

Stanowisko Zespołu Ekspertów Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii w sprawie diagnostyki i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów

Position of the Expert Panel of the National Consultant for Rheumatology concerning diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis

Witold Tłustochowicz¹, Marek Brzosko², Anna Filipowicz-Sosnowska³, Piotr Głuszko⁴, Eugeniusz J. Kucharz⁵, Włodzimierz Maśliński⁶, Włodzimierz Samborski⁷, Jacek Szechiński⁸, Piotr Wiland⁹

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

²Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

³Klinika Reumatologii Instytutu Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie

⁴Zakład Reumatologii i Balneologii *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

⁵Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

⁶Zakład Patofizjologii i Immunologii Instytutu Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie

⁷Katedra i Klinika Fizjoterapii, Reumatologii i Rehabilitacji Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

⁸Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej we Wrocławiu

⁹Zakład Balneologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Słowa kluczowe: reumatoidalne zapalenie stawów, diagnostyka, leczenie, zalecenia.

Key words: rheumatoid arthritis, diagnosis, treatment, recommendations.

Streszczenie

Celem publikacji przygotowanej przez zespół powołany przez konsultanta krajowego ds. reumatologii jest usystematyzowanie wiedzy na temat diagnostyki i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów. Oprócz rozpoznania reumatoidalnego zapalenia stawów na podstawie kryteriów ACR, zaproponowano kryteria diagnostyczne wczesnego reumatoidalnego i wczesnego niesklasyfikowanego zapalenia stawów. Określono w nich przydatność oznaczania przeciwciał antycytrulinowych, ultrasonografii stawów oraz rezonansu magnetycznego. Podstawowym celem we wczesnym postępowaniu jest ustalenie obecności i aktywności zapalenia na podstawie wywiadu, badania fizykalnego, badań laboratoryjnych, ewentualnie USG i rezonansu magnetycznego. Postępowanie różnicujące powinno być prowadzone w miarę postępu choroby, do czasu ustalenia ostatecznego rozpoznania. W każdym przypadku zapale-

Summary

The aim of the publication prepared by the panel formed by the State Consultant for Rheumatology is to summarize knowledge on diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis. Except diagnosing rheumatoid arthritis on the basis of ACR criteria, diagnostic criteria for early rheumatoid and early unclassified arthritis have been proposed. These criteria establish the usefulness of anticitruline antibody determinations, ultrasonography of joints and magnetic resonance. The most important procedure in early detection is to establish the presence and activity of inflammatory process, based on history, physical examination, laboratory tests and, possibly, ultrasonography and magnetic resonance. Differentiation should progress following the disease progress, until final diagnosis is established. In each case of arthritis (except infective arthritis) treatment with glucocorticoids should be employed, at the dose

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Witold Tłustochowicz, Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii WIM, ul. Szaserów 128, 00-909 Warszawa, tel. +48 22 681 64 91, faks +48 22 681 69 20, e-mail: tlustochowicz@o2.pl

Praca wpłynęła: 6.05.2008 r.

nia stawów (poza infekcyjnym) należy wdrożyć leczenie glikokortykosteroidami w dawce je opanowującej. W zależności od ustalonego rozpoznania stosowanie glikokortykosteroidów powinno być połączone ze stosowaniem leku podstawowego, nie później jednak niż od 4. mies. Preferowanym lekiem jest metotreksat w dawce tygodniowej 15–25 mg. W przypadku jego nietolerancji sugerowane jest zastosowanie leflunomidu. Brak skuteczności monoterapii którymkolwiek z nich jest wskazaniem do leczenia skojarzonego kilkoma lekami modyfikującymi przebieg choroby. Leki antycytokinowe należy wdrożyć w przypadku nieskuteczności tego postępowania, powinno ono być połączone z podawaniem metotreksatu w pełnych dawkach, wyjątkowo innego leku podstawowego. Leczenie rytuksymabem i abataceptem stosuje się u chorych, u których powyższe postępowanie jest nieskuteczne. Niesteroidowe leki przeciwzapalne stanowią leczenie uzupełniające tylko w okresach zaostrzeń. Przez wszystkie lata powinna być stosowana fizjoterapia. Celem leczenia jest uzyskanie i podtrzymanie małej aktywności choroby ocenianej wg kryteriów DAS 28.

Definicja

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą układową chorobą tkanki łącznej o podłożu immunologicznym, charakteryzującą się nieswoistym zapaleniem symetrycznych stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych, prowadzącą do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci.

Częstość występowania wynosi 0,3–1,5% populacji ogólnej. Kobiety chorują 3 razy częściej niż mężczyźni. Szczyt zachorowalności przypada na 4. i 5. dekadę życia.

Dla celów praktycznych Zespół wprowadza następujące rozpoznania:

1. Reumatoidalne zapalenie stawów.
2. Wczesne reumatoidalne zapalenie stawów.
3. Wczesne niesklasyfikowane zapalenie stawów.

Reumatoidalne zapalenie stawów rozpoznaje się na podstawie kryteriów ACR z 1987 r.

Przez wczesne reumatoidalne zapalenie stawów należy rozumieć zapalenie trwające nie dłużej niż rok i spełniające co najmniej trzy kryteria kliniczne ACR, ale niespełniające kryteriów radiologicznych, w którym stwierdza się dodatkowo jedno z następujących kryteriów:

- występowanie czynnika reumatoidalnego i/lub przeciwciał antycytrulinowych (*anti-citrulinated protein antibodies* – ACPA),
- występowanie nadżerek w badaniu ultrasonograficznym lub rezonansie magnetycznym (MRI).

Niesklasyfikowane zapalenie stawów to zapalenie jedno-, kilku- lub wielostawowe u chorego bez stwierdzonego czynnika reumatoidalnego i przeciwciał antycytrulinowych, niespełniające kryteriów ACR z 1987 r., jak również kryteriów klasyfikacyjnych innych określonych chorób stawów (ze szczególnym uwzględnieniem wykluczeń zawartych w załączniku nr 1).

allowing suppression of symptoms. Depending on established diagnosis, this treatment should be accompanied by first-line medication, not later than from the 4th month. Preferred medication is methotrexate at a weekly dose of 15–25 mg. In the case of intolerance, it is suggested to use leflunomide. Lack of efficiency of monotherapy with either of the above mentioned medications is an indication for a combined treatment with several drugs modifying the course of the disease. Anticytokine drugs should be used in the case of inefficiency of such a procedure; this should be connected with full doses of methotrexate or, in exceptional cases, with another first-line drug. Treatment with rituximab and abatacept is reserved for patients in whom the above therapy is ineffective. Non-steroid anti-inflammatory drugs offer an adjuvant therapy option only during exacerbations. During all these years, physiotherapy should be continued. Treatment should aim at achieving and maintaining low activity of the disease, evaluated according to DAS 28 criteria.

Diagnostyka

1. Podstawowym obowiązkiem jest potwierdzenie zapalenia stawów w obrazie klinicznym i badaniach laboratoryjnych (przyspieszony OB, zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego, niedokrwistość). Pomocniczym kryterium jest występowanie cech zapalenia w badaniu ultrasonograficznym, MRI, scyntygrafii.
2. Oznaczenia czynnika reumatoidalnego i/lub przeciwciał przeciw peptydom cytrulinowym u chorych z uprzednio ujemnym wynikiem należy wykonywać okresowo, nie częściej niż co 6 mies. Nie jest konieczne wykonywanie tych badań u chorych z wynikiem pozytywnym w jednym z wymienionych testów.
3. Badania rąk i stóp – radiologiczne obligatoryjnie, ewentualnie ultrasonograficzne lub MRI – należy wykonywać nie częściej niż co 6 mies., aż do czasu ustalenia rozpoznania.
4. Obecnie nie określono uzasadnienia do wykonywania diagnostycznej artroskopii w zapaleniach stawów.

Leczenie

1. W każdym przypadku aktywnego zapalenia stawów (po wykluczeniu tła infekcyjnego), niezależnie od możliwości ustalenia ostatecznego rozpoznania, należy zastosować glikokortykosteroidy (doustnie, domięśniowo lub w pulsach dożylnych) w dawce pozwalającej na opanowanie objawów zapalenia. Jeśli jest to możliwe, po uzyskaniu odpowiedzi klinicznej należy stopniowo redukować ich dawkę, aż do pełnego odstawienia. W przypadku leczenia dawkami większymi niż 7,5 mg prednizonu (lub ich ekwiwalentem) i dłużej niż 3 mies. należy jednocześnie stosować profilaktykę osteoporozy oraz innych działań niepożądanych.

2. We wczesnym reumatoidalnym zapaleniu stawów jednocześnie z glikokortykosteroidami, traktowanymi jako leczenie pomostowe, należy wprowadzić leczenie modyfikujące przebieg choroby. W niezróżnicowanym zapaleniu stawów leczenie modyfikujące przebieg choroby należy wprowadzić od 4. mies. trwania zapalenia, niezależnie od możliwości ustalenia ostatecznego rozpoznania.
3. O wyborze leku modyfikującego przebieg choroby decydują współistniejące u chorego inne choroby, należy uwzględniać charakterystykę produktu, aspekt prokreacji i potencjalne zagrożenie teratogenne.
4. Lekiem preferowanym jest metotreksat, którego dawka początkowa wynosi 10 mg/tydz. i jest zwiększana w odstępach miesięcznych do dawki pozwalającej na uzyskanie remisji, jednak nie większej niż 25 mg/tydz. W przypadku nietolerancji postaci doustnej należy podjąć próbę leczenia pozajelitowego. Po uzyskaniu odpowiedzi klinicznej i odstawieniu glikokortykosteroidów dawkę metotreksatu należy zmniejszać do dawki podtrzymującej. W trakcie leczenia metotreksatem konieczna jest suplementacja kwasem foliowym w jednorazowej dawce tygodniowej 5–15 mg (z wykluczeniem dnia, w którym jest podawany metotreksat).
5. W przypadku przeciwwskazań lub toksyczności metotreksatu należy rozważyć podanie leflunomidu.
6. Wobec nieskuteczności monoterapii jednym z dwóch powyższych leków zalecane jest leczenie skojarzone kilkoma lekami modyfikującymi przebieg choroby. W zależności od współistniejących przeciwwskazań i uprzednich doświadczeń u chorego proponowane są następujące połączenia – metotreksat z leflunomidem, metotreksat z cyklosporyną, metotreksat z sulfasalazyną i chlorochiną, ewentualnie inne. W leczeniu skojarzonym należy stosować zalecane dawki. Mimo braku danych o zwiększonej toksyczności tego postępowania, w pierwszym okresie należy zwrócić uwagę na możliwość nakładania się działań niepożądanych. Po uzyskaniu odpowiedzi klinicznej i odstawieniu glikokortykosteroidów należy zredukować dawkę leku uprzednio nieskutecznego w monoterapii.
7. W przypadku braku skuteczności tego leczenia (wcześniej u chorych młodych i/lub z agresywnym przebiegiem RZS) należy wdrożyć leczenie antycytokinowe (np. infliksymab, etanercept, adalimumab i inne). Powinno ono być skojarzone z podawaniem metotreksatu w pełnych dawkach, wyjątkowo ze stosowaniem innych leków immunosupresyjnych lub modyfikujących przebieg choroby. Leki te można stosować w monoterapii (nie dotyczy infliksymabu), ale należy spodziewać się ich mniejszej skuteczności.
8. Jeżeli powyższe postępowanie nie jest skuteczne, należy rozważyć leczenie rytuksymabem lub abataceptem.
9. W okresach zaostrzeń uzasadnione jest podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, wraz z zastosowaniem gastroprotekcji.
10. W wybranych przypadkach, przy niepełnej skuteczności leczenia farmakologicznego i utrzymywaniu się zapalenia tylko w pojedynczym stawie, można rozważyć synowiortezę lub synowektomię.

Fizjoterapia

1. Fizjoterapia, odpowiednio zaplanowana i stosowana systematycznie, powinna być prowadzona przez całe życie chorego.

Monitorowanie skuteczności leczenia

1. Do oceny skuteczności leczenia służy wskaźnik DAS 28, a celem jest minimalna aktywność choroby (DAS 28 <2,6). Za wynik zadowalający można uznać znaczące zmniejszenie jego wartości.
2. W codziennej praktyce do uproszczonej oceny można zastosować określenie: aktywności choroby przez pacjenta i lekarza w skali VAS, prędkości opadania krwinek (OB) i/lub stężenia CRP.
3. Nie ma celowości rutynowego wykonywania badania radiologicznego rąk i stóp częściej niż co 12 mies. (z wyjątkiem punktu 3. z roz. *Diagnostyka*).
4. Aktywność procesu chorobowego powinna być kontrolowana w odstępach miesięcznych do czasu uzyskania odpowiedzi klinicznej, następnie co 3–4 mies.

Monitorowanie działań niepożądanych

1. Ocena kliniczna powinna być dokonywana w czasie każdej wizyty, badania laboratoryjne należy wykonywać zgodnie z powszechnie przyjętymi standardami i charakterystyką produktów leczniczych.

Załącznik nr 1

Wykluczenia Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego z 1958 r., zmodyfikowane przez Zespół.

Nie należy ustalać rozpoznania wczesnego RZS, gdy występują poniższe czynniki:

1. Zmiany skórne typowe dla tocznia rumieniowatego układuowego.
2. Przeciwciała przeciw nDNA i Sm.
3. Histologiczne cechy guzkowego zapalenia okołotętniczego (*periarteritis nodosa*) z odcinkową martwicą tętnic, w skojarzeniu z guzkowymi naciekami leukocytowymi wokół naczyń, zawierającymi liczne eozynofile.

4. Osłabienie mięśni karku, tułowia i gardła lub trwałe obrzęk mięśni albo zapalenie skórno-mięśniowe.
5. Wyraźne zmiany charakterystyczne dla twardziny skóry.
6. Obraz kliniczny charakterystyczny dla gorączki reumatycznej z wędrującym zapaleniem stawów i cechami zapalenia wsierdza, zwłaszcza jeżeli współistnieją guzki podskórne, rumień obrączkowaty lub płasawica (podwyższone miano antystreptolizyn nie wyklucza RZS).
7. Pewne rozpoznanie dny moczanowej.
8. Charakterystyczny obraz kliniczny infekcyjnego zapalenia stawów o etiologii bakteryjnej lub wirusowej z:
 - ostrym ogniskiem infekcji lub w ścisłym związku z chorobą o znanym infekcyjnym charakterze,
 - dreszczami,
 - gorączką,
 - ostrym zajęciem stawów, początkowo zwykle wędrującym (zwłaszcza jeśli w płynie stawowym obecny jest patogen lub jeśli następuje poprawa po leczeniu antybiotykami).
9. Prążki gruźlicy w stawach lub cechy histologiczne gruźlicy stawu.
10. Charakterystyczny obraz kliniczny zespołu Reitera z zapaleniem cewki i zapaleniem spojówek w skojarzeniu z ostrym zajęciem stawów, początkowo zwykle wędrującym.
11. Charakterystyczny obraz kliniczny zespołu „bark-ręka” z jednostronnym zajęciem barku i ręki, z rozległym obrzękiem ręki, a następnie z objawami zaniku i przykurczami.
12. Charakterystyczny obraz kliniczny osteoartropatii płucnej przerostowej z palcami pateczkowatymi i/lub przerostowym zapaleniem okołostawowym wzdłuż trzonów kości długich, zwłaszcza przy współistnieniu zmian płucnych.
13. Charakterystyczny obraz kliniczny artropatii pochodzenia nerwowego z zagęszczeniami i destrukcją kości w obrębie zajętych stawów przy współistnieniu zmian neurologicznych (*tabes, syringomyelia*).
14. Wykazanie w moczu kwasu homogentyzynowego.
15. Cechy histologiczne sarkoidozy.
16. Siatkowiak plazmocytowy (*plasmocytoma, myeloma multiplex*) z wykazaniem zwiększeniem liczby komórek plazmatycznych w szpiku powyżej 15% lub obecnością białka monoklonalnego w surowicy.
17. Zmiany skórne charakterystyczne dla rumienia guzowatego.
18. Białaczka szpikowa lub limfatyczna z występowaniem patologicznych komórek we krwi obwodowej, w szpiku i w innych tkankach.
19. Agammaglobulinemia.
20. Pewne rozpoznanie zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.