

PROWADZENIE SKUTECZNEJ TERAPII W NR-AXSPA – DIAGNOSTYKA, WYZWANIA, NOWE MOŻLIWOŚCI TERAPEUTYCZNE

Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

■ Jak wygląda ścieżka pacjenta z axSpA i nr-axSpA? Jakie są różnice?

Postaram się najpierw wyjaśnić, co oznaczają te skróty. axSpA to synonim osiowej zapalnej spondyloartropatii, zaś nr-axSpA to nieradiologiczna osiowa zapalna spondyloartropatia i stanowi ona podtyp axSpA. Wyróżniamy bowiem tzw. radiologiczny podtyp axSpA, znany również pod nazwą zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), w którym stwierdzamy zmiany radiologiczne w stawach krzyżowo-biodrowych. W postaci nieradiologicznej axSpA takich zmian jeszcze nie ma, obecne są za to zmiany w tej lokalizacji widoczne w badaniu rezonansu magnetycznego lub u chorego stwierdza się antygen HLA-B27 i inne objawy kliniczne typowe dla zapalnej spondyloartropatii. W gabinecie lekarza rodzinnego czy specjalisty reumatologa ścieżka diagnostyczna jest w zasadzie taka sama, wykorzystujemy w niej znajomość tzw. kryteriów klasyfikacyjnych dla osiowej spondyloartropatii. Zagadnienie to jest znane reumatologom.

■ Jakie są aktualnie największe wyzwania dla pacjentów z nr-axSpA i dla lekarzy reumatologów?

Liczba osób zgłaszających się z bólami krzyża do lekarza podstawowej opieki zdrowotnej jest bardzo duża. Według niektórych danych odsetek chorych spełniających kryteria spondyloartropatii zapalnej szacuje się na około 5%. To pokazuje, że lekarzowi rodzinemu nie jest łatwo „wyłowić” takich chorych spośród dużej grupy. W spondyloartropatii zapalnej nie stwierdza się – tak jak u chorych z wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) – obrzęków i tkliwości stawów drobnych rąk. W przypadku RZS chorzy zgłaszają się stosunkowo wcześniej do lekarza, szukając pomocy, i zwykle stwierdza się u nich obecność czynnika reumatoidalnego lub zwiększone miano przeciwciał antycytrulinowych. Natomiast w osiowej spondyloartropatii zapalnej nie ma takich markerów immunologicznych jak w RZS, a głównym badaniem pomagającym w ustaleniu rozpoznania jest stwierdzenie obecności antygenu HLA-B27, który występuje u około 7% osób w populacji rasy kaukaskiej. Jego wykazanie nie przesądza w żaden sposób o diagnozie, a jedynie zwiększa prawdopodobieństwo rozpoznania tej choroby – szacunkowo można ją stwierdzić u około

10% osób z dodatnim antygenem HLA-B27. Z kolei w badaniach laboratoryjnych jedynie u około 30–50% chorych widoczne są zwiększone parametry zapalenia.

W moim przekonaniu dla lekarzy podejrzewających takie rozpoznanie duże znaczenie powinien mieć wywiad w kierunku zapalnego bólu krzyża. Taki ból pojawia się w nocy lub nad ranem, zmniejsza się pod wpływem ćwiczeń, zaś pozostawanie w pozycji leżącej nie zmniejsza jego nasilenia; ponadto chorzy podają, że odczuwają wówczas sztywność w tej okolicy. Problemem jest to, że chory niejednokrotnie przyzwyczajają się do bólu, dlatego lekarz powinien zadawać takie pytania, które mogłyby pomóc w ustaleniu rozpoznania zapalnego bólu krzyża. Spondyloartropatia bywa też rozpoznawana, gdy pojawiają się objawy pozastawowe, jak łuszczyca, zapalenie jelit czy zapalenie tęczówki. Dermatolog, gastroenterolog czy okulista kierują wówczas chorego do reumatologa z podejrzeniem spondyloartropatii zapalnej.

Choroba ta zaczyna się przed 45. rokiem życia, ale okres od pierwszych objawów do ustalenia rozpoznania wynosi średnio od 5 do 10 lat. W tym czasie pojawiają się już zmiany radiologiczne w stawach krzyżowo-biodrowych czy kręgosłupie i rozpoznajemy wówczas ZZSK. Niestety w ten sposób tracimy okazję do ustalenia rozpoznania we wcześniejszej fazie choroby, w której nie występują jeszcze zaawansowane zmiany strukturalne, czyli ZZSK. W reumatologii panuje zasada: im wcześniej zaczniesz leczenie, tym większa szansa na zahamowanie postępu choroby na jej wczesnym etapie.

■ Jak szybko przebiega progresja do ZZSK u chorych ze stwierdzoną nr-axSpA?

To zagadnienie jest przedmiotem badań, ale nie potrafimy udzielić jasnej odpowiedzi. W odróżnieniu od chorych na ZZSK chorzy z nr-axSpA stanowią bardziej heterogenną grupę, w której możemy wyróżnić osoby spełniające tzw. kryteria ramienia klinicznego (obecność HLA-B27 i co najmniej dwóch objawów typowych dla spondyloartropatii) oraz osoby spełniające tzw. kryteria ramienia obrazowego (obecne zmiany w rezonansie magnetycznym i co najmniej jeden objaw typowy dla spondyloartropatii). Okazuje się, że chorzy w tzw. ramieniu obrazowym częściej ewoluują w kierunku ZZSK niż chorzy

w tzw. ramieniu klinicznym. Inne prospektywne badanie obejmujące 95 chorych z nr-axSpa wykazało, że u 11,6% z nich w ciągu 2 lat stwierdzono zmiany radiologiczne. Aby móc precyzyjnie określić prawdopodobieństwo progresji, potrzebna byłaby 10–15-letnia obserwacja, ale do tego nie prowadzono tak długich obserwacji.

■ **Dlaczego w programie lekowym nr-axSpA jest leczonych tak niewielu pacjentów w porównaniu z innymi programami lekowymi w reumatologii?**

To dość ciekawe zagadnienie. Musimy wziąć pod uwagę pewne czynniki związane z długością trwania zarówno ZZSK, jak i nr-axSpa, które można w przybliżeniu oszacować. Wczesny etap przedradiologiczny może trwać od roku do 10 lat, więc można przyjąć, że jest to około 7 lat. Pierwsze objawy występują średnio w 25.–30. roku życia. Jeśli przyjmiemy, że średnia długość życia chorych na ZZSK może być skrócona ze względu na chorobę i przewagę płci męskiej do 70. roku życia, to okres 7 lat dla postaci przedradiologicznej należy porównać z 35-letnim okresem chorowania na ZZSK, czyli proporcja może wynosić 1 : 5. Popatrzmy teraz na liczbę chorych w programie leczenia nieradiologicznej postaci SpA, która wynosi obecnie około 200. W programie lekowym ZZSK jest około 3600 chorych. Przyjmując proporcje 1 : 5, liczba chorych w programie leczenia nieradiologicznej spondyloartropatii powinna wynosić około 700, a nie 200 jak do tej pory. To, ile osób będzie leczonych, zależy jednak również od naszej czujności i świadomości chorych oraz dobrego dostępu do reumatologa.

■ **Jak możemy usprawnić diagnostykę nr-axSpA i poprawić rokowania pacjentów?**

Ciekawe jest badanie MASTER prowadzone w Niemczech, w którym udowodniono, że w diagnozowaniu wczesnej spondyloartropatii bardzo istotne jest, aby lekarze rodzinni czy ortopedzi kierowali do reumatologów osoby, u których przewlekły ból krzyża wystąpił przed 45. rokiem życia, które spełniają kryteria zapalnego bólu krzyża oraz wykazano u nich obecność antygenu HLA-B27 czy stwierdzono zmiany w badaniu obrazowym stawów krzyżowo-biodrowych.

Inne badanie prowadzone było przez reumatologów ze Stanów Zjednoczonych, do których kierowano chorych spełniających kryteria trwającego dłużej niż trzy miesiące bólu krzyża oraz jedno z trzech kryteriów: dodatni antygen HLA-B27, obecny zapalny ból krzyża lub zmiany w badaniu obrazowym, jak rezonans magnetyczny czy RTG stawów krzyżowo-biodrowych. Niemal połowa osób skierowanych do oceny reumatologów ($n = 348$) spełnia-

ła kryteria ASAS. U 238 osób rozpoznano nr-axSpA, zaś 108 spełniało kryteria ZZSK. To pokazuje, że w badanej grupie stosunkowo młodych ludzi (średnia wieku na początku objawów wynosiła 28 lat) było dwukrotnie więcej chorych z nr-axSpa niż chorych na ZZSK.

Warto więc stworzyć tzw. szybką ścieżkę diagnostyczną dla chorych z zapalnym bólem krzyża na wzór szybkiej ścieżki dla pacjentów z obrzękiem stawów obwodowych przy rozpoznawaniu wczesnego RZS.

■ **Jakie są obecnie możliwości terapeutyczne? Czy pacjenci mają szanse na nowe terapie?**

Od września 2020 r. mamy do czynienia z nową wersją programu B.82 „Leczenie pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK”. Najważniejszymi zmianami, jakie nastąpiły – w pozytywnym tego słowa znaczeniu – było rozszerzenie kryteriów kwalifikacji.

Po pierwsze, daje to możliwość włączania chorych z przedradiologiczną postacią spondyloartropatii osiowej ze zmianami w rezonansie magnetycznym w stawach krzyżowo-biodrowych bez jednoczesnego stwierdzenia obecności antygenu HLA-B27. Po drugie, zmiany pozwalają na włączanie do programu chorych, u których stwierdzono obecność antygenu HLA-B27 i rozpoznano nieradiologiczną spondyloartropatię osiową i obwodową. Znacząco rozszerza to możliwości podawania leków pacjentom w trudnych do leczenia przypadkach, w których spełniony jest jednocześnie warunek znacznej aktywności choroby oraz nieskuteczności dotychczasowego leczenia, co zostało zdefiniowane. Po trzecie, oprócz możliwości podawania pacjentom – jak to było jeszcze niedawno – tylko jednego inhibitora TNF- α , certolizumabu, istnieje szansa włączenia innego leku o tym samym mechanizmie działania, czyli etanerceptu.

Zmiany, jakie zaszły w programie lekowym B.82, są niewątpliwie korzystne, ale to wciąż za mało w porównaniu z aktualną sytuacją rejestracyjną na rynku Unii Europejskiej. W tym roku Europejska Agencja Leków zarejestrowała dwie nowe cząsteczki, które mają inny mechanizm działania, czyli blokowanie interleukiny 17. Jedną z nich, secukinumab, znalazła już swoje miejsce w programie leczenia ZZSK. Dzięki temu opcje terapeutyczne w leczeniu tej choroby poszerzyły się o lek o innym mechanizmie działania niż tylko hamowanie TNF- α . Czekam teraz na pojawienie się tego leku również w programie B.82, zgodnie z zapisami rejestracyjnymi.

PL2012174694

