

---

# CHOROBY REUMATYCZNE W NAUCE, PUBLIKACJACH I W SYSTEMIE OCHRONY ZDROWIA

---



Dofinansowano z programu „Doskonała nauka”  
Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego



---

# CHOROBY REUMATYCZNE W NAUCE, PUBLIKACJACH I W SYSTEMIE OCHRONY ZDROWIA

---



NARODOWY INSTYTUT  
GERIATRII, REUMATOLOGII  
I REHABILITACJI  
IM. PROF. DR HAB. MED. ELEONORY REICHER

Książka powstała na podstawie wykładów i prezentacji przedstawionych na konferencji „Choroby reumatyczne w nauce, publikacjach i w systemie ochrony zdrowia”, dofinansowanej z programu „Doskonała nauka” Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego, która odbyła się w dniach 18-21.11.2020 r. w Warszawie

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

Warszawa 2020

Wszystkie prawa zastrzeżone.

Przedruk i kopiowanie bez zgody wydawcy zabronione.

Redaktor prowadząca: *Maria Maślińska*

Redakcja i korekta: *Irena Lisiewska*

Redaktorzy wspomagający: *Kinga Kostyra-Grabczak, Agnieszka Urban-Tychmanowicz*

Projekt, skład i łamanie: *Tomasz Białkowski*

Druk i oprawa: *FOTO-DRUK Warszawa*

Foto na okładce: *archiwum NIGRI*

## **Wydanie I**

ISBN 978-83-956149-1-0

Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji  
ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa  
[www.spartanska.pl](http://www.spartanska.pl)

# Spis treści

<b>Słowo wstępne</b>	<b>5</b>
<i>Marek Tombarkiewicz</i>	
<b>1. Choroby reumatyczne w systemie ochrony zdrowia</b>	<b>7</b>
1.1. Rozpowszechnienie chorób reumatycznych – analiza na podstawie map potrzeb zdrowotnych	7
<i>Jerzy Gryglewicz</i>	
1.2. Trudności w ścieżce diagnostycznej	10
<i>Maria Majdan</i>	
1.3. Priorytety w ochronie zdrowia w reumatologii w dobie COVID-19	13
<i>Joanna Makowska</i>	
<b>2. Leczenie chorób reumatycznych w Polsce</b>	<b>19</b>
2.1. Leczenie biologiczne w chorobach reumatycznych u dzieci w Polsce	19
<i>Lidia Rutkowska-Sak</i>	
2.2. Leczenie biologiczne w chorobach reumatycznych w Polsce u chorych dorosłych	22
<i>Anna Filipowicz-Sosnowska</i>	
2.3. Postęp w leczeniu chorób reumatycznych w Polsce – leki biologiczne i syntetyczne ukierunkowane na cel	24
<i>Anna Felis-Giemza</i>	
2.4. Czynniki środowiskowe w rozwoju reumatycznych chorób autoimmunologicznych	30
<i>Joanna Makowska</i>	
2.4. Aspekty geriatryczne reumatoidalnego zapalenia stawów	37
<i>Tomasz Targowski</i>	
<b>3. Tworzenie ośrodków badań naukowych i europejskie sieci referencyjne</b>	<b>40</b>
3.1. Centrum Rozwoju Badań Klinicznych – zrealizowane działania i plany na przyszłość	40
<i>Agnieszka Ryniec</i>	
3.2. Sieci referencyjne chorób rzadkich – terażniejszość i przyszłość	43
<i>Gabriela Sujkowska</i>	
3.3. Europejskie sieci referencyjne chorób rzadkich – terażniejszość i przyszłość	46
<i>Marzena Olesińska</i>	

<b>4. Postęp i innowacyjność w leczeniu chorób reumatycznych i diagnostyce obrazowej</b>	<b>49</b>
4.1. Nowe cele terapeutyczne w chorobach reumatycznych <i>Brygida Kwiatkowska</i>	49
4.2. Reumatoidalne zapalenie stawów i spondyloartropatie. Postęp i innowacyjność <i>Maria Maślińska</i>	53
4.3. Leczenie chorób reumatycznych – postęp i innowacyjność <i>Marzena Olesińska</i>	58
4.4. Przeszczepienie autologicznych komórek macierzystych szpiku w leczeniu chorób z autoagresji <i>Sebastian Giebel</i>	60
4.5. Postępy w diagnostyce obrazowej chorób reumatycznych <i>Iwona Sudoł-Szopińska</i>	65
<b>5. Prezentacja osiągnięć naukowych i prac badawczo-rozwojowych wybranych polskich ośrodków reumatologicznych</b>	<b>68</b>
5.1. Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie <i>Maria Majdan</i>	68
5.2. Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Centralnego Szpitala Klinicznego Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie <i>Witold Tlustochowicz, Robert Kruszewski</i>	71
<b>6. Wiedza o zdrowiu w społeczeństwie, osiągnięcia czasopisma "Reumatologia"</b>	<b>76</b>
6.1. Percepcja wiedzy o zdrowiu w społeczeństwie. Niektóre fakty i mity w ujęciu historycznym <i>Zofia Zwolska</i>	76
6.2. Czasopismo naukowe „Reumatologia” – przeszłość i terażniejszość <i>Maria Maślińska</i>	85
6.3. Przeszłość i perspektywy współpracy wydawnictwa Termedia z czasopismem „Reumatologia” <i>Janusz Michalak</i>	88
6.4. Nagrody „Reumatologii” za najlepszą pracę oryginalną polskich autorów opublikowaną w 2019 r. <i>Agnieszka Urban-Tychmanowicz</i>	91

## Słowo wstępne



### ***Dr n. med. Marek Tombarkiewicz***

*Dyrektor Narodowego Instytutu Geriatrii, Reumatologii  
i Rehabilitacji w Warszawie*

Szanowni Czytelnicy, niniejsza publikacja powstała na podstawie materiałów przygotowanych na konferencję „Choroby reumatyczne w nauce, publikacjach naukowych i w systemie ochrony zdrowia”, finansowaną ze środków Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego w ramach programu „Doskonała nauka”.

Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie jest jednostką naukowo-badawczą, która zajmuje się działalnością kliniczną, dydaktyczną i edukacyjną – kształci kolejne pokolenia reumatologów, rehabilitantów, przekazuje wiedzę reumatologiczną studentom na początku ich drogi zawodowej i – co ważne – odgrywa również rolę placówki badawczej prowadzącej badania naukowe. W ten sposób łączy wszystkie wymienione w tytule konferencji aktywności, czyli naukę, publikacje i ochronę zdrowia.

Postęp wiedzy kształtuje dzisiejszą medycynę i stawia wyzwania przed organizacją ochrony zdrowia. Reumatologia wpisuje się w ten nurt doskonale dzięki osiągnięciom nauki w zakresie immunologii, inżynierii genetycznej, powstawaniu nowych możliwości diagnostyki i terapii w chorobach reumatycznych. Obraz reumatologii zmienił się na przestrzeni ostatnich lat i możliwe stało się wczesne wykrywanie chorób reumatycznych oraz ich leczenie na etapie przed wystąpieniem trwałych uszkodzeń narządowych. Nadal jednak choroby reumatyczne są zaliczane do chorób rzadkich, w przypadku których istnieje opóźnienie w postawieniu diagnozy oraz nie ma satysfakcjonujących metod leczenia. Aby umożliwić szybszy przepływ informacji na ich temat i wymianę doświadczeń, powstała idea utworzenia europejskich sieci referencyjnych dla chorób rzadkich oraz ośrodków wsparcia badań klinicznych. W tej książce znajdziecie Państwo informacje na ten ciekawy temat.

Postęp w reumatologii byłby niemożliwy bez istnienia platform wymiany informacji naukowej dzięki publikacjom wyników prac badawczych i ich dyskusji na łamach czasopism naukowych prezentujących wiedzę nie tylko w formie publikacji papierowych, ale i w postaci dostępnych źródeł w Internecie w wielu bazach danych. W Polsce taką funkcję spełnia czasopismo naukowe „Reumatologia”, organ Narodowego Instytutu Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie i Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego. Czasopismo jest indeksowane w wielu międzynarodowych bazach naukowych, współpracuje z uznanymi w świecie recenzentami i specjalistami zaproszonymi do rady naukowej, patronuje wielu konferencjom, a także organizuje szkolenia dla autorów i recenzentów. Tym samym aspiruje do roli wiodącego czasopisma naukowego w tym obszarze wiedzy w Europie środkowo-wschodniej. W tej książce przedstawiono krótką historię czasopisma, jego rozwój i obecną sytuację oraz podano wyniki corocznego konkursu na najlepszą pracę oryginalną polskich autorów.

Konferencja „Choroby reumatyczne w nauce, publikacjach naukowych i w systemie ochrony zdrowia” i oddawana w ręce Czytelników publikacja są dowodem na nierozzerwalność nauki, praktyki i konieczność dalszego postępu w każdym z tych obszarów. Mam nadzieję, że przedstawione artykuły pozwolą Czytelnikom na uaktualnienie wiedzy i przybliżenie perspektyw na przyszłość, jakie rysują się przed współczesną reumatologią. Konferencja umożliwiła też przybliżenie wiedzy o dwóch wiodących polskich ośrodkach reumatologicznych – z Lublina i Warszawy, co daje możliwość lepszego zorientowania Czytelników w sytuacji reumatologii w naszym kraju. Chciałbym, aby taka możliwość prezentacji wiedzy i osiągnięć naukowych stała się corocznym zwyczajem Instytutu.

Szanowni Czytelnicy, z wielką przyjemnością zapraszam do lektury i zachęcam do zapoznania się z całością materiałów. Liczę na to, że wysiłek autorów – prelegentów i organizatorów wykraczający poza schemat konferencji znajdzie uznanie w Państwa oczach.



# 1. Choroby reumatyczne w systemie ochrony zdrowia



**Lek. Jerzy Gryglewicz**

*Anestezjolog, ekspert Instytutu Zarządzania  
w Ochronie Zdrowia Uczelni Łazarskiego*

## 1.1. Rozpowszechnienie chorób reumatycznych – analiza na podstawie map potrzeb zdrowotnych

Mapy potrzeb zdrowotnych, które do polskiego systemu ochrony zdrowia zostały wprowadzone w 2015 r., są dokumentem, na bazie którego podejmuje się kluczowe decyzje strategiczne dotyczące zmian w organizacji leczenia i finansowaniu poszczególnych dziedzin medycyny oraz wyodrębnionych jednostek chorobowych.

Dane i analizy uzyskane z map przede wszystkim są podstawą dla Ministra Zdrowia do określenia priorytetów zdrowotnych państwa oraz tworzenia na poziomie poszczególnych województw regionalnych priorytetów zdrowotnych. Zarówno Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ), Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, jak i inne instytucje działające w ochronie zdrowia mają obowiązek przy podejmowaniu decyzji organizacyjno-finansowych czy inwestycyjnych uwzględniać te analizy.

Mapy potrzeb zdrowotnych składają się z trzech części: analizy demograficznej i epidemiologicznej, analizy stanu i wykorzystania zasobów oraz prognoz potrzeb zdrowotnych.

Choroby reumatyczne zostały zawarte w mapie potrzeb zdrowotnych w zakresie chorób układu kostno-mięśniowego, która zawiera analizy dla następujących podgrup chorób:

- artropatie związane z zakażeniami,
- artropatie wielostawowe zapalne,
- choroby układowe tkanki łącznej,
- choroby mięśni,
- choroby powięzi, ścięgien i tkanek miękkich (zapalne),

- choroby stawów,
- choroby powięzi, ścięgien i tkanek miękkich (niezapalne),
- zaburzenia mineralizacji i struktury kości,
- inne choroby kości i tkanki chrzęstnej,
- inne choroby układu kostno-mięśniowego i tkanki łącznej,
- choroby kręgosłupa.

Dużą niedoskonałością w mapach jest metodologia polegająca na tym, że analizy dotyczą poszczególnych podgrup chorób, a nie poszczególnych jednostek chorobowych. Przykładowo w kluczowej dla reumatologii podgrupie, nazwanej „Choroby układowe tkanki łącznej”, znajdują się jednostki chorobowe o następujących kodach ICD-10: M05, M06, M08, M09, M30, M31, M32, M33, M34, M35, M36. Oznacza to, że dane przedstawione w mapach pokazują wartości sumaryczne dla wielu bardzo różniących się pod względem epidemiologicznym chorób. Połączenie reumatoidalnego zapalenia stawów, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, tocznia rumieniowatego układowego czy twardziny układowej w jedną podgrupę powoduje, że analiza zapadalności i chorobowości pod względem takich parametrów, jak np. wiek pacjenta, jest obciążona wysokim błędem.

Kluczowa informacja ujęta w mapach dotyczy zapadalności rejestrowanej (liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów), wspólnie określonej dla rozpoznań z grupy „Choroby układowe tkanki łącznej”, która w 2016 r. wyniosła 11 100 przypadków w Polsce.

W mapach także oszacowano ogólną liczbę pacjentów na 560 000 chorujących na jednostki chorobowe ujęte w podgrupie „Choroby układowe tkanki łącznej”.

Ważne jest to, że Ministerstwo Zdrowia opracowało na podstawie map potrzeb zdrowotnych dla podgrupy „Choroby układowe tkanki łącznej” następujące rekomendacje:

- 1) wskazane jest zapewnienie właściwej dostępności do programów lekowych na terenie całego kraju,
- 2) ze względu na długi czas oczekiwania na wizytę u specjalisty oraz niski odsetek pacjentów rehabilitowanych wskazana jest współpraca między lekarzami podstawowej opieki zdrowotnej i ambulatoryjnej opieki specjalistycznej oraz zwiększenie dostępności do rehabilitacji.

Bardziej szczegółowe dane epidemiologiczne w zakresie chorób reumatycznych zostały przedstawione w raporcie z 2019 r. „Wczesne zapalenie stawów – rekomendacje w zakresie kompleksowej opieki nad pacjentem”, opracowanym przez Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji we współpracy z Narodowym Funduszem Zdrowia.

Liczba pacjentów leczonych z powodu chorób zapalnych stawów w 2017 r. wyniosła 582 000. Największa liczba pacjentów dotyczyła następujących rozpoznań:

- 255 000 pacjentów – M13 Inne zapalenia stawów,
- 155 000 pacjentów – M05 Serododatnie reumatoidalne zapalenie stawów,
- 105 000 pacjentów – M06 Inne reumatoidalne zapalenia stawów,
- 49 000 pacjentów – M35 Inne układowe zajęcie tkanki łącznej,
- 28 000 pacjentów – M45 Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa,
- 27 000 pacjentów – M07 Artropatie łuszczykowe i towarzyszące chorobom jelit,
- 23 000 pacjentów – M02 Odczynowe zapalenie stawów (zespół Reitera),

- 16 000 pacjentów – M32 Toczeń rumieniowaty układowy,
- 8000 pacjentów – L40.5 Łuszczyca stawowa,
- 2000 pacjentów – M46.1 Zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych.

### **Podsumowanie**

System opracowania map potrzeb zdrowotnych pod względem analiz epidemiologicznych, w których analizuje się wyłącznie podgrupy chorych, obarczony jest wieloma wadami, ponieważ choroby zapalne stawów różnią się istotnie przebiegiem klinicznym, częstością występowania. Szczególnie duże różnice dotyczą zapadalności w zakresie wieku pacjenta czy podziału na płeć. W celu uzyskania bardziej wiarygodnych danych mapy powinny zawierać dane opracowane dla każdej jednostki oddzielnie. Optymalnym rozwiązaniem powinno być wdrożenie decyzją Ministra Zdrowia Krajowego Rejestru pacjentów chorujących na choroby zapalne stawów.



***Prof. dr hab. n. med. Maria Majdan***

*Kierownik Katedry i Kliniki Reumatologii i Układowych Chorób  
Tkanki Łącznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie*

## **1.2. Trudności w ścieżce diagnostycznej**

Co trzeci pacjent zgłaszający się do lekarza pierwszego kontaktu cierpi na dolegliwości mięśniowo-stawowe. Diagnostyka chorób reumatycznych, których w klasyfikacji ICD-10 jest ok. 200, nastęrcza trudności lekarzom różnych specjalności, w tym reumatologom. Patogeneza tych chorób nie jest w pełni poznana. W początkowym okresie wiele chorób może przejawiać się podobnymi objawami klinicznymi:

- bólami stawowo-mięśniowymi,
- zapaleniami stawów,
- podwyższonymi parametrami stanu zapalnego,
- niedokrwistością,
- zajęciem w przebiegu choroby narządów wewnętrznych.

Objawy te nie muszą być związane z obecnością którejś z chorób reumatycznych. Mogą być sygnałem wielu różnych schorzeń, w tym chorób nowotworowych. Diagnostyka różnicowa mająca na celu wyjaśnienie przyczyny dolegliwości w zakresie układu ruchu jest bardzo istotną częścią pracy reumatologa.

Właściwe postawienie rozpoznania w chorobach reumatycznych jest podstawą skutecznego leczenia przyczynowego. Niestety, nadal wiele chorób reumatycznych jest leczonych objawowo. Opóźnienie właściwego rozpoznania w wielu chorobach reumatycznych (np. w reumatoidalnym zapaleniu stawów, spondyloartropatiach zapalnych, układowych chorobach tkanki łącznej) powoduje, że leczenie często jest podejmowane w okresie dokonanych nieodwracalnych zmian – zarówno w zakresie układu ruchu, jak i w narządach wewnętrznych.

Aktualne rekomendacje postępowania w zapalnych chorobach stawów oraz w układowych chorobach tkanki łącznej podają, że diagnostyka i leczenie tych schorzeń powinny być prowadzone w ośrodkach referencyjnych we współpracy z lekarzami rodzinnymi.

Czas postawienia rozpoznania, ustalenia terapii i okresy zaostrzeń choroby to domena reumatologów. Okresowe kontrole w okresie remisji choroby mogą być natomiast prowadzone przez lekarzy rodzinnych.

Ścieżka diagnostyczna chorób reumatycznych obejmuje:

- wywiad,
- badanie fizykalne,
- badania biochemiczne,
- badania serologiczne,
- badania obrazowe,
- badania biopsyjne,
- ocenę aktywności choroby,
- kryteria diagnostyczne, klasyfikacyjne.

W wielu przypadkach prawidłowe postępowanie diagnostyczne reumatologa doświadczonego w leczeniu chorób reumatycznych (często rzadkich i mało znanych) pozwala na właściwe rozpoznanie choroby przy użyciu średnio kosztownych środków diagnostycznych.

Ocena podstawowych badań laboratoryjnych oraz obrazu klasycznego radiologicznego zdjęcia klatki piersiowej, ultrasonograficznego badania jamy brzusznej czy badania elektrokardiograficznego są właściwym początkiem strategii diagnostycznej. Na kolejnym etapie diagnostyki reumatologicznej niezbędne są często badania radiologiczne stawów, ultrasonografia i poszerzanie badań laboratoryjnych o badania serologiczne w kierunku ustalenia obecności określonych autoprzeciwciał, składowych dopełniacza czy określenia liczby krioglobulin. Bardziej zaawansowane techniki obrazowania, począwszy od klasycznych oraz różnych wariantów tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego po scyntyografię i pozytonową tomografię emisyjną, są obecnie częścią analizy różnych chorób, przede wszystkim chorób układowych, takich jak zapalenia naczyń, toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa czy zespół Sjögrena.

Niewątpliwie diagnostyka wielu chorób, szczególnie układowych chorób tkanki łącznej, wymaga zaawansowanych i często kosztownych metod diagnostycznych. Mimo wszystko jest to postępowanie w pełni uzasadnione, ponieważ właściwe rozpoznanie i leczenie choroby jest istotnie mniej kosztowne niż opieka nad chorym z niepełnosprawnością w zakresie układu ruchu.

Bardzo istotnym zadaniem w poprawie diagnostyki chorób reumatycznych jest szkolenie w zakresie reumatologii lekarzy rodzinnych oraz lekarzy innych specjalności, do których mogą trafiać osoby chorujące na układowe choroby tkanki łącznej, a wykazujące objawy z zakresu chorób wewnętrznych lub np. laryngologicznych, neurologicznych czy okulistycznych.

W ustaleniu rozpoznania mają pomóc aktualizowane przez gremia ekspertów kryteria, jednak – co istotne – w większości przypadków są to kryteria klasyfikacyjne, których zadaniem jest odróżnienie, zdefiniowanie homogennej grupy chorych do dalszej obserwacji, w odróżnieniu od kryteriów diagnostycznych, które powinny wskazywać rozpoznanie. W rezultacie kryteria klasyfikacyjne nie obejmują całego spektrum objawów choroby. Z uwagi na złożoność tematu oraz trudności interpretacyjne obecnie na całym świecie dąży się do tworzenia wyspecjalizowanych jednostek referencyjnych zajmujących się chorobami rzadkimi, m.in. chorobami układowymi.

Takie choroby, jak reumatoidalne zapalenie stawów czy łuszczycowe zapalenie stawów, chociaż wydają się lepiej poznane i dość znane w społeczeństwie, są jednak nadal rzadko rozpoznawane na wczesnym etapie. Przyczynia się do tego niezmiennie niska świadomość co do ich występowania, nierzadko trudności we właściwej ocenie aktywności choroby, lęk pacjenta przed leczeniem i często niedostosowywanie się do zaleceń, ale też lęk przed niepełnosprawnością, co wpływa na kondycję psychiczną chorego. W tej ścieżce chorego reumatolog próbuje zastosować strategię tzw. *Treat-to-Target*, czyli leczenia ukierunkowanego na cel, którym jest remisja bądź chociażby osiągnięcie niskiej aktywności choroby.

Obecnym wyzwaniem dla reumatologów stała się pandemia, ponieważ wiele objawów infekcji wirusowej SARS-CoV-2 jest podobnych do przejawów chorób reumatycznych, takich jak m.in. ból stawów, mięśni czy stany gorączkowe. Diagnostyka powinna ustalić, czy mamy do czynienia z zakażeniem oraz czy obraz kliniczny odpowiada określonej chorobie reumatycznej, ponieważ wybór leczenia jest kluczowym elementem w rokowaniu i przebiegu choroby.

Jak powiedział Sir William Osler, słynny kanadyjski neurolog i patolog, badacz twardziny układowej, pomysłodawca trybu rezydenckiego specjalizacji oraz ćwiczeń studentów przy łóżku chorego: „Medycyna to nauka o niepewności i sztuka prawdopodobieństwa” (*Medicine is a science of uncertainty and an art of probability*). Każde więc zwiększenie tego prawdopodobieństwa zbliża lekarza do trafnego rozpoznania.



***Dr hab. n. med., prof. UM w Łodzi Joanna Makowska***

*Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Reumatologii*

*Kierownik Kliniki Reumatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi*

*Kierownik Regionalnego Centrum Wczesnej Diagnostyki Reumatologicznej,  
Uniwersytecki Szpital im. Wojskowej Akademii Medycznej*

### **1.3. Priorytety w ochronie zdrowia w reumatologii w dobie COVID-19**

Pandemia COVID-19, będąca jednym z największych wyzwań zdrowotnych i organizacyjnych dla większości krajów świata, doprowadziła do gwałtownej reorganizacji ochrony zdrowia, która dotknęła również pacjentów z chorobami reumatycznymi. Systemy zdrowotne wszystkich krajów na bieżąco dostosowały się do rosnącej fali zakażeń i napływu pacjentów szpitalnych, co istotnie wpłynęło na dostęp do służby zdrowia zarówno w stanach nagłych, jak i dla pacjentów chorych przewlekle.

W momencie gwałtownego wzrostu zarażonych osób główna uwaga była skupiona na zapewnieniu opieki chorym z ciężkim przebiegiem COVID-19. Zarówno w trakcie pierwszej, jak i drugiej fali pandemii w wielu krajach doszło do ograniczenia przyjęć planowych, wstrzymania rehabilitacji oraz przejścia na system porad zdalnych z ograniczeniem wizyt bezpośrednich. Wielu pacjentów doświadczyło ograniczeń w dostępie do leków, badań laboratoryjnych oraz wizyt w poradniach specjalistycznych, co wpłynęło na stan ich zdrowia. Odbudowanie systemu ochrony zdrowia pacjentów chorych przewlekle i nadrobienie opóźnień zajmie najprawdopodobniej wiele miesięcy po zakończeniu pandemii.

Obecnie trwa druga fala zakażeń COVID-19 i wydaje się, że można wyróżnić dwa okresy – fazę *lockdown* i fazę odbudowy systemu opieki nad pacjentami reumatologicznymi [1]. W fazie *lockdown* w znaczący sposób ograniczono wizyty bezpośrednie u lekarzy – zarówno podstawowej, jak i specjalistycznej opieki zdrowotnej – oraz ograniczono planowe przyjęcia do szpitali. Lęk przed zarażeniem doprowadził również do odwoływania wizyt w poradniach i szpitalach. Opisywano przypadki pacjentów z toczniem, którzy zwlekali ze zgłoszeniem się na oddział szpitalny, co doprowadziło do gwałtownego zaostrzenia choroby podstawowej i zgonu [2]. Według badania ankietowego EULAR [2], które objęło prawie 1300 lekarzy reumatologów z 35 krajów, w 82% praktyk zrezygnowano, przynajmniej częściowo, z wizyt bezpośrednich pacjentów pierwszorazowych i 91% wizyt kolejnych. W większości przypadków wizyty odbywały się z wykorzystaniem narzędzi telemedycznych (odpowiednio 84% i 96%). Prawie 60% respondentów zauważyło, że wydłużył się czas oczekiwania na konsultację reumatologiczną.

Decyzje terapeutyczne zostały wstrzymane przez ponad 1/3 respondentów, a 74% reumatologów mniej chętnie inicjowało terapię lekami biologicznymi lub celowanymi syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, głównie ze względu na obawy pacjentów, ograniczenie możliwości wykonywania badań kontrolnych i ograniczony dostęp do wizyt w poradniach specjalistycznych [2].

W Polsce dość szybko wprowadzono możliwość prowadzenia wizyt teledygnicznych; w większości poradni wizyty pierwszorazowe odbywały się w sposób tradycyjny, ale kolejne wizyty były prowadzone z wykorzystaniem narzędzi komunikacji zdalnej. Niestety nie powstały do tej pory procedury i wytyczne dotyczących tego, którzy pacjenci mogą być przyjmowani na e-wizytach, a którzy wymagają bezpośredniego kontaktu oraz jak taka wizyta powinna przebiegać. Według badania ankietowego przeprowadzonego wśród pacjentów reumatologicznych w marcu 2020 r. przez Klinikę Reumatologii większość pacjentów była nastawiona pozytywnie do możliwości wizyty w trybie zdalnym i wręcz chciałyby, aby taka wizyta była możliwa po zakończeniu pandemii [3]. Wśród głównych przyczyn wymienianych przez pacjentów jako powód utrzymania wizyt teledygnicznych było:

- skrócenie czasu do uzyskania porady,
- wygoda pacjenta,
- obawa przed zakażeniem przy bezpośredniej wizycie,
- problemy z dojazdem [3].

W ostatnich miesiącach towarzystwa naukowe [4, 5] tworzą dokumenty opisujące procedury wizyty z użyciem narzędzi teleinformatycznych w reumatologii.

Podstawowym problemem w pierwszej fali pandemii stała się ochrona pracowników służby zdrowia: wypracowanie procedur, uzyskanie dostępu do odpowiedniej ilości środków ochrony osobistej i środków dezynfekcyjnych. Służba zdrowia należy do najbardziej narażonej grupy zawodowej [6], ryzyko zarażenia zależy od miejsca pracy i jest najwyższe w domach pomocy społecznej i szpitalach, a nieco niższe wśród lekarzy pracujących w poradniach [7].

W okresie pandemii niezmiernie istotne jest wypracowanie wewnętrznych procedur w zakładzie opieki zdrowotnej pozwalających na bezpieczne przyjmowanie pacjentów wymagających leczenia biologicznego lub immunosupresyjnego. Obejmuje to:

- wypracowanie systemu badania przesiewowego pacjentów przed przyjęciem do szpitala (testy antygenowe),
- izolację (w miarę możliwości) pacjentów w pierwszym dniu i ograniczenie kontaktów z innymi pacjentami,
- zapewnienie odpowiedniej organizacji poradni/ośrodka terapii biologicznej/oddziału zmniejszającej narażenie pacjenta na kontakty z innymi osobami,
- przeorganizowanie systemu wydawania leczenia biologicznego.

Ogromnym problemem na początku epidemii, z którym zmagali się zarówno lekarze, jak i pacjenci, był brak poczucia bezpieczeństwa i brak wiedzy, czy pacjenci reumatologiczni są szczególnie narażeni na ciężki przebieg, czy mogą stosować bezpiecznie swoje dotychczasowe leki. Pacjenci czuli się zdezorientowani, narastały obawy przed hospitalizacją i przed kontynuacją leczenia immunosupresyjnego, co doprowadzało do wstrzymania leczenia i unikania kontaktu ze służbą zdrowia [8]. Według badania z Francji około 1/3 pacjentów wstrzymała



leczenie choroby reumatycznej, co doprowadziło do zaostrzenia objawów u ponad 60% chorych [9]. Zaprzeszanie leczenia było związane nie tylko z obawami dotyczącymi immunosupresji, ale także z problemami w dostępie do podstawowych leków, takich jak metotreksat czy leki przeciwmalaryczne. W większości krajów zaobserwowano ograniczenie w dostępie do leków przeciwmalarycznych (49% respondentów), tocyilizumabu (13% respondentów) [2]. W Polsce w pierwszej połowie roku obserwowano ograniczenie w dostępie do metotreksatu w postaci doustnej i leków przeciwmalarycznych.

Niekorzystne zmiany organizacyjne, wydłużenie czasu do wizyty czy problemy w dostępie do leków doprowadziły do sytuacji, w której nie jesteśmy jako reumatolodzy w stanie leczyć zgodnie z zalecaną strategią *Treat-to-Target* – leczenia ukierunkowanego na uzyskanie remisji lub niskiej aktywności choroby [10]. Może to mieć to głębokie konsekwencje, prowadząc do znacznego pogorszenia stanu zdrowia pacjentów reumatologicznych. Szczególnie niepokojące jest wydłużenie czasu do postawienia rozpoznania i rozpoczęcia terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby oraz wypadnięcia z „okna terapeutycznego”.

Prawdziwym wyzwaniem dla służby zdrowia będzie przywrócenie sprawnego działania systemu po okresie pandemii. Będzie to obejmować:

- 1) opracowanie racjonalnych zasad prowadzenia wizyt telemedycznych,
- 2) przywrócenie hospitalizacji planowych,
- 3) wznowienie funkcjonowania oddziałów reumatologicznych przekształconych czasowo w oddziały covidowe,
- 4) zintensyfikowanie włączania pacjentów do programów terapeutycznych,
- 5) opracowanie procedur bezpiecznego dla personelu i pacjentów funkcjonowania poradni i leczenia szpitalnego.

Należy również podkreślić, że bardzo istotne będzie zwiększenie poczucia bezpieczeństwa pacjentów reumatologicznych, które zostało utracone na skutek utrudnienia w dostępie do służby zdrowia oraz obaw dotyczących zastosowanego leczenia immunosupresyjnego w dobie zagrożenia infekcją SARS-COV-2 [2]. Obecnie mamy coraz więcej dowodów na to, że choroby reumatyczne i znaczna większość leków stosowanych w reumatologii (wyjątek stanowią wysokie dawki glikokortykosteroidów) nie są czynnikiem ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 [11]. Ta wiedza powinna być przekazywana pacjentom, gdyż stosowanie się do zaleceń i kontynuowanie zapisanych leków jest kluczowe w uzyskaniu remisji lub niskiej aktywności choroby [10]. Zalecenia lekarskie już w okresie przed pandemią nie były przestrzegane [12], więc tym większe są obawy, że pacjenci mogą przerywać dotychczasową terapię, chociaż badania z Irlandii wskazują, że pacjenci deklarują w znacznej większości przestrzeganie zaleceń i kontynuują przepisane leczenie [13].

Wyzwaniem pozostaje również utrzymanie odpowiedniego poziomu edukacji osób specjalizujących się w reumatologii [14]. Ograniczona została możliwość prowadzenia szkolenia specjalizacyjnego w jednostkach przekształconych w oddziały covidowe, część rezydentów została skierowana do pracy w innych jednostkach. Nawet jednostki nie przekształcone w oddziały przeznaczone dla pacjentów zarażonych ograniczyły liczbę przyjęć planowych, a poradnie przeszły na tryb porad telemedycznych [14]. Pandemia przyspieszyła pewne reformy, kursy specjalizacyjne w znakomitej większości prowadzone

są obecnie w trybie zdalnym, co było kierunkiem postulowanym przez rezydentów z uwagi na ułatwienie organizacji pracy i życia rodzinnego, a również obniżenie kosztów przez nich ponoszonych.

W okresie pandemii większość konferencji odbywa się w trybie zdalnym, co ma swoje plusy i minusy. Z jednej strony koszty uczestnictwa w konferencjach, również międzynarodowych, znacznie się obniżyły, a nagrane materiały pokonferencyjne można odsłuchać w dowolnej chwili. Z drugiej strony niewątpliwie ta forma nie zastąpi bezpośredniej dyskusji i wymiany opinii z kolegami z innych ośrodków. Problemem nierozwiązanym w dobie pandemii pozostaje kwestia szkolenia praktycznego.

W czasie pandemii trzeba pamiętać o pacjentach cierpiących na choroby przewlekłe, ponieważ opóźnienie diagnostyki i terapii, przerwy w terapii spowodowane problemami organizacyjnymi, gorszym dostępem do terapii czy też po prostu lękiem i obawą pacjentów mogą prowadzić do zaostrzenia objawów i progresji choroby. Do głównych zadań należało będzie odbudowanie systemu opieki zdrowotnej nad pacjentami reumatologicznymi. Niewątpliwie niektóre narzędzia, takie jak telemedycyna, będą wykorzystywane również po zakończeniu pandemii, np. w przypadku pacjentów będących w remisji, natomiast osoby z nowo rozpoznanym zapaleniem stawów, zaostrzeniem choroby, osoby z powikłaniami powinny być przyjmowane bez zbędnej zwłoki bezpośrednio przez lekarza specjalistę.

## Piśmiennictwo

1. Romão VC, Cordeiro I, Macieira C, et al. Rheumatology Practice amidst the COVID-19 Pandemic: A Pragmatic View. *RMD Open* 2020; 6: e001314, DOI:10.1136/rmdopen-2020-001314.
2. Dejado C, Alunno A, Bijlsma JW, et al. Influence of COVID-19 Pandemic on Decisions for the Management of People with Inflammatory Rheumatic and Musculoskeletal Diseases: A Survey among EULAR Countries. *Ann Rheum Dis* 2020, <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218697> [Online ahead of print].
3. Opinc A, Łukasik Z, Makowska J. The Attitude of Polish Rheumatology Patients towards Telemedicine in the Age of the COVID-19 Pandemic. *Reumatologia* 2020; 58; 134–141, DOI: 10.5114/reum.2020.96665.
4. Aries P, Welcker M, Callhoff J, et al. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh) zur Anwendung der Videosprechstunde in der Rheumatologie. *Z Rheumatol* 2020; 79: 1078–1085, DOI: 10.1007/s00393-020-00932-x.
5. Nune A, Iyengar K, Ahmed A, Sapkota, H. Challenges in Delivering Rheumatology Care during COVID-19 Pandemic. *Clin Rheumatol* 2020; 39: 2817–2821, DOI: 10.1007/s10067-020-05312-z.
6. Galanis P, Vraika I, Fragkou D, et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 Antibodies and Associated Factors in Health Care Workers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Hosp Infect* 2020, S0195670120305223, <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.11.008> [Online ahead of print].
7. Hartmann S, Rubin Z, Sato H, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infections Among Healthcare Workers, Los Angeles County, February–May 2020. *Clin Infect Dis* 2020, ciaa1200, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1200> [Online ahead of print].
8. Hassen LM, Almaghlouth IA, Hassen IM, et al. Impact of COVID-19 Outbreak on Rheumatic Patients' Perceptions and Behaviors: A Cross-sectional Study. *Int J Rheum Dis* 2020; 23: 1541–1549, DOI: 10.1111/1756-185X.13959.
9. Costantino F, Bahier L, Tarancón LC, et al. COVID-19 in French Patients with Chronic Inflammatory Rheumatic Diseases: Clinical Features, Risk Factors and Treatment Adherence. *Joint Bone Spine* 2020, 105095, <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2020.105095> [Online ahead of print].

10. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating Rheumatoid Arthritis to Target: 2014 Update of the Recommendations of an International Task Force. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 3–15, DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-207524.
11. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, et al. Characteristics Associated with Hospitalisation for COVID-19 in People with Rheumatic Disease: Data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance Physician-Reported Registry. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 859–866, DOI: 0.1136/annrheumdis-2020-217871.
12. Brzezińska O, Kuc A, Kobiałka D, et al. Adherence to Methotrexate Therapy in Polish Patients with Inflammatory Joint Diseases. *Int J Clin Pract* 2020, <https://doi.org/10.1111/ijcp.13677> [Online ahead of print].
13. Murray K, Quinn S, Turk M, et al. COVID-19 and Rheumatic Musculoskeletal Disease Patients: Infection Rates, Attitudes and Medication Adherence in an Irish Population. *Rheumatology* 2020, keaa694, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa694> [Online ahead of print].
14. Ahmed S, Zimba O, Gasparyan AY. Moving towards Online Rheumatology Education in the Era of COVID-19. *Clin Rheumatol* 2020; 39: 3215–3222, DOI: 10.1007/s10067-020-05405-9.



## 2. Leczenie chorób reumatycznych w Polsce



### ***Prof. dr hab. n. med. Lidia Rutkowska-Sak***

*Wieloletni kierownik Kliniki i Polikliniki Reumatologii Wieku Rozwojowego Narodowego Instytutu Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie*

*Od 2011 do 2017 roku przewodnicząca Sekcji Reumatologii Wieku Rozwojowego Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego*

*Członek Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych oraz Paediatric Rheumatology European Society, Paediatric Rheumatology International Trial Organization, przedstawiciel Polski w Standing Committee of Paediatric Rheumatology EULAR*

### **2.1. Leczenie biologiczne w chorobach reumatycznych u dzieci w Polsce**

*(stan na 21.10.2020 r.)*

Ponad 99% dzieci przyjmujących leki biologiczne w Polsce to dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (MIZS). Tylko ok. 1% dzieci z innymi chorobami reumatycznymi jest obecnie leczonych lekami biologicznymi, a ta terapia jest wówczas możliwa w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów i na koszty takiego leczenia decyduje się szpital. Dzieci z MIZS są leczone w ramach programu lekowego B33 finansowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ): „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, **M08**)”.

Kwalifikacja do leczenia w ramach programu lekowego odbywa się zgodnie z opisem świadczenia zamieszczonym w obwieszczeniu Ministra Zdrowia. Refundacją objęte są 3 z 5 leków biologicznych, zarejestrowanych w różnych podtypach MIZS i dla zróżnicowanego wieku dzieci.

Lekarz reumatolog z kliniki/oddziału/poradni, posiadającej/ego umowę na leczenie biologiczne w ramach tego programu, kwalifikuje pacjenta bezpośrednio za pomocą aplikacji komputerowej. Jeżeli pacjent spełnia kryteria programu lekowego, a członek Zespołu Koordynującego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, po ocenie zgodności wniosku z programem, potwierdza tę kwalifikację także bezpośrednio w aplikacji komputerowej (dotyczy to 85–90% chorych). W przypadku niespełniania przez pacjenta

kryteriów programu lekarz kieruje wniosek z opisem choroby danego pacjenta do odrębnego rozpatrzenia na posiedzeniu zespołu koordynującego. W przypadku akceptacji zespołu następuje kwalifikacja do leczenia biologicznego w systemie komputerowym, taka procedura dotyczy 10–15% chorych dzieci. Według danych NFZ z 21.10.2020 r. liczba chorych na MIZS leczonych lekami biologicznymi w Polsce w ramach programu B33 przedstawiała się następująco:

Ogólna liczba leczonych chorych	2050
Liczba chorych w toku leczenia	996 (48,6%)
Liczba chorych z nawrotem choroby	59 (2,9%)
Liczba chorych z niską aktywnością choroby	259 (12,6%)
Liczba chorych, u których zakończono leczenie	315 (15,4%)
Liczba chorych w remisji	0
Liczba chorych z nową kwalifikacją	60

Uwzględniając chorych nowo zakwalifikowanych, chorych z nawrotem choroby i tych w trakcie leczenia, ogólna liczba aktywnie leczonych chorych wynosi obecnie 1115. W 2019 r. liczba wniosków „niestandardowych”, dotyczących dzieci z MIZS, omawianych na posiedzeniach Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, wynosiła 91 i wszystkie były rozpatrzone pozytywnie. Do 16.09.2020 r. liczba takich wniosków wynosiła 70 i także wszystkie uzyskały pozytywną kwalifikację do leczenia biologicznego.

Na uwagę zasługuje fakt, że u znacznej liczby chorych na MIZS, z nawrotami dużej aktywności choroby, po ukończeniu przez nich 18. r.ż. nastąpiła zmiana rozpoznania, jeżeli spełniali kryteria chorób reumatycznych uwzględnione w programach lekowych dla chorych dorosłych.

Uwzględniając te dane i dane epidemiologiczne dotyczące MIZS (zachorowalność ok. 7/100 000 i chorobowość ok. 15/100 000), można stwierdzić, że na MIZS choruje w Polsce ponad 10 000 dzieci, a leczonych aktywnie lub ogółem lekami biologicznymi jest tylko 10–15% z nich.

Z doświadczeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych wynika, że w przypadku dzieci z MIZS leczonych lekami biologicznymi w programie lekowym B33 istnieją następujące problemy:

1. Z powodu ograniczeń w opisach ChPL dotyczących stosowanych leków możliwość zamiany leków jest mała („switching”).
2. Ograniczenie czasu leczenia w programie NFZ – a wiadomo, że po 30 latach choroby wg licznych naukowych publikacji >59% chorych ma nadal aktywną chorobę.
3. Brak możliwości zmniejszania dawek leków lub wydłużenia odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami, by utrzymać remisję choroby i uniknąć ryzyka nawrotu.
4. Konieczność leczenia drugim klasycznym lekiem modyfikującym przebieg choroby, przy nieskuteczności leczenia metotreksatem i czynnikach złej prognozy, przed możliwością zastosowania leczenia biologicznego.

5. Często aktywnej postaci MIZS towarzyszą prawidłowe laboratoryjne wskaźniki ostrego procesu zapalnego i dziecko nie spełnia kryteriów programu, dlatego do oceny skuteczności leczenia, ew. zwiększenia lub zmniejszenia dawki leków, najwłaściwszy byłby wskaźnik *clinical Juvenile Arthritis Disease Activity Score* (cJADAS), a nie dotychczas stosowany wskaźnik poprawy. Na cJADAS składają się trzy parametry: liczba stawów zajętych przez proces zapalny, ocena objawów przez lekarza oraz ocena samopoczucia przez chorego lub rodziców, wyrażone w wizualnej skali analogowej (VAS). Ta uproszczona skala JADAS (cJADAS) nie obejmuje prędkości opadania krwinek czerwonych (OB).
6. Brak możliwości leczenia wczesnej postaci zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) u dzieci.

## **Podsumowanie**

Ostatnie lata niewątpliwie przyniosły postęp w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, jednak nadal tylko część dzieci z dużą aktywnością choroby jest kwalifikowana do leczenia biologicznego. Konieczne jest propagowanie wiedzy o tej chorobie, analizowanie danych z programu terapeutycznego NFZ, tak aby w optymalny sposób móc ulepszać kryteria włączenia do terapii biologicznych tej grupy pacjentów.

Nadzieje budzą badania leków biologicznych w MIZS, zarówno tych dostępnych obecnie dla dorosłych, jak i nowych cząsteczek, co daje nadzieję na poszerzenie możliwości terapeutycznych w programie lekowym.



***Prof. dr hab. n. med. Anna Filipowicz-Sosnowska***

*Wieloletni kierownik Kliniki Reumatologii Narodowego Instytutu Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji im. prof.dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie, obecnie konsultant NIGRiR*

*Przewodnicząca Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych*

## **2.2. Leczenie biologiczne w chorobach reumatycznych w Polsce u chorych dorosłych**

*(stan na październik 2020 r. na podstawie doświadczeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych)*

Celem zespołu koordynacyjnego jest kwalifikacja i weryfikacja skuteczności leczenia pacjentów w ramach następujących programów lekowych finansowanych przez NFZ: B.33, B.35, B.36, B.82. Kody te obejmują leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (MIZS) (ICD-10 M05, M06, M08), łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3), ciężkiej aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45) oraz leczenie pacjentów z ciężką aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8).

Kwalifikacja do leczenia w ramach danego programu lekowego odbywa się zgodnie z opisem świadczenia zamieszczonym w obwieszczeniu MZ oraz Zarządzeniu. Zespół koordynacyjny działa przy ośrodku będącym realizatorem świadczenia „kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych”, zwanym „Jednostką Koordynującą”. Zespół liczy obecnie 17 osób, w tym uznanych specjalistów i ekspertów w dziedzinie reumatologii (9 osób), dermatologii (2 osoby), przedstawiciela Ministerstwa Zdrowia i NFZ (2 osoby) oraz przedstawiciela stowarzyszenia chorych (1 osoba) – bez prawa głosu jako obserwatorów, reprezentanta jednostki koordynującej – w tym przypadku zastępcy dyrektora ds. klinicznych NIGRiR, oraz 2 przedstawicieli firmy ASSECO. Posiedzenia zespołu odbywają się raz w miesiącu. Dotychczas od chwili powołania zespołu w 2009 r. odbyło się 135 takich posiedzeń.

Z aktualnych danych liczba chorych na RZS, ZZSK, ŁZS, nrSpA leczonych lekami biologicznymi obecnie wynosi 16 104, w tej liczbie nie uwzględniono chorych zawieszonych w programach lekowych;  $n = 1709$ . Łącznie programami objętych jest 17 813 pacjentów, w tym 71% chorych jest w trakcie leczenia. Niską aktywność choroby uzyskało 19,2%, remisję 5%, nawrót choroby obserwowano u 6,2%, a u 8% chorych zakończono leczenie.



Obecnie najwięcej jest chorych leczonych w programie lekowym NFZ z rozpoznaniem RZS – 5326, następnie z ZZSK – 2984, ŁZS – 1921 osób. Najmniejsza liczba leczonych obejmuje nrSpA, program ten jednak powstał niedawno (w 2019 r.).

Celem leczenia jest przede wszystkim remisja kliniczna (wolna od objawów) i laboratoryjna choroby (normalizacja parametrów zapalnych) lub jeśli nie udaje się osiągnąć pełnej remisji (klinicznej + laboratoryjnej), tzw. niska aktywność choroby (*low disease activity* – LDA); w omawianym czasie remisję lub niską aktywność choroby uzyskało 24% chorych.

W 2020 r. rozpatrzono też 116 wniosków niestandardowych, w 2019 r. – 216. Procedura niestandardowa dotyczy trudnych przypadków, w których są wątpliwości co do prowadzenia terapii, określone medyczne indywidualne wskazania, np. co do przyspieszenia wkroczenia z leczeniem lekiem biologicznym, występowanie nietypowej postaci choroby, powikłania narządowe/choroby, które nie są objęte programem, czy zmiana leku z pominięciem obowiązującego programem. Obecnie również zwiększa się liczba wniosków niestandardowych skierowanych z pytaniem, kiedy można wznowić leczenie biologiczne po przebytych COVID-19 lub czy można rozpocząć leczenie u pacjenta po przebyciu tego zakażenia. Nie ma jednoznacznych rekomendacji co do stosowania leków biologicznych i inhibitorów JAK, w tym dotyczących metody kontynuacji leczenia biologicznego i inhibitorami JAK u chorych, którzy przebyli zakażenie COVID-19. Decyzję powinien podjąć lekarz prowadzący w zależności od stanu pacjenta.

Nie ma również ścisłych rekomendacji, ale też nie podano jakichkolwiek przeciwwskazań do szczepień COVID-19 u chorych na zapalne choroby reumatyczne, którzy uczestniczą w programach lekowych.

Decyzję pozytywną w 2020 r. podjęto w 111 przypadkach (95,9%), w 2019 r. na 216 wniosków pozytywną decyzję otrzymało 206.

## **Podsumowanie**

Każdy rok przynosi zwiększenie liczby chorych z wymienionymi powyżej chorobami reumatycznymi leczonych w ramach programów terapeutycznych, mimo że w Polsce ciągle nie osiąga się takiej liczby leczonych pacjentów jak w wielu innych krajach europejskich. Zauważalny jest postęp i coraz większa wiedza o możliwości leczenia i kryteriach kwalifikacyjnych do programów. Należy jednak zwrócić uwagę, że programy nie obejmują wszystkich wskazań, w których obecnie stosuje się leki biologiczne w reumatologii, jak np. leczenie tocyilizumabem olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic i choroby Takayasu. W programach terapeutycznych ujęte są nie tylko leki biologiczne, ale obecnie również ukierunkowane na cel leki syntetyczne, czyli inhibitory kinaz Janusowych, takie jak barycycynib i tofacycynib.

Działanie zespołu koordynacyjnego z jednej strony daje gwarancję właściwej oceny wskazań do zakwalifikowania do programu, a z drugiej wspiera też merytorycznie lekarzy w przypadkach trudnych i niestandardowych.



**Dr n. med. Anna Felis-Giemza**

*Zastępca kierownika Kliniki i Polikliniki Układowych Chorób Tkanki Łącznej Narodowego Instytutu Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie*

### **2.3. Postęp w leczeniu chorób reumatycznych w Polsce – leki biologiczne i syntetyczne ukierunkowane na cel**

Postęp w leczeniu dokonuje się między innymi dzięki stałemu wprowadzaniu na rynek nowych leków, w tym wytworzonych w wyniku zaawansowanych technologii, dających szansę na poprawę skuteczności leczenia w wielu chorobach przewlekłych. Istotnym elementem postępu w medycynie, często będącym następstwem wprowadzonych nowych leków, jest zmiana oczekiwań co do efektów leczenia skutkująca nowym podejściem do terapii chorób przewlekłych.

Choroby reumatyczne należą do chorób przewlekłych, generujących duże koszty bezpośrednie i pośrednie. Od kilkunastu lat, podobnie jak w innych chorobach, w reumatologii istnieją możliwości bardziej skutecznego leczenia chorych dzięki pojawieniu się leków biologicznych.

Obecnie głównym celem leczenia zapalnych chorób reumatycznych jest uzyskanie klinicznej remisji choroby. Strategia leczenia *Treat-to-Target* (T2T) polega na takim dostosowaniu leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh), zarówno klasycznych, jak i biologicznych czy syntetycznych ukierunkowanych na cel, aby osiągnąć remisję, a jeśli to nie jest możliwe – aby osiągnąć niską aktywność choroby. Ocenia się aktywność choroby i stosownie do niej dostosowuje leczenie co 3 miesiące, aż do osiągnięcia pożądanego celu/efektu leczenia, czyli remisji choroby. Chorych z wysoką aktywnością choroby ocenia się częściej, nawet co 1–3 miesiące, dokumentuje aktywność choroby i intensyfikuje leczenie. Chorzy, którzy osiągnęli niską aktywność choroby lub remisję, mogą być oceniani rzadziej, nawet co 3–6 miesięcy.

Leczenie chorób reumatycznych lekami biologicznymi dostępne jest w Polsce w ramach programów lekowych. Przeznaczone są one dla chorych z ciężką, aktywną postacią choroby, o przebiegu agresywnym czy z zajęciem narządów.

Jeszcze 10 lat temu w Polsce dostęp chorych na choroby reumatyczne do leczenia biologicznego był znacznie utrudniony: istniały tylko 2 programy terapeutyczne [leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS)/młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS)

oraz zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)] i była ograniczona liczba leków biologicznych (adalimumab, infliksymab, etanercept i rytuksymab). Ponadto w pierwszej i drugiej linii leczenia obowiązywała „terapia inicjująca”. Była to najmniej kosztowna z punktu widzenia płatnika publicznego technologia medyczna (biorąc pod uwagę koszty podania, liczbę podań, wymaganą dawkę, koszt pojedynczej dawki, koszt utylizacji niewykorzystanej części leku ponoszony przez świadczeniodawców oraz rzeczywisty koszt leczenia pacjenta w przypadku kontynuacji leczenia dłużej niż rok). Terapia ta była wskazywana w komunikacie Ministra Zdrowia raz na 6 miesięcy, po negocjacjach cenowych z podmiotami odpowiedzialnymi. W ramach programu terapeutycznego u pacjentów chorych na RZS leczeniem pierwszoliniowym był inhibitor TNF-alfa, który uzyskał status terapii inicjującej.

Obecnie w Polsce są 4 programy lekowe dla chorych na reumatyczne choroby zapalne (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2020).

Choroby reumatyczne, takie jak RZS, MIZS, ZZSK, łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) czy nieradiologiczna postać spondyloartropatii (nrSpA), powinny być leczone zgodnie z najnowszymi rekomendacjami EULAR (*European League Against Rheumatism*)/ACR (*American College of Rheumatology*)/GRAPPA (*Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*)/ASAS (*Assessment of SpondyloArthritis International Society*). Chory musi spełniać ściśle określone kryteria kwalifikacyjne, aby rozpocząć leczenie w ramach programu lekowego lekami biologicznymi. Należy udokumentować wcześniejsze leczenie LMPCh w odpowiednich dawkach, z uwzględnieniem wystąpienia nieskuteczności czy nietolerancji leczenia.

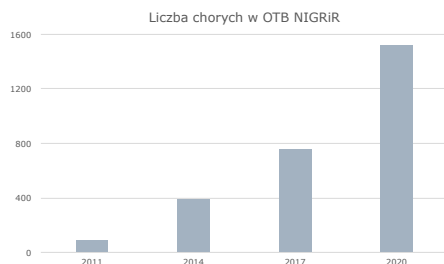
Jeśli aktywność choroby jest znaczna, pacjent w celu ostatecznej kwalifikacji do leczenia biologicznego jest kierowany do ośrodka mającego podpisany kontrakt z NFZ.

W programach lekowych czas leczenia daną substancją czynną w ramach programu, przy pierwszym podawaniu leku biologicznego, nie może być dłuższy niż 18 miesięcy. Wyjątek stanowi MIZS, w przypadku którego czas leczenia wynosi 24 miesiące. Po ponownym nawrocie aktywności choroby w ciągu 12 tygodni po przerwaniu (zakończeniu) leczenia biologicznego pacjent może być leczony bez limitu czasowego, z możliwością zmniejszenia dawek leku lub wydłużenia odstępów między poszczególnymi dawkami leków.

Na przykładzie historii Ośrodka Terapii Biologicznej (OTB) Narodowego Instytutu Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie można wykazać postęp w dostępie do leczenia biologicznego i leków syntetycznych ukierunkowanych na cel. Ośrodek Terapii Biologicznej powstał 1 stycznia 2011 r., leczono wówczas 97 chorych we wskazaniach ZZSK oraz RZS i MIZS (dorośli). Leki stosowane w tym czasie to: adalimumab, etanercept, infliksymab oraz rytuksymab. Obecnie (na dzień 31.10.2020 r.) w OTB jest leczonych 1515 chorych (ZZSK, nrSpA, RZS, MIZS, ŁZS). Liczba chorych leczonych w ramach programów lekowych zwiększyła się 15-krotnie, zwiększyła się liczba wskazań, w jakich można zastosować terapię biologiczną, a także znacznie liczba leków biologicznych o różnych mechanizmach działania. W ciągu 2 ostatnich lat pojawiły się doustne leki syntetyczne ukierunkowane na cel (ryc. 1 i ryc. 2).

## Historia Ośrodka Terapii Biologicznej (OTB) w NIGRiR

Początek - 01.01.2011 - **97** chorych (ZZSK, RZS, MIZS)  
Obecnie - 31.10.2020 - **1515** chorych (ZZSK, nrSpA, RZS, MIZS, ŁZS)

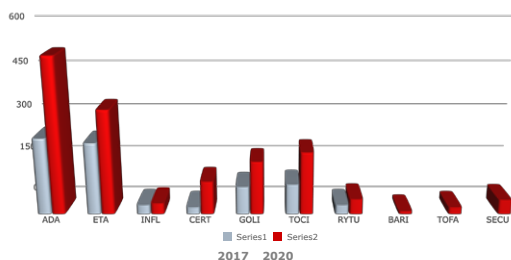


### Rycina 1

Liczba chorych na choroby reumatyczne leczonych w Ośrodku Terapii Biologicznej Narodowego Instytutu Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie w latach 2011–2020.

## OTB – chorzy w trakcie leczenia

### OTB - stosowane leki 2017 vs 2020



### Rycina 2

Rosnąca liczba i różnorodność leków biologicznych oraz ukierunkowanych na cel stosowanych u chorych na choroby reumatyczne leczonych w Ośrodku Terapii Biologicznej Narodowego Instytutu Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie w roku 2017 vs 2020.

Obecnie lekarz, który prowadzi terapię chorych na RZS, zgodnie z rekomendacjami EULAR, ma do dyspozycji wiele leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh): biologicznych i ukierunkowanych na cel. Są to:

- leki z grupy anti-TNF-alfa (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab i infliksymab),
- abatacept (nieдоступny w naszym kraju),
- tocyliczumab, sarilumab (w Polsce jeszcze nie stosowany w RZS),
- rytuksymab,
- leki biopodobne (bpLMPCh), dopuszczone do obrotu za zgodą EMA i FDA (dla leków infliksymab, adalimumab, etanercept),
- inhibitory JAK-kinaz: barycycynib (BARI), tofacycynib (TOFA), oraz upadacycynib (nieдоступny w Polsce).

Według ostatnich rekomendacji EULAR z 2020 r. w leczeniu RZS zmieniła się siła zalecenia dotycząca zastosowania leków biologicznych czy ukierunkowanych na cel. W przypadku niez uzyskania remisji w czasie leczenia klasycznymi LMPCh „powinno się

dodać” inhibitor JAK-kinazy lub biologiczny LMPCh (a nie jak we wcześniejszych zaleceniach – „można rozważyć” dołączenie leku biologicznego lub ukierunkowanego na cel). Korzystna zmiana dotyczy również kolejności stosowania biologicznych i syntetycznych LMPCh – w pierwszej linii leczenia i kolejnych można wybrać dowolny lek.

Leki biologiczne i inhibitory JAK-kinazy powinny być stosowane łącznie z klasycznymi lekami modyfikującymi, przede wszystkim z metotreksatem (MTX). Jeśli takie skojarzenie nie jest możliwe, rekomendacje EULAR wskazują na zalety stosowania w monoterapii inhibitora IL-6 i inhibitorów JAK-kinazy.

Inhibitory JAK-kinaz mają udowodnioną skuteczność nie tylko w monoterapii. U chorych na RZS z niewystarczającą odpowiedzią na MTX, leczenie skojarzone tofacytynibem i MTX nie było gorsze od skojarzonego leczenia adalimumabem z MTX. Wykazano również skuteczność inhibitorów JAK-kinaz dotyczącą ochrony przed progresją radiologiczną. Progresja radiologiczna była podobna po 52 tygodniach leczenia w grupach chorych leczonych barycytynibem z MTX i adalimumabem z MTX.

Wybór leków biologicznych i ukierunkowanych na cel zalecany przez EULAR nadal jednak nie pokrywa się z możliwościami terapeutycznymi dostępnymi w naszych programach lekowych, niezależnie od wskazania. Szczególnie jest to widoczne w leczeniu ŁZS, ponieważ w ramach programów lekowych lekarze mają do dyspozycji znacznie mniejszą liczbę leków, nie są dostępne wszystkie mechanizmy działania, np. brak możliwości leczenia inhibitorem fosfodiesterazy 4 (apremilastem) czy inhibitorem JAK-kinaz (tofacytynibem).

Niewątpliwie na postęp i dostępność nowoczesnych terapii miało wpływ pojawienie się leków biopodobnych, co znacznie obniżyło cenę leków biologicznych i powinno mieć (i ma) przełożenie na możliwość leczenia większej liczby pacjentów.

Pojawienie się leków biopodobnych wiąże się także z nowymi problemami dla lekarza prowadzącego terapię biologiczną – koniecznością, często wielokrotnej, zamiany leku oryginalnego na biopodobny, leków biopodobnych pomiędzy sobą i odwrotnie. W ogromnej większości przypadków zamiany wynikają nie ze względów medycznych, lecz z kryterium ceny.

Analizując skuteczność inhibitorów TNF-alfa, w grupie chorych, u których dokonano wielokrotnej zamiany leków niewynikającej ze względów medycznych, wykazano znamienne statystycznie częstsze występowanie objawów niepożądanych i zmniejszenie skuteczności w porównaniu z grupą chorych bez takich zamian.

Najnowsze zalecenia dotyczące stosowania leków biopodobnych w chorobach reumatycznych rekomendują równoważne traktowanie leków oryginalnych z biopodobnymi i zamianę leku oryginalnego na biopodobny, bez obawy o zwiększenie immunogenności i zmniejszenie skuteczności. Przy wielokrotnej zamianie leków biopodobnych zalecają natomiast: szczególną ostrożność z powodu braku badań, prowadzenie rejestrów medycznych i przeprowadzenie wiarygodnych badań potwierdzających bezpieczeństwo takiego leczenia. W zaleceniach tych podkreśla się decydującą rolę lekarza i pacjenta w podejmowaniu decyzji terapeutycznych, zamiana leku oryginalnego na biopodobny czy zamiana pomiędzy lekami biopodobnymi nie powinna być dokonywana bez wiedzy chorego i leczącego go lekarza.

Postęp w leczeniu chorych na choroby reumatyczne nie tylko dotyczy liczby chorych obecnie leczonych w Polsce w ramach programów lekowych, ale i większej dostępności i liczby leków o różnych mechanizmach działania, biologicznych i syntetycznych ukierunkowanych na cel. Ciągle jednak jeszcze istnieją ograniczenia dotyczące leczenia. W Polsce lekarz reumatolog prowadzący leczenie biologiczne czy ukierunkowane na cel nadal nie ma pełnej dowolności w wyborze leku, np. zamiany skutecznego leczenia jednym lekiem z grupy inhibitorów TNF-alfa na inny, m.in. w przypadku stwierdzenia ciąży i powrotu do pierwszego leku, po zakończeniu ciąży i okresu laktacji. W obu przypadkach zamiany leku wymagana jest zgoda Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych (czas do uzyskania zgody) oraz występują trudności we wprowadzeniu takiej zmiany w systemie SMPT.

Postępem w leczeniu chorych na choroby reumatyczne jest coraz większa wiedza dotycząca działań niepożądanych i przeciwwskazań do leczenia. Dziesięć lat temu całkowitym przeciwwskazaniem do leczenia biologicznego było planowanie prokreacji, stwierdzenie ciąży czy laktacja. Obecnie gremia ekspertów rekomendują kontynuację leczenia biologicznego w czasie ciąży czy laktacji, jeśli odstawienie leku powoduje zaostrzenie choroby u matki. Preferowanym lekiem z grupy inhibitorów TNF-alfa w czasie planowania ciąży, stwierdzenia ciąży i podczas laktacji jest certolizumab pegol, pozostałe leki z tej grupy mają ograniczenia w zastosowaniu, szczególnie dotyczy to ostatniego trymestru ciąży.

Postęp w leczeniu innych chorób pozwala zmienić podejście do chorych na choroby reumatyczne ze współistnieniem innych chorób, np. wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C). Obecnie istnieje możliwość wyleczenia WZW C, a co za tym idzie możliwość kontynuowania leczenia biologicznego po wyleczeniu tego zapalenia. Jeśli natomiast istnieje ryzyko reaktywacji choroby wirusowej w czasie leczenia biologicznego, np. przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B, istnieje możliwość włączenia profilaktycznego leczenia przeciwwirusowego, również dostępnego w programach lekowych (np. Program B.106 – profilaktyka reaktywacji WZW B).

## **Podsumowanie**

Obecnie lekarz reumatolog kwalifikujący do leczenia biologicznego czy ukierunkowanego na cel musi mieć gruntowną wiedzę na temat dostępnych leków oraz profilu chorego, z uwzględnieniem nie tylko objawów mięśniowo-szkieletowych, pozastawowych oraz schorzeń współistniejących (np. zespołu metabolicznego, łuszczycy, zapalnych chorób jelit, zapalenia błony naczyniowej oka), ale również musi uwzględniać plany chorego (np. rodzaj pracy zawodowej, plany prokreacyjne). Liczba leków o różnych mechanizmach działania, różnym spektrum działań niepożądanych, przeciwwskazań do stosowania leku czy interakcji lekowych czyni z reumatologa szczególnego „profilera reumatycznego”, a wszystko w celu uzyskania remisji, zgodnie z podejściem T2T wg ACR/EULAR. Dzięki takiemu podejściu można oczekiwać skutecznego leczenia większości chorych i zminimalizowania niezaspokojonych potrzeb leczenia chorób reumatycznych.

## Piśmiennictwo

1. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 631–637, DOI:10.1136/ard.2009.123919.
2. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 685–699, DOI:10.1136/annrheumdis-2019-216655.
3. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 390: 457–468, DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31618-5.
4. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2017; 376: 652–662, DOI:10.1056/NEJMoa1608345.
5. Moots R, Azevedo V, Coindreau JL, et al. Switching between reference biologics and biosimilars for the treatment of rheumatology, gastroenterology, and dermatology inflammatory conditions: considerations for the clinician. *Curr Rheumatol Rep* 2017; 19: 37, DOI: 10.1007/s11926-017-0658-4.
6. Glintborg B, Omerovic E, Danebod K, et al. One-Year Clinical Outcomes in 1623 Patients with Inflammatory Arthritis Who Switched from Originator to Biosimilar Etanercept – an Observational Study from the Danish Danbio Registry [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69 (suppl 10), <http://acrabstracts.org/abstract/one-year-clinical-outcomes-in-1623-patients-with-inflammatory-arthritis-who-switched-from-originator-to-biosimilar-etanercept-an-observational-study-from-the-danish-danbio-registry/> [dostęp: 21.01.2018].
7. Felis-Giemza A, Chmurzyńska K, Nałęcz-Janik J, et al. Observational study of inflammatory arthritis treatment by etanercept originator switched to an etanercept biosimilar. *Reumatologia* 2019; 57: 257–263, DOI:10.5114/reum.2019.89516.
8. Flint J, Panchal S, Hurrell A, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding – Part I: Standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55: 1693–1697, DOI: 10.1093/rheumatology/kev404.
9. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, et al. 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, DOI: 10.1002/acr.24130.



***Dr hab. n. med., prof. UM w Łodzi Joanna Makowska***

*Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Reumatologii*

*Kierownik Kliniki Reumatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi*

*Kierownik Regionalnego Centrum Wczesnej Diagnostyki Reumatologicznej,  
Uniwersytecki Szpital im. Wojskowej Akademii Medycznej*

## **2.4. Czynniki środowiskowe w rozwoju reumatycznych chorób autoimmunologicznych**

### **Wstęp**

Patogeneza autoimmunologicznych chorób reumatycznych jest złożona, główną rolę odgrywają w niej predyspozycja genetyczna oraz czynniki środowiskowe. Wśród głównych czynników środowiskowych należy wymienić infekcje, mikrobiom oraz narażenie na wziewne zanieczyszczenia, takie jak dym papierosowy lub np. związki krzemu.

Jawne klinicznie reumatoidalne zapalenie stawów lub toczeń poprzedzone są sekwencją zdarzeń immunologicznych prowadzących do przerwania tolerancji, rozwoju fazy przedklinicznej (autoimmunizacji), w której zaczynają być produkowane autoprzeciwciała, aż po fazę jawnej choroby oraz jej progresji [1].

### **Reumatoidalne zapalenie stawów**

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest chorobą autoimmunologiczną, dotyczącą 0,5–1% populacji i charakteryzującą się symetrycznym zapaleniem wielostawowym [2]. Choroba jest przewlekła, prowadzi do destrukcji stawowej, niepełnosprawności, a wielokrotnie przejawia się również objawami pozastawowymi [2].

Etiologia RZS nie jest do końca poznana, chociaż wiadomo, że istotną rolę odgrywa predyspozycja genetyczna (np. „wspólny epitop”) [3] oraz czynniki środowiskowe – zarówno infekcyjne, jak i nieinfekcyjne [4].

Jednym z najsilniejszych i najlepiej poznanych czynników środowiskowych mających ogromne znaczenia w patogenezie RZS jest ekspozycja na dym tytoniowy – zarówno czynna, jak i bierna [5]. Palenie papierosów zwiększa ryzyko zachorowania głównie na seropozytywne RZS, szczególnie u osób z predyspozycją genetyczną, posiadających „wspólny epitop” [5]. Nie jest jasna rola palenia biernego, wydaje się, że ekspozycja w wieku dorosłym nie wpływa na ryzyko zachorowania, ale narażenie w życiu płodowym może przyczynić się do zachorowania (OR = 2,57, 95% CI 1,13–5,89) [6].



Narażenie zawodowe drogą wziewną może również odgrywać rolę w rozwoju RZS [7]. Jednym z dobrze opisanych czynników jest ekspozycja na związki krzemu. Według badań szwedzkich osoby narażone na wpływ krzemionki przez co najmniej rok wykazywały prawie 2-krotnie wyższe ryzyko zachorowania na RZS w porównaniu z ryzykiem w populacji ogólnej, u osób o większej ekspozycji ryzyko to było nawet wyższe [8]. Co ciekawe, w przypadku gdy osoba pracująca z krzemionką paliła papierosy, to ryzyko zachorowania na RZS zwiększało się aż 7-krotnie [9].

Nie jest do końca jasne, czy zanieczyszczenie powietrza ma związek z ryzykiem rozwoju RZS, chociaż zaobserwowano, że osoby mieszkające przy autostradzie częściej zapadają na zapalenie stawów [10].

Mimo że prowadzono wiele badań dotyczących wpływu diety na ryzyko wystąpienia RZS, dostępne dane nie dają jednoznacznej odpowiedzi. Zainteresowanie dietą i zapadalnością wzrosło ze względu na potencjalny wpływ spożywanych pokarmów na skład mikrobiomu jelitowego [11]. Sugeruje się, że niektóre nawyki żywieniowe, takie jak spożywanie ryb, oliwy i dużej ilości warzyw, mogą istotnie zmniejszać ryzyko zachorowania [12]. Chcąc zapobiec rozwojowi RZS, zdecydowanie lepiej pić herbatę niż kawę [13, 14], a umiarkowane spożycie alkoholu przez kobiety może wiązać się z niższym ryzykiem zachorowania na RZS [15].

Metaanaliza prac dotyczących diety śródziemnomorskiej nie wykazała przydatności tej diety w zapobieganiu RZS, ale pacjenci chorujący na zapalenie stawów i przestrzegający zaleceń żywieniowych zgłaszali mniejsze nasilenie dolegliwości bólowych [16]. Zdrowa dieta [17] i zdrowy styl życia oprócz zapobiegania otyłości mogą również przyczynić się do obniżenia ryzyka zachorowania na RZS [18].

## **Toczeń rumieniowaty układowy**

Chociaż niekiedy rozwój toczenia rumieniowatego układowego (TRU) jest bezpośrednio związany z predyspozycją genetyczną (pacjenci z mutacjami genów kodujących białka dopełniacza) [19], to w większości przypadków oprócz predyspozycji genetycznej konieczne jest zadziałanie czynników środowiskowych [20], wśród których wymieniane są zarówno czynniki infekcyjne, jak i nieinfekcyjne. Dobrze opisany jest związek niektórych leków, np. penicylaminy, hydralazyny, z rozwojem toczenia polekowego [21].

Mimo że ekspozycja na światło UV zwiększa ryzyko wystąpienia zaostrzenia toczenia, to związek z ryzykiem zachorowania nie jest jasny [22]. Z badań eksperymentalnych wiadomo, że światło ma silne działanie immunomodulujące, ale nie ma jednoznacznych wyników badań epidemiologicznych potwierdzających związek silnej ekspozycji z rozwojem toczenia.

Tak jak w przypadku innych chorób z kręgu układowych chorób tkanki łącznej, zawodowa ekspozycja na krzemionkę i związki krzemu może sprzyjać rozwojowi TRU [23]. Innym czynnikiem może być narażenie na działanie pestycydów i środków owadobójczych, rozpuszczalników oraz olei mineralnych [24]. Konieczne są dalsze badania, które potwierdzą lub wykluczą związek powyższych czynników z rozwojem toczenia.

Palenie papierosów również sprzyja zachorowaniu na toczeń. Według metaanalizy ryzyko zachorowania jest 1,5 raza większe u obecnych palaczy w porównaniu z osobami niepalącymi [25]. Palenie bierne prawdopodobnie nie zwiększa ryzyka.

Dieta również może wpływać na ryzyko zachorowania i przebieg toczenia. Na podstawie opublikowanych danych sugeruje się, że dieta niskokaloryczna i niskobiałkowa, z dużą zawartością błonnika, wielonienasyconych kwasów oraz witamin i polifenoli może modulować przebieg i nasilenie zapalenia w toczeniu. Nie jest do końca natomiast jasne, czy stosowanie się do zdrowych nawyków żywieniowych zmniejsza ryzyko zachorowania [26]. U osób pijących alkohol w sposób umiarkowany występuje niższe ryzyko zachorowania na toczeń w porównaniu z osobami niepijącymi [27].

Niedawno zostały opublikowane interesujące wyniki badań na modelu mysim toczenia, które sugerują związek spożywania tryptofanu w diecie ze składem mikrobiomu jelitowego myszy i podatnością na rozwój toczenia [28]. Konieczne są badania metabolizmu tryptofanu u ludzi chorujących na toczeń i inne choroby autoimmunologiczne.

## **Idiopatyczne miopatie zapalne**

Idiopatyczne miopatie zapalne są grupą chorób układowych, w których dość często oprócz zajęcia mięśni i skóry obserwuje się rozwój choroby śródmiąższowej płuc. Zmiany dotyczące płuc mogą być pierwszym, a czasem nawet jedynym objawem choroby, dlatego narażenie drogą wziewną jest brane pod uwagę jako czynnik indukcyjny rozwoju choroby.

Ryzyko rozwoju zapalenia mięśni może być związane z życiem płodowym. Według badania Orione takie czynniki, jak: palenie papierosów przez ciężarną matkę (OR=13,76 [95% CI 1,21–144]), ekspozycja zawodowa na pyły (OR=35,39 [95% CI 1,97–632,80]) oraz ekspozycja na wysokie stężenia CO w trzecim trymestrze ciąży (OR=12,21 [95% CI 1,28–115,96]) związane były z wyższym ryzykiem zachorowania przez dziecko na młodzieńcze zapalenie skórno-mięśniowe [29].

Ekspozycja zawodowa w życiu dorosłym na gazy, pyły lub dymy także jest wiązana z ryzykiem zachorowania na zespół antysyntetazowy [30]. Ekspozycja na pleśnie, ptactwo i pierze w środowisku domowym może wiązać się z wyższym ryzykiem zachorowania na zespół antysyntetazowy i wystąpienia objawów płucnych [31].

Obserwacje dotyczące częstszego występowania zapalenia skórno-mięśniowego u mieszkańców okolic okołorównikowych sugerują związek promieniowania UV z rozwojem podtypu miopatii zapalnej [32, 33]. Do innych czynników ryzyka należą: niskie stężenia witaminy D, spożywanie alkoholu czy wpływ leków stosowanych przez pacjenta, przede wszystkim leków z grupy statyn, fibratów oraz glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych [32]. Zapadalność na zapalenie wielomięśniowe z obecnością przeciwciał MDA5 jest sezonowa, ze szczytem zachorowania między październikiem a marcem, choroba częściej dotyczy osób mieszkających w pobliżu zbiorników wodnych [34].

## **Twardzina układowa**

Twardzina układowa jest chorobą układową tkanki łącznej, w rozwoju której rolę odgrywają zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe [35]. Obserwacje dotyczące zwiększonej

częstości występowania w pewnych miejscach, np. w bezpośrednim sąsiedztwie lotniska [36] lub w rejonie kopalń azbestu [37], mogą dowodzić istotnej ekspozycji na czynniki wziewne, w tym zanieczyszczenia czy chemikalia.

W przypadku twardziny bardzo istotnym czynnikiem rozwoju choroby wydaje się ekspozycja zawodowa [35]. W niektórych kohortach, zwłaszcza w populacji mężczyzn, aż u 70% osób rozwój twardziny wiązany jest z ekspozycją na czynniki zawodowe [38]. Głównym winowajcą wydaje się krzemionka i rozpuszczalne związki krzemu, ale inne czynniki, np. narażenie na działanie azbestu czy żywic epoksydowych, mogą mieć znaczenie [35]. Metaanaliza badań kohortowych (obejmująca 247 563 pacjentów) ujawniła, że pracownicy ekspozowani na krzemionkę (np. pracownicy odlewni, kamieniarze, górnicy, osoby pracujące z betonem) wykazywali istotnie wyższe ryzyko zachorowania na twardzinę RR 17,52 (95% CI 5,98–51,37,  $p < 0,001$ ) [39]. Co więcej, ekspozycja na krzemionkę związana jest z cięższym przebiegiem klinicznym, wyższą śmiertelnością, częstszym rozwojem owrzodzeń na palcach oraz zajęciem płuc i serca [35]. Ekspozycja na żywice epoksydowe również prawie 3-krotnie zwiększa ryzyko zachorowania na twardzinę [39].

Narażenie na zanieczyszczenia środowiskowe, zwłaszcza pyły o małej średnicy cząsteczki, odgrywa istotną rolę w rozwoju wielu chorób autoimmunologicznych; po zamachu na World Trade Center odnotowano istotny wzrost częstości występowania chorób autoimmunologicznych wśród pracowników sprzątających po katastrofie, ryzyko było istotnie wyższe u osób, które pracowały w ruinach bezpośrednio po katastrofie [7]. Na rozwój twardziny wpływa również azbest; w mieście Libby w USA, w którym znajdują się kopanie azbestu, obserwowano istotny wzrost zapadalności na choroby autoimmunologiczne, w tym twardzinę (7 razy wyższa zapadalność niż ogólnie w USA) [37]. Do pozostałych czynników mających prawdopodobny udział w rozwoju twardziny należą: spaliny wydzielające się w trakcie spawania [40], pestycydy [39] i metale ciężkie [41].

Podobnie jak w przypadku tocznia, na patogenezę twardziny mogą wpływać leki, w tym bleomycyna, taksany, doksorubicyna, chociaż należy podkreślić, że są to raczej obserwacje przypadków, a reakcje miały bardziej charakter lokalny dotyczący skóry, a nie narządów wewnętrznych i nie były związane z produkcją autoprzeciwciał typowych dla twardziny [35]. Metaanalizy nie potwierdziły natomiast związku implantów silikonowych z rozwojem choroby [40]. Czynnikiem dietetycznym sprzyjającym rozwojowi twardziny i wpływającym na ciężkość jej przebiegu może być niedobór witaminy D [42].

## **Podsumowanie**

Przez wiele lat czynniki środowiskowe były wymieniane jako jedna z możliwych przyczyn rozwoju chorób układowych tkanki łącznej, mimo że trudno było znaleźć związki bezpośrednio indukujące rozwój choroby, wyjątkiem jest zespół toksycznego oleju czy eozynofilia-mialgia.

Obecnie przed badaczami okres intensywnych badań złożonych interakcji epigenetycznych pomiędzy środowiskiem a ekspresją genów, który niewątpliwie poszerzy wiedzę o patogenezie chorób układowych tkanki łącznej. Interesujące wyniki badań na modelach

mysich dotyczące związku diety ze składem mikrobiomu i podatnością na choroby autoimmunologiczne będą wymagały weryfikacji u ludzi.

## Piśmiennictwo

1. Rantapää Dahlqvist S, Andrade F. Individuals at Risk of Seropositive Rheumatoid Arthritis: The Evolving Story. *J Intern Med* 2019; 286: 627–643, DOI: 10.1111/joim.12980.
2. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid Arthritis. *Lancet (Lond Engl)* 2016; 388: 2023–2038, DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.
3. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The Shared Epitope Hypothesis. an Approach to Understanding the Molecular Genetics of Susceptibility to Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 1205–1213, DOI: 10.1002/art. 1780301102.
4. Deane KD, Demoruelle MK, Kelmenson LB, et al. Genetic and Environmental Risk Factors for Rheumatoid Arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2017; 31: 3–18, DOI: 10.1016/j.berh.2017.08.003.
5. Källberg H, Ding B, Padyukov L, et al.; EIRA Study Group. Smoking Is a Major Preventable Risk Factor for Rheumatoid Arthritis: Estimations of Risks after Various Exposures to Cigarette Smoke. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 508–511, DOI: 10.1136/ard.2009.120899.
6. Jaakkola JJ, Gissler M. Maternal Smoking in Pregnancy as a Determinant of Rheumatoid Arthritis and Other Inflammatory Polyarthropathies during the First 7 Years of Life. *Int J Epidemiol* 2005; 34: 664–671, DOI: 10.1093/ije/dyi006.
7. Webber MP, Moir W, Crowson CS, et al. Post–September 11, 2001, Incidence of Systemic Autoimmune Diseases in World Trade Center–Exposed Firefighters and Emergency Medical Service Workers. *Mayo Clin Proc* 2016; 91: 23–32, DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.09.019.
8. Vihlborg P, Bryngelsson I-L, Andersson L, Graff P. Risk of Sarcoidosis and Seropositive Rheumatoid Arthritis from Occupational Silica Exposure in Swedish Iron Foundries: A Retrospective Cohort Study. *BMJ Open* 2017; 7: e016839, DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016839.
9. Stolt P, Yahya A, Bengtsson C, et al.; the EIRA Study Group. Silica Exposure among Male Current Smokers Is Associated with a High Risk of Developing ACPA-Positive Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1072–1076, DOI: 10.1136/ard.2009.114694.
10. De Roos AJ, Koehoorn M, Tamburic L, et al. Proximity to Traffic, Ambient Air Pollution, and Community Noise in Relation to Incident Rheumatoid Arthritis. *Environ Health Perspect* 2014; 122: 1075–1080, DOI: 10.1289/ehp.1307413.
11. Rooney CM, Mankia K, Emery P. The Role of the Microbiome in Driving RA-Related Autoimmunity. *Front Cell Dev Biol* 2020; 8: 538130, DOI: 10.3389/fcell.2020.538130.
12. Salliot C, Nguyen Y, Boutron-Ruault M-C, Seror R. Environment and Lifestyle: Their Influence on the Risk of RA. *J Clin Med* 2020; 9: 3109, DOI: 10.3390/jcm9103109.
13. Lee YH, Bae S-C, Song GG. Coffee or Tea Consumption and the Risk of Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis. *Clin Rheumatol* 2014; 33: 1575–1583, DOI: 10.1007/s10067-014-2631-1.
14. Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, et al. Coffee, Tea, and Caffeine Consumption and Risk of Rheumatoid Arthritis: Results from the Iowa Women’s Health Study. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 83–91, DOI: 10.1002/1529-0131(200201)46:1<83::AID-ART10042>3.0.CO;2-D.
15. Di Giuseppe D, Alfredsson L, Bottai M, et al. Long Term Alcohol Intake and Risk of Rheumatoid Arthritis in Women: A Population Based Cohort Study. *BMJ* 2012; 345: e4230–e4230, DOI: 10.1136/bmj.e4230.
16. Forsyth C, Kouvari M, D’Cunha NM, et al. The Effects of the Mediterranean Diet on Rheumatoid Arthritis Prevention and Treatment: A Systematic Review of Human Prospective Studies. *Rheumatol Int* 2018; 38: 737–747, DOI: 10.1007/s00296-017-3912-1.
17. Athanassiou P, Athanassiou L, Kostoglou-Athanassiou I. Nutritional Pearls: Diet and Rheumatoid Arthritis. *Mediterr J Rheumatol* 2020; 31: 319, DOI: 10.31138/mjr.31.3.319.
18. Mohammed A, Alshamarri T, Adeyeye T, et al. A Comparison of Risk Factors for Osteo- and Rheumatoid Arthritis Using NHANES Data. *Prev Med Rep* 2020; 20: 101242, DOI: 10.1016/j.pmedr.2020.101242.

19. Omarjee O, Picard C, Frachette C, et al. Monogenic Lupus: Dissecting Heterogeneity. *Autoimmun Rev* 2019; 18: 102361, DOI: 10.1016/j.autrev.2019.102361.
20. Parks CG, de Souza Espindola Santos A, Barbhैया M, Costenbader KH. Understanding the Role of Environmental Factors in the Development of Systemic Lupus Erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2017; 31: 306–320, DOI: 10.1016/j.berh.2017.09.005.
21. Solhjo M, Bansal P, Goyal A, Chauhan K. *Drug-Induced Lupus Erythematosus*. [In:] StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL) 2020.
22. Barbhैया M, Costenbader K. Ultraviolet Radiation and Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus* 2014; 23: 588–595, DOI: 10.1177/0961203314530488.
23. Finckh A, Cooper GS, Chibnik LB, et al. Occupational Silica and Solvent Exposures and Risk of Systemic Lupus Erythematosus in Urban Women. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3648–3654, DOI: 10.1002/art.22210.
24. Parks C, De Roos A. Pesticides, Chemical and Industrial Exposures in Relation to Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus* 2014; 23: 527–536, DOI: 10.1177/0961203313511680.
25. Parisi D, Bernier C, Chasset F, Arnaud L. Impact of Tobacco Smoking upon Disease Risk, Activity and Therapeutic Response in Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Autoimmun Rev* 2019; 18: 102393, DOI: 10.1016/j.autrev.2019.102393.
26. Islam MA, Khandker SS, Kotyla PJ, Hassan R. Immunomodulatory Effects of Diet and Nutrients in Systemic Lupus Erythematosus (SLE): A Systematic Review. *Front Immunol* 2020; 11: 1477, DOI: 10.3389/fimmu.2020.01477.
27. Wang J, Pan H-F, Ye D-Q, et al. Moderate Alcohol Drinking Might Be Protective for Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 1557–1563, DOI: 10.1007/s10067-008-1004-z.
28. Choi S-C, Brown J, Gong M, et al. Gut Microbiota Dysbiosis and Altered Tryptophan Catabolism Contribute to Autoimmunity in Lupus-Susceptible Mice. *Sci Transl Med* 2020; 12: eaax2220, DOI: 10.1126/scitranslmed.aax2220.
29. Orione MAM, Silva CA, Sallum AME, et al. Risk Factors for Juvenile Dermatomyositis: Exposure to Tobacco and Air Pollutants During Pregnancy: Juvenile DM Risk Factors. *Arthritis Care Res* 2014; 66: 1571–1575, DOI: 10.1002/acr.22358.
30. Labirua-Iturburu A, Selva-O’Callaghan A, Zock J-P, et al. Occupational Exposure in Patients with the Anti-synthetase Syndrome. *Clin Rheumatol* 2014; 33: 221–225, DOI: 10.1007/s10067-013-2467-0.
31. Costa AN, Kawano-Dourado L, Shinjo SK, et al. Environmental Exposure in Inflammatory Myositis. *Clin Rheumatol* 2014; 33: 1689–1690, DOI: 10.1007/s10067-014-2567-5.
32. Thompson C, Piguet V, Choy E. The Pathogenesis of Dermatomyositis. *Br J Dermatol* 2018; 179: 1256–1262, DOI: 10.1111/bjd.15607.
33. Parks CG, Wilkerson J, Rose KM, et al. Association of Ultraviolet Radiation Exposure With Dermatomyositis in a National Myositis Patient Registry. *Arthritis Care Res* 2020; 72: 1636–1644, DOI: 10.1002/acr.24059.
34. Nishina N, Sato S, Masui K, et al. Seasonal and Residential Clustering at Disease Onset of Anti-MDA5-Associated Interstitial Lung Disease. *RMD Open* 2020; 6: e001202, DOI: 10.1136/rmdopen-2020-001202.
35. Ouchene L, Muntyanu A, Lavoué J, et al. Toward Understanding of Environmental Risk Factors in Systemic Sclerosis. *J Cutan Med Surg* 2020, 120347542095795, <https://doi.org/10.1177/1203475420957950>.
36. Silman AJ, Howard Y, Hicklin AJ, Black C. Geographical Clustering of Scleroderma in South and West London. *Br J Rheumatol* 1990; 29: 93–96.
37. Diegel R, Black B, Pfau JC, et al. Case Series: Rheumatological Manifestations Attributed to Exposure to Libby Asbestiform Amphiboles. *J Toxicol Environ Health A* 2018; 81: 734–747, DOI: 10.1080/15287394.2018.1485124.
38. De Decker E, Vanthuyne M, Blockmans D, et al. High Prevalence of Occupational Exposure to Solvents or Silica in Male Systemic Sclerosis Patients: A Belgian Cohort Analysis. *Clin Rheumatol* 2018; 37: 1977–1982, DOI: 10.1007/s10067-018-4045-y.
39. Rubio-Rivas M, Moreno R, Corbella X. Occupational and Environmental Scleroderma. Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Rheumatol* 2017; 36: 569–582, DOI: 10.1007/s10067-016-3533-1.

40. Marie I, Gehanno J-F, Bubenheim M, et al. Prospective Study to Evaluate the Association between Systemic Sclerosis and Occupational Exposure and Review of the Literature. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 151–156, DOI: 10.1016/j.autrev.2013.10.002.
41. Marie I, Gehanno J-F, Bubenheim M, et al. Systemic Sclerosis and Exposure to Heavy Metals: A Case Control Study of 100 Patients and 300 Controls. *Autoimmun Rev* 2017; 16: 223–230, DOI: 10.1016/j.autrev.2017.01.004.
42. An L, Sun M, Chen F, Li J. Vitamin D Levels in Systemic Sclerosis Patients: A Meta-Analysis. *Drug Des Devel Ther* 2017; 11: 3119–3125, DOI: 10.2147/DDDT.S144860.



### ***Prof. dr hab. n. med. Tomasz Targowski***

*Kierownik Kliniki i Polikliniki Geriatrii Narodowego Instytutu Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie*

*Konsultant Krajowy w dziedzinie Geriatrii, specjalista chorób wewnętrznych, pulmonologii i geriatrii*

## **2.4. Aspekty geriatryczne reumatoidalnego zapalenia stawów**

Według danych Głównego Urzędu Statystycznego w 2017 r. w Polsce mężczyźni żyli przeciętnie 74 lata, natomiast kobiety niemal 82 lata. Umowny okres trwania starości określa się na 60 lat – od 60. r.ż. do 120 lat, a więc starość trwa równie długo jak młodość i wiek dojrzały. Ludzie żyją coraz dłużej i coraz częściej towarzyszą im w starszym wieku choroby przewlekłe, w tym reumatyczne. Starzenie się organizmu i postępujące wraz z wiekiem fizjologiczne zmiany w narządach, w tym w układzie immunologicznym, skutkują pewnymi odmiennościami przebiegu chorób przewlekłych w starszym wieku.

Choroby przewlekłe u seniorów częściej przebiegają z nietypowymi objawami odbiegającymi od klasycznego obrazu klinicznego. Przykładem tego są chociażby próby różnicowania reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS, *rheumatoid arthritis* – RA) na zapalenia o późnym (*elderly onset rheumatoid arthritis* – EORA) i wczesnym początku (*young onset rheumatoid arthritis* – YORA). EORA częściej pojawia się u mężczyzn, stosunek liczbowy zapadalności mężczyzn do kobiet na tę postać choroby wynosi 1:2, natomiast w przypadku YORA współczynnik ten wynosi 1:4

EORA częściej ma ostry początek objawów, częściej przebiega z zajęciem dużych stawów i objawami ogólnymi zapalenia, częściej w jego przebiegu pojawia się niedokrwistość chorób przewlekłych i częściej dochodzi do samoistnych remisji. Rzadziej natomiast w tym fenotypie zapalenia pojawiają się zmiany w mięszu płuc i dodatni czynnik reumatoidalny. Rzeczą wymagającą podkreślenia jest geriatryczny aspekt RZS o późnym początku – pacjenci tacy częściej cierpią z powodu wielochorobowości i częściej występują u nich działania niepożądane leków wynikające z polifarmakoterapii i polipragmazji.

W Polsce wielochorobowość, czyli współwystępowanie co najmniej dwóch chorób przewlekłych wymagających zróżnicowanego podejścia diagnostyczno-terapeutycznego, dotyka 70% populacji w wieku 60–69 lat i aż 90% w wieku 70–79 lat. W obrazie wielochorobowości w naszym kraju dominują schorzenia kardiologiczno-metaboliczne i choroby układu oddechowego. W wielu publikacjach naukowych dowiedziono, że występowanie wielochorobowości u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, niezależnie od takich zmiennych, jak wiek pacjenta, czas trwania i wyjściowa aktywność

choroby, płuć, wcześniejsze schematy leczenia i seropozytywność, wiąże się z niższą skutecznością leczenia lekami modyfikującymi przebieg choroby i mniejszą szansą na uzyskanie remisji lub ograniczenia aktywności RZS.

Podeszły wiek to również nieuchronne zbliżanie się końca życia. Według danych Organizacji Współpracy Gospodarczej i Rozwoju ludzie najczęściej umierają (w kolejności) z powodu chorób układu krążenia, nowotworów złośliwych i chorób układu oddechowego – przewlekłej obturacyjnej choroby płuc oraz zapaleń płuc. W Polsce na przewlekłą niewydolność serca choruje ok. 1,3 mln obywateli.

Typowym geriatrycznym fenotypem niewydolności serca u osób w starszym wieku jest niewydolność rozkurczowa z zachowaną frakcją wyrzutową (*heart failure with preserved ejection fraction* – HFpEF) związana przede wszystkim ze współwystępowaniem cukrzycy i nadciśnienia tętniczego oraz płci żeńskiej. W badaniach udowodniono, że u chorych na RZS istnieje ponad 20% większe ryzyko rozwoju niewydolności serca i 70% większe ryzyko zgonu w jej przebiegu. Co więcej, większość przypadków niewydolności serca u chorych na RZS to właśnie „geriatryczna” HFpEF, przy czym RZS ma być niezależnym czynnikiem ryzyka jej rozwoju. Ryzyko rozwoju tej niewydolności koreluje dodatnio z wysoką aktywnością zapalną choroby, a na przykład ujemnie z leczeniem przy użyciu metotreksatu czy glikokortykosteroidów. W badaniach wskazywano, że u chorych na RZS często bagatelizowano pierwsze objawy niewydolności serca, przez co w tej grupie o kilka miesięcy bywa opóźniona diagnostyka kardiologiczna, ponieważ dolegliwości krążeniowe przypisywane są prawdopodobnie chorobie podstawowej lub działaniom niepożądanym leków.

Po chorobach układu krążenia drugą co do częstości przyczyną zgonów w populacji geriatrycznej są nowotwory złośliwe. W Polsce, zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów, najczęstsze z nich u kobiet to rak sutka, jelita grubego i płuca, a u mężczyzn – płuca, gruczołu krokowego i jelita grubego, przy czym rak płuca jest najczęstszą przyczyną zgonów wśród nowotworów złośliwych. Ocenia się, że ogółem nowotwory złośliwe u chorych na RZS zdarzają się o mniej więcej 10% częściej niż w populacji bez schorzeń z autoagresji. Głównie z uwagi na większą liczbę przypadków chłoniaków, a zwłaszcza chłoniaka Hodgkina. Rzadziej natomiast niż w populacji ogólnej zdarza się rak sutka czy rak jelita grubego. Niestety chorzy na RZS są pacjentami podwyższonego (o 63%) ryzyka zachorowania na najgroźniejszy nowotwór złośliwy, czyli na raka płuca, w przypadku którego średni wiek zapadalności w Polsce to 70 lat. Warto zatem zachować „czujność onkologiczną” u chorych na RZS w podeszłym wieku, zwłaszcza jeżeli palili lub palą tytoń.

Udowodniono również, że w Europie chorzy na RZS 2-krotnie częściej zapadają na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, która – chociaż powiązana z paleniem tytoniu i zanieczyszczeniami powietrza – jest uznawana za niezależny od nikotynizmu czynnik ryzyka rozwoju raka płuca. Zapadalność na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) jest wysoka przede wszystkim w podeszłym wieku. Według danych z rejestru brytyjskiego ryzyko zachorowania na POChP u mężczyzn w wieku 40 lat jest 30-krotnie mniejsze niż w wieku 70 lat, u kobiet różnica ta jest kilkunastokrotna.

Kolejny problem zdrowotny wieku podeszłego to zapalenia płuc, które są powszechną przyczyną hospitalizacji seniorów. Doświadczenia duńskie wskazują, że pacjenci chorzy

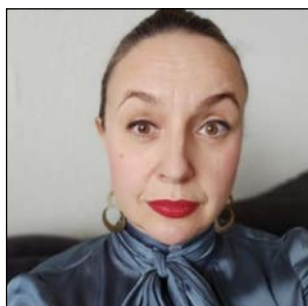


na RZS w przedziale wiekowym 70–79 lat są częściej hospitalizowani z powodu zapaleń płuc niż ich równolatkowie bez RZS (37,2% vs 25,7%), a ponadto, pomimo że rokowanie w obydwu grupach jest podobne, to w przypadku podwyższonych wskaźników aktywności RZS chorzy są obciążeni wielokrotnie wyższym ryzykiem zgonu w ciągu 3 miesięcy od hospitalizacji.

### **Podsumowanie**

Wydłużanie się średniej długości życia stawia chorych na RZS w obliczu konieczności zmagania się z typowymi zdrowotnymi problemami geriatrycznymi, z których wiele jest bardziej nasilonych i rokowniczo niekorzystnych w tej grupie chorych w porównaniu z populacją bez schorzeń autoimmunologicznych. Warto o tym pamiętać, planując postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u seniorów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów.

## 3. Tworzenie ośrodków badań naukowych i europejskie sieci referencyjne



**Agnieszka Ryniec**

*p.o. Dyrektora Centrum Rozwoju Badań Klinicznych  
w Agencji Badań Medycznych*

### 3.1. Centrum Rozwoju Badań Klinicznych – zrealizowane działania i plany na przyszłość

#### Wstęp

Agencja Badań Medycznych (ABM) jest państwową agencją odpowiedzialną za rozwój badań w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu. Jej celem jest budowa innowacyjnego systemu opieki zdrowotnej. Jedną z inicjatyw ABM jest powstanie Centrum Rozwoju Badań Klinicznych (CRBK), które zajmuje się inicjowaniem, wspieraniem i wdrażaniem projektów organizacji badań klinicznych w Polsce. Jednym z ważniejszych zadań CRBK jest rozwój niekomercyjnych badań klinicznych stanowiących obecnie zaledwie 2,5% rejestrowanych badań w Polsce. Poprawa planowania, organizacji, rejestracji i realizacji tego typu badań pozwoli na ich rozwój i przełoży się na lepszy dostęp pacjentów do nowoczesnych terapii.

#### Cele i zadania Centrum Rozwoju Badań Klinicznych

Realizując swój cel, Centrum Rozwoju Badań Klinicznych (CRBK) wspiera rozwój rodzimej biotechnologii i prowadzi szeroką dyskusję na temat znaczenia i potencjału biotechnologii dla rozwoju gospodarczego. Centrum dąży do wypracowania odpowiednich warunków do tworzenia innowacyjnych technologii, uatrakcyjnienia rynku badań klinicznych i zwiększenia liczby realizowanych badań, co ma prowadzić do zmiany obecnego systemu w kierunku coraz bardziej spójnego oparcia go na badaniach naukowych.

Do działań już zrealizowanych i w trakcie realizacji należą:

1. Stworzenie Krajowej Wyszukiwarki Badań Klinicznych (KWBK) – polskojęzycznej, o przyjaznym interfejsie, intuicyjnych filtrach z podziałem na badania niekomercyjne i komercyjne.
2. Projekt „Pacjent w badaniach klinicznych” (ankieta, ulotka informacyjna, filmy edukacyjne, aktualizowane treści na stronach internetowych www i FB).
3. Działania edukacyjne i zwiększanie kompetencji lekarzy w obszarze badań niekomercyjnych poprzez prowadzenie seminariów czy uruchomienie strony internetowej dla badaczy, na której mogą oni znaleźć wiele informacji o badaniach niekomercyjnych. Planowane jest też ułatwienie w postaci zamieszczenia wzorów dokumentów, takich jak protokół, umowa czy broszura badacza. POWR.05.02.00-00-0008/19.
4. Dołączenie w 2019 r. ze statusem tzw. obserwatora do inicjatywy międzynarodowej, tj. Europejskiej Sieci Infrastruktur Badań Klinicznych (*European Clinical Research Infrastructure Network* – ECRIN) jako jej część – *Polish Clinical Research Infrastructure Network* (POLCRIN). Jest to krajowa sieć ośrodków prowadzących badania kliniczne produktów leczniczych i wyrobów medycznych, do pierwszych czterech ośrodków obecnie zostały dołączone kolejne dwa, stale jest aktualizowana strona www oraz dostępne są aktualne raporty.
5. Działania infrastrukturalne, czyli wyłonienie pierwszych dziesięciu ośrodków tzw. Centrów Wsparcia Badań Klinicznych (CWBK). Jest to pierwsze kompleksowe wsparcie dla polskich publicznych placówek prowadzących badania kliniczne. Ich stworzenie ma ułatwić działanie w zakresie zarządzania, koordynacji, obsługi finansowej, prawnej, doradztwa naukowego. To usprawnienie w badaniach niekomercyjnych skróci czas odpowiedzi dotyczącej możliwości prowadzenia badania przez ośrodek (14 dni), sporządzania budżetu badania (14 dni), oceny merytorycznej badania (30 dni) i przygotowania dokumentacji badania (6 miesięcy). W badaniach komercyjnych to rozwiązania również posłużą sprawnemu procedowaniu badań od etapu oceny stadium wykonalności (*feasibility*) – 5 dni, odpowiedzi na zapytania (14 dni) do negocjacji kontraktu (60 dni).

## Plany na 2021 rok

Dzięki już rozpoczętym inicjatywom w 2021 r. możliwe będzie opracowanie Raportu z badań klinicznych w Polsce, ostatni taki raport ukazał się w 2015 r.

Celem na 2021 r. jest zwiększenie udziału polskiej sieci ośrodków w międzynarodowych strukturach i ustanowienie korespondenta EU.

Kontynuacja programu POWR.05.02.00-00-0008/19 pozwoli na zorganizowanie konferencji o roli prawników w badaniach klinicznych i konferencji otwartej na temat roli zespołu badawczego w badaniach, a także kolejnych edycji szkoleń (II i III edycja) oraz działań edukacyjnych dla 150 lekarzy POZ.

Rozpoczęto rozmowy o współpracy z *Medical Research Council* (MRC), co daje nadzieję na międzynarodową współpracę, możliwość korzystania ze wspólnej platformy dla badaczy czy szkolenia personelu.

Planowane jest monitorowanie i kontrola już wybranych w drodze konkursu ośrodków oraz otwarcie II edycji konkursu. Planowane jest przeprowadzenie certyfikacji ośrodków tak, aby poziom referencyjności odzwierciedlał stan przygotowania do realizacji projektu. Prowadzone będą szkolenia i działać będzie platforma umożliwiająca wymianę informacji, planowane jest utworzenie portalu polskiej sieci ośrodków.

Ośrodki otrzymały już pierwszą ankietę preferencji będącą informacją dla Agencji o zakresie potrzeb ośrodka, na podstawie ankiety można będzie ustalić możliwości ośrodka co do prowadzenia szkoleń, systemu jakości, oceny stadium wykonalności, organizacji i narzędzi IT. To wszystko przyczyni się do jak najlepszego i właściwie ukierunkowanego wsparcia Agencji dla ośrodków.

## **Podsumowanie**

Kompleksowe i systemowe wsparcie realizacji badań – zarówno komercyjnych, jak i niekomercyjnych – jest możliwe dzięki działalności Centrum Rozwoju Badań Klinicznych i Centrów Wsparcia Badań Klinicznych, które funkcjonują w modelu usług wspólnych. Beneficjentem wszystkich tych działań ma być pacjent, korzyścią będzie też współpraca na gruncie polskim i międzynarodowym, do czego przyczyni się powstanie polskiej jednostki (POLCRIN) w ramach europejskiej sieci ECRIN. Agencja Badań Medycznych jest otwarta na współpracę, udziela informacji dotyczących swojej działalności i wymagań w aplikowaniu do CWBK.

Przydatne linki:

<https://abm.gov.pl/>

<http://polcrin.abm.gov.pl/>

ECRIN <https://www.ecrin.org/>

<http://pacjentwbadaniach.abm.gov.pl/>

<https://www.gcppl.org.pl/>



### ***Dr n. o zdr. Gabriela Sujkowska***

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

*Zastępca Dyrektora ds. Ekonomiczno-Finansowych, osoba zaangażowana  
z ramienia prezesa AOTMiT w tworzenie Narodowego Planu dla Chorób  
Rzadkich*

## **3.2. Sieci referencyjne chorób rzadkich – terażniejszość i przyszłość**

Choroby rzadkie (*rare diseases*) to spektrum różnorodnych, przewlekłych schorzeń, których wspólnym mianownikiem jest niska bądź bardzo niska częstość występowania. Choroby te zagrażają życiu lub powodują przewlekły ubytek zdrowia i wyniszczenie organizmu, pogarszają jakość życia, często powodują długotrwałą niepełnosprawność i uniemożliwiają prawidłowe funkcjonowanie chorego.

Zgodnie z danymi dostępnymi w literaturze szacuje się, że liczba istniejących obecnie chorób rzadkich waha się pomiędzy 6000 a 8000, a w ciągu życia cierpi na nie od 6 do 8% populacji. Oznacza to, że pomimo faktu, iż każda z chorób rzadkich charakteryzuje się niską częstością występowania, to całkowita liczba osób dotkniętych rzadkimi chorobami w UE wynosi 27–36 mln, a na świecie ok. 350 mln.

Szacuje się, że ok. 80% chorób rzadkich ma podłoże genetyczne, dotyczą one 3–4% urodzeń. Obecnie zidentyfikowanych jest ponad 3000 genów odpowiadających za ten obszar chorobowy.

Do chorób rzadkich należy większość wad wrodzonych, wiele rodzajów nowotworów, w tym wszystkie nowotwory występujące u dzieci (raka diagnozuje się u jednego na 500 dzieci poniżej 15. r.ż.). Literatura przedmiotu wskazuje, iż 75% chorób rzadkich dotyczy dzieci.

Brak właściwie prowadzonej polityki zdrowotnej w aspekcie chorób rzadkich oraz ograniczony zasób wiedzy specjalistycznej przyczyniają się do opóźnienia rozpoznawania omawianych schorzeń i opóźnionego dostępu do opieki. Prowadzi to do dodatkowego pogorszenia się stanu fizycznego, psychicznego i umysłowego chorych, czasem do narodzin chorego rodzeństwa. Informacje literaturowe i medialne wskazują, iż średnia europejska czasu od zaobserwowania objawów do postawienia diagnozy to ok. 1,5 roku, natomiast 25% pacjentów czeka na właściwe rozpoznanie ok. 4 lat. Przed ustaleniem rozpoznania wielu pacjentów było zdiagnozowanych nieprawidłowo, u innych nie udało się zidentyfikować choroby. Nieprawidłowe rozpoznanie często prowadzi do bezpodstawnych i niepotrzebnych interwencji medycznych (operacji, niepotrzebnej diagnostyki, niewłaściwej

farmakoterapii), a przede wszystkim do braku zapewnienia właściwej opieki medycznej, w tym psychologicznej.

Zgodnie z danymi *National Institutes of Health* tylko 5% rzadkich chorób ma celowane terapie lekowe. Pozostałe schorzenia mogą być leczone tylko doraźnie (leczenie wspomagające, przeciwbólowe, paliatywne), niekiedy rehabilitacja jest jedynym sposobem na spowolnienie degradacji organizmu.

Badania kliniczne nowych leków w leczeniu chorób rzadkich to ogromne wyzwanie dla współczesnego środowiska medycznego oraz szansa dla pacjentów. Postęp inżynierii genetycznej sprawia, że na całym świecie trwają badania nad ukierunkowanymi na konkretnych pacjentów terapiami wykorzystującymi komórki macierzyste, terapie genowe i modulacje terapeutyczne genów (pominięcie egzonu, antysensowne oligomery, interferencja RNA). Na świecie, w tym w Europie, na różnym poziomie zaawansowania i w różnych fazach badań klinicznych, prowadzone są prace badawcze dla kilku tysięcy cząsteczek skierowanych do leczenia chorób rzadkich. Tylko nielicznym cząsteczkom uda się dojść do etapu rejestracji. Obecnie w UE ze wszystkich zarejestrowanych leków ok. 10% stanowią leki sieroce, przeznaczone do leczenia chorób rzadkich, natomiast wśród innowacyjnych terapii genowych 50% dotyczy tego obszaru.

Ponad dwa tysiące chorób rzadkich można rozpoznać na podstawie próby biologicznej (biotestu). Ze względu na tę dużą liczbę oraz konieczność opracowania i walidacji określonego zestawu prób diagnostycznych w odniesieniu do każdej choroby, żaden pojedynczy kraj nie może być samowystarczalny pod względem zaopatrzenia w próby biologiczne, dlatego na tym polu niezbędna jest współpraca między krajami europejskimi. Polska ma jeden z najsilniej rozwiniętych modeli badań przesiewowych u noworodków – w chwili obecnej wdrożony program pozwala przeprowadzać badania w kierunku 29 wrodzonych chorób rzadkich.

W opublikowanym w 2008 r. przez Komisję Europejską dokumencie „Rzadkie choroby – wyzwania stojące przed Europą” podkreślono, iż w odniesieniu do chorób rzadkich, pomimo różnorodności objawów klinicznych, problemy związane z dostępem do leczenia i brakiem wiedzy są wspólne dla nich wszystkich i należy niezwłocznie poczynić starania promujące krajowe plany oraz kompleksowe strategie w celu poprawy świadczenia opieki dla pacjentów z rzadkimi chorobami. W 2009 r. Parlament Europejski wydał zalecenia, aby do końca 2013 r. przygotować Narodowe Plany dotyczące chorób rzadkich. Polska jako jedyny kraj do dnia dzisiejszego takiej strategii oficjalnie nie opublikowała.

Obecnie trwają intensywne prace w Ministerstwie Zdrowia nad przygotowaniem i wdrożeniem Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich, który w swoich założeniach objąłby kluczowe aspekty organizacyjne systemu opieki zdrowotnej. Narodowy Plan dla Chorób Rzadkich z założenia ma być narzędziem polityki zdrowotnej ukierunkowanej na potrzeby pacjentów z chorobami rzadkimi. Celem programu jest wprowadzenie systemowych i trwałych rozwiązań oraz zorganizowanie ścieżek opieki zdrowotnej dla pacjentów cierpiących na rzadkie choroby przez podejmowanie współpracy z odpowiednimi specjalistami oraz wymianę wiedzy specjalistycznej osób zawodowo zajmujących się tą dziedziną.

Zidentyfikowano 6 priorytetowych obszarów, w których opisano i zaproponowano działania wraz z harmonogramem i miernikami. Są to: ośrodki (centra) eksperckie; diagnostyka; dostęp do leków stosowanych w terapii chorób rzadkich; rejestry; paszport pacjenta z chorobą rzadką oraz platforma edukacyjna dla pacjentów.

W obszarze ośrodków referencyjnych założono ich powołanie przez Ministra Zdrowia na bazie istniejących placówek o najwyższym poziomie referencyjnym. W zakładanym modelu organizacji kompleksowej i koordynowanej opieki medycznej nad pacjentami z chorobami rzadkimi będą one odgrywać kluczową rolę. Dzięki wspólnemu działaniu na obszarze kraju oraz powiązaniu z europejskimi sieciami referencyjnymi chorób rzadkich (*European Reference Network for Rare Diseases – RD ERNs*) poprzez członkostwo w tych strukturach zaspokoją potrzeby pacjentów w zakresie diagnostyki i leczenia na miarę współczesnych możliwości. W pozostałych obszarach zaproponowano również wiele innowacyjnych rozwiązań, uwzględniających szybszy dostęp do zawansowanych metod diagnostycznych, jak również uproszczone ścieżki dostępu do nowoczesnych terapii.

Z uwagi na specyfikę chorób rzadkich oraz w znamiennej większości brak zidentyfikowanych terapii celowanych niezbędne jest podjęcie szerokich działań umacniających politykę zdrowotną w tym zakresie, poprawę diagnostyki chorób rzadkich, rozwijanie europejskiej współpracy i koordynacji działań w odniesieniu do tego obszaru.

Szczególne cechy chorób rzadkich – ograniczona liczba pacjentów i niewielka wiedza, w tym wiedza specjalistyczna na ich temat – wyróżniają je jako wyjątkową dziedzinę o bardzo wysokiej europejskiej wartości dodanej. Prawdopodobnie nie istnieje żadna inna dziedzina zdrowia publicznego, w której współpraca pomiędzy różnymi strategiami krajowymi mogłaby okazać się tak wydajna i skuteczna, jak w przypadku chorób rzadkich.

Problem chorób rzadkich oraz opracowanie Narodowego Planu jest dla Ministra Zdrowia niezwykle istotnym zadaniem. Świadomość oczekiwań, zarówno klinicystów, jak też przede wszystkim środowiska pacjentów, brak ram strategicznych umożliwiających równy i właściwy dostęp do diagnostyki, może wykluczać polskich pacjentów z dostępu do najlepszych metod leczenia i rehabilitacji. Stworzenie ośrodków referencyjnych, ściśle współpracujących z europejskimi ośrodkami, da podstawy do łączenia fachowej wiedzy i wymiany doświadczenia specjalistycznych ośrodków medycznych ze wszystkich państw Unii Europejskiej, a to umożliwi opracowanie i aktualizację standardów postępowania klinicznego. Wszystko to przyczyni się do poprawy dostępu do diagnostyki i leczenia pacjentów, którzy cierpią na choroby rzadkie.



***Dr hab. n. med., prof. nadzw. NIGRiR Marzena Olesińska***

*Kierownik Kliniki i Polikliniki Układowych Chorób Tkanki Łącznej,  
Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji  
im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie*

*Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Reumatologii dla województwa  
mazowieckiego*

### **3.3. Europejskie sieci referencyjne chorób rzadkich – terażniejszość i przyszłość**

Wśród mieszkańców Unii Europejskiej ok. 30 mln jest dotkniętych chorobą rzadką lub stanem, w którym nie ma ustalonego rozpoznania ani dostępu do leczenia. Szacuje się, iż liczba chorób rzadkich sięga 5000–8000.

Europejskie sieci referencyjne (ERN) to wirtualne sieci łączące w całej Europie ośrodki sprawujące opiekę medyczną nad skomplikowanymi i rzadkimi stanami chorobowymi, które wymagają wysoce specjalistycznego leczenia oraz są miejscem skumulowania wiedzy i zasobów technologicznych w tym zakresie. Europejskie sieci referencyjne oferują pacjentom i lekarzom dostęp do tych danych i eksperckiej wiedzy, bez konieczności podróżowania do ośrodków referencyjnych. Pierwsze europejskie sieci referencyjne uruchomiono w 2016 r., obecnie uczestniczy w nich 900 wysoce specjalistycznych placówek medycznych.

Europejskie sieci referencyjne obejmują 24 obszary tematyczne: ERN BOND – choroby kości; ERN CRANIO – anomalie części twarzowej czaszki, ucha, nosa i gardła; ERN EpiCARE – epilepsje; Endo-ERN – endokrynopatie; ERKNet – choroby nerek; ERN-RND – choroby neurologiczne; ERNICA – nabyte i wrodzone anomalie; ERN LUNG – choroby układu oddechowego; ERN Skin – choroby skóry; ERN EURACAN – guzy u dorosłych; ERN EuroBloodNet – onkologiczne i nieonkologiczne choroby hematologiczne; ERN eUROGEN – choroby urogenitalne; ERN EURO-NMD – choroby nerwowo-mięśniowe; ERN EYE – choroby oczu; ERN GENTURIS – zespoły nowotworów uwarunkowanych genetycznie; ERN GUARD-HEART – choroby serca; ERN ITHACA – wrodzone malformacje i rzadkie upośledzenia intelektualne; MetabERN – dziedziczne choroby metaboliczne; ERN PaedCan – nowotwory u dzieci; ERN RARE-LIVER – choroby wątroby; ERN ReCONNET – choroby tkanki łącznej i mięśniowo-szkieletowe; ERN RITA – niedobory odporności, choroby autozapalne i autoimmunizacyjne; ERN TRANSPLANT-CHILD – stany i powikłania związane z transplantacjami u dzieci; VASCERN – rzadkie wieloukładowe choroby naczyń.



Aby uzyskać status ERN, kandydaci na członka składali wnioski, oceniane przez niezależną jednostkę. Kluczowymi kryteriami oceny była działalność wnioskodawcy zorientowana na pacjenta: działalność ekspercka w zakresie chorób rzadkich, świadczone usługi medyczne, dostępne technologie, aktywność naukowa, badawcza i edukacyjna. Z polskich ośrodków medycznych 14 jest członkami następujących sieci chorób rzadkich: ERN EpiCARE, Endo-ERN, ERKNet, ERN-RND, ERN LUNG, ERN Skin, ERN EURACAN, ERN EuroBloodNet, ERN eUROGEN, ERN EURO-NMD, ERN EYE, ERN GENTURIS, MetabERN, ERN PaedCan, ERN RARE-LIVER, ERN TRANSPLANT-CHILD.

Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji (NIGRiR) złożył aplikacje do dwóch sieci, nie reprezentowanych dotąd w Polsce i tym samym niemających reprezentanta na płaszczyźnie międzynarodowej.

Pierwsza z nich to ERN ReCONNET, ukierunkowana na opiekę nad pacjentami z toczniem rumieniowatym układowym (*systemic lupus erythematosus* – SLE), zespołem Sjögrena (*Sjögren's syndrome* – SS), twardziną układową (*systemic sclerosis* – SSc), mieszaną chorobą tkanki łącznej (*mixed connective tissue disease* – MCTD), idiopatycznymi miopatiami zapalnymi (*idiopathic inflammatory myopathies* – IIM), zespołem antyfosfolipidowym (*antiphospholipid syndrome* – APS), niezróżnicowaną chorobą tkanki łącznej (*undifferentiated connective tissue disease* – UCTD), chorobą IgG4-zależną (*IgG4 related disease* – IgG4-RD), nawracającym zapaleniem wielochrzęstnym (*recurrent polychondritis* – RP) i zespołem Ehlersa-Danlosa.

Drugi program ERN RITA koncentruje się na kompleksowej opiece populacji dzieci i młodzieży z pierwotnymi niedoborami odporności, chorobami autozapalnymi (defekty inflamasomu, nieinflamasomowe – typ 1, interferonopatie, monogenne zapalne choroby jelit), autoimmunizacyjnymi (układowe zapalenia naczyń, choroby neurozapalne), autoimmunizacyjnymi – dziecięcymi chorobami reumatycznymi, takimi jak: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, młodzieńcze miopatie zapalne, młodzieńczy SLE, SSc, zespoły nakładania, gorączka reumatyczna.

Korzyści z przynależności do sieci wynikają z umożliwienia standaryzacji opieki, unifikacji działań i przepływu informacji między ośrodkami. Możliwość konsultacji wielospecjalistycznych w ramach danej sieci daje uczestnikom komfort działania na najwyższym poziomie i może być wsparciem dla klinicystów zajmujących się wymienionymi chorobami w codziennej praktyce.

Przedstawione działania mogły się dokonać dzięki uświadomieniu sytuacji osób z chorobami rzadkimi i zmianom legislacyjnym w Unii Europejskiej. Komisja Europejska 29.04.1999 r. (nr 1295/1999/EC) przyjęła wspólnotowy program działania w dziedzinie rzadkich chorób w ramach działań w zakresie zdrowia publicznego (1999–2003). *Rozporządzenie nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z 16 grudnia 1999 r. zaznacza, że pacjenci cierpiący na rzadkie stany chorobowe powinni być uprawnieni do takiej samej jakości leczenia, jak inni pacjenci.*

Na mocy Decyzji Parlamentu Europejskiego i Rady UE (nr 1350/2007/WE) wydano *Zalecenie Rady UE z dnia 8 czerwca 2009 r. w sprawie działań w dziedzinie rzadkich chorób (2009/C 151/02)*, które zaleca państwom członkowskim ustanowienie i realizację planów

dotyczących rzadkich chorób. W opinii Ministerstwa Zdrowia: „*Narodowy Plan dla Chorób Rzadkich będzie narzędziem pozwalającym zapewnić trwałą realizację polityki zdrowotnej ukierunkowanej na potrzeby pacjentów z chorobami rzadkimi, wprowadzi systemowe rozwiązania problemów zdrowotnych i socjalnych tej grupy chorych*”. Zachodzi też potrzeba stworzenia Krajowej Wyszukiwarki Badań Klinicznych (KWBK).

## 4. Postęp i innowacyjność w leczeniu chorób reumatycznych i diagnostyce obrazowej



### **Prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska**

*Kierownik Kliniki Wczesnego Zapalenia Stawów*

*Zastępca Dyrektora ds. Klinicznych Narodowego Instytutu Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie*

### 4.1. Nowe cele terapeutyczne w chorobach reumatycznych

Ostatnie lata związane są z intensywnym rozwojem immunologii oraz coraz lepszym poznaniem podłoża wielu chorób autoimmunologicznych, a co za tym idzie coraz większą różnorodnością możliwości terapeutycznych, które się otwierają przed środowiskiem medycznym. Ciągłe trwają poszukiwania terapii bardziej wybiórczych, skierowanych przeciwko określonym białkom, receptorom czy mechanizmom przekazywania sygnałów w komórkach odpowiedzialnych za odpowiedź zapalną organizmu. Mnogość prowadzonych obecnie badań daje nadzieję na pozyskanie nowych leków, a część z nich jest związanych z poszerzeniem wskazań już znanych cząsteczek (tab. I).

**Tabela I.** Główne cele terapeutyczne i badane leki.

LEK	MECHANIZM DZIAŁANIA
CT-P13 lek biopodobny do infliksymabu	Anty-TNF
SB4 lek biopodobny do etanerceptu	Anty-TNF
Sekukinumab	Anty-IL-17A
Iksekizumab	Anty-IL-17A
Brodalumab	Anty-IL-17R
Ustekinumab	Anty-IL-12/IL-23
ABT-122	Anty-IL-17A/TNF-alfa

**cd. tabeli I**

LEK	MECHANIZM DZIAŁANIA
COVA322	Anty-IL-17A/TNF-alfa
CBP30	Inhibitor CBP/p300
Sarilumab	Anty-IL-6Ra
BCD-085	Inhibitor IL-17A
Bimekizumab	Inhibitor IL-17A, IL-17F
Tidrakizumab	Inhibitor IL-23
Risankizumab	Inhibitor IL-23
Tofacytytib	Inhibitor JAK kinaz 1, 2, 3
Upadycytytib	Inhibitor kinaza JAK1 w mniejszym stopniu JAK2
Filgotynib	Inhibitor JAK kinaz 1
Barycetytib	Inhibitor JAK kinaz 1, 2
Peficytytib	Inhibitor JAK kinaz 1, 2, 3
Apremilast	Inhibitor fosfodiesterazy 4
Parsaklisyb	Wysoko selektywny inhibitor kinazy fosfatydyloinozytolowej 3

TNF – czynnik martwicy nowotworów (*tumor necrosis factor*), IL – interleukina, R – receptor.

Metoda hamowania wielu z badanych cytokin, mimo że biorą one aktywny udział w patogenezie chorób autoimmunologicznych, nie znalazła zastosowania w leczeniu, inne cząsteczki hamujące są natomiast szeroko stosowane, np. przeciwciało skierowane przeciwko receptorowi dla interleukiny 6 (IL-6) z powodzeniem jest stosowane w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), w zapaleniach naczyń, „burzy cytokinowej” w przebiegu np. zakażenia SARS-CoV-2 czy w leczeniu gorączek nawrotowych. To samo dotyczy ludzkiego przeciwciała monoklonalnego przeciwko IL-12/23 stosowanego w łuszczykowym zapaleniu stawów (ŁZS), ale nie w osiowej spondyloartropatii lub nowego kierunku zainteresowań, jaki stanowi cząsteczka czynnika stymulującego kolonie granulocytów i makrofagów (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* – GM-CSF), która jest kluczowym czynnikiem w autoimmunologicznych stanach zapalnych wywołanych przez limfocyty Th17; cząsteczka ta może być w przyszłości stosowana w leczeniu RZS, a być może też choroby zwyrodnieniowej. W trakcie badań są otylimab, lenzilumab, namilumab, gimsylumab.

Główna uwaga skierowana jest na hamowanie aktywności cytokin, ale istnieje również grupa celowanych, syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby, które dają szansę innego podejścia do leczenia chorób reumatycznych niż leki biologiczne. Dzięki doustnej drodze podania, łatwiejszemu przechowywaniu (nie wymagają utrzymywania temperatury +4°C) mogą one – przy zachowaniu dużej skuteczności – stać się powszechnie stosowanymi. W grupie tej leki celowane na hamowanie kinaz Janusowych są już zarejestrowane i weszły do

programów terapeutycznych w Polsce. Należą do nich: tofacytynib i barycytynib, a ostatnio zarejestrowano cząsteczki o większej selektywności, takie jak: upadycytynib, filgotynib.

Kolejnym kierunkiem rozwijanym w ostatnim czasie są inhibitory kinazy fosfatydyloinozytolowej 3. Trwają badania trzeciej fazy w RZS, drugiej fazy w ŁZS, zespole Sjögrena, nefropatii toczniowej, skórnej postaci tocznia czy zapaleniu błony naczyniowej oka.

W ostatnich latach nastąpił dalszy postęp badań nad lekami stosowanymi w terapii spondyloartropatii – na pierwszy plan wysuwają się obecnie leki wpływające na mikrobiom i dające możliwości jego regulacji. Kontynuowane są badania biopodobnych (biosymularów) cząsteczek leków wcześniej zarejestrowanych w danym wskazaniu. Coraz szersza oferta leków biopodobnych wpływa na większą dostępność leczenia biologicznego i mniejsze koszty takiego leczenia.

Umacnia się pozycja inhibitorów IL-17 (sekukinumabu, a iksekizumab pozostaje w trakcie badań). Nową grupę stanowią podwójne inhibitory IL-17A i TNF-alfa.

W trakcie badań pozostaje inhibitor IL-17A – cząsteczka o nazwie BCD-088 – oraz inhibitor IL-17A-17F – bimekizumab. Zakończono drugą fazę badania inhibitora IL-23 – risankizumabu, a w kolejce czeka tydrekiuzumab – humanizowane przeciwciało monoklonalne klasy IgG1/k już zarejestrowane w leczeniu łuszczycy plackowatej. Kontynuowane są badania inhibitorów JAK kinaz (upadycytynibu, filgotynibu) oraz inhibitora fosfodiesterazy 4 – apremilastu.

W zespole Sjögrena wyniki nowych badań potwierdziły skuteczność dotychczas stosowanego rytuksymabu – cząsteczki anty-CD20 (głównie podawanego we współistniejącym zapaleniu naczyń, guzach ślinianek, śródmiąższowej chorobie płuc, zajęciu nerek, obwodowej neuropatii czy zajęciu ośrodkowego układu nerwowego), abataceptu (anty-CD80/86) i belimumabu hamującego czynnik aktywacji limfocytów B (anty-BAFF, *B cell activating factor*).

W bazie danych ClinicalTrials.gov. można znaleźć opis toczących się badań nad terapiami celowanymi w pierwotnym zespole Sjögrena z wykorzystaniem cząsteczek anty-BAFF, anty-CD20, anty-BAFF-R, inhibitorów kinazy fosfatydyloinozytolu 3 (*phosphoinositide 3-kinase inhibitor* – PI3K), cząsteczek kostymulujących anty-CTLA-4Ig oraz anty-CD40, inhibitorów kinazy Janusowej 1, kinazy tyrozynowej śledzionowej (*spleen tyrosine kinase* – SYK), kinazy tyrozynowej Brutona (*Bruton's tyrosine kinase* – BTK). Podejmowane są również próby leczenia niską dawką IL-2.

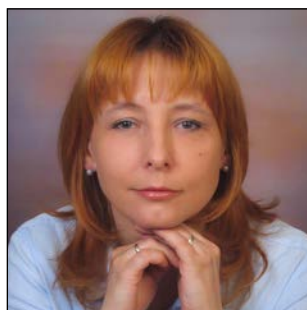
Kolejną chorobą układową tkanki łącznej, w której cały czas poszukuje się nowych terapii, jest toczень rumieniowaty układowy (TRU). Pomimo wielu lat nadal nie określono terapii idealnej. Projekty dotyczące badań klinicznych w TRU są zwykle problematyczne, a sukces w badaniach fazy drugiej często nie gwarantuje sukcesu w badaniach fazy trzeciej.

Belimumab i rytuksymab są dostępne do stosowania w niektórych krajach, chociaż ich koszt (szczególnie belimumabu) zmniejsza szanse na szybkie powszechne stosowanie. Badanych jest kilka nowych leków, które są skierowane na limfocyty B, cytokiny lub wewnątrzkomórkowe szlaki sygnałowe, co daje nadzieję na to, że nowe terapie przyniosą korzyść pacjentom chorującym na złożone choroby autoimmunologiczne.

Twardzina układowa stanowi kolejne wyzwanie terapeutyczne w reumatologii. Jest związana z najwyższą śmiertelnością w grupie chorób reumatycznych i do tej pory nie ma zatwierdzonych terapii modyfikujących jej przebieg. Postęp w zrozumieniu mechanizmów immunologicznych leżących u podstaw patogenezy twardziny ujawnił rosnącą liczbę potencjalnych celów terapeutycznych. Badania kliniczne wykazały pewną skuteczność terapii ukierunkowanych na typy komórek odpornościowych i mediatory oraz szlaki komórkowe odpowiedzialne za włóknienie. Dotychczas najbardziej obiecującym lekiem pozostaje nintedanib, który hamuje postęp włóknienia płuc, ale cały czas istnieje nadzieja na pojawienie się nowych możliwości leczenia tej trudnej choroby.

### **Podsumowanie**

Postęp wiedzy dotyczący mechanizmów chorób autoimmunologicznych powoduje, że pojawiają się nowe leki o różnych sposobach działania, co daje możliwość uzyskania remisji lub osiągnięcia niskiej aktywności choroby u znacznie większej liczby pacjentów. Dzięki temu zachodzi możliwość właściwego, indywidualnego dostosowania leczenia, otwierają się również możliwości leczenia chorób reumatycznych zaliczanych do chorób rzadkich, w których obecnie możliwości skutecznego leczenia są nadal ograniczone.



**Dr n. med. Maria Maślińska**

Zastępca kierownika Kliniki Wczesnego Zapalenia Stawów, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie

Redaktor naczelna czasopisma naukowego „Reumatologia”

## **4.2. Reumatoidalne zapalenie stawów i spondyloartropatie. Postęp i innowacyjność**

Historia medycyny prowadzi nas od wniosków z obserwacji klinicznej do coraz głębszej wiedzy o patofizjologii komórki. Leczenie zaś od działania objawowego, np. zniesienia objawu bólu, dzięki poznaniu patomechanizmów zapalenia, pozwoliło na osiągnięcie fazy działania przyczynowego i uderzenia w miejsce powstawania zapalenia.

Obecnie dąży się do wykrycia zapalenia we wczesnej fazie i zahamowania rozwoju choroby zapalnej (faza np. PRE-RZS), określenia czynników złej prognozy, tak by wczesne rozpoczęcie leczenia, w tzw. oknie terapeutycznym, pozwoliło na uniknięcie powikłań. Stale też poszerza się wiedza i poznanie roli czynników genetycznych oraz wpływu epigenetyki (zmienności/polimorfizmu genów pod wpływem czynników środowiskowych) na rozwój i przebieg zapalnych autoimmunologicznie mediowanych chorób stawów. Wyselekcjonowanie pacjenta pod względem fenotypu i genotypu choroby to spełnienie założeń medycyny personalizowanej.

Dzisiejsza medycyna wkroczyła w krąg działań innowacyjnych (łac. *innovatio*, odnowienie), czyli prowadzących do wytworzenia nowych lub ulepszonych produktów, procesów technologicznych lub systemów. Innowacje w medycynie można dostrzec przez:

- stworzenie nowego produktu, takiego jak: leki, metody diagnostyczne, nowa ścieżka diagnostyczna (np. projekt szybkiej ścieżki diagnostyki wczesnego zapalenia stawów),
- reorganizację systemu ochrony zdrowia – zmiany finansowania, poprawa dostępności do specjalistów,
- kreatywne działania – powstające w wyniku prac naukowo-badawczych, dotyczą one nowych produktów lub procesów; wpływają na sytuację na rynku pracy (utrzymanie chorych aktywnych zawodowo), a tym samym na rozwój gospodarki.

Przykładem podjęcia działań na rzecz reorganizacji systemu i ułatwienia dostępu do specjalisty – utworzenia szybkiej „ścieżki” od lekarza POZ do specjalisty pacjenta z podejrzeniem wczesnego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), jest Ogólnopolski program

profilaktyki pierwotnej i wczesnego wykrywania reumatoidalnego zapalenia stawów (POWR.05.01.00-IP.05-00-003/17).

Cofając się w przeszłość, postęp – czyli rozwój, udoskonalenie, przejście od niższego do wyższego etapu – nie byłby możliwe bez ludzi dokonujących właściwych obserwacji, zdecydowanych też na nazwanie zjawiska, które obserwują. I tak, pierwszy raz terminu reumatoidalne zapalenie stawów (*rheumatoid arthritis*) użył Alfred Baring Garrod – angielski lekarz, chirurg – w 1859 r. Choć znane już były wcześniej opisy dopowiadające nazwanej przez Garroda chorobie, np. z 1800 r. praca doktorska Agostina Jacoba Landre-Bauvasa „*Séméiotique, ou traité des signes des maladies*” (opublikowana w 1809 r.).

Kamieniami milowymi w terapii RZS stały się: w 1948 r. pierwsze zastosowanie glikokortykosteroidów przez Hencha i Kendalla w Mayo Clinic u chorego na RZS, akceptacja przez FDA leczenia RZS za pomocą GKS nastąpiła później – w 1955 r. Kolejnym etapem były prace Hedeniusa, Landé, Picka oraz Forestiera, którzy próbowali zastosowania soli złota w RZS (lata 1920–1985). Ostatecznie za pioniera w leczeniu solami złota uznaje się Forestiera, a leczenie solami złota jest niemal powszechne do czasu wprowadzenia metotreksatu. Historia metotreksatu sięga lat 50. XX wieku, badania toczyły się przez kolejne 20 lat, do aprobaty tego leku immunosupresyjnego przez FDA dochodzi jednak dopiero w 1988 r.

Przełomem w leczeniu wielu chorób o podłożu autoimmunologicznym stało się opracowanie w 1975 r. przez Köhlera i Milsteina metody uzyskiwania komórek hybrydowych (nagroda Nobla w 1984 r. w dziedzinie medycyny). Odkrycie to przyniosło otwarcie możliwości zastosowania przeciwciał monoklonalnych zarówno w diagnostyce, jak i leczeniu wielu chorób. Koniec XX wieku do dnia dzisiejszego to rozkwit inżynierii genetycznej i opracowanie wielu leków biologicznych.

Pierwsze badania (Maini, Feldmann i Centocor) z użyciem chimerycznego mysiego przeciwciała monoklonalnego anti-TNF firmy Centocor (infliksymab) wykazały wstępną skuteczność blokady TNF i stanowiły zachętę dla firm do przeniesienia leków biologicznych hamujących tę cytokinę prozapalną ze wskazania leczenia posocznicy do leczenia RZS. Infliksymab początkowo został zatwierdzony przez FDA do leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna, a w 1999 r. został ostatecznie zatwierdzony przez FDA w leczeniu RZS. Wcześniej inny lek biologiczny z tej grupy został zaakceptowany przez FDA do leczenia RZS – był nim etanercept (1998 r.).

W przypadku spondyloartropatii, do których należą takie jednostki chorobowe, jak: łuszczykowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), reaktywne zapalenie stawów, zapalenie stawów towarzyszące chorobom jelit i zespół SAPHO (*synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis*), na przestrzeni ostatnich lat dokonał się postęp polegający przede wszystkim na lepszym zrozumieniu ich patogenezy i powiązaniu z zapaleniem. Odnosi się to przede wszystkim do ZZSK, choroby, która przez lata była przyczyną znacznej inwalidyzacji i w której nie stosowano jako podstawowe leczenia przeciwzapalnego. Obecnie jest to choroba, którą aktywnie leczy się lekami przeciwzapalnymi – zarówno postać osiową (z wyboru NLPZ), jak i obwodową (leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak metotreksat, sulfasalazyna) i co najważniejsze – w obu tych postaciach stosowane jest leczenie biologiczne.



W chorobach zapalnych jelit wystąpienie zapalenia stawów nie jest już traktowane jako dwa osobne zjawiska, a skuteczność leczenia, szczególnie biologicznego, pozwala kontrolować obie te choroby. Również poszerzenie wiedzy o reakcjach autoimmunologicznych występujących po infekcjach niektórymi patogenami, które przejawiają się zapaleniem stawów i przyczepów ścięgnistych, oraz udoskonalenie diagnostyki serologicznej pozwoliło na skuteczniejsze leczenie i hamowanie przejścia choroby w obraz przewlekłego zapalenia i w obraz ZZSK.

Zespół SAPHO, mimo że nadal nie jest często rozpoznawany, niewątpliwie jest obecnie bardziej znany. Choroba została zaliczona do grupy spondyloartropatii, a postępowaniem w jej diagnozowaniu stało się niewątpliwie zastosowanie technik obrazowania, np. rezonansu magnetycznego całego ciała (*whole body MRI*).

W przypadku SpA (tak jak w przypadku RZS) również poszukuje się czynników ryzyka rozwoju choroby i jej gorszego przebiegu. I tak, HLA-B27 został uznany za istotny czynnik ryzyka rozwoju SpA, czynnik rokowniczy, włączony do kryteriów klasyfikacyjnych rozpoznania, ale – co istotne dla klinicystów – „nie jest obowiązkowy”. Występuje u 90% chorych z potwierdzonym ZZSK, ale np. też u 50% chorych z ŁZS (szczególnie z postacią osiową), jeszcze rzadziej w przypadku rozpoznania reaktywnego zapalenia stawów – u ok. 25% chorych z ReA.

Bardzo dużo do diagnostyki SpA wniosła diagnostyka obrazowa. Oprócz badania ultrasonograficznego kluczowa jest obecnie rola rezonansu magnetycznego (MRI), np. w rozpoznaniu aktywnego zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych.

Dzięki szybszemu przepływowi informacji, możliwości konfrontowania różnych opinii eksperckich towarzystw naukowych, szczególnie grupy ASAS, powstawały kolejne kryteria klasyfikacyjne dla osiowej i obwodowej postaci SpA oraz dla zdefiniowanych chorób, m.in. ZZSK, ŁZS. Doskonalone są także narzędzia do monitorowania aktywności tych chorób, takie jak kwestionariusze, kalkulatory, dające obraz nasilenia zajęcia stawów, przyczepów ścięgnistych czy skóry i paznokci w łuszczykowym zapaleniu stawów. Stało się to możliwe dzięki współpracy klinicystów reumatologów i dermatologów. Obecnie okuliści również otrzymali algorytm do przesiewowej kwalifikacji chorych z podejrzeniem SpA, u których wystąpiło zapalenie błony naczyniowej oka.

Do monitorowania aktywności stosuje się m.in. kwestionariusz BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*), DAS28 (*disease activity score 28 joints*), PsARC (*psoriatic arthritis response criteria*), PASI (*The Psoriasis Area Severity Index*), NAPSI (*The Nail Psoriasis Severity Index*), LDI (*Leeds Dactylitis Index*) itp.

Poszerzenie wiedzy o patogenezie SpA, ich zapalnym charakterze ustaliło miejsce terapii niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) w osiowym zajęciu stawów i lekami modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh) w zajęciu stawów obwodowych. Wkroczenie terapii biologicznych w leczenie SpA dało możliwość opanowania nie tylko postaci o cięższym przebiegu, ale odsunęło niebezpieczeństwo inwalidyzacji tej w większości młodej populacji pacjentów. Dzięki lekom biologicznym możliwa stała się tzw. pomoc sąsiedzka i leczenie lekami biologicznymi zarówno SpA, jak i chorób towarzyszących (łuszczyca, nieswoistego zapalenia jelit, autoimmunologicznego zapalenia błony naczyniowej oka).

Rozważając problem RZS i spondyloartropatii, naukowcy i klinicyści nadal poszukują lepszych biomarkerów molekularnych, udoskonalane są techniki obrazowania (biomarkery obrazowania), wyodrębnia się szczególne cechy kliniczne (biomarkery kliniczne), aby jak najszybciej rozpoznać chorobę i jak najlepiej wskazać pacjenta zagrożonego jej gorszym przebiegiem. Te działania mają na celu możliwie szybkie dotarcie do optymalnej terapii, czasem nawet z pominięciem typowej sekwencji leczenia i przejściem od razu na „wyższy poziom”.

Zainteresowanie budzi też rola mikrobiomu, szczególnie przewodu pokarmowego, w patogenezie chorób reumatycznych. Z rozwojem RZS lub ZZSK powiązано już wiele komensalnych drobnoustrojów oraz patogenów, a przywrócenie równowagi staje się celem terapeutycznym.

Objawy kliniczne są powodem dotarcia pacjenta do lekarza, obecnie jednak, mając wiedzę o konsekwencjach opóźnienia rozpoznania, dąży się nawet do diagnostyki przedklinicznych faz choroby, co dałoby możliwość prowadzenia działań profilaktycznych, w tym modyfikacji stylu życia przez utrzymanie prawidłowej masy ciała, rzucenie palenia, pilnowanie właściwej higieny jamy ustnej. Były nawet prace na temat prób krótkotrwałego profilaktycznego leczenia rytuksymabem, wyprzedzającego wystąpienie objawów klinicznych u osób z czynnikami ryzyka rozwoju RZS.

Tworzenie rejestrów chorych na poziomie krajowym i międzynarodowym w tym biobanków daje szansę na lepszą ocenę epidemiologiczną, udoskonalenie narzędzi do analizy danych i w konsekwencji ułatwienie tworzenia algorytmów postępowania w danej jednostce chorobowej.

Prowadzone są intensywne badania nad zjawiskami epigenetycznymi, takim jak: metylacja DNA, modyfikacja histonów, mikroRNA np. (miR-146a i miR-155). W celu przyspieszenia diagnostyki tworzy się multipleksowe panele analityczne.

## **Przyszłość**

Udoskonalenie i poszerzenie rejestrów leczenia biologicznego, czyli gromadzenie istotnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leczenia dla prawdziwej populacji chorych, to najszersze badanie obserwacyjne, które może być podstawą modyfikacji zaleceń i wskazówką dla nowych terapii. Wiadomo, że do randomizowanych kontrolowanych badań (*Randomized Controlled Trials* – RCTs) dociera tylko ok. 20% chorych, których lekarze obserwują w badaniach w rzeczywistym życiu (*Real life trials*).

Przyszłością mogą okazać się terapie genowe, czyli wprowadzenie do komórek organizmu chorego informacji genetycznej za pomocą wektora (terapia genowa *in vivo*) lub pobranie komórek pacjenta, wprowadzenie do nich odpowiedniej informacji genetycznej i podanie ich ponownie choremu (*ex vivo*), a także hamowanie aktywności miRNA-223 za pomocą wektorów wirusowych (pWPXL/miR-223T).

Podjęmowane są próby zastosowania NK4 – antagonisty czynnika wzrostu hepatocytów (*hepatocyte growth factor* – HGF) przez podanie wektora wirusowego kodującego cDNA dla NK4 oraz użycie zmodyfikowanego fragmentu cząsteczki kolagenu typu II, który hamuje odpowiedź immunologiczną. Bardzo szeroko w literaturze jest opisywane zastosowanie mezenchymalnych komórek macierzystych (*mesenchymal stem cells* – MSC).

Te i wiele innych koncepcji jest intensywnie analizowanych, badanych na modelach zwierzęcych oraz na kolejnych etapach u ludzi.

## **Podsumowanie**

Sytuacja chorych z chorobami reumatycznymi, takimi jak RZS czy spondyloartropatie, znacznie się poprawiła w ostatnim 30-leciu, na co złożyły się odkrycia naukowe z immunologii, rozkwit inżynierii genetycznej i metod obrazowych. Poprawiła się też dostępność do innowacyjnych terapii, które stały się niemal codziennością. Nadal jednak nie można w pełni mówić o wyleczeniu, ale o zahamowaniu rozwoju tych chorób. Co istotne, zwiększa się wiedza o objawach chorób reumatycznych, zarówno wśród samych lekarzy, co wiąże się z wcześniejszym rozpoznaniem, jak i wiedza ogólna w społeczeństwie.

Mamy więc szansę sami kształtować postęp, a zmiany obecnie następują szybko i toczą się niejako na naszych oczach. Dzięki temu możemy sięgać po coraz nowocześniejsze rozwiązania diagnostyczne i terapeutyczne.

## **Piśmiennictwo**

1. Fraser TN. Gold treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1945; 4: 71–75.
2. Hench PS, Kendall EC. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone; compound E) and of pituitary adrenocorticotropic hormone on rheumatoid arthritis. *Proc Staff Meet. Mayo Clin* 1949; 24: 181–197.
3. Willkens RF. Methotrexate treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1985; 103: 612.
4. *Medycyna Personalizowana. Mity, fakty, rekomendacje*, red. A. Fronczak. Wyd. WUM, Łódź 2016.



***Dr hab. n. med., prof. nadzw. NIGRiR Marzena Olesińska***

*Kierownik Kliniki i Polikliniki Układowych Chorób Tkanki Łącznej,  
Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji  
im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie*

*Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Reumatologii dla województwa  
mazowieckiego*

### **4.3. Leczenie chorób reumatycznych – postęp i innowacyjność**

Zjawiskiem obserwowanym w ostatnich latach jest zmiana w podejściu do opieki nad pacjentem chorym przewlekle. Choroby układowe tkanki łącznej (*connective tissue diseases –CTD*) spełniają wszystkie definicje chorób przewlekłych, a wczesne ich rozpoznanie i leczenie jest priorytetem w działaniu reumatologa, tak aby zdążyć przed rozwojem nieodwracalnych zmian narządowych i ich niewydolności.

W przebiegu CTD można wyróżnić okres przedkliniczny, w którym na skutek oddziaływania czynników środowiskowych dochodzi u osób predysponowanych genetycznie do inicjacji zaburzeń immunologicznych, rozwoju procesu zapalnego i zaburzeń widocznych w badaniach serologicznych. Następnie występuje faza kliniczna, z nasileniem i utrwaleniem immunologicznej dysregulacji i przetrwałego zapalenia, pojawiają się objawy kliniczne choroby – zarówno ogólne, jak i charakterystyczne dla każdej jednostki chorobowej, co prowadzi do dysfunkcji narządów. W trzecim, przewlekłym okresie obraz kliniczny jest efektem wieloletniej choroby zapalnej, nawracających zaostrzeń, utrwalonych zmian w narządach wewnętrznych i działań niepożądanych stosowanego leczenia. Na ten obraz nakładają się choroby towarzyszące i ich powikłania, objawy niewydolności narządowej, co daje w CTD zwiększone ryzyko przedwczesnej śmierci.

Na aktualne możliwości interwencji w przebieg CTD składają się:

- profilaktyka pierwotna u osób zagrożonych: unikanie zakażeń/palenia papierosów/wpływu różnych innych czynników środowiskowych, stosowanie witaminy D/hydroksychlorochiny, monitorowanie zaburzeń immunologicznych i objawów klinicznych oraz edukacja pacjentów i personelu medycznego, a wśród metod naukowych – poszukiwanie biomarkerów dalszego rozwoju choroby,
- profilaktyka wtórna polegająca na zapobieganiu zaostrzeniom choroby, intensywne leczenie choroby do osiągnięcia remisji lub niskiej aktywności choroby, strategia *Treat-to-Target* (T2T), a wśród metod innowacyjnych – badania nad nowymi lekami,
- profilaktyka trzeciorzędowa w postaci zapobiegania chorobom współistniejącym i ich powikłaniom, strategii redukujące dawkę glikokortykosteroidów oraz – co obecnie jest bardzo istotne – skuteczne wykorzystanie dostępnych terapii.

Analogicznie do wyodrębnionych na wstępie 3 faz przebiegu CTD można określić zarysowujące się kierunki trendów w prowadzeniu chorych na CTD: dla fazy przedklinicznej – wzrost znaczenia technik molekularnych, dla fazy klinicznej – wczesne leczenie zależne raczej od molekularnego patotypu, a nie fenotypu klinicznego choroby, a dla fazy trzeciej – skupienie uwagi na postaciach opornych na leczenie jako przyczyny przewlekłości choroby i rozwijanie nowych metod terapeutycznych. Powstał też projekt Unii Europejskiej PRECISESADS planowany na 5 lat, utworzony przez uniwersytety, organizacje badawcze, organy publiczne, grupy naukowców *non-profit* (21 uczestników), 2 małe i średnie przedsiębiorstwa i 5 partnerów przemysłowych z 12 krajów rozsianych po całej Europie, którego założeniem jest ponowna klasyfikacja molekularna w celu znalezienia przydatnych klinicznie biomarkerów układowych chorób autoimmunologicznych. Jego rezultaty mogą zmienić postępowanie w fazie pierwszej i drugiej. Program zakłada przebadanie 2500 osób z różnymi chorobami autoimmunologicznymi, co przyczyni się do gromadzenia danych na temat molekularnych przyczyn występujących u nich chorób, a także objawów klinicznych.

Ważnym aspektem wysokich standardów jakości edukacji w chorobach reumatycznych są częste i liczne aktualizacje zasad postępowania na podstawie medycyny opartej na faktach (*evidence based medicine* – EBM) dokonywane co 1–3 lata, a także zapewnienie do nich nieograniczonego dostępu dla środowiska lekarskiego. Tylko w ciągu ostatnich dwóch lat ukazały się nowe rekomendacje EULAR i ACR dotyczące m.in. postępowania w toczniu rumieniowatym układowym, toczniowym zapaleniu nerek, zespole antyfosfolipidowym, zespole Sjögrena, zapaleniu dużych naczyń.

Kolejnym wartym uwagi zjawiskiem w leczeniu CTD są „dobre” czasy dla diagnostyki i terapii zapaleń naczyń. Zapalenia naczyń zaczęły być zauważane, częściej rozpoznawane, wzrosła też istotnie w środowisku medycznym świadomość ich powikłań.

Nastąpiło zwiększenie dostępu do badań obrazowych – ultrasonografii, kapilaroskopii, a także skutecznej terapii w ramach programu terapeutycznego NFZ: Leczenie ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA). Dało to możliwość leczenia rytuksymabem większej grupy pacjentów.

W przypadku leczenia twardziny układowej również nastąpił przełom w dotychczas w zasadzie „patowej” sytuacji – pojawiły się nowe terapie w tętnicznym nadciśnieniu płucnym (Riociguat) oraz chorobie śródmiąższowej płuc (rejestracja nintedanibu), próby leczenia anty-IL-6 (tocylizumabem) i coraz większe doświadczenie w autologicznej transplantacji komórek macierzystych szpiku (*autologous haematopoietic stem cell transplantation* – AHSCT). Widoczna jest współpraca środowiska reumatologów, kardiologów, pulmonologów i hematologów w procesie diagnozowania i leczenia chorych z twardziną układową.

Wiele chorób układowych tkanki łącznej jest zaliczanych do chorób rzadkich. Europejskie sieci referencyjne (ERN) tworzą sieć ośrodków zajmujących się takimi chorobami, co umożliwi wymianę doświadczeń i zapewni pacjentom z CTD lepszą opiekę.



**Prof. dr hab. n. med. Sebastian Giebel**

*Kierownik Kliniki Transplantologii Szpiku i Onkohematologii w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowym Instytucie Badawczym, Oddziale w Gliwicach*

#### **4.4. Przeszczenie autologicznych komórek macierzystych szpiku w leczeniu chorób z autoagresji**

Wspólnym mianownikiem chorób z autoagresji, do których należą też choroby reumatyczne, są zaburzenia układu odpornościowego, które dotyczą zarówno komórkowych, jak i humoralnych mechanizmów odpowiedzi immunologicznej.

Mimo że dysponujemy metodami, które umożliwiają zahamowanie rozwoju niektórych zaburzeń układu odpornościowego, nie zawsze jest to możliwe i nie we wszystkich jednostkach chorobowych bywa skuteczne. Są sytuacje, w których warto rozważyć immunoablację. Jest ona formą „resetu” układu odpornościowego, z nadzieją na jego odbudowanie w formie pozbawionej błędu, który był przyczyną autoagresji.

Immunoablacja wiąże się z ryzykiem głębokiej i długotrwałej cytopenii. Procedurą, która przyspiesza odnowę hematopoezy i zmniejsza ryzyko powikłań jest autologiczna transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych (*autologous haematopoietic stem cell transplantation* – autoHSCT). Pierwszym krokiem jest mobilizacja komórek krwiotwórczych, czyli zastosowanie chemioterapii w skojarzeniu z czynnikiem wzrostu kolonii granulocytowych (*granulocyte colony-stimulating factor* – G-CSF). Ten impuls ma spowodować przejście komórek macierzystych ze szpiku do krwi po to, by można było ją pozyskać metodą leukaferozy. Zgromadzone komórki poddaje się krioprezervacji. Mogą być bezpiecznie przechowywane w parach ciekłego azotu przez dowolnie długi czas. Mając je do dyspozycji, można przejść do kolejnego etapu, czyli immunoablacji, polegającej na podaniu dużych dawek leków chemioterapeutycznych o działaniu immunosupresyjnym. Zazwyczaj jest to cyklofosfamid w dawce 200 mg/kg m.c. w skojarzeniu z globuliną antytymocytarną. Możliwe jest też napromienianie całego ciała. Po tym leczeniu podaje się rozmrożone komórki krwiotwórcze w formie wlewu dożylnego. Transplantacja wiąże się z głęboką cytopenią trwającą ok. dwóch tygodni, co wymaga hospitalizacji w sterylnych stanowiskach przeszczepowych. Po tym czasie następuje regeneracja krwiotworzenia i pacjent może być wypisany do domu.

Zakłada się, że po przeprowadzonej transplantacji układ odpornościowy odbuduje się bez pierwotnego błędu, odpowiedzialnego za chorobę autoimmunizacyjną. Rekonstrukcja *de novo*

jest możliwa przede wszystkim dzięki komórkom macierzystym (CD34+) obecnym w materiale przeszczepowym, który zawiera też resztkowe limfocyty. Zostają one jednak zniszczone przez globulinę antytymocytarną obecną we krwi w czasie i po transplantacji.

W 2017 r. w *Blood Advances* eksperci przedstawili aspekty kliniczne autoHSCT w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych [1]. Przeanalizowali również trendy i aspekty ekonomiczne tej procedury. W ciągu ostatniej dekady liczba wykonywanych procedur autoHSCT dynamicznie wzrosła, dzięki dostępności dowodów klinicznych, uzasadniających korzyści z takiego postępowania w określonych populacjach chorych. Oprócz transplantacji autologicznych wykonywane są też sporadycznie przeszczepienia allogeniczne, tj. od innej osoby, przy czym zazwyczaj dotyczy to chorób autoimmunologicznych o charakterze hematologicznym.

Wśród chorób autoimmunologicznych najczęstszym wskazaniem do autoHSCT jest stwardnienie rozsiane (*sclerosis multiplex* – SM), a w drugiej kolejności twardzina układowa (*systemic sclerosis* – SSc). Były próby stosowania autoHSCT w zapalnych chorobach stawów, np. w reumatoidalnym zapaleniu stawów, jednak duża skuteczność leków biologicznych spowodowała odstąpienie od tej metody. Wciąż wykonuje się autotransplantacje u chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna, w przypadku nieskuteczności leków biologicznych. Podejmowano też próby leczenia autoHSCT w toczeniu rumieniowatym układowym.

U chorych na SM, na podstawie wyników badań klinicznych, największe uzasadnienie ma stosowanie immunoablacji w nawrotowej postaci choroby, w której dominują zmiany zapalne. Są one potencjalnie odwracalne, a za pomocą immunoablacji można je skutecznie wygasić. Poprawa u chorych na SM poddanych AHSCT w zakresie sprawności i zmniejszenia wskaźnika niepełnosprawności (10-punktowa skala EDSS, *Expanded Disability Status Scale*) dowiodła skuteczności tej procedury leczniczej. Dotyczyło to zarówno nawrotowych, jak i opornych postaci choroby [2].

W zbiorczej analizie publikowanych badań przeprowadzonej w 2018 r. przeżycie wolne od progresji klinicznej po 5 latach wynosiło 70–91%, przeżycie bez progresji zmian w rezonansie magnetycznym 85–100%, a przeżycie bez jakichkolwiek objawów choroby po 5 latach kształtowało się na poziomie 68–70% [3]. Co istotne, w badaniach amerykańskich śmiertelność zależną od procedury raportowano tylko u jednego chorego. Badacze ustalili, że optymalny pacjent kwalifikowany do autotransplantacji komórek macierzystych w SM powinien mieć poniżej 45 lat, choroba powinna mieć postać nawrotową, a sama choroba nie może trwać dłużej niż 10 lat. Kwalifikowani powinni być chorzy z dużą aktywnością SM, ze zmianami widocznymi w rezonansie magnetycznym i z niepełnosprawnością w skali EDSS  $\leq 6$ .

W prospektywnym, randomizowanym badaniu Burta i wsp. [4] do leczenia autoHSCT zakwalifikowano chorych w wieku 18–55 lat, z postaciami nawrotowymi, przemijającymi, z co najmniej dwoma nawrotami choroby, w tym przynajmniej jednym potwierdzonym w rezonansie magnetycznym, i z niepełnosprawnością w skali EDSS między 2 a 6. Grupę leczoną autoHSCT porównywano z ramieniem referencyjnym, czyli pacjentami, u których stosowano leczenie modyfikujące przebieg choroby zgodnie z aktualnymi rekomendacjami. Oceniono, że prawdopodobieństwo wystąpienia progresji po 5 latach w grupie chorych leczonych autoHSCT wyniosło 10% wobec 77% w przypadku leczenia konwencjonalnego.

Podsumowano, że immunoablacja wspomagana autoHSCT w tak scharakteryzowanej populacji chorych powinna być rozważana jako standardowe postępowanie.

### **Autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych w twardzinie układowej**

Twardzina układowa jest ciężką i powiązaną z licznymi powikłaniami narządowymi układową chorobą tkanki łącznej. Nadal poszukuje się skutecznych metod jej leczenia. Istnieją kontrowersje pomiędzy reumatologami i hematologami/transplantologami dotyczące roli autoHSCT w leczeniu SSc. Stopień entuzjazmu w tym zakresie różni się w krajach europejskich. Aktualizowane są rekomendacje postępowania w SSc opracowane przez EULAR i ACR, w których uwzględniono rolę autoHSCT jako metody leczenia w określonych grupach chorych [5]. Rekomendacje oparto na przeprowadzonych w ostatnich latach badaniach.

Pierwszym badaniem pilotażowym było amerykańskie ASSIST [6]. Przeprowadzono je w grupie 19 chorych z aktywną postacią SSc, ze znacznym zajęciem/stwardnieniem skóry (ocena w zmodyfikowanej skali Rodnana, mRSS >14), skorelowanym z zajęciem narządów (płuc, serca, przewodu pokarmowego). Chorych podzielono na dwie grupy, z których jedna była leczona konwencjonalnie cyklofosfamidem, a druga immunoablacją wspomaganą autoHSCT. Wykazano, że u pacjentów, którzy byli poddani immunoablacji, wartości w skali mRSS zmniejszyły się w niecały rok z 30 do 15, czyli o 50%. Z kolei pojemność życiowa płuc zwiększyła się o 35% po transplantacji, natomiast po podaniu cyklofosfamidu jedynie o 10%. Wprawdzie po roku ten efekt nie był już tak wyraźny, ale wciąż widoczna była poprawa po immunoablacji, a pogorszenie stanu u chorych leczonych cyklofosfamidem w dawkach konwencjonalnych.

W kolejnym badaniu (ASTIS), przeprowadzonym w ramach Europejskiej Grupy Przeszczepiania Krwi i Szpiku (*European Group for Blood and Marrow Transplantation – EBMT*) uwzględniono chorych z SSc trwającą maksymalnie 4 lata, z bardzo dynamiczną i progresywną chorobą, w której z jednej strony stwierdzono duże zaawansowanie zmian skórnych (mRSS >15), a z drugiej – zmiany narządowe w zakresie płuc, serca lub nerek [7]. Grupa referencyjna otrzymywała puls cyklofosfamidu 750 mg/m<sup>2</sup> pc. raz w miesiącu przez rok, natomiast w ramieniu eksperymentalnym stosowano mobilizację cyklofosfamidem w dawce 4 g/m<sup>2</sup> pc. + G-CSF, a następnie immunoablację z zastosowaniem cyklofosfamidu w dawce 200 mg/kg m.c. w skojarzeniu z globuliną antytymocytarną i metyloprednizolonem. Wykazano znamienne większe prawdopodobieństwo przeżycia po procedurze immunoablacji w porównaniu z ramieniem kontrolnym (po 5 latach 80% vs 65%, po 10 latach 70% vs 50%). Długofalowa korzyść z immunoablacji w odniesieniu do przeżycia wyniosła więc 20%. Pojawiły się też jednak obawy dotyczące odsetka wczesnych zgonów związanych z samą procedurą, który w ramieniu transplantacyjnym wyniósł 10%. Mimo że z jednej strony 10% pacjentów zmarło w związku z powikłaniami, to jednak z drugiej strony w ramieniu kontrolnym połowa chorych zmarła z powodu progresji choroby. Efekt sumaryczny był jednoznaczny.



Leczenie autoHSCT zmniejszało istotnie stwardnienie skóry w ocenie mRSS, zwiększała się też pojemność życiowa płuc chorych. Wskazuje to, że wyniki terapii autoHSCT są korzystniejsze niż leczenia jedynie cyklofosfamidem w dawkach konwencjonalnych.

W kolejnym amerykańskim badaniu (SCOT) zmodyfikowano procedurę o dołączenie do immunoablacji napromieniania całego ciała [8], oprócz podawania cyklofosfamidu i glikokortykosteroidów. Tu również wykazano przewagę autoHSCT nad pulsami cyklofosfamidu w odniesieniu do całkowitego przeżycia, co potwierdziło rolę immunoablacji, która w ściśle określonej populacji chorych na SSc powinna być rozważana jako standardowe postępowanie.

W prowadzonych w ramach EBMT dalszych prospektywnych obserwacjach potwierdzono dużą skuteczność immunoablacji u chorych na SSc w odniesieniu do przeżycia i czasu wolnego od progresji. Doprecyzowano też kryteria kwalifikacji do tej procedury. Ich weryfikacja wymaga m.in. szczegółowej oceny kardiologicznej i pulmonologicznej. Główne kryteria przedstawiają się następująco:

Kryteria kwalifikacji:

- wiek poniżej 65 lat,
- czas trwania choroby nie dłużej niż 5 lat,
- zaawansowane zmiany skórne >14 w skali mRSS lub, jeśli te wartości są niższe, obecność zmian narządowych, takich jak:
  - zmiany w płucach z DLCO <80%,
  - spadek o 10% pojemności życiowej płuc,
  - zwłóknienie stwierdzone w badaniu HRCT.

Kryteria wykluczające:

- frakcja wyrzutowa lewej komory <45%,
- nadciśnienie płucne >25 mm Hg lub PASP >40 mm Hg w spoczynku,
- mPAP >30 mm Hg lub PASP >45 mm Hg po obciążeniu płynami,
- obraz „strzelającego bata” w rezonansie magnetycznym,
- płyn w osierdziu >1 cm,
- zaciskające zapalenie osierdzia,
- arytmia niepoddająca się leczeniu farmakologicznemu, kardiowersji lub ablacji,
- istotna kliniczna miażdżycza,
- osoby z bardzo słabą funkcją płuc (FVC <65%, DLCO <40%), ale to przeciwwskazanie jest względne, jeśli wszystkie badania kardiologiczne wypadły prawidłowo,
- ciężka niewydolność nerek GFR <40 ml/min.

Obecnie, na tle innych krajów europejskich, Polska jest na 9 miejscu w liczbie wykonywanych autoHSCT w chorobach autoimmunologicznych [1]. Najwięcej transplantacji w SSc wykonuje się w Niemczech, Holandii i Francji. AutoHSCT jest opcją leczenia SSc w rekomendacjach EBMT. EULAR w swoich rekomendacjach leczenia SSc również zaleca rozważenie autoHSCT u pacjentów z szybko postępującą SSc, którzy są zagrożeni niewydolnością narządów [5].

## Piśmiennictwo

1. Snowden JA, Badoglio M, Labopin M, et al. Evolution, trends, outcomes, and economics of hematopoietic stem cell transplantation in severe autoimmune disease. *Blood Adv* 2017; 1: 2742–2755, DOI: 10.1182/bloodadvances.2017010041.
2. Muraro PA, Pasquini M, Atkins HL, et al; Multiple Sclerosis–Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation (MS-AHSCT) Long-term Outcomes Study Group. Long-term outcomes after autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2017; 74: 459–469, DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.5867.
3. Burman J, Tolf A, Hagglund H, Askmark H. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for neurological diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89: 147–155, DOI: 10.1136/jnnp-2017-316271.
4. Burt RK, Balabarov R, Burman J, et al. Effect of Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Continued Disease-Modifying Therapy on Disease Progression in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321: 165–174, DOI: 10.1001/jama.2018.18743.
5. Kowal-Bielecka O, Franssen J, Avouac J, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1327–1339, DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209909.
6. Burt RK, Shah SJ, Dill K, et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet* 2011; 378: 498–506, DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60982-3.
7. van Laar JM, Farge D, Sont JK, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311: 2490–2498, DOI: 10.1001/jama.2014.6368.
8. Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, et al. Myeloablative Autologous Stem-Cell Transplantation for Severe Scleroderma. *N Engl J Med* 2018; 378: 35–47, DOI: 10.1056/NEJMoa1703327.



***Prof. dr hab. n. med. Iwona Sudoł-Szopińska***

*Kierownik Zakładu Radiologii Narodowego Instytutu Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie*

*Redaktor naczelna "Journal of Ultrasonography"*

*Przewodnicząca Arthritis Subcommittee of the European Society of Musculoskeletal Radiology*

## **4.5. Postępy w diagnostyce obrazowej chorób reumatycznych**

Badania obrazowe odgrywają istotną rolę w reumatologii – zarówno w diagnostyce wstępnej i monitorowaniu leczenia, jak i w rozpoznawaniu remisji, powikłań czy też w diagnostyce różnicowej.

Podstawowe metody stosowane u pacjentów z chorobami reumatycznymi to klasyczne badanie radiologiczne (RTG), badanie ultrasonograficzne (USG), rezonans magnetyczny (MR) i tomografia komputerowa (TK). O ile radiogramy mają ustaloną wartość diagnostyczną szczególnie na etapie zmian zaawansowanych, o tyle postęp w zakresie diagnostyki jest obserwowany w przypadku USG, MR i TK i jest związany z doskonaleniem aparatury, stosowaniem wielokanałowych cewek do badania MR, czy wysokoczęstotliwościowych głowic USG. Postęp w diagnostyce wynika też ze stosowania odpowiednich protokołów badań, np. w celu redukcji artefaktów, np. od endoprotez w MR MARVIC, SEMAC, redukcji dawki promieniowania w badaniu TK czy RTG.

Doskonalone są ponadto oprogramowania do analizy obrazów, co zarówno wpływa na poprawę diagnostyki, precyzyjniejsze ujęcie w ramy mierzalne różnych parametrów, ale też zwiększa bezpieczeństwo badań.

Modyfikacja i poszerzenie spektrum diagnostyki obrazowej w reumatologii wynika wreszcie z rozwoju wiedzy, w tym podstawowej, dotyczącej patogenezy chorób, co przekłada się na właściwą interpretację obrazowanych tkanek czy zmian, powstawanie standardów albo rekomendacji dotyczących diagnostyki obrazowej określonych jednostek chorobowych.

W zakresie badania USG w ostatnich latach wprowadzono wiele nowych rozwiązań, m.in. ocenę półilościową i ilościową unaczynienia błony maziowej, wysokoczęstotliwościowe głowice 24 i 32 MHz (do 70 MHz) (*Ultra-high frequency ultrasonography* – UHFUS), stosuje się też obrazowanie mikronaczyń (*Superb Microvascular Imaging* – SMI), nową technikę obrazowania ultradźwiękowego, która umożliwia wizualizację przepływu w naczyniach krwionośnych o niskiej prędkości i małej średnicy, oraz elastografię fali poprzecznej (*shear wave elastography* – SVE), która może stać się narzędziem w diagnostyce i monitorowaniu zmian w zakresie tkanek

powierzchnowych, m.in. w przebiegu twardziny układowej. Ciekawą opcją ultrasonografii jest metoda MicroPure. Jest to technika przetwarzania obrazów ultrasonograficznych, tak by uwidocznili mikrozwapnienia.

W zakresie badania MR, metoda dynamicznego obrazowania ze wzmocnieniem kontrastowym (*Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging* – DCE-MRI) umożliwia ocenę ilościową zapalenia. Wprowadzono ponadto oceny półilościowe zaawansowania zmian zapalno-destrukcyjnych (np. RAMRIS), rezonans całego ciała (*whole body MRI* – WB MRI) w diagnostyce m.in. przewlekłego nawracającego wielogniskowego zapalenia kości i szpiku u dzieci (*Chronic recurrent multifocal osteomyelitis* – CRMO) i w zespole SAPHO (*synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis*) występującego u dorosłych. Metoda WB MRI ma zastosowanie również do oceny zapalenia mięśni w zapaleniu skórno-mięśniowym i wielomięśniowym (*dermato-, polymyositis* – DM/PM).

Dzięki sekwencji trójwymiarowej 3D z wykorzystaniem echa gradientowego (*3-dimensional magnetic resonance 3D* – 3D VIBE) można ocenić zarysy kostne pod kątem nadżerek. Kilka nowoczesnych sekwencji badania MR pozwala na ocenę składu biochemicznego chrząstki stawowej.

W 2019 r. zaktualizowano kryteria klasyfikacyjne *The Assessment of SpondyloArthritis International Society* – ASAS dla osiowej spondyloartropatii (axSpA), których ramię diagnostyczne obejmuje MR. Wprowadzono też nowe kryterium *backfill*, które określa metaplazję tłuszczową w nadżerce w przebiegu *sacroiliitis*.

W zakresie TK należy zwrócić uwagę na badanie TK podwójnej energii (*dual energy CT* – DECT), które pozwala m.in. na wykrywanie depozytów kryształów kwasu moczowego w sposób jakościowy i ilościowy, co jest wykorzystywane w diagnostyce różnicowej i monitorowaniu leczenia dny moczanowej.

Duży postęp dokonał się w diagnostyce obrazowej osteoporozy, wraz z wprowadzeniem kolejnych po klasycznej densytometrii (DEXA) metod oceny struktury tkanki kostnej, takich jak: *trabecular bone score* (TBS), czyli pomiar struktury kości uzyskany na podstawie obrazów absorpcjometrii rentgenowskiej podwójnej energii kręgosłupa lędźwiowego (DXA), ultrasonografia ilościowa (*quantitative ultrasound* – QUS), badanie gęstości mineralnej kości w technologii REMS, która wykorzystuje fale o częstotliwości radiowej (*Radiofrequency Echo-graphic Multi Spectrometry* – REMS).

Wśród innych metod diagnostyki osteoporozy można jeszcze wymienić ilościową ocenę metodą tomografii komputerowej (*quantitative computed tomography* – QCT) oraz tomografię komputerową wysokiej rozdzielczości stawów obwodowych (koniec dalszy kości promieniowej i piszczelowej) (*high-resolution peripheral computed tomography* – HR-pQCT).

Badanie MR jest wykorzystywane również w diagnostyce osteoporozy do oceny zmian jakościowych i ilościowych kości, a obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego o wysokiej rozdzielczości (*high-resolution clinical magnetic resonance imaging* – HR MRI) jest wykorzystywane do badania struktury beleczkowej w obwodowym szkieletcie, zwłaszcza w dystalnej części kości promieniowej i w kości piętowej.

Ciekawe są również inne metody obrazowania, takie jak: protonowa spektroskopia rezonansu magnetycznego (*1H magnetic resonance spectroscopy* – HMRS) czy wykorzystanie

metody obrazowania w MR zależnego od dyfuzji (*Diffusion Weighted Imaging* – DWI) i obserwacja intensywności sygnału MR pod kątem zaburzenia właściwości dyfuzyjnych (ruchy Browna) cząsteczek wody w przestrzeni zewnątrzkomórkowej danej tkanki (np. w ognisku udaru czy zapalenia). W określonych przypadkach wykonuje się również badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET/CT) z fluorkiem, PET/CT ze znakowaną <sup>18</sup>F choliną.

## Podsumowanie

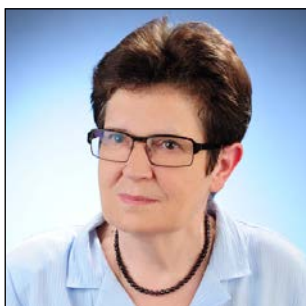
Postęp w diagnostyce obrazowej chorób reumatycznych jest możliwy dzięki ścisłej współpracy interdyscyplinarnej radiologów i klinicystów, wprowadzaniu międzynarodowych standardów, rekomendacji oraz prowadzeniu badań z wykorzystaniem nowych technik obrazowania. Nie jest on możliwy także bez zaangażowania naukowców innych dyscyplin, tj. fizyków, informatyków czy matematyków i oczywiście nauk podstawowych.

## Piśmiennictwo

*Poniżej zamieszczono wybrane prace z udziałem pracowników Zakładu Radiologii Narodowego Instytutu Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie*

1. Recommendations of the ESSR Arthritis Subcommittee for the Use of Magnetic Resonance Imaging in Musculoskeletal Rheumatic Diseases. *Semin Musculoskelet Radiol* 2015; 19: 396–411, DOI: 10.1055/s-0035-1564696.
2. Recommendations of the ESSR Arthritis Subcommittee on Ultrasonography in Inflammatory Joint Disease. *Semin Musculoskelet Radiol* 2016; 20: 496–506, DOI: 10.1055/s-0036-1593533.
3. The 2017 EULAR standardized procedures for ultrasound imaging in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1974–1979, DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211585.
4. Standardised Procedures for Ultrasound Imaging in Paediatric Rheumatology: Progress of Eular/Pres Task Force. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 476–476, DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.3775
5. MR Imaging of Joint Infection and Inflammation with Emphasis on Dynamic Contrast-Enhanced MR Imaging. *PET Clinics* 2018; 13: 523–550, DOI: 10.1016/j.cpet.2018.05.007.
6. Preliminary Definitions for Sacroiliac Joint Pathologies in the OMERACT Juvenile Idiopathic Arthritis MRI Score (OMERACT JAMRIS-SIJ). *J Rheumatol* 2019; 46: 1192–1197, DOI: 10.3899/jrheum.181115.
7. International OMERACT Collaboration towards development and validation of a Whole Body MRI scoring system for assessment of peripheral and axial joints in Juvenile Idiopathic Arthritis [In press 2020].
8. EULAR Task Force „Development of EULAR recommendations for the reporting of MSK-US studies in rheumatology” [In press 2020].

## 5. Prezentacja osiągnięć naukowych i prac badawczo-rozwojowych wybranych polskich ośrodków reumatologicznych



***Prof. dr hab. n. med. Maria Majdan***

*Kierownik Katedry i Kliniki Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie*

### 5.1. Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej ma długą historię (prawie 50 lat). Pierwszy oddział, na którym leczono choroby reumatyczne, powstał w 1971 r. w ramach Katedry Chorób Wewnętrznych, którą kierował prof. Jan Kowalewski.

Od 1990 r. kierownikiem Kliniki Reumatologii był prof. Leszek Szczepański, a od 2003 r. Katedrą i Kliniką Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej kieruje prof. dr hab. n. med. Maria Majdan.

Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej realizuje wiele zadań jako referencyjny oddział reumatologii oraz jednostka Uniwersytetu Medycznego w Lublinie. Są to:

- diagnostyka i leczenie najtrudniejszych i aktywnych chorób reumatycznych,
- prowadzenie dużego ośrodka terapii lekami biologicznymi,
- prowadzenie badań klinicznych ze szczególnym uwzględnieniem układowych chorób tkanki łącznej (tocznia rumieniowatego układowego, zespołu Sjögrena, twardziny układowej, zapaleń naczyń),
- współpraca z ośrodkami regionalnymi w województwie lubelskim w zakresie zadań diagnostycznych i terapeutycznych oraz w zakresie szkolenia podyplomowego,
- kształcenie przeddyplomowe,
- kształcenie lekarzy specjalizujących się w zakresie reumatologii oraz chorób wewnętrznych,

- prowadzenie badań naukowych w zakresie reumatologii oraz publikacja prac naukowych na forum międzynarodowym i krajowym,
- czynne uczestnictwo (wykłady, doniesienia zjazdowe) w konferencjach krajowych oraz międzynarodowych,
- organizacja konferencji, przeważnie monotematycznych, poświęconych wybranym układowym chorobom tkanki łącznej (np. toczeniowi rumieniowatemu układowemu),
- realizacja drogi naukowej pracowników Kliniki (doktoraty, habilitacje).

Obecnie w Klinice pracuje 7 nauczycieli akademickich, 5 lekarzy zatrudnionych w samodzielnym szpitalu klinicznym oraz 11 osób realizujących specjalizację z reumatologii i chorób wewnętrznych.



Pracownicy Kliniki Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie.

W Klinice są 32 łóżka (warunki lokalowe są średnio dobre, ale obłożenie duże). Roczna liczba to ok. 3400, w tym hospitalizacje jednodniowe.

Klinika dysponuje salą przeznaczoną na pokój wlewów leków biologicznych, salą przeznaczoną na prowadzenie pobytów jednodniowych, Poradnią Reumatologiczną, Pracownią Badań Chorób Autoimmunizacyjnych.

Prowadzone są zajęcia dydaktyczne z zakresu reumatologii dla:

- studentów polsko- i anglojęzycznych III, IV, VI roku Wydziału Lekarskiego,
- III roku Oddziału Stomatologii,
- III roku kierunku fizjoterapii.

W czasie ostatnich 18 lat 13 osób uzyskało specjalizację z chorób wewnętrznych, a 18 w dziedzinie reumatologii. Doktoraty obroniło 18 osób, 3 osoby uzyskały stopień doktora habilitowanego, a jedna została profesorem.

Od 2017 r. w ramach Programu Operacyjnego Wiedza Edukacja Rozwój „Profilaktyka Przede Wszystkim” jest realizowany projekt pilotażowy: „Wczesne wykrywanie reumatoidalnego zapalenia stawów u osób w wieku aktywności zawodowej w woj. lubelskim, świętokrzyskim, podkarpackim i mazowieckim”.

W latach 2003–2020 pracownicy Kliniki opublikowali łącznie: 430 publikacji w czasopiśmie o zasięgu krajowym i międzynarodowym o łącznym IF 254,2, punkty MNiSW = 4558,50.

W czasie ostatnich 5 lat (2016–2020) opublikowano:

- 163 publikacje,
- łączny IF 80,76,
- doniesienia zjazdowe krajowe i zagraniczne: łącznie 98,
- inne, w tym rozdziały w książkach: 32.

Przykłady publikacji, których autorami bądź współautorami są pracownicy Kliniki Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie.



Pracownicy Kliniki biorą udział w realizacji przygotowania monotematycznych opracowań w ramach projektu Wydawnictwa Lekarskiego PZWL: W gabinecie lekarza specjalisty. Zostały już opublikowane książki o dnie moczanowej, chorobie zwyrodnieniowej stawów, łuszczycowym zapaleniu stawów. W 2015 r. przygotowano monografię na temat toczenia rumieniowatego układu, a niedawno ukazała się monografia wydana przez Wydawnictwo Lekarskie PZWL poświęcona zespołowi Sjögrena, przygotowana wspólnie z kolegami z różnych ośrodków w kraju oraz ze Stanów Zjednoczonych.

Cały zespół stara się łączyć zadania naukowe oraz dydaktyczne z nowoczesną diagnostyką i terapią chorób reumatycznych.





***Prof. dr hab. n. med. Witold Tłustołowicz***

*Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Centralnego Szpitala  
Klinicznego Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie*



***lek. Robert Kruszewski***

*Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Centralnego Szpitala  
Klinicznego Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie*

## **5.2. Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Centralnego Szpitala Klinicznego Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie**

Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Centralnego Szpitala Klinicznego Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie została powołana w dniu 21.04.2001 r. w wyniku przekształcenia powstałej w 1964 r. IV Kliniki Chorób Wewnętrznych 2 Szpitala Klinicznego Wojskowej Akademii Medycznej. IV Klinika przez wiele lat miała charakter kliniki gastrologii, po objęciu jej kierownictwa przez znanego reumatologa prof. dra hab. med. Jana Gietkę dodatkowo zajmowała się reumatologią. Obecny kierownik Kliniki, wówczas docent, prof. dr hab. med. Witold Tłustołowicz, kieruje nią od 1998 r.



Część personelu Kliniki Chorób Wewnętrznych i Reumatologii.

Zdjęcie sprzed 2 lat, ponieważ wykonanie aktualnego zdjęcie jest niemożliwe ze względu na fakt pełnienia roli kliniki hospitalizującej osoby zakażone wirusem COVID-19.

W Klinice dodatkowo zatrudnieni są dr hab. med. Bartłomiej Kisiel i 8 lekarzy specjalistów w zakresie chorób wewnętrznych oraz reumatologii, z których 6 posiada stopień doktora nauk medycznych, a pozostała dwójka jest w trakcie przewodu doktorskiego. Skład lekarski Kliniki uzupełniają 14 rezydentów w zakresie reumatologii i chorób wewnętrznych. Pozostały 33-osobowy personel stanowią pielęgniarki, rehabilitant, salowe i opiekunki medyczne.

Klinika dysponuje łącznie 34 łózkami rozmieszczonymi w 7 salach 4-osobowych z węzłami sanitarnymi, 1 separacją, 1 izolatorze, 4-łóżkowej sali intensywnego nadzoru wyposażonej w pełne monitorowanie i respirator. Dodatkowo w Klinice mieszczą się gabinet diagnostyczny, sala rehabilitacyjna, pracownia kapilaroskopii, pracownia badań ultrasonograficznych narządu ruchu, pokój wlewów.



Gabinet rehabilitacji Kliniki. Na zdjęciu rehabilitant mgr Robert Mętrak.



Gabinet ultrasonografii chorób narządu ruchu. Przy aparacie dr med. Artur Bacht.



Rutynowy obchód z kierownikiem Kliniki.



Punkt pielęgniarski Kliniki.

Wszystkie pomieszczenia są klimatyzowane. Organizacyjnie jest częścią Ośrodka Klinicznego Schorzeń Narządu Ruchu, Traumatologii i Psychoneurologii, w którym współpracuje z Klinikami: Traumatologii i Ortopedii, Ortopedii, Rehabilitacji, Neurologii, Neurochirurgii, Psychiatrii, Stresu Bojowego i Psychotraumatologii.

Klinika uzyskała akredytację CMKP na 12 miejsc rezydentkich w dziedzinie chorób wewnętrznych i 12 miejsc w dziedzinie reumatologii. Aktualnie specjalizację odbywa 8 lekarzy w zakresie reumatologii i 6 w chorobach wewnętrznych. Staże cząstkowe do

różnych specjalizacji odrabia rocznie ok. 100 lekarzy z wielu szpitali warszawskich i województwa mazowieckiego. Pracownicy Kliniki są wykładowcami dla CMKP w zakresie reumatologii i chorób wewnętrznych. Co tydzień odbywają się posiedzenia kliniczne, w tym analiza hospitalizowanych przypadków, pracownicy biorą czynny i bierny udział w zjazdach międzynarodowych (EULAR i ACR) oraz krajowych. Podstawą codziennej praktyki są rekomendacje europejskie.

Rocznie hospitalizowanych jest 1800–2000 chorych, z czego w 2019 r. 77,4% stanowiły hospitalizacje ze wskazań reumatologicznych, a 22,6% ze wskazań internistycznych. W hospitalizacjach reumatologicznych 48% stanowiły przewlekłe choroby zapalne stawów, 40% układowe choroby tkanki łącznej, a 12% niezapalne choroby stawów. Hospitalizacjami szczególnie zainteresowania Kliniki były: ziarniniakowe zapalenia naczyń (110 hospitalizacji), zapalenia dużych naczyń (72 hospitalizacje) i inne układowe choroby tkanki łącznej (297 hospitalizacji).

Zainteresowania naukowe pracowników Kliniki koncentrują się wokół szeroko ujętych objawów i powikłań sercowo-naczyniowych, płucnych i ocznych chorób reumatycznych, metabolizmu witaminy D, polimialgii reumatycznej oraz badań USG układu ruchu. W latach 2014–2019 dorobek naukowy wyniósł 65 publikacji, 7 rozdziałów w podręcznikach, liczne prezentacje zjazdowe i wykłady, co dało dorobek 470 pkt MNiSW i IF 70. Cytowania rocznie to 130–140, ale za 2019 r. było 195.

W tworzeniu rekomendacji europejskich liderem jest dr n. med. Artur Bachta, współuczestniczący w tworzeniu systemu ultrasonograficznej oceny chrząstki (*Mandl P, et al. Development of semiquantitative ultrasound scoring system to assess cartilage in rheumatoid arthritis. Rheumatology 2019; 58: 1802–1811* i *Bruyn G, et al. on behalf of the Ultrasound Task Force. An OMERACT reliability exercise of inflammatory and structural abnormalities in patients with knee osteoarthritis using ultrasound assessment. Ann Rheum Dis 2016;75: 842–846, DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206774*) i leczeniu polimialgii reumatycznej (*Dejaco C, et al. 2015 Recommendations for the Management of Polymyalgia Rheumatica. A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Collaborative Initiative. Ann Rheum Dis 2015; 74: 1799–1807, DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-207492*).

Współpraca dr n. med. Małgorzaty Tłustochowicz z zespołem EULAR D-PRO zaowocowała oceną niedoborów witaminy D w Europie oraz stworzeniem ankiety dla chorych [*Vojinovic J, ... Tłustochowicz M, et al. European multicentre pilot survey to assess vitamin D status in rheumatoid arthritis patients and early development of a new Patient Reported Outcome (D-PRO). Autoimmun Rev 2017; 16: 548–554, DOI: 10.1016/j.autrev.2017.03.002* oraz *Salaffi F, et al. Validity of the rheumatoid arthritis impact of disease (RAID) score and definition of cut-off points for disease activity states in a population-based European cohort of patients with rheumatoid arthritis. Jont Bone Spine 2018; 85: 317–322, DOI: 10.1016/j.jbspin.2017.05.020*].

Udział w międzynarodowych badaniach nad nowymi lekami zaowocował m.in. publikacjami na temat sekukinabu i SBI-087 (*Tłustochowicz W, et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous and Intravenous Secukinumab Loading Dose Regimens in Patients with Active Rheumatoid Arthritis: Results from a Randomized, Phase 2 Study. J Rheumatol 2016; 43: 495–503, DOI: 10.3899/*

*jrheum.150117* oraz *Damjanov N, Tlustochowicz M, et al. Safety and Efficacy of SBI-087 in Patients with Active Rheumatoid Arthritis in a Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. J Rheumatol 2016; 43: 2094–2100, DOI: 10.3899/jrheum.160146).*

W badaniach własnych, wykonanych przez dra Bartłomieja Kisiela we współpracy z prof. Rafałem Płoskim z WUM, wykazano przydatność oznaczania polimorfizmów genów w różnych chorobach, także reumatycznych [*Kisiel B, et al. Polymorphism of the oestrogen receptor beta gene (ESR2) is associated with susceptibility to Graves' disease. Clin Endocrinol (Oxford) 2008; 68: 429–434, DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.03060.x; Pollak A, ... Kisiel B, et al. M34T and V37I mutations in GJB2 associated hearing impairment: Evidence for pathogenicity and reduced penetrance. Am J Med Genet A 2007; 143A: 2534–2543, DOI: 10.1002/ajmg.a.31982; Kisiel B, et al. Differential association of juvenile and adult systemic lupus erythematosus with genetic variants of estrogen receptors alpha and beta. Lupus 2011; 20: 85–89, DOI: 10.1177/0961203310381514; Kisiel B, et al. The association between 38 previously reported polymorphisms and psoriasis in a Polish population: High predicative accuracy of a genetic risk score combining 16 loci. PLoS One 2017; 12: e0179348, DOI: 10.1371/journal.pone.0179348]*

W badaniach nad miażdżycą, w których także liderem jest dr hab. n. med. Bartłomiej Kisiel, analizowano czynniki genetyczne, wpływ współistniejącej cukrzycy, a przede wszystkim leczenia, na jej występowanie u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Wnika z nich, że leki modyfikujące przebieg choroby hamują rozwój miażdżycy wikłającej reumatoidalne zapalenie stawów (*Kisiel B, et al. Common atherosclerosis genetic risk factors and subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis: the relevance of disease duration. Rheumatology International 2019; 39: 327–336, DOI: 10.1007/s00296-018-4186-y; Kisiel B, et al. Methotrexate, Cyclosporine A, and Biologics Protect against Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis. J Immunol Res 2015; Article ID 759610, DOI: 10.1155/2015/759610; Kisiel B, et al. Prevalence of atherosclerosis in diabetic and non-diabetic patients with rheumatoid arthritis. Pak J Med Sci 2015;31: 1078–1083, DOI: 10.12669/pjms.315.7620).*

W badaniach nad epidemiologią przewlekłych zapaleń stawów w Polsce liderem licznego zespołu była dr med. Małgorzata Tlustochowicz. Wynika z nich, że w Polsce choruje na takie zapalenia ok. 300 tysięcy osób (*Tlustochowicz M, et al. Juvenile idiopathic arthritis morbidity rate in rural and urban areas of Poland 2008–2012. Ann Agric Environ Med 2015; 22: 704–707, DOI: 10.5604/12321966.1185780; Tlustochowicz M, et al. Prevalence of axial spondyloarthritis in Poland. Rheumatology International 2020; 40: 323–330, DOI:10.1007/s00296-019-04482-7; Tlustochowicz M, et al. Trends in psoriatic arthritis epidemiology in Poland. Rheumatology International 2020, <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04734-x>; Ilchev P, ... Tlustochowicz M, et al. Epidemiology of Rheumatoid Arthritis in rural and urban areas of Poland – 2008–2012. Ann Agric Environ Med 2016; 23: 350–356, DOI: 10.5604/12321966.1203904).*

W codziennej praktyce klinicznej, zarówno Kliniki WIM, jak i innych klinik uniwersyteckich, istotnym elementem jest uzyskanie pozytywnego efektu ekonomicznego, co przy wysokiej referencyjności klinik i profilu leczonych chorych jest bardzo trudne.

Nielicznymi procedurami dającymi dodatni wynik finansowy są grupy D55 (ziarniniaki, choroby płuc alergiczne i z autoimmunizacji; 11,7% hospitalizacji w WIM vs 4,77% średniej krajowej), przynoszące zysk od 1281 do 1878 zł za jedną hospitalizację, i H87D (choroby

zapalne stawów i tkanki łącznej >3 dni), dające stratę 104 zł do zysku 768 zł (36,17% w WIM vs 50,07% średniej krajowej). Na granicy opłacalności jest procedura H96D (układowe choroby tkanki łącznej >3 dni) przynosząca stratę 853 zł do zysku 445 zł. Procedura H96CE (układowe choroby tkanki łącznej >65 r.ż.) przynosi starty od 975 do 2417 zł, podobnie jak procedura H96CF (układowe choroby tkanki łącznej <65 lat), w przypadku której strata waha się od 542 do 675 zł. Omawiane powyżej procedury są procedurami, w których często występuje bezpośrednie zagrożenie życia i hospitalizacja jest zwykle niezbędna.

Największy problem stanowi procedura H89D (choroby niezapalne kości i stawów >3 dni), w odniesieniu do której straty wynoszą od 656 do 1294 zł za jedną hospitalizację (12% hospitalizacji w WIM). Należy zgodzić się z NFZ, że tacy chorzy nie wymagają hospitalizacji (dlatego taka niska wycena) i blokują miejsca osobom bardziej potrzebującym, ale wówczas trzeba zezwolić na to, aby tym chorym odmawiać hospitalizacji, mimo posiadania przez nich skierowania od lekarza rodzinnego. Tymczasem odmowa w świetle obowiązujących przepisów jest niemożliwa i może narazić Klinikę na ukaranie.

Jak przedstawiono Klinika łączy z powodzeniem działalność kliniczną, naukową i dydaktyczną. Nadzór merytoryczny jej Kierownika, aktywność naukowa asystentów i zaplecze WIM gwarantują, niezależnie od obiektywnych zmian wynikających z zaistniałej sytuacji pandemii, dalszy rozwój i istotny wkład we współczesną reumatologię.

## 6. Wiedza o zdrowiu w społeczeństwie, osiągnięcia czasopisma „Reumatologia”



### **Prof. dr hab. n. biol. Zofia Zwolska**

*Przewodnicząca Grupy ds. Historii Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc*

*Sekretarz Rady Głównej Federacji Polskich Towarzystw Medycznych*

*Emerytowany kierownik Zakładu Mikrobiologii Krajowego Referencyjnego Laboratorium Prątka Gruźlicy w Instytucie Chorób Płuc i Gruźlicy w Warszawie*

### **6.1. Percepcja wiedzy o zdrowiu w społeczeństwie. Niektóre fakty i mity w ujęciu historycznym**

#### **Wstęp**

Od zarania dziejów zdrowie jest cenione jako najwyższa wartość w życiu człowieka i troska o jego dobry stan należy do naczelných potrzeb człowieka. Zdrowie i choroba to dwa stany, które towarzyszą człowiekowi od chwili narodzin. „Zdrowie” jest terminem złożonym rozumianym nie tylko jako problem medyczny, ale również filozoficzny i poza czynnikami genetycznymi zależy od wielu składowych, wśród których styl życia ma przeważający wpływ na jego jakość.

W kulturze europejskiej często odnosimy się do źródeł wiedzy o zdrowiu pochodzących ze starożytnej Grecji. Mit greckiego boga medycyny Asklepiosa, syna Appolina, i jego siedmiorga dzieci zajmujących się leczeniem chorych ludzi, narodził się ok. VII–VI wieku p.n.e. w Tessali. Sztuka lekarska ma jednak dłuższą historię niż europejska. Początki myśli lekarskiej były szeroko rozwinięte w krajach starożytnych – Egipcie, Mezopotamii, Indiach, Chinach, Peru i Meksyku. Zachowane dokumenty przekazują jak rodziła się wiedza medyczna oraz walka kultur starożytnych z chorobą i cierpieniem. Wśród zachowanych opisów można odnaleźć wiele magii i czarów. Przeciwstawianie się nim jest dziełem wielu filozofów i lekarzy od najdawniejszych czasów [1].

Już Hipokrates (ur. ok. 460 p.n.e. – zm. ok. 370 p.n.e.) – ojciec medycyny, pierwszy lekarz, twórca wielu dokumentów medycznych i przysięgi lekarskiej, która przetrwała przez wieki do czasów współczesnych, nauczał, że chorób nie wywołują bóstwa lub demony, ale

siły naturalne posłuszne prawom przyrody. Uwolnił medycynę od mistyki i magii, oczyścił z przesądów i zabobonów.

Obecnie nauki medyczne rozwijają się tak szybko, że z trudem jesteśmy w stanie nadążyć za odkryciami, ich przyswajaniem i zrozumieniem. Sentencja Pliniusza Starszego *Medicina fructuosior ars nulla* [żadna sztuka nie jest bardziej owocna od medycyny] sprawdziła się również w ciągu dziejów. W naszych czasach wyraża się to rozwojem najbardziej rozbudowanej dziedziny nauk przyrodniczych – rozwojem nauk medycznych.

Pomimo że żyjemy w XXI wieku, w społeczeństwach, w których nowoczesne odkrycia i technologie pozwalają zrozumieć wiele zjawisk przyrodniczych i implementować zdobytą wiedzę tak, aby zachować dobre zdrowie, nadal funkcjonują głęboko zakorzenione mity i stereotypy dotyczące przyczynowości chorób i ich leczenia. *Przekonania są bardziej niebezpiecznym wrogiem prawdy niż kłamstwa* (Friedrich Nietzsche), a ich mnogość jest tak obszerna, że nie sposób ich nawet wyliczyć [2].

Mimo dostarczania racjonalnych dowodów, protokołów badań, szczegółowych opisów zarówno przypadków, jak i zbiorczych danych wynikających z osiągnięć współczesnej medycyny, ludzie mają własne przekonania (stereotypy – mity) o sposobach leczenia i lekach.

Stereotyp to wpojony w świadomość ludzi irracjonalny obraz otaczającego świata, który powinien być uznany za zjawisko negatywne. Stereotyp jest zjawiskiem powszechnym, występuje we wszystkich kulturach świata, wśród ludzi pochodzących z różnych warstw społecznych, niezależnie od narodowości, płci, wieku. Jedna z definicji mitu, zawarta w Słowniku języka polskiego, określa go jako «fałszywe mniemanie o kimś lub o czymś uznawane bez dowodu» [3].

Rodzina, szkoła, kościół, znajomi uczą ludzi zapobiegania chorobom i przekazują proste sposoby zwalczania różnych przypadłości. Ludzie zdobywają także doświadczenie, ucząc się na własnych błędach nabytych w trakcie choroby i przekazują sobie informacje jako panaceum na wiele dolegliwości. Nauki tego rodzaju bywają jednak zawodne, ponieważ cudze doświadczenia nie zawsze mogą być wskazówką dla jednostki. Ponadto w drodze przekazu ulegają one zniekształceniom i mogą docierać do odbiorców jako informacje szkodliwe.

Na sytuację, w której „wszyscy jesteśmy lekarzami”, składa się wiele czynników. Do najważniejszych należy łatwy dostęp do informacji i szybki sposób jej przekazywania. Obecnie każdy człowiek, nawet niewykształcony, weryfikuje *online* diagnozę postawioną przez lekarza, przepisane leki, ich działania niepożądane i inne informacje. Ponadto na portalach internetowych trwa wymiana opinii o chorobach, o lekarzach, nierzadko opinii krytycznych. Należy zgodzić się ze słowami Bertranda Russella: *badania w dziedzinie medycyny dokonały tak olbrzymiego postępu, że dziś – praktycznie biorąc – nikt nie jest zdrowy* [4]. Powoduje to utratę zaufania do służb medycznych i przekonanie o małej skuteczności metod leczniczych. Ponieważ wiedza o chorobach jest uznawana za powszechnie dostępną, lekarz i jego medyczne działania tracą swój nadrzędny autorytet. Gdy jednak zawiedzie własna wiedza (przekonanie) lub czerpana z otoczenia, konieczna staje się wizyta w gabinecie lekarskim. Bywa, że jest ona jednym wielkim rozczarowaniem dla człowieka oczekującego pomocy.

Wśród ludzi krążą przekazy dotyczące zdrowia, bardzo często zaliczane do mitów. Czym są te mity? Są ucieleśnieniem ludzkich pragnień – utarte przekonania, na ogół niezgodne z najnowszą wiedzą, a często z jakąkolwiek wiedzą, bywają nawet szkodliwe. Źródła informacji o sposobach leczenia pochodzą od ludzi należących do wszystkich grup społecznych. Ich źródłem jest także prasa.

## ZNACHOR Z UNIWERSYTETU

■ Pokonaj raka w 42 dni sokiem z buraka, alkaliczną wodą bądź pestkami moreli. Chemioterapia, a nie rak, wykańcza ludzi – to nie są opinie wiejskiej szeptuchy. To porady studenta szóstego roku medycyny na Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, który niebawem będzie lekarzem

Gazeta Wyborcza,  
24 czerwca 2017 r.

U góry zamieszczono początek informacji dotyczącej własnej opinii studenta kończącego Uniwersytet Medyczny w Warszawie na temat leczenia raka wydrukowanej w Gazecie Wyborczej (24.06.2017 r.).

Codzienna prasa informuje o konieczności oczyszczania organizmu, odkwaszania i zakwaszania, spożywania pokarmów zgodnie z grupą krwi, o możliwościach wyleczenia z ciężkich chorób witaminami, ziołami, uryną (urynoterapia), wodą utlenioną, sokiem z buraka lub metodami homeopatii. Źródła informacji o takich sposobach leczenia pochodzą od osób ze wszystkich grup społecznych.

*Matka 16-letniej Julki, u której zdiagnozowano raka, odmówiła zgody na podanie córce chemioterapii, mimo zaleceń lekarzy. W zamian nastolatka ma dostawać dożylnie duże dawki witaminy C.*

– *To dramatyczna sytuacja. Dziecko jest bardzo zagrożone i trzeba zrobić wszystko, aby je uratować – alarmuje znany gdański onkolog, prof. Jacek Jassem.*

*Wygłąda na to, że matka Julki uznała, że jej córce pomoże jedna z „klinik” specjalizująca się w medycynie alternatywnej. Argumenty przytaczane przez jej pracowników ubranych w białe, lekarskie kitle brzmiały tak naukowo, że kobieta dała się przekonać (informacja zamieszczona w gazecie Polska the Time 27.08.2018 r.).*

Innym przykładem mogą być przepisy lecznicze polecane przez lekarzy (z tytułami profesorskimi), autorów książki „Endoekologia zdrowia” wydanej w Polsce w 2010 r. [5]. Oto kilka z nich:

1. *Przy bólach stawowych dobrze pomagają robaki. Nakopać robaków (dżdżownic), dobrze je umyć, pozostawić w ciepłym miejscu, aby się rozpuściły. Potem wziąć trochę spirytusu, zmieszać i tym roztworem smarować kolana (str. 271).*
2. *Przy zaparciach pić po 0,5 szklanki moczu 1 raz dziennie, na noc zrobić wlew z rumianku (str. 268).*
3. *Gośćcowe zapalenie naczyń leczyć pszczołami: zaczynać od 1 pszczoły, którą po użądleniu należy potrzymać 10–20 sekund... stopniowo dojść do 12 pszczoł i znów powrócić do jednej. Leczenie jest warte tego, aby wytrzymać ból ukłuć (str. 268, 271, 272).*



4. *Przy katarze: płukać nos moczem, wciągając go z dłoni, najpierw do jednego, potem do drugiego nozdrza (str. 289).*

## **Rozpoznawanie i leczenie niektórych chorób zakaźnych**

Miazmatyczna teoria chorób stanowiła historyczny model patogenezы czynników zakaźnych obecnych w gnilnym, zanieczyszczonym powietrzu, wyziewach z ziemi i w innych brudnych miejscach. Kara za grzechy, choroby zawleczone przez „obcych”, „niewidzialni wrogowie” to tylko część wierzeń, które przetrwały wieki.

Uważano, że miazmaty były powodem m.in. dżumy, cholery, czarnej ospy, malarii, które nękały ludzkość jeszcze w XIX wieku. Dopiero przełom XIX/XX wieku przyniósł ogromny postęp w poznaniu etiologii chorób infekcyjnych, co jednak nie uwolniło całkowicie medycyny od mitów i legend [6].

**Trąd.** Od wieków tajemnicze choroby budziły odrazę i lęk wśród ludzi [7, 8] Do jednej z takich chorób należał trąd rozpoznawany w odległych epokach. Historyczne metody leczenia trądu budzą dzisiaj zdziwienie i lęk. W starożytnej Grecji stosowano krew dziewic lub dzieci i zalecano chorym branie kąpeli lub jej picie. Ta metoda była znana również w Chinach, gdzie zabijano ludzi w celu zdobycia cennego leku. Takie praktyki przetrwały do końca XVII wieku, kiedy to krew ludzką zastąpiono krwią pozyskiwaną od psów. Paracelsus zalecał stosowanie krwi jagniąt do kąpeli trędowatych. Powodzeniem cieszyły się preparaty przygotowane z węży, nawet jad kobry był uznawany za lekarstwo. Polecano również leczenie wyciągami z żądła pszczoł i/lub z odchodów ryb. Prawie wszystkie rodzaje narkotyków używane były jako lekarstwo na trąd. Jeszcze w średniowieczu chorych okaleczano i kastrowano.

**Gruźlica.** Całkowicie odmienne było podejście ludzi do innej choroby bakteryjnej, czyli gruźlicy. Gruźlica, podobnie do trądu, to jedna z najstarszych chorób towarzyszących ludziom od wieków, występowała w starożytnych populacjach, była chorobą ludzi i zwierząt, i tak samo jak trąd – była chorobą nieuleczalną. Chociaż nie znano jej etiologii, wnikliwe obserwacje starożytnych i średniowiecznych lekarzy wykazywały, że występuje w rodzinach, wśród ludzi mieszkających wspólnie i będących w bliskich kontaktach.

Gruźlica nie powodowała takich deformacji ciała jak trąd, oprócz widocznych deformacji kości (gruźlica kręgosłupa). Jako choroba przewlekła trwała latami, wywoływała ogólne osłabienie, kaszel, krwiotłucie, chorzy często byli bladzi i delikatnej postury. Była chorobą bardzo rozpowszechnioną, występowała nie tylko wśród ludzi ubogich, ale też artystów – pisarzy, muzyków, malarzy i była inspiracją ich twórczości. Ten związek powodował, że ludzie chorzy byli postrzegani jako osoby interesujące, atrakcyjne, melancholijne i smutne.

Próby leczenia gruźlicy były różnorodne i wydaje się, że były bardziej racjonalne niż leczenie trądu, niemniej nie były wolne od przesądów, np. w starożytnych Chinach zalecano spożywanie ośleј skóry, jąder psów, języków świń, a przy krwotokach picie ciepłej krwi zabitego jelenia. Od czasów starożytnego Rzymu poprzez kolejne wieki polecano chorym odpowiednią dietę (za główny środek leczniczy uważano kozie mleko), leżakowanie na świeżym powietrzu, prowadzenie spokojnego trybu życia, słuchanie muzyki, podróże morskie, zmianę klimatu (np. pobyt w Egipcie), jazdę konną oraz spożywanie mieszaniny wielu

substancji pochodzenia roślinnego i zwierzęcego, a także głódówki. Gruźlicę leczono również zimnem – chorzy spali w sanatoriach w piwnicach o kamiennych podłogach [9, 10].

Bardzo rozpowszechnioną metodą od czasów starożytnych poprzez średniowiecze i odrodzenie aż do przełomu XIX i XX wieku były żyłne upusty krwi oraz przystawianie pijawek – aby wykrwawić chorego „aż do białości”. Z dzisiejszego punktu widzenia była to metoda wybitnie szkodliwa, co dobitnie podkreślił prof. Tadeusz Kielanowski: *nasi ówcześni koledzy bardzo chyba skutecznie skracali męczący żywot chorych*. Chory na gruźlicę Kamil Mochnacki pisał do brata Maurycego, że „lekarz kazał przystawić 100 pijawek we 3 dni, leżeć w łóżku, jeść pół funta winogron na dzień i pić filizankę bulionu. Jest bardzo prawdopodobne, że Chopin, ciężko chory na gruźlicę, żył dłużej niż inni, ponieważ nie zgadzał się na upusty krwi. Zalecanie przez wieki odżywczej diety i równocześnie drastycznych głódówek oraz upustów krwi wydaje się wielce paradoksalne.

Żyjąc w XXI wieku, często spotykamy się z opiniami nie tylko studentów medycyny, ale również ich nauczycieli, że takie choroby, jak gruźlica i trąd odeszły w przeszłość i nie zagrażają naszemu światu. Nic bardziej mylnego.

Omawiając tajemnicze choroby wywołane przez mikroorganizmy, należy wspomnieć o zakażeniu HIV oraz AIDS [11, 12]. Tajemniczy charakter choroby i jej niewyjaśniona etiologia powodowały narastanie przekonania – jak w odległych epokach historycznych – o karze za grzechy. Przemawiał za tym fakt, że chorobę kojarzono z praktykami seksualnymi, uważanymi za zboczenie, a winę i pokutę za niegodne uczynki przerzucano na ludzi. Poznano drogi transmisji, a najgroźniejsze z nich to ludzkie nasienie i krew, które przekazane zakażają innych. Wiele mitów wiązano z AIDS. Do szczególnie groźnych należało przekonanie, że można pozbyć się wirusa poprzez jego „wyplukiwanie” lub „rozcieńczanie”, które następowało w wyniku licznych stosunków seksualnych uprawianych głównie z młodocianymi partnerami, a nawet dziećmi. Świadome i celowe zakażanie ludzi wynikało z dewizy – *skoro już mam umrzeć, to zabiorę ze sobą tylu ludzi, ile mogę*. Takie praktyki miały miejsce nie tylko w Afryce, ale również w krajach europejskich, a nawet w Polsce. Wraz z odkryciem wirusowej etiologii choroby i wynalezieniem leku na AIDS stosunek do choroby i jej interpretacja zmieniły się radykalnie, co jest szczegółowo opisywane przez Sontag [12].

## Homeopatia

Innym sposobem, szeroko propagowanym i stosowanym przez dziesięciolecia, jest leczenie homeopatyczne. Homeopatia stanowi formę medycyny niekonwencjonalnej, która została po raz pierwszy zaproponowana w 1796 r. przez niemieckiego lekarza Samuela Hahnemanna (1755–1843). Jej nazwa pochodzi z języka greckiego (*homoios* = to samo lub podobne, *pathos* = cierpienie), a jej idea polega na leczeniu podobnego podobnym (*similia similibus curentur*) [13].

Ten typ terapii najlepiej obrazuje przykład leczenia objawów zatrucia ołowiem. Homeopaci proponują podawać choremu wodę ze śladową zawartością ołowiu, gdzie stosunek ilości ołowiu do wody waha się od  $1 \times 10^{-12}$  do  $1 \times 10^{-400}$ . Przy takim rozcieńczeniu w wodzie

nie ma już praktycznie ołowiu w postaci materii, ale pozostają w niej „cechy tej materii”. Tak nacechowana woda leczy zatrucia ołowiem.

Homeopatia zdobyła dużą popularność w Europie w pierwszej połowie XIX wieku zapewne z różnych powodów – jej skuteczność potwierdzali sławni ludzie epoki, którzy deklarowali ozdrowienie wyłącznie dzięki lekoms homeopatycznym (przypadki kazuistyczne) lub lekarze, którzy obserwowali ich skuteczność w chorobach epidemicznych, np. w leczeniu cholery występującej powszechnie w Europie w XIX wieku. Niektórzy autorzy oceniali śmiertelność ludzi z powodu cholery leczonych metodami konwencjonalnymi na 74%, a homeopatycznymi na 4–11%. Warto przypomnieć, że w tamtych czasach główną metodą leczenia cholery były upusty krwi, które wywoływały u chorych ciężki wstrząs spowodowany nagłą utratą krwi, stosowano u nich również toksyczne środki dezynfekcyjne.

Upusty krwi zostały współcześnie uznane za metodę wysoce szkodliwą, która zapewne była powodem wysokich wskaźników śmiertelności. Homeopatia zaś proponowała środek bardzo łagodny – wodę. Nowoczesne badania nad wartością homeopatii w leczeniu cholery wykazały, że wskaźniki śmiertelności były takie same jak przy stosowaniu placebo.

Czym jest lek homeopatyczny? Lek homeopatyczny jest to czynna substancja, rozcieńczona w wodzie, działająca na konkretne schorzenie. Powstaje ona poprzez rozcieńczanie połączone z wytrząsaniem kolejnych, coraz słabszych roztworów zasadniczego leku, zgodnie z zasadą 1 porcja leku +99 porcji wody. Czynność ta jest powtarzana wielokrotnie, osiągając stężenie substancji czynnej rzędu  $10^{-60}$ . Zachowanie walorów leczniczych tak rozcieńczonych roztworów jest możliwe dzięki „pamięci wody”, która w swoich cząsteczkach „przechowuje informacje” o leku dodanym do roztworu przed rozcieńczeniem. Trudno zrozumieć takie wytłumaczenie. Główny przedmiot krytyki homeopatii jako metody leczniczej stanowią niezwykle wysokie rozcieńczenia. Preparaty homeopatyczne zazwyczaj są przygotowywane w rozcieńczeniu, przy którym w podanej dawce nie pozostaje ani jedna cząsteczka pierwotnej substancji.

Pomimo ponad 200 lat stosowania homeopatii, w wielu krajach nadal wywołuje ona sprzeczne opinie. W międzynarodowej literaturze przytaczane są protokoły i wyniki badań, podawane dane kazuistyczne i zbiorcze wykazujące skuteczność homeopatii. Przeciwnicy homeopatii nie akceptują tej metody leczenia, wykazują błędy metodologiczne, brak rzetelnej oceny wyników terapii, a przede wszystkim absurdalność zjawiska „pamięci wody” [14]. Często przeciwnicy wyrażają pogląd, że działanie preparatów homeopatycznych jest wyłącznie działaniem placebo i z uwagi na nieszkodliwość placebo można zaakceptować homeopatię jako jedną z metod medycyny niekonwencjonalnej. Należy jednak wziąć pod uwagę sytuację, w której pacjent ciężko chory wybiera tę metodę leczenia, odmawiając sposobów polecanych przez medycynę akademicką. Czy wtedy nadal homeopatia pozostanie metodą nieszkodliwą?

Na koniec warto przytoczyć stanowisko krajowej medycyny akademickiej wobec homeopatii. Jak pisze Wejman-Sowińska [15], młodzi lekarze w zdecydowanej większości są przeciwni wprowadzaniu do programów studiów medycyny niekonwencjonalnej. Programy są przeładowane i brakuje miejsca na naukę umiejętności interpersonalnych z pacjentem. Autorka dodaje, że główną przyczyną porażek konwencjonalnej medycyny jest zbyt

formalistyczne, przedmiotowe traktowanie pacjenta ... *jak grzyby po deszczu powstają placówki bioenergoterapeutyczne, homeopatyczne, medytacyjne itd. Skąd bierze się ich powodzenie?... Pacjenci znajdują tam zaspokojenie tych potrzeb, których pozbawia ich medycyna naukowa, akademicka... Odprzedmiotowienie medycyny to synonim dehumanizacji.*

## **Porządkowanie informacji medycznych. Medycyna oparta na dowodach**

Od wieków praktyka lekarska opierała się na osiągnięciach nauki, które nabrały ogromnego przyspieszenia na przełomie XIX i XX wieku. Wcześniej doświadczenie lekarskie wynikające z codziennej praktyki i relacje mistrz–uczeń stanowiły gwarancję poprawnie prowadzonej diagnostyki i leczenia. Gwałtowny rozwój nauki i techniki oraz technik informacyjnych spowodował, że tradycyjny model uległ modyfikacji. Nie tylko w społeczeństwie, ale również w świecie medycznym „doktor Google” stał się pierwszym doradcą lekarza.

Współczesna medycyna wymaga obiektywnych informacji, analizowania setek ukazujących się artykułów i wygłaszanych opinii. Studenci i lekarze otrzymują ogromną ilość informacji klinicznych, które bez uporządkowania są nieprzydatne. Według elektronicznej bazy *Medline* w jednym tylko 2003 r. opublikowano blisko 20 000 artykułów oryginalnych na temat leczenia i prawie 17 000 artykułów na temat diagnostyki. Co tydzień ukazuje się drukiem ok. 7300 nowych badań i tylko w niewielkim odsetku, który mógłby wpływać na decyzje kliniczne, dotyczą one ważnych problemów medycznych. Przeciętny lekarz (wg danych brytyjskich) poświęcił nie więcej niż 30–60 min tygodniowo na zdobywanie nowej wiedzy, przydatnej w rozwiązywaniu problemów klinicznych. W Australii 75% lekarzy stwierdziło, że ma zbyt mało czasu na czytanie artykułów, 40%, że nie ma dostatecznych umiejętności w przeszukiwaniu informacji, a 43% skarżyło się na niedostateczny dostęp do literatury [16].

W celu zobiektywizowania danych zawartych w piśmiennictwie i przekazach ustnych czerpanych z doświadczeń klinicznych od lat 90. XX wieku medycyna posługuje się „danymi opartymi na dowodach” – *evidence-based medicine* (EBM). Oznacza ona świadome, jasno określone uzasadnione posługiwanie się wynikami badań naukowych przy podejmowaniu decyzji medycznych [17, 18].

Obecnie w każdej dziedzinie medycyny tworzą się grupy robocze składające się z wysokiej klasy specjalistów, które przygotowują rekomendacje odnośnie do sposobów wykrywania chorób, ich diagnozowania, sposobów leczenia i oceniają związane z tym koszty. Wytyczne, główne narzędzie EBM, mogą być traktowane jako standard w praktyce lekarskiej. Niektórzy specjaliści sądzą jednak, że to niweczy tzw. sztukę lekarską, niszcząc indywidualne umiejętności wynikające z wiedzy i praktyki specjalistów.

Obecnie w programach narodowych i międzynarodowych w setkach publikacji i na wielu konferencjach omawia się walory medycyny opartej na faktach, nie szczędząc im również słów krytyki. Niemniej jednak tradycyjne źródła informacji: podręczniki, zalecenia ekspertów i wykłady akademickie bywają sprzeczne, mało skuteczne i nieprzydatne.

Aby wyrobić nawyki czytania bieżącej literatury, kształcenie powinno rozpoczynać się już w czasie studiów medycznych ścieżkami wytyczonymi przez bibliotekarzy medycznych i pracowników informacji naukowej, którzy dają wskazówki, jak poruszać się w gąszczu informacji w elektronicznych bazach danych.

Wiedza o źródłach informacji nie gwarantuje jednak jakości wybranych informacji. Jak dotrzeć do wartościowych publikacji? Krytyczna ocena zamieszczonych informacji w piśmiennictwie jest procesem niezwykle trudnym i rozwija się wraz z nabywaniem wiedzy i doświadczenia w czasie studiów, a potem w praktyce lekarskiej.

## **Edukacja zdrowotna**

Wiedza o zdrowiu stała się głównym zagadnieniem w zakresie zdrowia publicznego. Jest przedmiotem wielu dyskusji w publikacjach, ale również opracowaniach medycznych. Mnogość informacji docierających z dużą łatwością do ludzi jest niezwykle obciążająca dla przeciętnego człowieka. Informacje się zalegają, powtarzają w różnorodnych wydaniach, wiele z nich jest sprzecznych ze sobą [19].

Godząc się z faktami, należy stwierdzić, że obecnie dominującą rolę w krzewieniu oświaty zdrowotnej odgrywają środki masowego przekazu, czemu sprzyja atrakcyjność problematyki zdrowego stylu życia.

Na koniec warto zacytować słowa filozofa medycyny prof. Zbigniewa Szawarskiego z artykułu pt. „Czy ludzie nauki powinni tolerować głupotę?”. *Głupota to... brak szacunku dla wiedzy... niezdolność do rozpoznania, co w życiu naprawdę jest ważne i godne wyboru... jest to przede wszystkim bezkrytyczne... traktowanie niepotwierdzonych teorii, mitów lub mód intelektualnych. W medycynie jest to bezkrytyczny stosunek do tzw. medycyny alternatywnej, np. leczenia nowotworów metodami homeopatycznymi, w naukach ścisłych dążenie do zbudowania nowoczesnego perpetuum mobile... w humanistyce bezkrytyczny zachwyt wobec tzw. postmodernizmu* [20].

## **Piśmiennictwo**

1. Grmek MD. Historia chorób u zarania cywilizacji zachodniej, wyd. I. WAB, Warszawa 2002.
2. Nowak K. Leksykon złotych myśli. Książka i Wiedza, Warszawa 1998. <http://pl.wikiquote.org/wiki> (Friedrich Nietzsche).
3. Słownik języka polskiego (<http://sjp.pwn.pl>).
4. <https://www.zamyślenie.pl/autor> (Bertrand Russell).
5. Nieumywakina I, Nieumywakina L. Endoekologia zdrowia. Wyd. Hartigrama, Warszawa 2010: 268, 271, 272.
6. Zwolska Z. Robert Koch twórca bakteriologii chorób zakaźnych. Wyd. Via Medica, Gdańsk 2006.
7. Zwolska Z, Augustynowicz-Kopec E. Trąd jedna z zapomnianych chorób tropikalnych. Post Hig 2017; 71: 69–77.
8. Kowalska M. Trąd wieczną zagadką dla badaczy. Historia epidemii trądu w Norwegii. Prz Dermatol 2005; 92: 383–387.
9. Zwolska Z. Historia leczenia gruźlicy. Konferencja Krakowskiego Towarzystwa Lekarskiego z okazji 50. rocznicy śmierci prof. Stanisława Hornunga, Kraków 22.10.2017 r.
10. Kielanowski T. Elementy etiologii gruźlicy człowieka. PZWL, Warszawa 1965.
11. Sznajderman M. Zaraza. Mitologia dżumy, cholery i AIDS. Wyd. Naukowe Semper, Warszawa 1994.
12. Sontag S. Choroba jako metafora. AIDS i jego metafory. Wyd. Karakter, Kraków 2016.
13. Fisher P, Mathie RT, Walach H, Jonas WB. Scientific research in homeopathy. Homeopat Pol 2010 (<https://homeopatiapolska.com/baza-wiedzy/artykuly.html>).
14. Emoto M. Tajemnice wody i jej wpływ na człowieka i naszą planetę. Wyd. Medium Sp. z o.o., Konstancin-Jeziorna, Czarnów 2006.

15. Wejman-Sowińska A. Charakterystyka stanowiska krajowej medycyny akademickiej wobec intensyfikacji zainteresowania medycyną alternatywną na przełomie z lat 1989/90. Część I. *Homeopat Pol* 2009; 74: 1–13.
16. Barcz A. Fakty i mity w położnictwie Fundacja „Rodzić po Ludzku” 2016 (<http://www.rodzicpoludzku.pl/Medycyna-oparta-na-dowodach-EBM>).
17. Niedźwiecka B. Praktyka lekarska oparta na wynikach badań naukowych. *Med Dypł* 1998; 7/8:15–18.
18. Grahame-Smith D. Evidence base medicine. Socratic dissent. *BMJ* 1995; 310: 1126–1127, DOI: 10.1136/bmj.310.6987.1126.
19. Turbiarz A, Kadłubowska M, Kolonko J, Bąk E. Rola mediów w promocji zdrowia. *Probl Pielęg* 2010;18: 239–242.
20. Szawarski Z. Czy ludzie nauki powinni tolerować głupotę? *Nauka* 2010; 3: 49–50.



***Dr n. med. Maria Maślińska***

*Zastępca kierownika Kliniki Wczesnego Zapalenia Stawów, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie*

*Redaktor naczelna czasopisma naukowego „Reumatologia”*

## **6.2. Czasopismo naukowe „Reumatologia” – przeszłość i terażniejszość**

Czasopismo „Reumatologia” jest dwumiesięcznikiem naukowym adresowanym do lekarzy reumatologów, ortopedów i internistów, naukowców i klinicystów. Historia tworzenia czasopisma sięga początków powstania Instytutu Reumatologii w Warszawie i ewoluuje od „Reumatologicznego Biuletynu Informacyjnego”, przez „Postępy Reumatologii”, „Reumatologię polską” do współczesnego czasopisma naukowego „Reumatologia”, które ukazuje się od 1963 roku.

Inicjatorką powstania i pierwszym redaktorem czasopisma naukowego przy Instytucie Reumatologii była profesor Eleonora Reicher, wspaniała lekarz, organizator i naukowiec. Kolejnym redaktorem naczelnym przez długie lata był profesor Włodzimierz Brühl.

Od początku czasopismo publikowało prace przeglądowe i oryginalne w języku polskim ze streszczeniami w językach angielskim i rosyjskim. Obecnie „Reumatologia” jest czasopismem wydawanym w języku angielskim i indeksowanym w wielu międzynarodowych bazach naukowych, takich jak: PubMed Central (PMC), Academic Journals Database, Bielefeld Academic Search Engine, BIOSIS Previews, Chemical Abstracts CAS, Directory of Open Access Journals (DOAJ), EBSCO, Electronic Journals Library (EZB), EMBASE,



Prof. Eleonora Reicher (archiwum NIGRIr).



Prof. Włodzimierz Brühl (archiwum NIGRIr).

Free Medical Journals, Genamics/JournalSeek, Geneva Foundation Free Medical Journals, Harvard Libraries – University of California Libraries, HINARI Access to Research, International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), Index Copernicus, J-Gate, NewJour, Polish Ministry of Science and Higher Education (PMSHE), Polish Medical Library (GBL), ProQuest, RedLink, SCIRUS, SCOPUS, Swiss University Library Network (RERO), Web of Science Core Collection, WorldCat, ZETOC.

Od stycznia 2005 r. „Reumatologia” jest wydawana w formacie zgodnym z wymogami Unii Europejskiej. Czasopismo dostępne jest również w formie elektronicznej. Jest organem Narodowego Instytutu Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji (dawniej Instytutu Reumatologii) oraz Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego.

Redaktorami naczelnymi czasopisma po wymienionych poprzednio byli kolejno profesorowie: Stanisław Luft, Jacek Pazdur, Anna Jędryka-Góral oraz Eugeniusz Józef Kucharz.

Obecny skład redakcji:

**Redaktor naczelna**

Maria Maślińska

**Redaktorzy tematyczni – nauki podstawowe**

Agnieszka Paradowska-Gorycka, Katarzyna Fischer

**Redaktorzy współpracujący**

Iwona Czarnecka, Bogna Grygiel-Górniak, Kinga Kostyra-Grabczak, Anna Masiak, Ciro Manzo

**Redaktor mediów społecznościowych**

Olena Zimba

**Redaktorzy językowi**

Marzena Demska, Richard Ashcroft, Krzysztof Maśliński

**Redaktorzy statystyczni:**

Małgorzata Misztal, Paweł Żuchowski

**Redaktor prowadząca**

Irena Lisiewska

**Redaktor/sekretarz redakcji**

Agnieszka Urban-Tychmanowicz

Czasopismo prowadzi politykę zgodną z zaleceniami *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE), od 2013 r. oficjalnie jest na liście czasopism działających zgodnie z tymi rekomendacjami. Czasopismo wykorzystuje systemy antyplagiatowe. Dla czytelników dostępne jest w systemie otwartym.

Autorzy nadsyłanych artykułów pochodzą z krajów całego świata, m.in. Szwajcarii, Włoch, Kanady, Iranu, Izraela, Meksyku, Turcji, Ukrainy, Słowacji, Rumunii, Stanów Zjednoczonych. Dzięki współpracy z recenzentami polskimi i zagranicznymi zachowana jest dbałość o poziom merytoryczny publikowanych prac.

Co roku przyznawane są nagrody dla polskich autorów najlepszych prac oryginalnych: Złote, Srebrne i Brązowe Pióra „Reumatologii”.

Czasopismo prowadzi szerzej pojętą działalność edukacyjną, organizując szkolenia pisanie prac naukowych. „Reumatologia” była też patronem medialnym wielu ważnych



konferencji naukowych, np. *5th International Academy of Autoimmunity*, która odbyła się w dniach 13–15 grudnia 2019 r. w Warszawie.

Istnieją strony czasopisma na Facebooku i Twitterze – przestrzeń Internetu ułatwia dostęp do ciekawych artykułów opublikowanych w „Reumatologii” i do dyskusji, zachęca również do pisania do czasopisma, przyciąga czytelników i autorów.

Dzięki umiędzynarodowieniu rady naukowej, coraz szerszemu gronu recenzentów, autorów i czytelników czasopismo zajmuje wysoką pozycję wśród czasopism z zakresu szeroko pojętych problemów reumatologii i immunologii w Polsce oraz na arenie międzynarodowej. Jest jedynym czasopismem o takiej pozycji naukowej z przedstawionego zakresu tematycznego na obszarze Europy środkowo-wschodniej. Ma również dobre rokowania na przyszłość, a redakcja we współpracy z radą naukową czasopisma, wsparciem recenzentów oraz wysiłkiem autorów stara się o dalszą ewaluację i wejście do grona czasopism objętych punktacją *Impact Factor*. Obecnie prace opublikowane w „Reumatologii” mogą być podstawą do ewaluacji naukowej pracowników nauki i adeptów aspirujących do stopnia naukowego doktora.



**Janusz Michalak**

*Prezes Wydawnictwa Termedia*

### **6.3. Przeszłość i perspektywy współpracy wydawnictwa Termedia z czasopismem „Reumatologia”**

Wspólne działania edytorskie redakcji „Reumatologii” i wydawnictwa Termedia rozpoczęły się w 2005 r. Zwróciliśmy się wtedy do redakcji z propozycją współpracy i od tego czasu już wspólnie dbamy o kształt periodyku.

W 2005 r. wydawnictwo Termedia już istniało na rynku. Wydawaliśmy trochę czasopism nazwałbym to specjalistycznych, w których można było publikować artykuły naukowe, i budowaliśmy portfolio tytułów. To był dla nas bardzo intensywny czas poszukiwań czasopism z potencjałem, które można byłoby wesprzeć i wspólnie rozwijać.

Jeden z moich pracowników zauważył wtedy wartościową książkę, skromnie edytorsko wydawaną w żółtej oprawie i powiedział mi, że jest to interesująca pozycja wydawnicza i moglibyśmy się nią zainteresować. To była „Reumatologia”, wydawana wtedy jeszcze przez Instytut Reumatologii przy ul. Spartańskiej, której obecnie właścicielem jest Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji. Jest to także organ Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego. Po obejrzeniu i analizie treści zaproponowałem współpracę.

Mieliśmy już doświadczenie rynkowe i chcieliśmy pomóc w promocji tytułu oraz wesprzeć edytorsko wydanie. W wyniku wspólnych działań zmieniła się szata graficzna, tytuł został zamieszczony na naszej platformie wydawniczej, wśród innych tytułów naukowych, co dało możliwość lepszego zaprezentowania tytułu potencjalnym odbiorcom, a nas wzbogaciło o czasopismo specjalistyczne, wydawane w kooperacji w naszym wydawnictwie. Czasopismo „Reumatologia”, tak jak inne nowoczesne pisma, wydawane jest w formacie zgodnym z wymogami Unii Europejskiej, drukiem oraz w formie elektronicznej, obecnie od 2016 r. wyłącznie w języku angielskim.

To było jedno z pierwszych czasopism naukowych na polskim rynku wydawanych w starannej edytorskiej oprawie. Początki były jednak trudne. Zarówno my, jak i ówczesny redaktor naczelny czasopisma walczyliśmy o pozyskanie dobrych artykułów naukowych. Zaczęliśmy mieć duży odzew odbiorców, natomiast cały czas mieliśmy problem ze zdobywaniem artykułów. W tym czasie nasze wydawnictwo stało się w pełni profesjonalne.

Stworzyliśmy osobny dział czasopism specjalistycznych, zatrudniliśmy fachowców, doświadczonych pracowników branży wydawniczej i zdecydowaliśmy, że oddzielimy naszą działalność edukacyjną od działalności naukowej. W rozmowie z ówczesnym redaktorem naczelnym i redakcją „Reumatologii” zdecydowaliśmy, że czasopismo ma być czasopismem *stricte* naukowym, co zmieniło nasz model prowadzenia pisma, ponieważ prasa specjalistyczna rządzi się swoimi prawami.

Decyzja o wydawaniu tylko artykułów naukowych w „Reumatologii”, spowodowała zmianę podejścia reklamodawców do tego tytułu. Wydawnictwo Termedia jest podmiotem o charakterze komercyjnym, co oznacza, że z naszej działalności musimy wypracować zysk, aby dalej prowadzić działalność wydawniczą, przy jednoczesnym zachowaniu najwyższych standardów jakościowych artykułów naukowych, jakich wymagał Instytut Reumatologii. Musieliśmy zmienić sposób wydawania pisma. Udało nam się. Z sukcesem przetrwaliśmy zmianę modelu biznesowego podejścia do wydawania tytułów specjalistycznych. Teraz nasza współpraca z czasopismem koncentruje się na tym, aby uczynić z „Reumatologii” najważniejsze czasopismo naukowe z tej dziedziny w Polsce.

W ostatnich latach można powiedzieć, że czasopismo przeszło swoistą rewolucję, a może ewolucję. Wspólnie z Instytutem wprowadziliśmy wiele zmian, żeby pismo „Reumatologia” mogło zająć ważne miejsce wśród czasopism naukowych. Pokazują to statystyki opisujące kondycję tytułu i cytowania w międzynarodowych bazach Scopus i Web of Science. W zestawieniu głównych wskaźników czasopisma z ostatnich dwóch lat (lata 2018 i 2019) wartości znacząco wzrosły. Co więcej, w obecnej chwili przewidywany wskaźnik na 2020 r. wynosi już 1,8, a mamy jeszcze kilka miesięcy do kolejnej oceny. Pozwala nam to przewidywać, iż wskaźnik CiteScore za 2020 r., opublikowany w 2021 r., będzie wyższy od wartości z 2019 r. Liczba cytowań z bazy Web of Science artykułów czasopisma „Reumatologia” w latach 2018–2019 wynosi 40, a w latach 2018–2020 już 210, z czego tylko w 2020 r. liczba cytowań wyniosła 112. Dane te pokazują rozwój pisma, szczególnie dynamicznie w ostatnich kilku latach.

Wszystkie interesujące informacje – niezbędne zarówno dla autorów, jak i recenzentów – są udostępniane na stronie [www.termedia.pl/RU](http://www.termedia.pl/RU) w poszanowaniu idei powszechnego dostępu do treści naukowych (*open access*). Na stronie znajdują się również wydania archiwalne czasopisma. Strona jest na bieżąco aktualizowana i unowocześniana, zgodnie z panującymi (obowiązującymi) zasadami baz indeksacyjnych.

Obecnie czasopismo „Reumatologia” jest w trakcie ewaluacji do Web of Science. Redakcja Instytutu, właściciel tytułu, stara się pozyskać jak najlepsze prace do publikacji, jak najwyższe cytowania i jak najlepszych autorów. Czasopismo „Reumatologia” w rankingach międzynarodowych jest na 38 pozycji spośród 56 istniejących tytułów dotyczących dziedziny reumatologii i znajduje się w 3 centylu wydawnictw. W ostatnim roku tytuł znacznie zyskał i został dobrze oceniony w bazie Web of Science. To motywuje nas do dalszej pracy nad jego zawartością, aby otrzymać punkty *Impact Factor* i kolejne punkty Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego. Obecnie czasopismo ma przyznane 20 pkt MNiSW.

Na zakończenie powiem coś, co jest ważne, istotne, dla każdego czasopisma. Z naszego doświadczenia wydawniczego wiemy, że aby odnieść sukces i wypromować tytuł, potrzebne

są dwa elementy. Pierwszym ważnym elementem jest rola wydawcy, który wydaje czasopismo zgodnie z harmonogramem, jak to robi wydawnictwo Termedia, umieszczając tytuł w bazach, dbając o promocję i o warstwę edytorską wydania. Drugim elementem, od którego zależy powodzenie wydawanego tytułu, równie ważnym, a może i ważniejszym, jest redaktor naczelny i redakcja pisma. Tylko dobrze prowadzona redakcja może pozyskiwać wartościowe prace, które są cytowane, a to buduje pozycję naukową czasopisma. Obecnie nową redaktorem naczelną czasopisma „Reumatologia” jest dr n. med. Maria Maślińska, z którą współpracujemy przy tytule już od 10 lat. Mam nadzieję na dalszą tak owocną, harmonijną współpracę i wspólnie budowanie wartości czasopisma „Reumatologia”, aby uzyskać *Impact Factor*, który jest naszym celem w najbliższej przyszłości, oraz wyższą punktację na liście Ministerstwa, a także wzmocnić pozycję pisma w środowisku naukowym w Polsce i na świecie.



### ***Agnieszka Urban-Tychmanowicz***

*Specjalista ds. naukowych w Dziale Nauki, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie*

*Redaktor i sekretarz redakcji czasopisma „Reumatologia”*

## **6.4. Nagrody „Reumatologii” za najlepszą pracę oryginalną polskich autorów opublikowaną w 2019 r.**

W ramach czterodniowego cyklu warsztatów i wykładów pt. „Choroby reumatyczne w nauce, publikacjach, naukowych i w systemie ochrony zdrowia”, 20 listopada 2020 r. odbyła się uroczysta sesja czasopisma „Reumatologia”. Organizatorem spotkania był Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie, przy wsparciu Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, w ramach programu „Doskonała nauka” – wsparcie konferencji naukowych.

Sesja miała charakter specjalny. Goście mogli uczestniczyć w niej dzięki transmisji *online*. Poprowadziła ją redaktor naczelna pisma – dr n. med. Maria Maślińska. Uroczystość otworzył Dyrektor Narodowego Instytutu Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji – dr n. med. Marek Tombarkiewicz, który przybliżył uczestnikom spotkania historię tworzenia czasopisma przez grono wybitnych reumatologów związanych z Instytutem Reumatologii przy ul. Spartańskiej. Dr Maria Maślińska mówiła o kontynuacji tradycji wielkich poprzedników – redaktorów, którzy tworzyli pismo „Reumatologia”, ale również o wyzwaniach, jakie niesie współczesna nauka i zachęcała badaczy do dyskusji oraz promocji polskiej nauki na łamach dwumiesięcznika, a następnie oddała głos przyjacielom czasopisma. Wśród gości honorowych „Reumatologii” była prof. Zofia Zwolska, wieloletni pracownik Zakładu Mikrobiologii Krajowego Referencyjnego Laboratorium Prątka Gruźlicy w IGiChP w Warszawie. Pani Profesor podczas wystąpienia podjęła temat popularyzacji wiedzy medycznej w ujęciu historycznym i percepcji wiedzy o zdrowiu w społeczeństwie.

Na spotkaniu głos zabrał również Janusz Michalak – prezes Wydawnictwa Termedia, który pokrótce omówił zasady i perspektywy współpracy z czasopismem „Reumatologia” trwającej już 15 lat.

W drugiej części spotkania dr Maria Maślińska odczytała werdykt jury w składzie: prof. Anna Filipowicz-Sosnowska z Narodowego Instytutu Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie, prof. Maria Majdan z Uniwersytetu Medycznego w Lublinie oraz prof. Włodzimierz Samborski z Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Nagrodzono

cztery wyróżniające się prace oryginalne polskich naukowców z ośrodków naukowych w Warszawie, Szczecinie i Wrocławiu.

**Złote Pióro „Reumatologii”** dla najlepszej pracy oryginalnej opublikowanej w czasopiśmie w 2019 r. otrzymali: Piotr Wojdasiewicz, Anna Wajda, Ewa Haładyj, Katarzyna Romanowska-Próchnicka, Anna Felis-Giemza, Jolanta Nałęcz-Janik, Marcela Walczyk, Marzena Olesińska, Beata Tarnacka, Agnieszka Paradowska-Gorycka za pracę pt. *IL-35, TNF- $\alpha$ , BAFF, and VEGF serum levels in patients with different rheumatic diseases*. W imieniu laureatów nagrodę odebrała prof. NIGRiR Agnieszka Paradowska-Gorycka, która krótko przedstawiła tezy nagrodzonej pracy.

**Srebrne Pióro „Reumatologii”** otrzymali: Andrzej Pawlik, Agnieszka Paradowska-Gorycka, Krzysztof Safranow, Violetta Dziedziejko, Grażyna Dutkiewicz, Sylwia Słucznanowska-Głąbowska, Zygmunt Juzyszyn, Marek Drożdżik za artykuł pt. *SLC22A5 polymorphism associated with risk of extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis patients*. O pracy nad publikacją i badaniach opowiedział prof. Andrzej Pawlik, dziękując za nagrodę w imieniu całego zespołu.

**Braźowym Piórem „Reumatologii”** nagrodzono *ex aequo* dwa artykuły. Wyróżnienie otrzymał zespół badaczy z ośrodka akademickiego we Wrocławiu: Marta Madej, Patryk Woytala, Marek Frankowski, Łukasz Lubiński, Renata Sokolik, Agata Sebastian, Beata Maciążek-Chyra oraz Piotr Wiland za pracę pt. *Tofacitinib in the treatment of active rheumatoid arthritis – single-center experience*. W imieniu wyróżnionych podziękowali prof. Piotr Wiland oraz dr n. med. Maria Madej z Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu. Drugi zespół autorski reprezentował ośrodek warszawski: Maria Maślińska, Agnieszka Paradowska-Gorycka, Małgorzata Mańczak, Kinga Kostyra-Grabczak, Brygida Kwiatkowska za pracę pt. *The level of TGF- $\beta$  in sera of patients with primary Sjögren's syndrome*. W imieniu nagrodzonych naukowców podziękowała dr n. med. Maria Maślińska.

Redaktor naczelna pogratulowała laureatom prowadzonych badań, podziękowała wszystkim autorom za nadesłane artykuły i zaprosiła do kolejnej edycji konkursu na najlepszą pracę oryginalną polskich naukowców.

Po raz pierwszy wydarzenie było transmitowane *online*, w formule otwartej dla wszystkich zainteresowanych tematyką chorób reumatycznych i autoimmunologicznych, dzięki której w uroczystej sesji mogli uczestniczyć specjaliści z różnych dziedzin medycyny, eksperci nauk pokrewnych oraz dziennikarze i studenci uczelni medycznych. Za pomocą transmisji internetowej czasopismo „Reumatologia” pokazało szerokiemu gronu odbiorców zasadę, jaka przyswieca nauce – dzielenia się wiedzą bez ograniczeń, publikowania w otwartym dostępie wyników badań, a także wdrożenia i promocji treści naukowych oraz edukacyjnych.

Wszystkie wydarzenia były udostępniane nieodpłatnie *online*, po rejestracji na stronie: <https://konfreum.medius.com.pl/>. Patronat medialny nad wydarzeniem objęły wydawnictwa i portale medyczne: Medycyna Praktyczna, Puls Medycyny, Rynek Zdrowia, wydawnictwo Termedia oraz czasopismo „Reumatologia”.





Pomysł stworzenia w Polsce Instytutu Reumatologii sięga 1930 roku. Odbył się wówczas w Inowrocławiu I Polski zjazd w sprawie badania i zwalczania reumatyzmu. W uchwałach powziętych na zjeździe znalazł się wniosek: „... zjazd uważa za rzecz niezbędną utworzenie instytutu dla badania i leczenia spraw gośćcowych”. Wniosek ten doczekał się realizacji dopiero po drugiej wojnie światowej, przede wszystkim dzięki inicjatywie prof. dr hab. med. Eleonorze Reicher.

W latach 1948–1951 bazą kliniczną organizującego się Państwowego Instytutu Reumatologicznego (PIR) była poradnia reumatologiczna prowadzona przez prof. Eleonorę Reicher w jej prywatnym mieszkaniu

W dniu 16 stycznia 1950 roku PIR zajął na terenie Państwowego Szpitala Klinicznego nr 1 w Warszawie przy ul. Nowogrodzkiej 59 odbudowany III pawilon, początkowo dzieląc jego pomieszczenia z Instytutem Dermatologii i Wenerologii. W 1951 roku na mocy rozporządzenia Rady Ministrów placówkę przemianowano na Instytut Reumatologicznego.

Z małego pawilonu szpitalnego Instytut przeniósł się do własnej siedziby przy ul. Spartańskiej 1 w Warszawie, a pierwsi chorzy zostali przewiezieni do nowego budynku 30 kwietnia 1962 roku.

Na mocy rozporządzenia Ministra Zdrowia od dnia 1 października 2003 roku Instytut Reumatologii otrzymał patronat prof. dr hab. med. Eleonory Reicher.

W roku 2015 Instytut zmienił nazwę na Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji (NIGRiR), tym samym poszerzając zakres swojej działalności. Dziś Instytut nadal odgrywa ważną rolę w doskonaleniu kadr medycznych oraz niesieniu pomocy pacjentom z chorobami reumatycznymi, lecząc ich zgodnie z najnowszymi rekomendacjami, sięgając po metody leczenia off-label i poszukując drogi do medycyny spersonalizowanej. Placówka jest też inicjatorem bądź uczestnikiem krajowych i międzynarodowych projektów naukowych, a także inicjatyw Unii Europejskiej. Jest wydawcą czasopisma naukowego „Reumatologia” indeksowanego w wielu bazach międzynarodowych.