

Mariusz Korkosz, Zofia Guła

Klinika Reumatologii i Immunologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie

Oddział Kliniczny Reumatologii i Immunologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

Nowoczesne leczenie spondyloartropatii

Wstęp

Spondyloartropatie zapalne (SpA) to grupa chorób reumatycznych o podobnym podłożu patogeneznym i symptomatologii. Do jednostek chorobowych SpA należą zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), nieradiograficzna postać spondyloartropatii osiowej (nr axSpA), łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS), reaktywne zapalenie stawów i SpA w przebiegu nieswoistych zapalnych chorób jelit.

Przełom, jaki dokonał się w ostatnich latach w rozpoznawaniu i leczeniu spondyloartropatii, znalazł odzwierciedlenie zarówno w powstaniu nowych kryteriów klasyfikacyjnych SpA według Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) (tab. 1), jak i w kolejnych aktualizacjach rekomendacji dotyczących leczenia. Zwiększenie świadomości lekarzy i pacjentów sprawiło, że spondyloartropatie są rozpoznawane wcześniej. W Polsce wciąż jednak brakuje rozwiązań systemowych umożliwiających wczesne kierowanie pacjentów z podejrzeniem zapalenia stawów przez lekarzy POZ do ośrodków specjalistycznych. Należy podkreślić, że rozpoznanie i leczenie SpA powinno być prowadzone przez reumatologa mającego doświadczenie w tej grupie chorób. Częstym błędem w codziennej praktyce związanym z dążeniem do

jak najwcześniejszego rozpoznania SpA jest m.in. ustalanie rozpoznania na podstawie obecności odpowiedniej liczby punktów ujętych w kryteriach klasyfikacyjnych według ASAS. Trzeba pamiętać, że są to kryteria klasyfikacyjne, a nie diagnostyczne, w związku z tym nie uwzględniają szerokiej diagnostyki różnicowej. Może to prowadzić do nadrozpoznawalności, ponieważ nawet objawy silnie sugerujące SpA, takie jak zapalny ból krzyża czy obecność obrzęku szpiku kostnego w MRI stawów krzyżowo-biodrowych, mogą występować u osób zdrowych lub wynikać z innych przyczyn (uprawiania sportu, otyłości). Z drugiej strony nadal częste są przypadki błędnego interpretowania objawów zapalnych z narządu ruchu jako zmian zwyrodnieniowo-przeciążeniowych, leczenia „na ślepo” niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i glikokortykosteroidami (GKS) oraz nieuwzględniania objawów pozastawowych (takich jak łuszczycyca, objawy zapalenia błony naczyniowej oka, objawy zapalnej choroby jelit) czy obwodowych (zapalenia palców, zapalenia przyczepów), które są bardzo pomocne w rozpoznaniu SpA. Dlatego ważne jest zwrócenie uwagi na charakterystyczne objawy zapalnej choroby stawów (szczególnie ból krzyża w godzinach nocnych lub nad ranem u osób poniżej 40. roku życia, ból, obrzęk i sztywność poranna

Tabela 1. Kryteria klasyfikacyjne rozpoznawania spondyloartropatii (SpA) według Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS)

Kryteria klasyfikacyjne osiowej SpA według ASAS (2009)	Kryteria klasyfikacyjne obwodowej SpA według ASAS (2011)
ból krzyża trwający > 3 miesiące u osoby < 45. roku życia oraz cechy zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych (RTG/MRI) + 1 cecha SpA lub obecny antygen HLA-B27 + 2 cechy SpA: <ul style="list-style-type: none"> • zapalny ból krzyża • zapalenie stawów obwodowych • zapalenie przyczepów ścięgniętych (w obrębie pięty) • zapalenie palców (<i>dactylitis</i>) • zapalenie błony naczyniowej oka • łuszczyca • choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego • dobra odpowiedź na NLPZ (znaczną poprawę po 24–48 godzinach) • SpA w wywiadzie rodzinnym • obecny antygen HLA-B27 • zwiększone stężenie CRP w surowicy 	zapalenie stawów lub przyczepów ścięgniętych, lub palców oraz ≥ 1 z poniższych cech SpA: <ul style="list-style-type: none"> • zapalenie błony naczyniowej oka • łuszczyca • choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego • poprzedzające zakażenie • HLA-B27 • zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu obrazowym albo ≥ 2 inne z poniższych cech SpA: <ul style="list-style-type: none"> • zapalenie stawów • zapalenie przyczepów ścięgniętych • zapalenie palców • zapalny ból krzyża (kiedykolwiek) • SpA w wywiadzie rodzinnym

stawów, zapalenie palców – ryc. 1) i kierowanie tych pacjentów do reumatologa [1].

Schemat leczenia poszczególnych postaci SpA w świetle najnowszych rekomendacji

Przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych kluczowe jest określenie u każdego pacjenta dominujących objawów z narządu ruchu, ponieważ inne jest leczenie objawów osiowych (zapalnego bólu krzyża/kręgosłupa), a inne objawów obwodowych (zapalenia stawów, przyczepów ścięgniętych, palców). Należy uwzględnić również współistnienie objawów pozastawowych spondyloartropatii oraz innych stanów towarzyszących, m.in. chorób sercowo-naczyniowych i zakażeń (w tym gruźlicy, zakażenia HBV, HCV, HIV). Szeroka gama dostępnych obecnie terapii stwarza duże możliwości odpowiedniego dobrania leków do danej sytuacji klinicznej, dlatego tak ważne jest precyzyjne określenie „fenotypu” każdego pacjenta. Podkreśla się również rolę współpracy interdyscyplinarnej, np. z gastroentrologiem (w przypadku współistnienia zapalnej choroby jelit), okulistą (przy zapaleniu błony naczyniowej oka), dermatologiem (potwierdzenie i leczenie łuszczycy). Każdy pacjent powinien zostać poinformowany o charakterze choroby i planowanym leczeniu, co jest kluczowe w uzyskaniu zaangażowania chorego w proces leczniczy. Oprócz omówionego poniżej leczenia farmakologicznego ważną jest modyfikacja czynników wpływających

na stan zdrowia, w tym zrównoważona dieta (co-raz więcej danych wskazuje na rolę mikrobiomu jelitowego w rozwoju chorób zapalnych narządu ruchu), zaprzestanie palenia oraz dbanie o utrzymanie sprawności narządu ruchu (szeroko pojęta rehabilitacja, w tym wzmacnianie siły mięśniowej, ćwiczenia rozciągające).

Celem leczenia jest osiągnięcie remisji lub niskiej aktywności choroby w ciągu 3–6 miesięcy, według za-



Rycina 1. Łuszczycowe zapalenie stawów. Strona prawa: obrzęk okolicy stawu skokowego i stawu międzypaliczkowego bliższego palca III, palce kielbaskowate: I, V. Strona lewa: palec kielbaskowaty: III. Zmiany łuszczycowe na paznokciach

sady „leczenia do celu” (*treat to target*), a następnie utrzymanie tego stanu, co wiąże się z koniecznością wielokrotnej modyfikacji terapii. Kluczowe jest jak najszybsze rozpoznanie i włączenie skutecznego leczenia, które powoduje ustąpienie dolegliwości i objawów klinicznych oraz zapobiega postępowi zmian strukturalnych narządu ruchu i rozwojowi powikłań narządowych.

W zależności od aktywności choroby stosuje się leki pierwszej linii, a w przypadku ich niepowodzenia kolejne linie leczenia z wykorzystaniem biologicznych lub celowanych syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh). Te terapie są w Polsce prowadzone w ramach programów terapeutycznych, a obecnie w leczeniu SpA dostępne są zarówno oryginalne leki biologiczne, leki biopodobne (mające porównywalny stopień bezpieczeństwa i skuteczności do leków referencyjnych), jak i celowane syntetyczne LMPCh (tzw. drobne cząsteczki, aktualnie reprezentowane przez inhibitory JAK). W programach lekowych dotyczących spondyloartropatii dysponujemy następującymi lekami:

- inhibitory TNF: adalimumab (Amgevita, Humira, Hyrimoz, Idacio, Imraldi), certolizumab pegol (Cimzia), etanercept (Benepali, Enbrel, Erelzi), golimumab (Simponi), infliksimab (Flixabi, Inflectra, Remicade, Remsima, Zessly),
- inhibitory IL-17: iksekizumab (Taltz) sekukinumab (Cosentyx),
- inhibitor JAK: tofacytynib (Xeljanz).

Wybór konkretnego leku zależy od wielu czynników, m.in. od:

- występowania objawów pozastawowych, np. przy współistnieniu zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej oka i nieswoistej zapalnej choroby jelit preferuje się inhibitory TNF, które mają budowę przeciwciał monoklonalnych,
- chorób współistniejących, m.in. u pacjenta mającego w wywiadzie niewydolność serca, gruźlicę, wirusowe zapalenie wątroby lub zmiany demielinizacyjne ośrodkowego układu nerwowego preferencyjnymi lekami są inhibitory IL-17, a nie inhibitory TNF,
- nieskuteczności poprzednio stosowanych leków – w przypadku nieskuteczności pierwotnej (czyli braku odpowiedzi na dany lek od początku leczenia) zaleca się zastosowanie leku o innym mechanizmie działania, najczęściej jest to zamiana inhibitora TNF na inhibitor IL-17 lub inhibitor JAK; jeśli mamy do czynienia z nieskutecznością wtórną (utrata odpowiedzi

na lek np. w wyniku wytworzenia przeciwciał przeciwelekowych), można zastosować lek z tej samej grupy, np. inny inhibitor TNF,

- preferencji pacjenta co do drogi i częstości podania leku: leki biologiczne – podanie podskórnie (z różną częstością w zależności od preparatu: co tydzień, 2 tygodnie lub co miesiąc) lub dożylnie (infliksimab), inhibitory JAK – codziennie doustnie,
- planów prokreacyjnych – według najnowszych wytycznych u kobiet i mężczyzn starających się o dziecko można w tym okresie stosować inhibitory TNF, nie zaleca się natomiast inhibitorów IL-17 i inhibitorów JAK (brak danych dotyczących ich bezpieczeństwa) [2],
- aktualnych zapisów programów lekowych – są pewne różnice między rekomendacjami leczenia a zapisami programów, dotyczące m.in. progów włączania do leczenia, wymaganego czasu nieskuteczności leków pierwszej linii, a także dostępności niektórych leków.

Poniżej przedstawiono zarys leczenia spondyloartropatii z wyszczególnieniem ich najczęstszych postaci, opracowany na podstawie najnowszych wytycznych i aktualnych kryteriów włączenia do programów lekowych.

Spondyloartropatia osiowa (ZZSK, nr axSpA)

W leczeniu spondyloartropatii osiowej opieramy się na rekomendacjach według Assessment of Spondyloarthritis International Society/European League Against Rheumatism (ASAS/EULAR) z 2016 r. [3] oraz rekomendacjach American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network (ACR/SAA/SPARTAN) z 2019 r. [4].

Obejmują one obydwie postacie osiowej SpA – zarówno ZZSK (czyli postać radiograficzną), jak i nieradiograficzną osiową SpA (nr axSpA). W ocenie aktywności choroby wykorzystuje się wskaźniki Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) i Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) (kalkulatory są dostępne w Internecie), przy czym o wysokiej aktywności choroby świadczą BASDAI ≥ 4 i ASDAS $\geq 2,1$. W obydwu postaciach lekami pierwszej linii są NLPZ, które są stosowane w maksymalnych tolerowanych dawkach, jeśli mamy do czynienia z aktywną postacią choroby. Przy braku skuteczności jednego NLPZ po upływie 4 tygodni należy zastosować inny lek z tej grupy. Dokonując wyboru konkretnego NLPZ,

należy ocenić profil bezpieczeństwa u danego pacjenta (m.in. ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego i ryzyko sercowo-naczyniowe). Dobra odpowiedź na leczenie NLPZ (ustąpienie lub znaczna redukcja bólu po upływie 24–48 godzin) jest charakterystyczna dla zapalnego bólu krzyża i jest jednym z kryteriów klasyfikacyjnych SpA według ASAS. Należy jednak pamiętać, że pacjent powinien zażywać lek codziennie (preferencyjnie wieczorem, żeby osiągnąć szczyt działania w godzinach nocnych) w maksymalnych tolerowanych dawkach. Niesteroidowe leki przeciwzapalne są skuteczne w redukcji objawów u około połowy pacjentów z osiową SpA, jednak nadal nie wiadomo, czy ograniczają one postęp zmian strukturalnych. Dodatkowo ich stosowanie wiąże się z wieloma działaniami niepożądanymi, które należy monitorować. W przypadku ustąpienia objawów można zmniejszyć dawkę lub odstawić NLPZ – sytuacja taka ma miejsce głównie u pacjentów z długotrwałą chorobą, w której proces zapalny jest mniej nasilony.

Nieskuteczność dwóch NLPZ jest wskazaniem do zastosowania leku biologicznego (bLMPCh) – inhibitora TNF lub inhibitora IL-17. Obydwie grupy leków wykazały skuteczność nie tylko w osiągnięciu odpowiedzi klinicznej, ale też w zahamowaniu zmian strukturalnych ocenianych na zdjęciach radiologicznych. Przy kwalifikacji do leczenia biologicznego pacjentów z nr axSpA należy pamiętać, że wykazało ono skuteczność głównie u pacjentów mających obiektywne wykładniki zapalenia, takie jak podwyższone stężenie CRP i zmiany zapalne w postaci obrzęku szpiku w MRI stawów krzyżowo-biodrowych.

Nadal kontrowersyjne jest postępowanie po uzyskaniu remisji osiowej SpA – u pacjentów z ZZSK nie zaleca się odstawiać leczenia biologicznego ze względu na wysokie ryzyko nawrotu choroby, natomiast pacjenci z nr axSpA w wielu przypadkach przez długi czas pozostają w remisji po odstawieniu leczenia lub zredukowaniu dawki.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Najnowsze wytyczne leczenia ŁZS to rekomendacje EULAR z 2019 r. [5] i rekomendacje Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) z 2021 r. [6].

Łuszczycowe zapalenie stawów jest bardzo heterogenną chorobą, dlatego leczenie należy dopasować do schematu zajęcia narządu ruchu, jak również nasilenia zmian skórnych i innych objawów pozastawowych. Dodatkowo należy zwrócić uwagę

na częste występowanie u tych chorych otyłości, zaburzeń metabolicznych (cukrzycy, dyslipidemii, hiperurykemii) i nadciśnienia tętniczego, które również powinno się intensywnie leczyć z uwagi na zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe.

Najczęstsze postaci ŁZS to zapalenie kilkustawowe (2–4 stawy) i wielostawowe (≥ 5 stawów). Jeśli zapalenie dotyczy jednego lub kilku stawów, leczenie można zacząć od NLPZ i/lub miejscowego podania GKS, jednak w przypadku braku poprawy po 4 tygodniach należy zastosować klasyczne LMPCh (ksLMPCh), preferencyjnie metotreksat, w dalszej kolejności sulfasalazynę lub leflunomid. Leczenie ksLMPCh należy włączyć niezwłocznie w przypadku zajęcia wielostawowego i występowania niekorzystnych czynników rokowniczych, takich jak zapalenie palców, uszkodzenie strukturalne (zmiany w RTG), zwiększone OB lub stężenie CRP, łuszczyca paznokci. O wysokiej aktywności choroby świadczą wskaźniki: DAS 28 > 3,2, DAS > 2,4 lub według zmodyfikowanych kryteriów Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC): liczba obrzękniętych i liczba tkliwych stawów lub zapalnie zmienionych przyczepów ścięgniastych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągniętych podszwowych) – co najmniej 3 łącznie, ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta i lekarza odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta oraz ogólna ocena stanu choroby przez lekarza więcej niż 5 w skali od 0 do 10.

W przypadku nieskuteczności co najmniej dwóch ksLMPCh, z których każdy był stosowany co najmniej 3 miesiące, pacjenta można kwalifikować do programu lekowego. Z aktualnie stosowanych leków dostępne są inhibitory TNF, inhibitory IL-17 i tofacytynib. U pacjentów mających długotrwałą remisję można rozważyć zmniejszenie dawki leku lub wydłużenie odstępu pomiędzy dawkami.

Leczenie postaci osiowej ŁZS jest podobne do leczenia osiowej SpA. W przypadku postaci z zapaleniem przyczepów ścięgniastych w pierwszej kolejności stosuje się NLPZ, można również rozważyć miejscowe podanie GKS, jednak należy zachować ostrożność ze względu na możliwość uszkodzenia ścięgna. W razie nieskuteczności takiego postępowania stosuje się inhibitory TNF, inhibitory IL-17 lub inhibitory JAK.

Dostęp do innowacyjnych terapii spondyloartropatii w Polsce

Z uwagi na wysokie koszty leczenia dostęp do leków biologicznych i celowanych syntetycznych

jest refundowany przez NFZ w ramach programów lekowych i prowadzony jedynie w lecznictwie szpitalnym. Obecnie leczenie różnych postaci spondyloartropatii zapalnych ujęto w ramach trzech programów lekowych:

- program B.35: leczenie aktywnej postaci łuszczykowego zapalenia stawów (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3),
- program B.36: leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ICD-10 M 45),
- program B.82: leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8).

Opisy programów są dostępne na stronie: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-nieonkologiczne>.

Piśmiennictwo

1. Magrey MN, Danve AS, Ermann J, Walsh JA. Recognizing axial spondyloarthritis: a guide for primary care. *Mayo Clin Proc* 2020; 95: 2499-2508.
2. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2020; 72: 461-488.

3. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R i wsp. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 978-991.
4. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS i wsp. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019; 71: 1285-1299.
5. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A i wsp. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 700-712.
6. Coates LC, Soriano E, Corp N i wsp. OP0229 The group for research and assessment of psoriasis and psoriatic arthritis (GRAPPA) treatment recommendations 2021. *An Rheum Dis* 2021; 80: 139-140.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Mariusz Korkosz
Zakład Reumatologii i Balneologii
Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*
ul. Jakubowskiego 2
30-668 Kraków
e-mail: mariusz.korkosz@mp.pl; mariusz.korkosz@uj.edu.pl