

## REUMATOLOGIA

Agata Misiurewicz-Gabi

# Leczenie chorób reumatycznych – postęp i innowacyjność

Choroby reumatyczne, na które według szacunków choruje już ponad 9 mln Polaków, mogą się przyczynić do powstania poważnych powikłań wielonarządowych. Dzięki postępowi w medycynie i innowacyjnym rozwiązaniom z każdym rokiem lepiej je diagnozujemy, pojawiają się też nowe możliwości terapeutyczne. Postęp w diagnostyce i leczeniu dokonuje się na naszych oczach.

Choroby reumatyczne to grupa kilkuset chorób o podłożu autoimmunologicznym, o nie do końca wyjaśnionej patogenezie. Wskazuje się na różne czynniki sprzyjające ich rozwojowi, takie jak predyspozycje genetyczne, czynniki środowiskowe, infekcje, używki (np. palenie papierosów), a w niektórych przypadkach przyjmowane leki. Obecnie walka toczy się nie o samo rozpoznanie choroby, ale o jak najwcześniejsze postawienie diagnozy, by nie rozpoczynać leczenia w zaawansowanym stadium choroby, gdy już jest określony stopień niepełnosprawności uniemożliwiający pacjentowi normalne funkcjonowanie.

## Czego oczekujemy?

Zdaniem dr n. med. Marii Maślińskiej z Kliniki Wczesnego Zapalenia Stawów Narodowego Instytutu Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie obecnie dąży się przede wszystkim do wczesnego wykrywania choroby i skutecznego hamowania procesu zapalnego.

– W historii medycyny podstawą do rozpoczęcia leczenia była obserwacja kliniczna. Stopniowo dzięki poznaniu patofizjologii komórki i patomechanizmów zapalenia możliwe stało się bardziej celowane postępowanie. Dziś chcemy wybiegać w przyszłość, szukając tzw. czynników złej prognozy, aby nie tylko jak najwcześniej rozpocząć leczenie, w tzw. oknie terapeutycznym, ale też dostosować je do aktualnej aktywności i potencjalnych zagrożeń wynikających z gorszego przebiegu choroby zapalnej stawów.



Fot. istockphoto

”

Obecnie walka toczy się nie o samo rozpoznanie choroby, ale o jak najwcześniejsze postawienie diagnozy, by nie rozpoczynać leczenia w zaawansowanym stadium

*W celu osiągnięcia skutecznej i wczesnej terapii, nauka przez lepsze poznanie roli czynników genetycznych, wpływu na materiał genetyczny czynników środowiskowych (mechanizmy epigenetyczne), poszukuje metod lepszego przesiewu pacjentów, aby móc wybrać najbardziej zagrożonych. Poszukuje się najlepszych (czyli najbardziej czułych i swoistych) biomarkerów mogących znaleźć zastosowanie w diagnostyce laboratoryjnej zarówno do wychwytywania wczesnej postaci choroby, jak i do monitorowania jej przebiegu i leczenia. Te działania to dążenie do medycyny spersonalizowanej, czyli doboru postępowania do indywidualnego pacjenta. Takie myślenie stanowi próbę odejścia od sztywno ustalonych schematów, może też poszerzyć procedury,*

*zwiększając wachlarz możliwości. Współczesna medycyna, szczególnie zajmująca się autoimmunologią, chce zastąpić jeden stały algorytm przynajmniej kilkoma opcjami – scenariuszami postępowania. Czy to będzie możliwe? Myślę, że odpowiedź na to pytanie poznamy w ciągu najbliższych 10–20 lat – komentuje dr Maria Maślińska.*

## Postęp w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest jedną z najlepiej opisanych i szerzej znanych chorób reumatycznych. Coraz więcej wiemy o patogenezie tej choroby i obserwujemy wyraźny postęp w jej leczeniu.

Przełomem w leczeniu RZS były pierwsze pozytywne wyniki zastosowania u chorych glikokortykosteroidów w 1948 r. Dziś wiemy, że powikłania metaboliczne związane z ich stosowaniem ograniczyły znaczenie glikokortykosteroidów do określonych sytuacji i wskazań. Przez lata wykorzystywano sole złota, mając jednak na uwadze ich działania niepożądane, a także sulfasalazynę. Niewątpliwym przełomem było wprowadzenie do leczenia metotre-

ksatu (MTX) zarejestrowanego przez FDA w 1988 r., który należy do leków modyfikujących przebieg choroby i jest obecnie lekiem pierwszego rzutu w RZS.

Dzięki inżynierii genetycznej dokonano odkryć pozwalających na doniosłą innowację w leczeniu RZS, czyli wprowadzenie leków biologicznych. Pierwsze były inhibitory TNF, takie jak etanercept czy infliksimab. Powstawały leki biologiczne ukierunkowane na hamowanie różnych cytokin i cząstek kostymulujących biorących udział w procesie zapalnym. Obecnie badania pozwoliły na stworzenie nowej grupy leków syntetycznych ukierunkowanych na cel, które hamują kinazy biorące udział w przekazywaniu sygnałów w komórce i aktywacji procesu zapalnego.

Przyszłością są badania nad wykorzystaniem komórek macierzystych czy terapii genowej.

– Prowadząc pacjentów, uczestnicząc w badaniach klinicznych i śledząc postęp, tworzymy historię i udowadniamy, że ciągle nie ma ograniczeń, że potrafimy tworzyć nowe systemy, leki, cząsteczki. I to jest bardzo optymistyczne. Cały czas szukamy innowacyjnych rozwiązań, także przez reorganizację systemu ochrony zdrowia, utworze-

nie szybszej ścieżki diagnostycznej dostępu do specjalisty. Przykładem prób poprawy opieki nad chorym reumatologicznym jest „Ogólnopolski program profilaktyki pierwotnej i wczesnego wykrywania reumatoidalnego zapalenia stawów”. Jego celem jest stworzenie algorytmów mających poprawić wczesną wykrywalność RZS przez szkolenie lekarzy POZ i ułatwienie kontaktu z ośrodkami prowadzącymi pacjentów z chorobami reumatycznymi. Powodzenie tego programu i udowodnienie słuszności takiego postępowania może zmienić trudną sytuację chorych i istotne opóźnienia w rozpoznawaniu RZS – wyjaśnia dr Maria Maślińska.

### Spondyloartropatie – i o nich wiemy więcej

Spondyloartropatie to grupa chorób tkanki łącznej, w których przebiegu występują zapalenia stawów obwodowych, np. kolanowych, skokowych, łokciowych czy biodrowych, oraz kręgosłupa, szczególnie z zajęciem stawów krzyżowo-biodrowych. Do najczęstszych chorób z tej grupy należą: zeszytyniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS). Postęp wiedzy o RZS sprawił,

”

dr Maria Maślińska:

*Przyszłością mogą się okazać terapie genowe. Prowadzonych jest też wiele badań nad nowymi opcjami terapeutycznymi, np. nad zastosowaniem czynnika wzrostu hepatocytów, użyciem zmodyfikowanych fragmentów cząsteczek kolagenu czy zastosowaniem komórek macierzystych*

”

Dzięki inżynierii genetycznej dokonano odkryć pozwalających na doniosłą innowację w leczeniu RZS, czyli wprowadzenie leków biologicznych. Pierwsze były inhibitory TNF, takie jak etanercept czy infliksimab

że także w przypadku spondyloartropatii zauważono ich zapalny charakter. Przez lata np. w ZZSK proponowano pacjentom jedynie leczenie objawowe i rehabilitację. Panowało też przekonanie, że zmiany stawowe w ŁZS są związane z nasileniem łuszczycowych zmian skórnych. Dziś wiadomo, że nie musi tak być. Przy podejrzeniu spondyloartropatii analizuje się czynniki ryzyka ich rozwoju, a w przypadku rozpoznania istotne jest występowanie u pacjenta czynników gorszej prognozy przebiegu choroby. Zależnie od wniosków z tych analiz powinna być podejmowana decyzja o leczeniu. Zdaniem dr Marii Maślińskiej wiele chorób z kręgu spondyloartropatii przez lata było traktowanych jako osobne zjawiska: jak na przykład zapalenie jelit i towarzyszące im zapalenie stawów czy zapalenie błony naczyniowej oka, nierzadko występujące w spondyloartropatiach, częściej u chorych z obecnym antygenem HLA-B27. Mało znaną chorobą należąca do spondyloartropatii jest zespół SAPHO, w którym występuje zapalenie stawów, często z obszaru tzw. przedniej ściany klatki piersiowej, trądzik lub zmiany krostkowe rąk i stóp, hiperostozę i zapalenie kości lub szpiku (*synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis*). W spondyloartropatiach nadal szuka się czynników predyspozycji genetycznej poza znanym nam czynnikiem, jakim jest obecność antygeny HLA-B27. Przez ostatnie lata eksperti m.in. Europejskiej Ligi do



Fot. iStockphoto

”

dr Maria Maślińska: *Uważam, że pandemia nie zatrzymała postępu w nauce, może też paradoksalnie zwróciła uwagę na rolę nauki we współczesnym świecie, jak również na istotę zapalenia. Przyszłość reumatologii widzę jako dalszy rozwój myśli innowacyjnych i postęp*

*rzeczywistej wchodzi do kontrolnych badań klinicznych po uwzględnieniu wszystkich kryteriów włączenia i wyłączenia. Coraz częściej mimo istniejących ograniczeń analizuje się tzw. badania na rzeczywistych grupach (real life trials).*

*Przyszłością mogą się okazać terapie genowe. Prowadzonych jest też wiele badań nad nowymi opcjami terapeutycznymi, np. nad zastosowaniem czynnika wzrostu hepatocytów, użyciem zmodyfikowanych fragmentów cząsteczek kolagenu czy zastosowaniem komórek macierzystych. Uważam, że pandemia nie zatrzymała postępu w nauce, może też paradoksalnie zwróciła uwagę na rolę nauki we współczesnym świecie, jak również na istotę zapalenia. Przyszłość reumatologii widzę jako dalszy rozwój myśli innowacyjnych i postęp.*

*Dzięki już dokonanym odkryciom i – mam nadzieję – przyszłym będzie można skuteczniej opanować choroby do tej pory często eliminujące chorych z rynku pracy i zmieniające ich codzienne życie, co przekłada się nie tylko na wymiar jednostkowy, ale na funkcjonowanie całego społeczeństwa – podsumowuje dr Maria Maślińska.*

*Tekst powstał na podstawie wykładu dr Marii Maślińskiej wygłoszonego podczas konferencji online „Choroby reumatyczne w nauce, publikacjach i w systemie ochrony zdrowia”, 18–21 listopada 2020 r., organizowanej przez Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji przy wsparciu grantem Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego w ramach programu „Doskonała nauka – wsparcie konferencji naukowych”.*

Walki z Reumatyzmem (*European League Against Rheumatism – EULAR*) doprecyzowywali kryteria klasyfikacyjne, by dać klinicytom lepsze narzędzie – odpowiedź umożliwiającą rozpoznanie spondyloartropatii, nawet jeśli nie można jeszcze rozpoznać jednej zdefiniowanej jednostki chorobowej, np. ZZSK. Ustalono też, jak monitorować aktywność tych chorób i skuteczność leczenia, wykorzystując szereg kwestionariuszy, np. BASDAI stosowany w osiowym zajęciu stawów w ZZSK czy ŁZS. W przypadku spondyloartropatii zdecydowanie wkraczamy w inne dziedziny, takie jak okulistyka, gastroenterologia czy dermatologia, a współpraca między różnymi specjalistami może zaowocować wspólną skuteczną terapią, w tym terapią lekiem biologicznym.

### Dokąd zmierzamy?

Jak mówi dr Maria Maślińska, medycyna, a szczególnie reumatologia, spełnia założenia innowacyjności, a każde nowe odkrycie to istotny postęp w zakresie diagnostyki, leczenia i opieki nad chorymi: – *Naciskamy na poszukiwanie najlepszych, najbardziej swoistych i specyficznych markerów molekularnych, podobnie jak doskonalszych metod obrazowania. Na pewno obecnie nie można pominąć olbrzymiej dyskusji i wielu prac o roli mikrobiomu w rozwoju chorób autoimmunologicznych, wysiłków w poszukiwaniu przedklinicznych faz choroby. Pojawia się pytanie, czy będziemy umieli prowadzić dobrą, optymalnie sprecyzowaną analizę roli określonych czynników epigenetycznych w konkretnej chorobie i czy będziemy mogli stworzyć i ulepszyć multipleksowe, a może celowane panele analityczne. Musimy walczyć o dobre rejestry leczenia, w tym leczenia biologicznego, bo zgromadzone w nich dane są dla nas narzędziem do analizy całych grup chorych, oceny populacyjnej, uwzględniającej odmienność związaną z rasą czy rejonem geograficznym, z którego pochodzą chorzy. Taka wymiana wiedzy i doświadczeń będzie możliwa, jeśli powstaną rejestry międzynarodowe. Wiemy, że badania z randomizacją nie zawsze odzwierciedlają rzeczywistość, gdyż tylko ok. 20 proc. pacjentów z tzw. strefy*



Fot. iStockphoto