

SŁOWO WSTĘPNE



prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska

Redaktor naukowy

Szanowni Państwo!

W ciągu ostatnich lat obserwuje się bardzo szybki postęp wiedzy w zakresie patogenezy, wczesnej diagnostyki i coraz skuteczniejszego leczenia chorób reumatycznych. W efekcie tak dynamicznych zmian zostają wyodrębnione choroby reumatyczne, takie jak choroba IgG4-zależna, a rekomendacje europejskich i amerykańskich towarzystw naukowych nie nadążają z uwzględnieniem nowych opcji terapeutycznych. Coraz większy nacisk kładzie się na bardzo wczesne rozpoznanie, włączanie skutecznego leczenia oraz na bezpieczeństwo terapii i uzyskanie trwałej remisji lub przynajmniej niskiej aktywności choroby.

W związku z tak szybko zachodzącym postępem publikacje książkowe dostępne w języku polskim dość szybko się dezaktualizują. W niniejszej monografii zostały uwzględnione najistotniejsze zmiany, jakie się dokonały w ciągu ostatniego roku w diagnostyce i leczeniu chorób reumatycznych. Mam nadzieję, że publikacja ta będzie dla Państwa przydatna w codziennej praktyce lekarskiej.

Życzę owocnej lektury.

prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska

MEDYCYNA

po Dyplomie

- 4** **Inhibitory JAK – nowa opcja leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów**
prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska
- 10** **Postępy w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów**
dr hab. n. med. Dorota Sikorska, prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Samborski
- 17** **Nowe perspektywy leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów**
prof. dr hab. n. med. Violetta Opoka-Winiarska
- 27** **Dna moczanowa – nowe koncepcje leczenia**
prof. dr hab. n. med. Maria Majdan
- 37** **Nowe kierunki w leczeniu toczenia rumieniowatego układowego**
dr n. med. Anna Felis-Giemza
- 48** **Zapalenia naczyń – nowe możliwości diagnostyczne i terapeutyczne**
*dr hab. n. med. Joanna Makowska, prof. UM,
dr hab. n. med. Anna Lewandowska-Polak, prof. UM*
- 56** **Twardzina układowa**
prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Przemysław Kotyla
- 63** **Choroba IgG4-zależna – postęp w diagnostyce i leczeniu**
dr n. med. Maria Maślińska

Inhibitory JAK – nowa opcja leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów

- Najnowsze kryteria klasyfikacyjne reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i zalecenia dotyczące terapii
- Inhibitory JAK zarejestrowane do leczenia RZS: ich skuteczność i bezpieczeństwo oraz ryzyko związane z ich stosowaniem



prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska

Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji
im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie

Definicja choroby

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest ogólnoustrojową przewlekłą autoimmunologiczną chorobą zapalną prowadzącą do uszkodzenia stawów oraz zmian narządowych powodujących współchorobowość i przedwczesną śmierć. Od momentu rozpoznania do końca życia pacjenta konieczne jest stosowanie skutecznego leczenia zgodnego ze strategią treat to target, tj. prowadzącego do celu, jakim jest remisja lub niska aktywność choroby. Cel ten można osiągnąć tylko dzięki redukcji modyfikowalnych czynników wpływających na przebieg choroby i dostępności dużej liczby leków działających w różnych mechanizmach.

Aktualne kryteria klasyfikacyjne

Aktualnie obowiązujące kryteria klasyfikacyjne pozwalające na rozpoznanie choroby na jej wczesnych etapach zostały stworzone przez ekspertów European League Against Rheumatism i American College of Rheumatology (EULAR/ACR) w 2010 r.^{1,2} (tab. 1).

Kryterium wejściowe to:

- pewne zapalenie błony maziowej przynajmniej w jednym stawie z wykluczeniem innych przyczyn tego zapalenia
- zapalenia błony maziowej nie można lepiej wyjaśnić inną chorobą.

Nowe opcje diagnostyczne

Aktualne kryteria klasyfikacyjne opierają się głównie na cechach klinicznych choroby (liczbie i rodzaju zajętych przez proces chorobowy stawów) oraz na wysoko punktowanych wynikach badań serologicznych: czynnika reumatoidalnego (RF – rheumatoid factor) i przeciwciał przeciw cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi (anty-CCP – anti-cyclic citrullinated peptide antibodies). Niestety autoprzeciwciała te występują u około 70% chorych, co powoduje, że pacjenci z ujemnym wynikiem badań serologicznych muszą mieć wyższą punktację w innych domenach, co przekłada się na większą aktywność choroby, późniejsze jej rozpoznawanie i leczenie. W ostatnich latach pojawiają się publikacje wykazujące występowanie innych autoprzeciwciał, takich jak przeciwciała przeciw białkom karbamylowanym lub zawierającym homocytrulinę (anty-CarP – anti carbamylated protein antibodies), wykrywane u około 45% chorych na RZS. Obecność przeciwciał anty-CarP koreluje z szybką progresją radiologiczną u chorych z wczesnym zapaleniem stawów, ale cechują się one wysoką swoistością i małą czułością. Kolejnym autoprzeciwciałem jest przeciwciało przeciw deiminazie peptydyloargininowej 4 (PAD4 – peptidylarginine deiminase type 4), które wykrywa się u 36-42% chorych na RZS; charakteryzuje się ono wysoką swoistością, lecz małą czułością. Opisano jeszcze wiele autoprzeciwciał w tej chorobie, ale są one wykrywane również w innych zapalnych chorobach reumatycznych. Nie wykorzystuje się ich też w codziennej diagnostyce tej choroby³.

Pojawiły się ponadto publikacje wskazujące na korzyści z oznaczania za pomocą analizy ilościowej panelu czterech biomarkerów z surowicy, takich jak: angiotensynogen (AGT),

surowicze białko amyloidowe A4 (SAA4 – serum amyloid A4), białko wiążące witaminę D (VDBP – vitamin D binding protein) i białko wiążące retinol 4 (RBP4 – retinol binding protein 4), które pozwalają odróżnić pacjentów zdrowych od chorujących na seronegatywne RZS⁴.

W aktualnych kryteriach klasyfikacyjnych RZS nie są uwzględnione wyniki badań obrazowych, a rozpoznanie zapalenia błony maziowej opiera się na badaniu przedmiotowym i obrazie klinicznym, jednak w przypadkach wątpliwych rekomenduje się wykonywanie badań ultrasonograficznych. Badanie metodą rezonansu magnetycznego (MR – magnetic resonance) jest preferowane u osób z tzw. przedkliniczną fazą RZS, w której wykrycie obrzęku szpiku w kościach drobnych rąk w typowej dla tego schorzenia lokalizacji, bez innych cech klinicznych poza bólami stawów, może wskazywać na toczący się proces chorobowy. Ze względu na brak rekomendacji dotyczących leczenia tak wczesnych postaci RZS badania MR są jednak rzadko wykorzystywane w diagnostyce tej choroby⁵.

Aktualne rekomendacje dotyczące leczenia RZS

W 2022 r. zostały opublikowane rekomendacje EULAR⁶, zaś w 2021 r. rekomendacje ACR⁷.

Rekomendacje EULAR z 2022 r. obejmują 5 zaleceń nadrzędnych i 11 szczegółowych.

Tabela 1. Kryteria klasyfikacyjne reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) European League Against Rheumatism i American College of Rheumatology z 2010 r.*

Kryteria	Punkcja
A. Zajęcie stawów	
1 duży staw	0
2-10 dużych stawów	1
1-3 małe stawy (z zajęciem dużych stawów lub bez niego)	2
4-10 małych stawów (z zajęciem dużych stawów lub bez niego)	3
>10 stawów (co najmniej 1 mały staw)	5
B. Testy serologiczne	
Ujemny RF i anty-CCP	0
Dodatni w niskim mianie RF lub anty-CCP	2
Dodatni w wysokim mianie RF lub anty-CCP	3
C. Wskaźniki ostrej fazy	
Prawidłowa wartość OB i CRP	0
Przyspieszony OB i/lub zwiększone stężenie CRP	1
D. Czas trwania objawów	
<6 tygodni	0
>6 tygodni	1

* Pewne rozpoznanie RZS jest ustalone przy uzyskaniu sumy punktów z kategorii A-D $\geq 6/10$

anty-CCP – przeciwciała przeciw cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi; CRP – białko C-reaktywne; OB – odczyn Biernackiego; RF – czynnik reumatoidalny

Zalecenia nadrzędne dotyczące leczenia RZS – EULAR 2022

- A. Leczenie chorych na RZS powinno mieć na celu najlepszą opiekę i musi się opierać na wspólnej decyzji pacjenta i reumatologa.
- B. Decyzje terapeutyczne opierają się na aktywności choroby, postępie zmian strukturalnych, występowaniu schorzeń współistniejących i bezpieczeństwie.
- C. Opiekę medyczną powinni sprawować przede wszystkim reumatolodzy.
- D. Z uwagi na heterogenność RZS pacjenci wymagają dostępu do wielu leków o różnych mechanizmach działania i mogą wymagać wielu kolejnych terapii przez całe życie. Zmiana terapii powinna nastąpić, jeżeli chory nie uzyska 50% poprawy po 3 miesiącach i remisji lub niskiej aktywności po 6 miesiącach leczenia.
- E. RZS wiąże się z wysokimi kosztami indywidualnymi, medycznymi i społecznymi, które powinny być brane pod uwagę przez leczącego reumatologa, np. jeśli 2 leki są jednakowo odpowiednie dla konkretnego pacjenta, to należy stosować tańszy.

Zalecenia szczegółowe dotyczące leczenia RZS – EULAR 2022

1. Leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh) należy rozpocząć natychmiast po rozpoznaniu RZS.
2. U każdego pacjenta leczenie powinno być ukierunkowane na osiągnięcie trwałej remisji lub małej aktywności choroby (zmieniła się definicja remisji według Booleya: zwiększono dozwolony próg oceny aktywności choroby według pacjenta [PGA – patient global assessment] z 1 cm do 2 cm w 10-centymetrowej wizualnej skali analogowej [VAS – visual analogue scale], pozostawiając niezmiennione wymogi dopuszczające 1 staw obrzęknięty i bolesny i maksymalne stężenie białka C-reaktywnego [CRP – C-reactive protein] na poziomie 1 mg/dl).
3. Jeżeli choroba jest aktywna, monitorowanie powinno być częste (co 1-3 miesiące); jeżeli nie uzyskujemy poprawy do 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia lub cel nie zostaje osiągnięty do 6 miesięcy, należy skorygować stosowaną terapię.
4. Metotreksat (MTX) powinien być częścią pierwszej linii leczenia.
5. Jeżeli są przeciwwskazania do stosowania MTX lub występuje jego wczesna nietolerancja (do 6 tygodni), jako LMPCh pierwszego wyboru należy rozważyć leflunomid lub sulfasalazynę.
6. Należy rozważyć krótkoterminowe stosowanie glikokortykosteroidów (GKS) podczas rozpoczynania lub zmiany terapii klasycznymi syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (ksLMPCh) w różnych dawkach i drogach podania, ale ich dawki powinny być zredukowane i odstawiane tak szybko, jak to klinicznie możliwe. W związku z tym zaleca się reumatologom albo stosowanie pojedynczej dawki GKS, takich jak pozajelitowy (domięśniowy) metyloprednizolon, jako terapii pomostowej lub określenie schematu zmniejszania i odstawiania leku podczas rozpoczynania podaży doustnego GKS, z planowanym przerwaniem terapii w ciągu 3 miesięcy.
7. Jeżeli cel leczenia nie zostanie osiągnięty dzięki pierwszej strategii z zastosowaniem ksLMPCh, przy nieobecności czynników złej prognozy należy rozważyć inny ksLMPCh.

8. Jeżeli cel terapii nie zostanie osiągnięty po zastosowaniu pierwszej linii leczenia z wykorzystaniem ksLMPCh i występują czynniki złej prognozy, należy dodać biologiczny lek modyfikujący przebieg choroby (bLMPCh). Można też rozważyć zastosowanie inhibitora kinaz janusowych (JAKi – Janus kinase inhibitor), ale należy wziąć pod uwagę istotne czynniki ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych i nowotworów: wiek >65 lat, palenie tytoniu aktualnie lub w przeszłości, inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego (np. cukrzycę, otyłość i nadciśnienie), inne ryzyko nowotworu (obecny lub przebyty nowotwór złośliwy inny niż skutecznie leczony nieczerniakowy rak skóry), czynniki ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (przebyty zawał mięśnia sercowego lub niewydolność serca, nowotwór, dziedziczne zaburzenia krzepnięcia krwi lub zakrzepica w wywiadzie, a także pacjentki stosujące złożone hormonalne środki antykoncepcyjne lub hormonalną terapię zastępczą, przechodzące poważne zabiegi chirurgiczne lub unieruchomione).
9. Biologiczne LMPCh i celowane syntetyczne LMPCh (csLMPCh) powinny być stosowane razem z ksLMPCh; pacjenci, którzy nie mogą przyjmować ksLMPCh, mogą odnieść większe korzyści z zastosowania inhibitora interleukiny 6 (IL6i) i csLMPCh niż innych bLMPCh.
10. Jeżeli bLMPCh lub csLMPCh jest nieskuteczny, należy rozważyć leczenie innym bLMPCh lub csLMPCh; w przypadku nieskuteczności jednego inhibitora czynnika martwicy nowotworu TNF (TNFi – tumor necrosis factor inhibitor) lub IL6i pacjent może otrzymać lek o innym mechanizmie działania lub inny TNFi/IL6i.
11. Po odstawieniu GKS, jeżeli nadal utrzymuje się remisja choroby, można rozważyć zmniejszanie dawek LMPCh (bLMPCh/csLMPCh i/lub csLMPCh).

Inhibitory kinaz janusowych i ich miejsce w leczeniu RZS

Najnowszą grupą leków stosowanych w leczeniu RZS są inhibitory kinaz janusowych. Są to selektywne, drobnocząsteczkowe leki modyfikujące przebieg choroby (sLMPCh), które hamują transdukcję sygnału cytokin poprzez przekazniki sygnału JAK i szlak aktywatorów transkrypcji (STAT – signal transducer and activator of transcription). Istnieją 4 główne izoformy JAK: JAK1, JAK2, JAK3 i kinaza tyrozynowa 2 (TYK2 – tyrosine kinase 2). Wobec tych izoform każdy inhibitor JAK wykazuje zmienną selektywność molekularną. W Europie aktualnie są zarejestrowane 4 inhibitory JAK w leczeniu RZS: tofacytynib, baricytynib, upadacytynib i filgotynib (tab. 2)⁸.

Skuteczność inhibitorów JAK w leczeniu RZS

Dowody z badań klinicznych i stosowania w codziennej praktyce silnie potwierdzają skuteczność inhibitorów JAK w leczeniu RZS. Terapia inhibitorami JAK wpływa na zmniejszenie aktywności choroby, spowalnia progresję radiologiczną oraz poprawia stan funkcjonalny pacjenta. Leki te działają nie gorzej niż inhibitory TNFa (co wykazano na podstawie badań porównawczych z adalimumabem) oraz są skuteczne w monoterapii. Dane z badań klinicznych potwierdzają skuteczność inhibitorów JAK w pierwszej linii leczenia oraz u pacjentów z chorobą oporną na leczenie zarówno

Tabela 2. Charakterystyka inhibitorów JAK zarejestrowanych w Unii Europejskiej w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów⁸

Inhibitor JAK	Producent	Selektywność JAK	Dawkowanie	Dopuszczenie do obrotu przez European Medicines Agency
Tofacytynib	Pfizer	Wszystkie JAK	5 mg 2 ×/24 h	Marzec 2017 r.
Barycytynib	Eli Lilly	JAK1 i JAK2	2 mg 1 ×/24 h 4 mg 1 ×/24 h	Luty 2017 r.
Upadacytynib	AbbVie	JAK1	15 mg 1 ×/24 h	Styczeń 2020 r.
Filgotynib	Gilead Galapagos	JAK1	100 mg 1 ×/24 h 200 mg 1 ×/24 h	Wrzesień 2020 r.

Tabela 3. Modyfikacja dawek inhibitorów JAK u chorych w zależności od stopnia zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenia czynności wątroby w skali Childa-Pugha	Tofacytynib	Barycytynib	Upadacytynib	Filgotynib
Łagodne (klasa A)	5 mg 2 ×/24 h	4 mg 1 ×/24 h	15 mg 1 ×/24 h	200 mg 1 ×/24 h
Umiarkowane (klasa B)	5 mg 1 ×/24 h	4 mg 1 ×/24 h	15 mg 1 ×/24 h	200 mg 1 ×/24 h
Ciężkie (klasa C)	Nie stosować	Nie stosować	Nie stosować	Nie stosować

Tabela 4. Modyfikacja dawek inhibitorów JAK u chorych w zależności od zaburzeń czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek według klirensu kreatyniny	Tofacytynib	Barycytynib	Upadacytynib	Filgotynib
Łagodne (50-80 ml/min)	5 mg 2 ×/24 h	4 mg 1 ×/24 h	15 mg 1 ×/24 h	200 mg 1 ×/24 h
Umiarkowane (30-49 ml/min)	5 mg 2 ×/24 h	2 mg 1 ×/24 h	15 mg 1 ×/24 h	100 mg 1 ×/24 h
Ciężkie (<30 ml/min)	5 mg 1 ×/24 h	Nie stosować	15 mg 1 ×/24 h	100 mg 1 ×/24 h Nie stosować <15 ml/min

klasycznymi, jak i biologicznymi LMPCh. Jest to istotne ze względu na to, że nadal znaczny odsetek chorych nie odpowiada na terapię lekami pierwszego i drugiego rzutu⁹.

Bezpieczeństwo stosowania inhibitorów JAK w RZS

Jeżeli u pacjenta występuje niewydolność wątroby lub nerek, dawkę niektórych inhibitorów JAK należy modyfikować zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego¹⁰⁻¹³ (tab. 3, 4). W przypadku pacjentów w wieku podeszłym nie ma wystarczających danych dotyczących zmniejszenia dawki tofacytynibu i upadacytynibu, natomiast dawkę barycytynibu należy zredukować do 2 mg 1 ×/24 h, a filgotynibu do 100 mg 1 ×/24 h.

Działania niepożądane

Częstość występowania poważnych działań niepożądanych przedstawiono w tabeli 5¹⁴⁻¹⁷.

Zakażenia

Podobnie jak w przypadku innych terapii immunomodulujących najczęściej zgłaszanymi objawami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem inhibitorów JAK są infekcje. Względne ryzyko infekcji u pacjentów leczonych inhibitorami JAK wydaje się porównywalne z chorymi przyjmującymi bLMPCh. Niemiecki rejestr zakażeń RABBIT wykazał, że zarówno ksLMPCh, bLMPCh, jak i inhibitory JAK wiązały się z podobnymi wskaźnikami infekcji¹⁸. W analizach ryzyka

zakażeń podczas stosowania inhibitorów JAK w leczeniu RZS wykazano takie same czynniki ryzyka jak w przypadku innych leków: wiek chorego, stosowanie GKS (prednizolon $\geq 7,5$ mg/24 h), aktywność choroby, cukrzyca i większe dawki inhibitora JAK (np. tofacytynib 10 mg 2 ×/24 h vs 5 mg 2 ×/24 h). Nie wykazano częstszego występowania zakażeń oportunistycznych u chorych leczonych inhibitorami JAK¹⁹. Częstsze natomiast jest ryzyko reaktywacji wirusa półpaśca.

Nowotwory

Ogólne ryzyko nowotworów złośliwych u chorych na RZS jest umiarkowanie podwyższone w porównaniu z populacją ogólną niezależnie od leczenia. Największe ryzyko nowotworów u chorych na RZS dotyczy chłoniaków. Średni wzrost ryzyka rozwoju chłoniaka w RZS w porównaniu z populacją ogólną wynosi 2,46, w tym chłoniaka Hodgkina 3,21, chłoniaka nieziarnicznego 2,26. Wykazano również wzrost ryzyka raka płuc średnio o 1,64, raka prostaty o 1,15 i czerniaka o 1,23²⁰.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Pacjenci chorzy na RZS mają zwiększone o 1,88 razy ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym zatorowości płuc i zakrzepicy żył głębokich, co wynika z przewlekłego procesu zapalnego o podłożu autoimmunologicznym. Duża aktywność choroby wiąże się z ponaddwukrotnie zwiększonym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Tabela 5. Zbiorcze podsumowanie częstości obserwowanych objawów niepożądanych podczas leczenia inhibitorami JAK z uwzględnieniem dawkowania

Objawy niepożądane	Tofacytynib (wszystkie dawki 5-10 mg 2 ×/24 h) 7061 chorych 22 875 pacjentolat	Barycytynib (wszystkie dawki 2-4 mg 1 ×/24 h) 3770 chorych 14 774 pacjentolata	Upadacytynib (15 mg 1 ×/24 h) 651 chorych 2796 pacjentolat	Filgotynib (1 ×/24 h) 3691 chorych 6080 pacjentolat 100 mg 200 mg
Poważne zakażenia	1,5 (2,4-2,7)	2,6 (2,33-2,86)	3,0 (2,4-3,7)	3,1 (2,1-4,5) 1,6 (1,2-2,1)
Reaktywacja półpaśca	3,6 (3,4-3,9)	3,0 (2,7-3,28)	3,1 (2,5-3,8)	1,1 (0,8-1,7) 1,8 (1,4-2,3)
Infekcje oportunistyczne	0,4 (0,3-0,5)	0,5	0,4 (0,2-0,7)	0,2 (0,1-0,5) 0,1 (0,1-0,3)
Gruźlica	0,2 (0,1-0,2)	0,1 (0,08-0,20)	0,1	0,1 (0,0-0,5) 0,6 (0,4-0,9)
Nowotwory (z wyłączeniem nieczerniakowatych nowotworów skóry)	0,8 (0,7-0,9)	0,6 (0,34-0,91)	0,6 (0,4-1,0)	0,5 (0,3-1,0) 0,6 (0,4-0,9)
Nieczerniakowate nowotwory skóry	0,6 (0,5-0,7)	0,3 (0,25-0,44)	0,3 (0,1-0,5)	0,1 (0,0-0,5) 0,6 (0,4-0,9)
Chłoniaki	0,05 (0,03-0,09)	0,06 (0,03-0,11)	Brak danych	Brak danych
Żylna choroba zakrzepowo- zatorowa	0,3 (0,2-0,3)	0,49 (0,39-0,61)	0,3 (0,1-0,6)	0,0 (0,0-0,3) 0,2 (0,1-0,4)
Zakrzepica żył głębokich	0,2 (0,1-0,2)	0,35 (0,26-0,45)	Brak danych	0,0 0,1 (0,1-0,3)
Zatorowość płucna	0,1 (0,1-0,2)	0,26 (0,18-0,35)	Brak danych	0,0 (0,0-0,3) 0,1 (0,1-0,3)
Poważne zdarzenia sercowo- naczyniowe	0,4 (0,3-0,5)	0,5 (0,40-0,64)	0,4 (0,2-0,7)	0,6 (0,4-1,1) 0,4 (0,2-0,7)

w porównaniu z chorymi w okresie remisji²¹. Mimo aktualnych ostrzeżeń dotyczących zwiększonego ryzyka pojawienia się incydentów zakrzepowo-zatorowych u chorych leczonych inhibitorami JAK opublikowana w 2021 r. metaanaliza nie potwierdziła takiej korelacji²².

Poważne incydenty sercowo-naczyniowe

W porównaniu z populacją ogólną u chorych na RZS ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych jest zwiększone o blisko 70%. Dane dotyczące częstości występowania tych powikłań u chorych stosujących inhibitory JAK są porównywalne do ogólnej populacji chorych na RZS²³.

Podsumowanie

Inhibitory JAK zmieniły możliwości leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów. Szybki początek działania umożliwia osiągnięcie odczuwanej poprawy w dużo krótszym czasie niż w przypadku dotychczas stosowanych kSLMPCh i bLMPCh.

Krótki okres półtrwania pozwala na odstawienie leku niedługo przed planowanym zabiegiem czy planowaną prokreacją.

Wygodna forma doustna jest preferowana przez pacjentów aktywnych życiowo i zawodowo.

Leki z tej grupy są skuteczne zarówno w pierwszej, jak i drugiej oraz kolejnych liniach leczenia, a także w monoterapii, w przypadku pacjentów nietolerujących metotreksatu,

u których wystąpiły działania niepożądane po jego zastosowaniu lub u których lek ten jest przeciwwskazany.

Ze względu na stosunkowo krótki czas od zarejestrowania tych leków do leczenia RZS wymagane są dalsze obserwacje dotyczące ich długotrwałej skuteczności i bezpieczeństwa. Nadal też nie ma jednoznacznych dowodów na wzrost ryzyka nowotworów, incydentów zakrzepowo-zatorowych czy sercowo-naczyniowych u chorych leczonych inhibitorami JAK w porównaniu z inhibitorami TNFα²⁴.

Stosowanie inhibitorów JAK może zwiększać ryzyko poważnych zakażeń, w tym reaktywacji zakażenia półpaścem u niektórych chorych.

Podobnie jak inne leki inhibitory JAK powinny być stosowane ze szczególną ostrożnością w grupie chorych >65 r.ż. ze względu na wielochorobowość i wynikające z niej większe ryzyko objawów niepożądanych.

Najważniejszym celem leczenia RZS jest jak najszybsze uzyskanie remisji lub przynajmniej niskiej aktywności choroby, gdyż sam toczący się przewlekły proces zapalny zwiększa ryzyko wystąpienia poważnych powikłań.

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska
Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji
im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie
ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa

© 2023 Medical Tribune Polska Sp. z o.o.

ABSTRACT

JAK inhibitors: a new treatment option for the management of rheumatoid arthritis

JAK inhibitors have changed the range of treatment options available for the management of rheumatoid arthritis (RA). They have a quick onset of action, which helps to achieve noticeable improvement within a significantly shorter period of time as compared to conventional synthetic and biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (csDMARDs and bDMARDs respectively). Their short half time makes it possible to withdraw the drug shortly before a scheduled surgery or when a woman decides to become pregnant. JAK inhibitors are effective for the first, second and further lines of treatment as well as when used alone in patients who have intolerance of methotrexate, in whom side effects of methotrexate have been observed or for whom methotrexate is contraindicated. Given the relatively short time since these drugs for treatment of RA were approved, they need to be further monitored in terms of their long-term effectiveness and safety. There is also no consensus about the greater risk of cancer, thromboembolic or cardiovascular events in patients treated with JAK inhibitors as compared to TNF α inhibitors. Like any other drugs, JAK inhibitors should be used with the utmost caution in patients aged over 65 due to multimorbidity and the resulting greater risk of adverse events.

Piśmiennictwo

1. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62:2569-81
2. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1580-8
3. Rönnelid J, Turesson C, Kastbom A. Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis – Laboratory and Clinical Perspectives. *Frontiers in Immunology* 2021;12:685312
4. Mun S, Lee J, Park M, et al. Serum biomarker panel for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy* 2021;23:31
5. Kgoebane K, Ally MMTYM, Duim-Beytell MC, et al. The role of imaging in rheumatoid arthritis. *SA J Radiol* 2018;22(1):1316
6. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2022;0:1-16. doi: 10.1136/ard-2022-223356
7. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research* 2021;73(7):924-39. doi: 10.1002/acr.24596
8. Biddle K, White JPE, Sofat N. JAK Inhibitors in Rheumatoid Arthritis. *Allergy & Immunology EMJ* 2022;4:76-89
9. Wang F, Tang X, Zhu M, et al. *Clin Med* 2022;11(15):4459
10. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/xeljanz-article-20-procedure-annex-i-ii-iii_pl.pdf
11. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_pl.pdf
12. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_pl.pdf
13. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jyseleca-epar-product-information_pl.pdf
14. Strangfeld A, Manger B, Worsch M, et al. OP0116. Elderly patients are not at increased risk of serious infections when receiving bDMARDs or JAK inhibitors compared csDMARD treatment. *Ann Rheum Dis* 2021;80(suppl 1):64-65
15. Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, et al. Long-term safety of tofacitinib up to 9.5 years: a comprehensive integrated analysis of the rheumatoid arthritis clinical development programme. *RMD Open* 2020;6(3). doi: 10.1136/rmdopen-2020-001395
16. Taylor PC, Takeuchi T, et al. Safety of baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis over a median of 4.6 and up to 9.3 years of treatment: final results from long-term extension study and integrated database. *Ann Rheum Dis* 2022;81(3):335-43
17. Fleischmann R, Mysler E, Bassette L, et al. Long-term safety and efficacy of upadacitinib or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: results through 3 years from the SELECT-COMPARE study. *RMD Open* 2022;8(1):e002012. doi: 10.1136/rmdopen-2021-002012
18. Winthrop KL, Tanaka Y, Takeuchi T, et al. Integrated safety analysis of filgotinib in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis receiving treatment over a median of 1.6 years. *Ann Rheum Dis* 2022;81(2):184-92
19. Winthrop K, Isaacs J, Calabrese L, et al. Opportunistic infections associated with Janus kinase inhibitor treatment for rheumatoid arthritis: A structured literature review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2023;58:152120
20. De Cock D, Hyrich K. Malignancy and rheumatoid arthritis: epidemiology, risk factor and management. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2018;32:869e886
21. Molander V, Bower H, Frisell T, et al. Risk of venous thromboembolism in rheumatoid arthritis, and its association with disease activity; a nationwide cohort study from Sweden. *Ann Rheum Dis* 2021;80(2):169-75
22. Yates M, Mootoo A, Adas M, et al. Venous thromboembolism risk with jak inhibitors: a meta-analysis. *Arthritis Rheumatol* 2021;73(5):779-88
23. Taylor PC, Weinblatt ME, Burmester GR, et al. Cardiovascular safety during treatment with baricitinib in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2019;71(7):1042-55
24. Hernández-Cruz B, Sánchez-Piedra C, González MF, et al. Safety profile of JAK-inhibitors versus TNF-inhibitors in real-world clinical practice: data from a multicenter register. *Ann Rheum Dis* 2021;80(Suppl 1). doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.2645

Postępy w leczeniu Łuszczycowego zapalenia stawów

- Najnowsze wytyczne dotyczące leczenia łuszczycowego zapalenia stawów to rekomendacje European League Against Rheumatism z 2019 r. oraz Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis z 2021 r.
- Łuszczycowe zapalenie stawów jest bardzo heterogenną chorobą, dlatego przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych kluczowe jest określenie dominujących objawów z narządu ruchu, gdyż inaczej leczy się objawy osiowe, a inaczej obwodowe. Należy też uwzględnić współistnienie objawów pozastawowych i chorób towarzyszących
- W artykule przedstawiono obowiązujące kryteria klasyfikacyjne oraz aktualne zalecenia dotyczące leczenia łuszczycowego zapalenia stawów w Polsce



**dr hab. n. med.
Dorota Sikorska**



**prof. dr hab. n. med.
Włodzimierz Samborski**

Katedra i Klinika Reumatologii, Rehabilitacji i Chorób Wewnętrznych,
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Według najczęściej stosowanego podziału chorób reumatycznych, zaproponowanego w 1983 r. przez American Rheumatism Association (ARA) – obecnie American College of Rheumatology (ACR), łuszczycowe zapalenie stawów jest zaliczane do grupy II chorób reumatycznych, czyli zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem kręgosłupa (tzw. spondyloartropatii)¹. Jest to grupa chorób o złożonym obrazie klinicznym, obejmującym zapalenie stawów obwodowych, ale także zmiany w szkielecie osiowym (zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych i stawów kręgosłupa). Zmianom stawowym w przebiegu spondyloartropatii często towarzyszą zmiany skórne, w narządzie wzroku czy jelitach, co widzimy również w przypadku łuszczycowego zapalenia stawów².

Łuszczycowe zapalenie stawów jest chorobą reumatyczną, której istotą jest współistnienie zmian zapalnych w stawach z łuszczycą. Objawy zapalenia stawów zazwyczaj rozwijają się stopniowo i zwykle pojawiają się z pewnym opóźnieniem w stosunku do zmian skórnych, choć w części przypadków zapalenie stawów może być pierwszym objawem łuszczycowego zapalenia stawów. Dotychczas nie został jednoznacznie określony wskaźnik prognozujący wystąpienie zapalenia stawów u chorych na łuszczycę. Nie wykazano także jednoznacznej zależności między rozległością zmian skórnych a rozwojem łuszczycowego zapalenia stawów. Według różnych źródeł z piśmiennictwa częstość współistnienia zapalenia stawów u chorych na łuszczycę waha się od kilku do ponad 40%, być może jednak dane te są nadal niedoszacowane. Dodatkowo możliwe jest występowanie łuszczycowego zapalenia stawów bez samej łuszczycy, czyli przypadki zapalenia stawów bez wyraźnego zajęcia skóry^{2,3}.

Etiologia łuszczycowego zapalenia stawów

Etiologia wciąż nie jest jednoznacznie określona. Wśród przyczyn odpowiedzialnych za rozwój choroby wymienia się czynniki genetyczne i środowiskowe. U wielu pacjentów stwierdza się rodzinne występowanie łuszczycy. Także badania z udziałem bliźniąt wskazują na predyspozycję genetyczną w rozwoju zarówno samej łuszczycy, jak i łuszczycowego zapalenia stawów. Prawdopodobnie dziedziczenie łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów jest wielogenowe i obejmuje geny zarówno z głównego układu zgodności tkankowej, jak i spoza niego. Najwięcej danych uzyskano w badaniach nad genami układu ludzkich antygenów leukocytnych (HLA – human leukocyte antigen). Najsilniejszy związek z występowaniem łuszczycy został wykazany dla

geny HLA-Cw6 (u nosicieli allelu HLA-Cw*0602 stwierdzono istotnie wyższe ryzyko zachorowania na łuszczycę w porównaniu z populacją ogólną; jego występowanie wiąże się też z wcześniejszym początkiem i większym nasileniem zmian skórnych). Natomiast rola allelu Cw*06 u chorych na łuszczycowe zapalenie stawów nie jest dokładnie poznana. Niektórzy autorzy podkreślali związek między łuszczycowym zapaleniem stawów a obecnością antygeny HLA-B27. Nadal jednak nie ustalono jednoznacznie podłoża genetycznego choroby, dlatego nie zaleca się oznaczeń genetycznych w rutynowej praktyce klinicznej⁴. Wśród czynników środowiskowych związanych z rozwojem zmian łuszczycowych wymienia się: urazy mechaniczne, infekcje, stosowanie niektórych leków (np. β -adrenolityki, interferon), palenie papierosów, nieprawidłową dietę czy stres⁵.

Objawy

Choroba rozpoczyna się zazwyczaj między 20 a 50 r.ż. i występuje ze zbliżoną częstością u obojga płci (z wyjątkiem postaci osiowej, częstszej u mężczyzn). Obraz kliniczny łuszczycowego zapalenia stawów jest bardzo różnorodny: od dyskretnych zmian zapalnych jednego stawu do masowych destrukcyjnych zmian wielostawowych. Choroba zazwyczaj zaczyna się podstępnie, zwykle przebiega z okresami zaostrzeń i remisji, w konsekwencji prowadzi jednak do nieodwracalnego uszkodzenia stawów. Zmiany mogą obejmować stawy obwodowe i/lub osiowe. Typowa jest asymetria zmian stawowych. Zajęte stawy są najczęściej obrzęknięte, występuje bolesność uciskowa, czasami także sztywność poranna i ograniczenie ruchomości stawów². W zależności od dominującego obrazu klinicznego wyróżnia się kilka postaci klinicznych łuszczycowego zapalenia stawów (tab. 1)⁶.

Dodatkowo w przebiegu łuszczycowego zapalenia stawów może dochodzić do zmian w innych narządach, m.in. narządzie wzroku (zapalenie tęczówki, rzadziej naczyńówki) lub przewodzie pokarmowym (nieswoiste zapalenia jelit)⁷. Co ważne, w tej grupie pacjentów istotnie wzrasta również ryzyko sercowo-naczyniowe. U pacjentów z łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów wykazano zwiększoną częstość występowania wszystkich cech zespołu metabolicznego: otyłości, cukrzycy, nadciśnienia tętniczego i zaburzeń lipidowych – jest więc to istotny problem zdrowotny⁸.

W populacji europejskiej częstość występowania łuszczycy ocenia się na 2-3%, natomiast łuszczycowe zapalenie

Tabela 1. Postaci kliniczne łuszczycowego zapalenia stawów

Postać	Charakterystyka
Asymetryczne zapalenie stawów	Najczęstsza, typowa postać, może zajmować stawy małe i duże
Symetryczne zapalenie stawów	Postać klinicznie zbliżona do reumatoidalnego zapalenia stawów, najczęściej zajmuje stawy małe
Postać osiowa	Z zajęciem stawów krzyżowo-biodrowych i kręgosłupa
Postać z dominującym zajęciem dystalnych stawów międzypaliczkowych	Ograniczona do stawów międzypaliczkowych dalszych
Destrukcyjne zapalenie stawów	Tzw. arthritis mutilans, powodująca znaczne deformacje, obejmująca stawy międzypaliczkowe dalsze i bliższe