leczenia ksLMPCH aktywność choroby ocenia się po 3 i 6 miesiącach i ponownie analizuje obecność złych czynników prognostycznych. Jeśli występują, można przyspieszyć decyzję o kwalifikacji do terapii biologicznej przez skojarzenie leczenia dwóch ksLMPCH, aby spełnić wymóg Programu Lekowego B.33 o tym, że każdy ksLMPCH powinien być stosowany przez 4 miesiące (np. MTX + SSA lub lek antymalaryczny). W przypadku braku złych czynników prognostycznych i braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie lub toksyczności pierwszego leku ksLMPCH, można na kolejnych wizytach rozważyć zmianę leku lub skojarzenie z innym ksLMPCH (MTX, SSA, LEF, lek antymalaryczny). W tej sytuacji decyzja o rozpoczęciu terapii biologicznej może zostać odłożona w czasie. W przypadku uzyskania remisji lub niskiej aktywności choroby po zastosowaniu ksLMPCH (lub terapii skojarzonej) leczenie to kontynuuje się, a w przypadku utrwalonej remisji można rozważać redukcję dawki ksLMPCH.

Jednak kluczową zasadą w ustalaniu strategii postępowania z chorym na RZS powinna być współpraca i zaufanie pomiędzy lekarzem a pacjentem, gdyż tylko zalecona i odpowiednio stosowana przez chorego terapia pozwala osiągnąć satysfakcjonujący cel leczenia.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune inflammatory disease of unknown etiology, with the possibility of limiting functional outcome, occurrence of extra-articular manifestations and systemic symptoms. It can lead to joints destruction and deformity and disability. During creating a strategy for the management of a RA patient, it is crucial to be aware of the strategically important points — prognostic factors, especially those that are poor prognostic factors for the patient. Taking those factors under consideration, allows physicians to define the “patient profile”,

it means to identify the patients with the highest probability of: more aggressive course of the disease, high risk of the damage/deformation and early disability. This information is clinically useful and allows physicians to make the best therapeutic decisions. The key principle during building a strategy for RA treatment should be cooperation and trust between the physician and the patient, as only the patient's compliance and appropriately used by patient treatment lead to achieve a satisfactory therapeutic goal.

Forum Reumatol. 2017, tom 3, nr 2: 57–64

Key words: rheumatoid arthritis (RA); prognostic factors; treatment strategy

Piśmiennictwo

1. Villarino MR, Moreno JR. Are Prognostic Factors Useful in Rheumatoid Arthritis? *Reumatología Clínica (English Edition)*. 2011; 7(5): 339–342, doi: [10.1016/j.reuma.2010.11.002](https://doi.org/10.1016/j.reuma.2010.11.002).
2. Spector TD. Rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 1990; 16: 513–37.
3. Mau W, Bornmann M, Weber H, et al. Prediction of permanent work disability in a follow-up study of early rheumatoid arthritis: results of a tree structured analysis using RECPAM. *Mau Semin Arthritis Rheum*. 1991; 21: 4–12.
4. Graell E, Vazquez I, Larrosa M, et al. Disability measured by the modified health assessment questionnaire in early rheumatoid arthritis: prognostic factors after two years of follow-up. *Clin Exp Rheumatol*. 2009; 27(2): 284–291, indexed in Pubmed: [19473570](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19473570/).
5. Sanmarti R, Gomez A, Ercilla G, et al. Radiological progression in early rheumatoid arthritis after DMARDs: a one-year follow-up study in a clinical setting. *Rheumatology (Oxford)*. 2003; 42(9): 1044–1049, doi: [10.1093/rheumatology/keg284](https://doi.org/10.1093/rheumatology/keg284), indexed in Pubmed: [12730518](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12730518/).
6. Hetland ML, Stengaard-Pedersen K, Junker P, et al. CIME-STRa study group. Radiographic progression and remission rates in early rheumatoid arthritis - MRI bone oedema and anti-CCP predicted radiographic progression in the 5-year extension of the double-blind randomised CIME-STRa trial. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(10): 1789–1795, doi: [10.1136/ard.2009.125534](https://doi.org/10.1136/ard.2009.125534), indexed in Pubmed: [20444751](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20444751/).
7. van der Heijde D, Klareskog L, Singh A, et al. Patient reported outcomes in a trial of combination therapy with etanercept and methotrexate for rheumatoid arthritis: the TEMPO trial. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65(3): 328–334, doi: [10.1136/ard.2005.035709](https://doi.org/10.1136/ard.2005.035709), indexed in Pubmed: [16079172](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16079172/).
8. Burmester GR, Ferraccioli G, Flipo RM, et al. Clinical remission and/or minimal disease activity in patients receiving adalimumab treatment in a multinational, open-label, twelve-week study. *Arthritis Rheum*. 2008; 59(1): 32–41, doi: [10.1002/art.23247](https://doi.org/10.1002/art.23247), indexed in Pubmed: [18163417](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18163417/).
9. Mancarella L, Bobbio-Pallavicini F, Ceccarelli F, et al. GISEA group. Good clinical response, remission, and predictors of remission in rheumatoid arthritis patients treated with tumor necrosis factor-alpha blockers: the GISEA study. *J Rheumatol*. 2007; 34(8): 1670–1673, indexed in Pubmed: [17611987](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17611987/).
10. Pease CT, Bhakta BB, Devlin J, et al. Does the age of onset of rheumatoid arthritis influence phenotype?: a prospective study of outcome and prognostic factors. *Rheumatology (Oxford)*. 1999; 38(3): 228–234, indexed in Pubmed: [10325661](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10325661/).
11. Forslind K, Hafström I, Ahlmén M, et al. BARFOT Study Group. Sex: a major predictor of remission in early rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis*. 2007; 66(1): 46–52, doi: [10.1136/ard.2006.056937](https://doi.org/10.1136/ard.2006.056937), indexed in Pubmed: [17158139](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17158139/).
12. Gossec L, Dougados M, Goupille P, et al. Prognostic factors for remission in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63(6): 675–680, doi: [10.1136/ard.2003.010611](https://doi.org/10.1136/ard.2003.010611), indexed in Pubmed: [15140774](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15140774/).
13. Radovits BJ, Fransen J, Al Shamma S, et al. Excess mortality emerges after 10 years in an inception cohort of early rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010; 62(3): 362–370, doi: [10.1002/acr.20105](https://doi.org/10.1002/acr.20105), indexed in Pubmed: [20391482](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20391482/).
14. Pincus T, Callahan LF, Burkhauser RV. Most chronic diseases are reported more frequently by individuals with fewer than 12 years of formal education in the age 18–64 United States population. *J Chronic Dis*. 1987; 40(9): 865–874, indexed in Pubmed: [3597688](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3597688/).
15. Ang DC, Choi H, Kroenke K, et al. Comorbid depression is an independent risk factor for mortality in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005; 32(6): 1013–1019, indexed in Pubmed: [15940760](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15940760/).
16. Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(6): 960–977, doi: [10.1136/annrheumdis-2016-210715](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210715), indexed in Pubmed: [28264816](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28264816/).
17. Feldman DE, Bernatsky S, Houde M, et al. Early consultation with a rheumatologist for RA: does it reduce subsequent use of orthopaedic surgery? *Rheumatology (Oxford)*. 2013; 52(3): 452–459, doi: [10.1093/rheumatology/kes231](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes231), indexed in Pubmed: [22949726](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22949726/).

18. Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology, European League Against Rheumatism. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70(3): 404–413, doi: [10.1136/ard.2011.149765](https://doi.org/10.1136/ard.2011.149765), indexed in Pubmed: [21292833](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21292833/).
19. Ranganath VK, Motamedi K, Haavardsholm EA, et al. Comprehensive appraisal of magnetic resonance imaging findings in sustained rheumatoid arthritis remission: a substudy. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015; 67(7): 929–939, doi: [10.1002/acr.22541](https://doi.org/10.1002/acr.22541), indexed in Pubmed: [25581612](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25581612/).
20. Sakellariou G, Scirè CA, Verstappen SMM, et al. In patients with early rheumatoid arthritis, the new ACR/EULAR definition of remission identifies patients with persistent absence of functional disability and suppression of ultrasonographic synovitis. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(2): 245–249, doi: [10.1136/annrheumdis-2012-201817](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201817), indexed in Pubmed: [23060009](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23060009/).
21. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Optimisation of a treat-to-target approach in rheumatoid arthritis: strategies for the 3-month time point. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75(8): 1479–1485, doi: [10.1136/annrheumdis-2015-208324](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208324), indexed in Pubmed: [26420577](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26420577/).
22. Schipper LG, Fransen J, den Broeder AA, et al. Time to achieve remission determines time to be in remission. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12(3): R97, doi: [10.1186/ar3027](https://doi.org/10.1186/ar3027), indexed in Pubmed: [20487520](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20487520/).
23. Atsumi T, Yamamoto K, Takeuchi T, et al. 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(1): 75–83, doi: [10.1136/annrheumdis-2015-207511](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207511), indexed in Pubmed: [26139005](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26139005/).
24. Vollenhoven Rv, Geborek P, Forslind K, et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *The Lancet.* 2012; 379(9827): 1712–1720, doi: [10.1016/s0140-6736\(12\)60027-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)60027-0).
25. Visser K, Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, et al. A matrix risk model for the prediction of rapid radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis receiving different dynamic treatment strategies: post hoc analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(7): 1333–1337, doi: [10.1136/ard.2009.121160](https://doi.org/10.1136/ard.2009.121160), indexed in Pubmed: [20498212](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20498212/).
26. Lee E, Fleischmann R, Hall S, et al. Radiographic, clinical and functional comparison of tofacitinib monotherapy versus methotrexate in methotrexate-naïve patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012; 64: S1049.
27. Jones G, Sebba A, Gu J, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBLITION study. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(1): 88–96, doi: [10.1136/ard.2008.105197](https://doi.org/10.1136/ard.2008.105197), indexed in Pubmed: [19297346](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19297346/).
28. Smolen JS, Burmester GR, Combe B, et al. Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study. *Lancet.* 2016; 388(10061): 2763–2774, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)31651-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31651-8), indexed in Pubmed: [27863807](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27863807/).
29. Emery P, Hammoudeh M, FitzGerald O, et al. FRI0089 Assessing maintenance of remission with reduced dose etanercept plus methotrexate, methotrexate alone, or placebo in patients with early rheumatoid arthritis who achieved remission with etanercept and methotrexate: the prize study. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2014; 72(Suppl 3): A399.2–A399, doi: [10.1136/annrheumdis-2013-eular.1216](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-eular.1216).