

Zmiany nerkowe w reumatoidalnym zapaleniu stawów – wskazania diagnostyczne i terapeutyczne

Ewa KRÓL¹
Agnieszka PERKOWSKA-PTASIŃSKA^{2*}
Andrzej OKO³

¹Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
Gdański Uniwersytet Medyczny
Kierownik:
Prof. dr hab. med. *Alicja Dębska-Ślizień*

²Pracownia Histopatologii Kliniki Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych. Instytut Transplantologii im. prof. Tadeusza Orłowskiego.
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik:
Dr hab. med. *Agnieszka Perkowska-Ptasińska*

³Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik:
Prof. dr hab. med. *Andrzej Oko*

Słowa kluczowe:

- reumatoidalne zapalenie stawów
- zmiany nerkowe
- obraz histopatologiczny
- leczenie

Key words:

- rheumatoid arthritis
- kidney involvement
- histopathology
- treatment

*Autor odpowiedzialny za omówienie obrazu morfologicznego i dokumentację fotograficzną.

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą chorobą układową tkanki łącznej o podłożu immunologicznym, charakteryzującą się nieswoistym zapaleniem symetrycznych stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych. Wśród bezpośrednich efektów działania RZS na nerki może wystąpić: skrobiawica nerek, błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek, mezangialno-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek oraz martwicze „pauci-immune” zapalenie naczyń. Wtórne uszkodzenie nerek w przebiegu leczenia RZS jest częstsze, wiele ze stosowanych leków, w tym niesteroidowe leki przeciwzapalne, preparaty złota, penicylamina, cyklosporyna, leki przeciw TNF α , Il 1, Il 6, mogą powodować chorobę nerek. Zalecane jest potwierdzenie biopsyjne patologii nerek w każdej sytuacji, gdy jest to możliwe. Pacjent powinien być monitorowany regularnie z oceną aktywności choroby podstawowej, powikłań układowych oraz potencjalnej toksyczności stosowanego leczenia. Leczenie choroby podstawowej powinno być prowadzone przez reumatologa, gdy dojdzie do zajęcia nerek we współpracy z nefrologiem. Skuteczne leczenie RZS jest podstawą stabilizacji lub poprawy funkcji nerek. Przedstawiono główne zasady w podejściu do diagnostyki łącznie z obrazami mikroskopowymi biopciatów nerkki, oraz postępowania z chorym ze zmianami nerkowymi w przebiegu RZS.

(NEFROL. DIAL. POL. 2016, 20, 127-133)

Kidney involvement in rheumatoid arthritis – diagnostic and management recommendations

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic immunologic disease with a characteristic pathology. It comprises of symmetrical joint synovium involvement, many nonarticular organ become changes, and systemic complications. Direct effects of RA on the kidney include secondary amyloidosis, mesangioproliferative glomerulonephritis, membranous nephropathy, and rheumatoid vasculitis. Much more common is drug toxicity, since many of the drugs used in RA, including nonsteroidal anti-inflammatory drugs, gold, penicillamine, cyclosporine, anti-TNF α . Anti-IL1 and anti-IL6 can cause renal disease. We recommend confirmation of kidney involvement by biopsy whenever it is medically feasible. Patients should be seen on a regular basis for clinical evaluation and monitoring of disease activity, as well as for screening of systemic complications and drug toxicities. Care of RA should be provided by an expert such as a rheumatologist, in cooperation with a nephrologist, whenever kidney involvement occurs. Successful treatment of the underlying inflammatory process is crucial, since it can lead to stabilization of or improvement in renal function. General recommendations in approach to the diagnosis, microscopic pictures of renal biopsies, and management of kidney changes in RA are given.

(NEPROL. DIAL. POL. 2016, 20, 127-133)

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) – przewlekła choroba układowa tkanki łącznej o podłożu immunologicznym, charakteryzująca się nieswoistym zapaleniem symetrycznych stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych. Typowe zmiany obejmują przede wszystkim ścięgna i więzadła, a w obrębie chrząstki stawowej dochodzi do destrukcji. RZS nieleczone lub nieodpowiadające na leczenie prowadzi do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci.

Rozpoznanie stawia się na podstawie kryteriów wg ACR (American College of Rheumatology) i EULAR (European League Against Rheumatism) z 2010 r. Jest ono pewne, jeśli zajęte są 3 lub więcej stawy, obecny jest czynnik reumatoidalny RF i/ lub przeciwciała przeciwko cytrulinowanym

peptydom ACPA, podwyższone jest stężenie białka ostrej fazy CRP i/lub przyspieszona szybkość opadania krwinek czerwonych OB, objawy utrzymują się przez co najmniej 6 tygodni oraz wykluczono inne przyczyny podobnych objawów klinicznych, przede wszystkim łuszczykowe zapalenie stawów, ostre wirusowe zapalenie stawów, dnę moczanową, choroby związane z obecnością innych kryształów w obrębie stawów oraz toceń układowy.

Czynniki etiopatogenetyczne mogące odgrywać rolę w zapadalności i chorobowości na RZS:

1. płeć żeńska usposabia – kobiety chorują na RZS 3-4 razy częściej; estrogeny hamują limfocyty T- supresorowe i wzmacniają działanie limfocytów pomocniczych;
2. obecność specyficznego wspólnego

Adres do korespondencji:

Dr hab. med. Ewa Król
Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
ul. Dębinki 7
80-211 Gdańsk
e-mail: ekrol@gumed.edu.pl

epitopu kodowanego przez geny głównego układu zgodności tkankowej MHC w zakresie klasy II, w trzecim wysoce zmiennym regionie łańcucha beta HLA-DR – swoista sekwencja 5 aminokwasów może występować w łańcuchach beta w DRB 0401, DRB 0404, DRB 01012 oraz DRB 1402, co istotnie usposabia do zachorowania na RZS;

3. palenie papierosów – silny, udowodniony czynnik ryzyka zachorowania na RZS, szczególnie dla osób posiadających specyficzny wspólny epitop – mechanizm prawdopodobnie polega na nasileniu cytrulinizacji białek;

4. zakażenia bakteryjne – sugeruje się rolę m.in. zakażeń *Proteus mirabilis*, szczepami *Mycobacteria*, zakażeń okołozębowych *Porphyromonas gingivalis*, dysbakterioz jelitowych z nadmiernym wzrostem *Prevotella copri*;

5. zakażenia wirusowe – w dotychczasowych badaniach wykazano rolę zakażeń wirusem Epstein Barra, różyczki, cytomegalowirusem, HTLV-1 wirusem;

6. długotrwałe narażenie na czynniki zawodowe takie, jak: krzem, azbest, ołów, policykliczne aromatyczne węglowodory, włókna szklane, pył cementowy i in. zwiększa ryzyko zachorowania na choroby układowe tkanki łącznej, przede wszystkim RZS, co udowodniono m.in. w populacji osób pracujących przy usuwaniu skutków zamachu na World Trade Center;

7. otyłość i nadwaga zwiększają ryzyko zachorowania na RZS, szczególnie postać seronegatywną;

8. niewielkie do umiarkowanego spożycie alkoholu może redukować ryzyko zachorowania na RZS;

9. zwiększona masa urodzeniowa jest skojarzona ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na RZS;

10. wyższy status socjoekonomiczny oraz dłuższy okres karmienia piersią mogą redukować ryzyko zachorowania na RZS.

Na **profil objawów klinicznych** składają się objawy ogólne (stany podgorączkowe, osłabienie, zmęczenie, nerwowość lub stan depresyjny), objawy ze strony układu ruchu (ból mięśniowy, osłabienie i zanik mięśni, zapalenie powięzi ścięgniowych, obrzęk i ból stawów, sztywność poranna powyżej 30 minut, zapalenie stawów) oraz objawy pozastawowe (guzki reumatoidalne podskórne, w płucach, w sercu, w OUN, zmiany skórne, zapalenie opłucnej, włóknienie płuc, zapalenie mięśnia sercowego, wsierdzia, osierdzia, niedokrwistość, zmiany w nerkach).

Czynniki złego rokowania w RZS:

1. obecność RF i/lub ACPA szczególnie w wysokim mianie;

2. duża aktywność choroby (mierzona wskaźnikami DAS, DAS28, SDAI, CDAI, liczbą obrzękniętych stawów lub wskaźnikami ostrej fazy CRP, OB);

3. wczesne pojawienie się nadżerek.

Ponieważ zmiany w nerkach występują u chorych na RZS częściej jako powikłanie leczenia niż z powodu przebiegu choroby, poniżej wymienione są najczęściej stosowane w tej chorobie leki.

Leki modyfikujące przebieg choroby zmniejszają szybkość uszkodzenia struktur stawowych. Od roku 2014 zostały podzielone na 4 klasy: konwencjonalne syntetyczne, celowane syntetyczne, biologiczne oryginal-

ne i biopodobne.

Wśród konwencjonalnych syntetycznych wyróżnia się klasyczne:

- metotreksat
- leflunomid
- sulfasalazynę
- oraz
- leki przeciwmalaryczne – hydroksychlorochina, chlorochina,
- związki złota – obecnie nie zalecane w leczeniu pierwszego rzutu,
- D-penicylaminę – obecnie praktycznie coraz rzadziej stosowaną.

Do leków celowanych syntetycznych należy tofacytinib – wybiórczy inhibitor kinaz Janus.

Leki biologiczne – leki działające immunosupresyjnie hamując selektywnie określone etapy procesu zapalnego, białka wytworzone in vitro przez linie komórkowe hodowane na skalę przemysłową. Komórki produkujące te białka mają wbudowany dzięki inżynierii genetycznej pożądany gen. Dzielą się na antycytokinowe – blokują działanie głównych cytokin prozapalnych w RZS: TNF α , IL 1 β , IL 6 oraz nieantycytokinowe.

Do biologicznych leków antycytokinowych należą m.in. następujące przeciwciała:

- adalimumab – anty TNF α
- anakinra – anty IL 1
- certolizumab – pegylowany anty TNF α
- etanercept – analog rozpuszczalnego receptora dla TNF w połączeniu z fragmentem Fc IgG

Do biologicznych leków nieantycytokinowych należą m.in.:

- abatacept – białko fuzyjne CTLA4 oraz fragmentu Fc IgG1 hamujące pełną aktywację limfocytów T, tzw. drugi sygnał z komórek prezentujących antygen do limfocytów T
- rytuksymab – przeciwciało anty CD 20 eliminuje limfocyty B.

Do leków biopodobnych należy infliksymab – przeciwciało anty TNF α .

Do innych niebiologicznych, immunosupresyjnych leków modyfikujących przebieg choroby należą:

- cyklosporyna
- azatiopryna
- mykofenolan mofetylu
- cyklofosfamid

Strategia trzyletniego leczenia RZS:

I. Jak najszybsze wdrożenie agresywnego leczenia po ustaleniu rozpoznania RZS ukierunkowanego na uzyskanie remisji choroby, tak by zapobiec wystąpieniu nieodwracalnych zmian strukturalnych:

a. ocena ewentualnych przeciwwskazań do leczenia metotreksatem – jeśli ich brak podaje się metotreksat i ewentualnie glikokortykosteroidy w niewielkiej dawce przez krótki czas;

b. ocena aktywności choroby co miesiąc, brak uzyskania remisji w ciągu 3 – 6 miesięcy powoduje przejście do drugiego etapu leczenia. Jeśli uzyskano remisję kontynuuje się dotychczasowe leczenie.

II. Jeśli występują czynniki złe rokowniczo i nie uzyskano dotychczasowym leczeniem remisji dołącza się leczenie biologiczne antycytokinowe, zwykle antagonistą TNF. Uzyskanie remisji w ciągu 3 – 6 miesięcy skutkuje kontynuacją leczenia. Brak remisji

powoduje przejście do 3 etapu leczenia.

III. Zmiana leczenia biologicznego – jeśli dotychczas stosowano inhibitor TNF alfa – należy wdrożyć lek o innym mechanizmie działania, np.: abatacept albo rytuksymab albo tocylizumab. Lek biologiczny stosuje się łącznie z lekiem modyfikującym przebieg choroby. Uzyskanie remisji w ciągu 3 – 6 miesięcy powoduje kontynuację leczenia. Brak remisji nakazuje zmianę leku biologicznego na inny.

Leczenie powinno być nadzorowane przez specjalistę reumatologa.

Objawowe leczenie pomocnicze – nie zostało uwzględnione w zaleceniach EULAR. Większość reumatologów stosuje w leczeniu objawowym w celu doraźnego opanowania objawów zapalenia u chorych bez przeciwwskazań niesteroidowe środki przeciwzapalne w pełnej dawce terapeutycznej. Leczenie to nie zapobiega powstawaniu ubytków chrząstki stawowej. Powinno być zaprzestane w momencie, gdy pojawi się odpowiedź na leki modyfikujące przebieg choroby. W razie nieskuteczności niesteroidowych środków przeciwzapalnych rozważa się dołączenie glikokortykosteroidów. Można również dodać lek przeciwbólowy taki, jak np. paracetamol i/lub tramadol.

Duże znaczenie w przewlekłym leczeniu bólu ma również fizykoterapia, w tym szczególnie leczenie ultradźwiękami, leczenie zimnem, laseroterapia, magnetoterapia.

Monitorowanie wydalniczej czynności nerek i ocena wskaźników uszkodzenia nerek jest niezbędne w przypadku stosowania sulfasalazyny, leflunomidu, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, preparatów złota, penicylaminy oraz cyklosporyny. Zalecane schematy monitorowania podano poniżej w tabeli I.

RZS jako proces chorobowy rzadko wpływa bezpośrednio na uszkodzenie nerek. Wśród bezpośrednich efektów działania RZS na nerki może wystąpić:

1. skrobiawica (amyloidoz) nerek
2. błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek
3. mezangialno – rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek
4. martwicze „pauci immune” zapalenie naczyń

Wtórne uszkodzenie nerek w przebiegu stosowanego leczenia RZS jest częstsze i obejmuje:

1. zmiany minimalne występujące najczęściej podczas stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych
2. błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek
3. ostre zapalenie śródmiąższowo – cewkowe występujące najczęściej podczas leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi
4. nefropatię analgetyczną
5. martwicze „pauci immune” zapalenie naczyń, które może występować niezależnie od leczenia, jak również może rozwinąć się wtórnie podczas stosowania penicylaminy lub przeciwciał anty – TNF α
6. toczniopodobne rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek, które może wystąpić w przebiegu leczenia biologicznymi lekami antycytokinowymi
7. zmiany w cewkach nerkowych,

Tabela I

Schematy monitorowania potencjalnego uszkodzenia nerek przez leki stosowane w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów.

Monitoring schedule of the potential renal damage by drugs used to treat rheumatoid arthritis.

Lek	Zalecany schemat monitorowania
niesteroidowe leki przeciwzapalne	<ul style="list-style-type: none"> • oznaczanie stężenia kreatyniny w surowicy co tydzień przez co najmniej 3 tygodnie u wszystkich chorych otrzymujących jednocześnie inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę lub diuretyki, u pozostałych co 12 tygodni • badanie ogólne moczu z oceną białkomoczu co tydzień w pierwszym miesiącu leczenia, następnie co 4 tygodnie
sulfasalazyna	<ul style="list-style-type: none"> • oznaczanie stężenia kreatyniny w surowicy co 2 – 4 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące leczenia lub po zwiększeniu dawki; • oznaczanie stężenia kreatyniny w surowicy co 8 – 12 tygodni w następnych 3 miesiącach leczenia, następnie co 12 tygodni
leflunomid	<ul style="list-style-type: none"> • oznaczanie stężenia kreatyniny w surowicy co 2 – 4 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące leczenia lub po zwiększeniu dawki; • oznaczanie stężenia kreatyniny w surowicy co 8 – 12 tygodni w następnych 3 miesiącach leczenia, następnie co 12 tygodni
cyklosporyna	<ul style="list-style-type: none"> • oznaczanie stężenia kreatyniny w surowicy co 2 tygodnie, aż do ustalenia optymalnej dawki cyklosporyny; • gdy dawka cyklosporyny stabilna oznaczanie stężenia kreatyniny 1 raz w miesiącu
złoto – aurotiojablczan	<ul style="list-style-type: none"> • oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy przed włączeniem leku, po 2 tygodniach, następnie oznaczanie co 12 tygodni; • badanie ogólne moczu z oceną białkomoczu co 2 tygodnie przez pierwsze 6 miesięcy leczenia, następnie co 4 tygodnie, po zakończeniu leczenia co 12 tygodni przez 3 lata
D-penicylamina	<ul style="list-style-type: none"> • oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy przed włączeniem leku, po 2 tygodniach, następnie oznaczanie co 12 tygodni; • badanie ogólne moczu z oceną białkomoczu co 2 tygodnie przez pierwsze 6 miesięcy leczenia, następnie co 4 tygodnie przez kolejne 12 miesięcy leczenia, po 18 miesiącach leczenia u pacjentów bez stwierdzonych zmian w ogólnym badaniu moczu można wykonywać badanie co 8 – 12 tygodni. Po zakończeniu leczenia co 12 tygodni przez 3 lata

naczyniach oraz cechy mikroangiopatii zakrzepowej, które mogą pojawić się w wyniku toksycznego działania cyklosporyny

Chorzy na RZS częściej niż inni pacjenci mają obniżoną wydalniczą czynność nerek z eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m². Izolowane obniżenie eGFR bez innych zmian jest częstsze przy współwystępowaniu chorób sercowo-naczyniowych, zaburzeń lipidowych, u chorych leczonych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. Wymaga monitorowania i działań nefroprotekcyjnych.

Skrobia w nerek jest następstwem przewlekłego procesu zapalnego przebiegającego z odkładaniem się w kłębuszkach nierozpuszczalnego białka AA. Prekursorem amyloidu A jest białko ostrej fazy SAA produkowane w wątrobie i transportowane przez lipoproteiny o dużej gęstości. Do czynników ryzyka rozwoju skrobia w nerek należą: wiek ponad 55 lat, czas trwania choroby podstawowej ponad 8 lat, długo utrzymująca się kliniczna i biochemiczna aktywność choroby podstawowej, zwiększone stężenie TNF α , współistniejące zakażenia bakteryjne. Najczęściej pierwszym objawem uszkodzenia nerek w skrobia w nerek AA jest białkomocz w granicach zespołu nerczykowego i niewydolność nerek. Zająciu nerek może towarzyszyć biegunka i zespół złego wchłaniania oraz kardiomiopatia. Rozpoznanie potwierdza się badaniem histologicznym bioptatu nerki. W sytuacjach, gdy biopsja nerki jest przeciwwskazana pomocne może okazać się badanie histologiczne podskórnej tkanki tłuszczowej z barwieniem czerwienią Kongo i oceną w mikroskopie polaryzacyjnym – badanie najmniej inwazyjne, ale i najmniej czułe – lub badanie wycinka warstwy podśluzówkowej odbytnicy. Należy jednak mieć na uwadze, że badanie wycinka kory nerki ma największą czułość spośród wymienionych badań.

Monitorowanie chorych ze skrobia w nerek AA powinno obejmować: ocenę funkcji wydalniczej nerek, białkomoczu oraz wielkości nerek w badaniu ultrasonograficznym. Funkcja wydalnicza nerek może być szacowana u osób ze stabilną, przeciętną masą ciała (gdy powierzchnia ciała wynosi około 1,73 m²) na podstawie wzoru CKD-EPI

na każdej wizycie, jednak wskazana jest ocena przynajmniej raz w roku klirensu endogennej kreatyniny po nauczaniu pacjenta zasad prawidłowej dobowej zbiórki moczu. W przypadku pacjentów ze skrajnie niską, czy skrajnie wysoką masą ciała, z zanikami mięśniowymi, po amputacjach kończyn, z zaburzeniami neurologicznymi można posłużyć się oszacowaniem wydalniczej funkcji nerek na podstawie stężenia cystatyny w surowicy lub klirensem endogennej kreatyniny z dobowej zbiórki moczu. W razie potrzeby dokładnego oznaczenia przesączenia kłębuszkowego można ocenić je precyzyjnie na podstawie metod izotopowych. Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku potencjalnie nefrotoksycznego należy oszacować klirens kreatyniny korzystając ze wzoru Cockcrofta i Gaulta, albo oznaczyć klirens endogennej kreatyniny z dobowej zbiórki moczu, jeśli pozwala na to czas.

Szacowania czynności nerek na podstawie wzorów nie należy dokonywać u chorych z ostrym uszkodzeniem nerek, gdyż w sytuacji braku stabilnej funkcji nerek wynik nie będzie wiarygodny.

Białkomocz ocenia się na podstawie dobowej utraty białka z moczem u pacjentów, którzy nauczyli się i stosują zasady poprawnej dobowej zbiórki moczu. Stosunek stężenia białka do stężenia kreatyniny w moczu powinien być badany na każdej wizycie.

Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej z dokładną oceną nerek powinno być przeprowadzane raz do roku, jeśli nie występują inne przyczyny nakazujące wykonać je częściej.

U każdego pacjenta konieczna jest także jednoczesna regularna ocena aktywności RZS dokonywana przez specjalistę reumatologa.

Leczenie skrobia w nerek jest ściśle związane z leczeniem choroby podstawowej. Im skuteczniejsze leczenie RZS, im aktywność choroby zasadniczej niższa, tym większa szansa na niedopuszczenie do rozwoju skrobia w nerek. Leczenie przyczynowe obejmuje zmniejszenie wytwarzania białek prekursorowych włókien amyloidu – SAA. Dąży się do obniżenia stężenia SAA w surowicy do wartości prawidłowych poniżej

3 mg/l. Stwierdzono, iż utrzymanie stężeń SAA niższych niż 10 mg/l związane jest z przeżyciem 10-letnim na poziomie 90% w porównaniu do spadku poniżej 40%, gdy stężenia SAA przekraczają 10 mg/l.

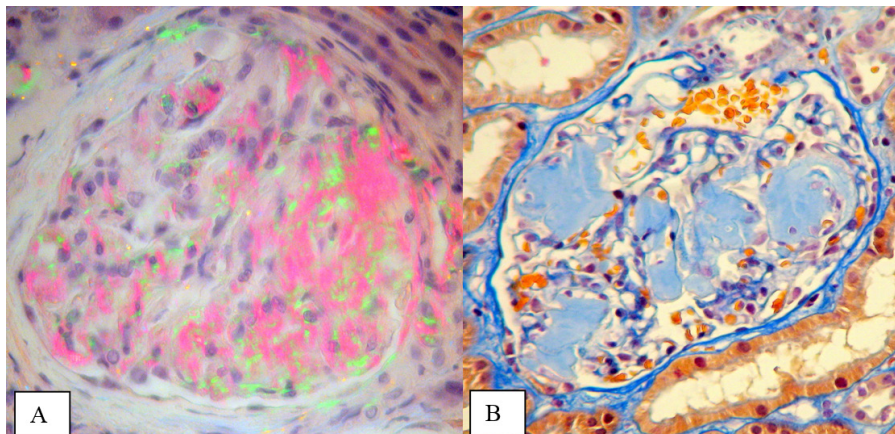
Niebiologiczne leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak metotreksat oraz z grupy immunosupresyjnych, zwłaszcza cyklofosfamid oraz azatiopryna mogą hamować rozwój skrobia w nerek.

Leki biologiczne: inhibitory TNF α i inhibitory II 1 oraz 6 zmniejszają stężenie SAA oraz hamują odkładanie się złogów amyloidu. Są lekami z wyboru w leczeniu skrobia w nerek AA w przebiegu RZS.

Kolchicyna stosowana doustnie hamuje gromadzenie się amyloidu AA, nie wpływa na jego usuwanie. Jest stosowana w monoterapii wówczas, gdy nie ma objawów klinicznych skrobia w nerek, a w połączeniu z cyklofosfamidem u chorych z klinicznymi objawami skrobia w nerek. Kolchicyna jest uznanym lekiem służącym profilaktyce wtórnej skrobia w nerek, stosowanym zwłaszcza w rodzinnej gorączce śródziemnomorskiej, ale również w innych wtórnych postaciach, w tym w RZS. Co ważne, kolchicyna zapobiega nawrotowi skrobia w nerek w nerce przeszczonej. Optymalna dawka dobową wynosi 1,5 do 2 g, i powinna być stosowana tak długo, jak długo choroba podstawowa jest aktywna. Należy pamiętać, iż jej zastosowanie jest ograniczone funkcją nerek: rozpoczęcie leczenia kolchicyną jest przeciwwskazane u osób ze stężeniem kreatyniny w surowicy przekraczającym 1,5 mg/dl.

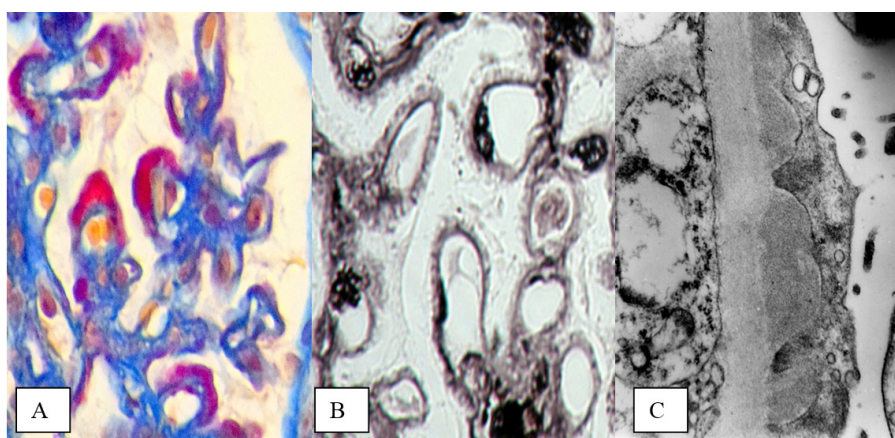
Obecnie prowadzone są badania kliniczne z zastosowaniem eprodisatu – mimetyku glikozaminoglikanu – zapobiegającego polimeryzacji włókien amyloidu i ich odkładaniu w narządach.

Ponadto prowadzone są niezwykle obiecujące badania na modelu zwierzęcym i pierwsze pilotażowe u ludzi, na podstawie których wykazano możliwość skutecznego usuwania złogów amyloidu z tkanek dzięki podwójnej immunoterapii. Pierwszy krok polega na związaniu białka SAP w surowicy za pomocą leku pochodnego proliny CPHPC (kwas pirrolidino-2-karboksyłowy-(R)-1-[6-[(R)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl]-6-



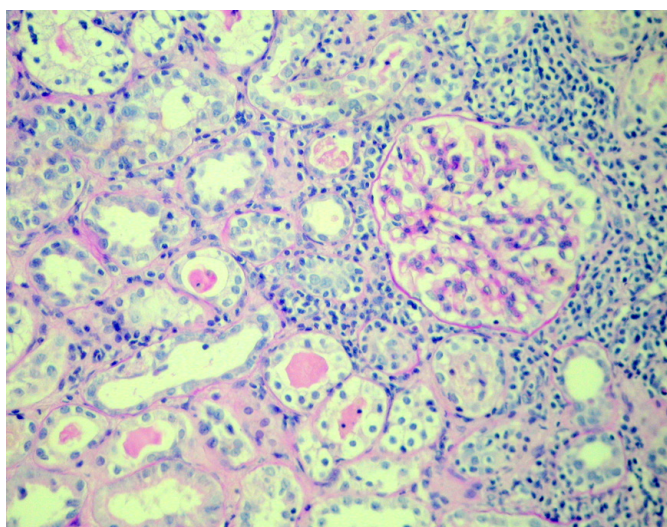
Rycina 1
Amyloidoza AA u pacjenta z reumatoidalnym zapaleniem stawów. (A). Barwienie czerwienią Konga w świetle spolaryzowanym: złogi amyloidu przyjmują zielone zabarwienie. (B): w barwieniu AFOG amyloid tworzy niebieskie guzki w mezangium.

AA Amyloidosis in patient with rheumatoid arthritis. (A). Congo red staining & apple-green birefringence under polarized light. (B). Amyloid forms blue nodules in the mesangial area in AFOG staining.



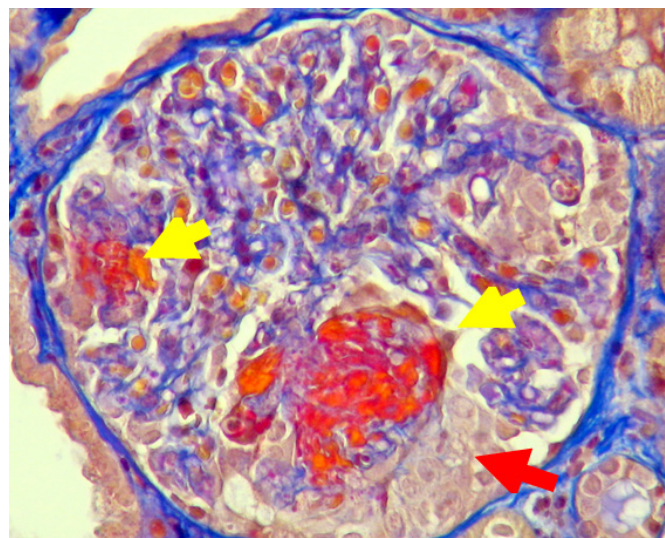
Rycina 2
Błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych u pacjenta z reumatoidalnym zapaleniem stawów. (A): złogi białkowe w rejonie podnabłonkowym (barwienie AFOG). (B): wypustki na zewnętrznej powierzchni GBM (srebrzenie metodą Jonesa). (C): bezpostaciowe elektronowogęste złogi w rejonie podnabłonkowym (badanie w mikroskopii elektronowej).

Membranous GN (A) in patient with rheumatoid arthritis: protein deposits (red) are seen in subepithelial region of GBM (AFOG staining). (B): silver-stained GBM projections in subepithelial region (Jones silver staining). (C): amorphous electron-dense deposits in subepithelial region of GBM (electron microscopy).



Rycina 3
Zmiany minimalne współistniejące z zapaleniem śródmiąższowo-cewkowym w przebiegu długotrwałego stosowania NLPZ u pacjenta z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Barwienie PAS.

Minimal change disease and tubulointerstitial inflammation associated with NSAID use in patient with rheumatoid arthritis. PAS staining.



Rycina 4
Martwicze zapalenie kłębuszków u pacjenta z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Odcinkowa martwica pęczka naczyniowego w dwóch segmentach (żółte strzałki). Do jednego z tych segmentów przylega półksiężyc komórkowy (czerwona strzałka). Barwienie AFOG.

Necroticans GN in patient with rheumatoid arthritis. Segmental tuft necrosis is present in two segments (yellow arrows). To one of these segments a small cellular crescent is attached (red arrow). AFOG staining.

oxo-hexanoyl]), który jest zdolny obniżyć stężenie SAP o ok. 90% i w ten sposób zapobiec odkładaniu się nowych złogów amyloidu. Drugi krok polega na zastosowaniu specyficznych przeciwciał przeciwko SAP po obniżeniu jego stężenia w surowicy, co uruchamia klirens złogów amyloidu z wielu narządów, w tym nerek.

Leczenie nerkozastępcze chorych ze schyłkową niewydolnością nerek w przebiegu wtórnej amyloidozy za pomocą dializy otrzewnowej czy hemodializ jest porównywalnie skuteczne. Decyzję o rodzaju leczenia nerkozastępczego może pomóc rozstrzygnąć obecność powikłań, takich jak np. spadki ciśnienia, czy znaczne powiększenie narządów jamy brzusznej. Pacjenci bez zajęcia mięśnia sercowego wydają się mieć lepsze rokowanie co do przeżycia podczas leczenia nerkozastępczego. Wtórna skrobiawica nie sjest przeciwwskazaniem do zabiegu przeszczepienia nerki, przeżycie pacjentów po przeszczepie wydłuża się w porównaniu do przeżycia na dializie.

Błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek – może być wynikiem bezpośrednio choroby, częściej natomiast jest skutkiem leczenia RZS. Rozpoznanie wymaga oceny histologicznej biopsjatu nerki, do ukierunkowania rozpoznania może być pomocna także ocena przeciwciał przeciwko PLA2R, których obecność jest specyficzna dla pierwotnego błoniastego kłębuszkowego zapalenia nerek. Ten rodzaj KZN częściej występuje po lekach, w szczególności po D-penicylaminie oraz po preparatach złota. Zapadalność na błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek szacuje się, że wynosi do 7% wśród leczonych D-penicylaminą oraz 1 do 3% wśród leczonych preparatami złota. Białkomocz zazwyczaj pojawia się w ciągu pierwszych 6 – 12 miesięcy leczenia danym lekiem, ale może również wystąpić bardzo późno w przebiegu leczenia, nawet po 3 latach. Zaprzeszanie leczenia pozwala

uzyskać prawie zawsze remisję białkomoczu, należy jednak podkreślić, iż może ona odbywać się stopniowo w ciągu 9 – 12 miesięcy lub nawet dłużej. Prawdopodobnie długi okres uzyskiwania remisji może być związany z wolnym klirensiem i wynikającym z tego trudnościami w usuwaniu złogów podnabłonkowych w tym typie kłębuszkowego zapalenia nerek. U pacjentów leczonych D-penicylaminą mogą dodatkowo pojawić się przeciwciała przeciw cytoplazmie granulocytów ANCA, co może utrudnić rozpoznanie. Kluczowa jest biopsja nerki.

Należy pamiętać, iż ten typ wtórnego kłębuszkowego zapalenia nerek może wystąpić również po lekach dodatkowo stosowanych w RZS: po diklofenaku oraz po kaptoprilu.

Mezangialno – rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek – może występować u 5 – 10% pacjentów z RZS. Etiologia pozostaje niewyjaśniona. Objawia się zwykle krwinkomoczem z białkomoczem lub bez. O rozpoznaniu i ewentualnym wdrożeniu leczenia rozstrzyga nasilenie zmian stwierdzanych w biopsji nerki.

Martwicze „pauci – immune” zapalenie naczyń – może wystąpić niezależnie od leczenia, może rozwinąć się wtórnie do stosowania penicylaminy lub przeciwciał anti-TNF- α . Oprócz białkomoczu zwykle występuje również krwinkomocz. Objawom towarzyszy zazwyczaj pogarszanie się czynności nerek u większości chorych. Martwicze „pauci – immune” zapalenie naczyń jest bardziej prawdopodobne u seropozytywnych chorych na RZS, u których stwierdza się ubytki kostne oraz pozostawione zmiany narządowe. Występuje bardzo rzadko. Pilne wykonanie biopsji nerki jest niezbędne do ustalenia rozpoznania i jak najszybszego rozpoczęcia leczenia. Jeśli podejrzewany jest związek z dotychczas stosowanym leczeniem RZS należy je przerwać. Leczenie pierwszego rzutu składa się ze glikokortykosteroidów w wysokich dawkach oraz cyklofosfamid, najczęściej w pulsach dożylnych. Zajęciu kłębuszkom nerkowym może towarzyszyć zajęcie obu tętnic nerkowych podobne do zmian w guzkowym zapaleniu tętnic, jednak bez tworzenia się mikro tętniaków. Zapalenie naczyń związane z RZS nie zawsze jest ANCA-ujemne. Może mu towarzyszyć występowanie przeciwciał ANCA, co utrudnia rozpoznanie, jednak antygenami, które spowodowały ich wytworzenie nie jest ani mieloperoksydaza, ani proteinaza 3. Stwierdzenie przeciwciał anty MPO lub anty PR 3 silnie sugeruje współistnienie RZS i układowego zapalenia naczyń z ziarniniakowością.

Tocznopodobne rozplemowe zapalenie kłębuszków może wystąpić wtórnie do leczenia przeciwciałami anti TNF- α , takimi jak adalimumab, ifliximab, etanercept. U większości leczonych chorych stwierdzano występowanie przeciwciał przeciwjądrowych, przeciwciał przeciw histonom, natomiast u od 3 do 32% leczonych mogą pojawić się również przeciwciała przeciw DNA. Przeciwciała anty DNA wykrywano także podczas leczenia golimumabem oraz certolizumabem. Klinicznie toczą się podobnie jak zmiany zmianami skórnymi, zajęciem opłucnej i osierdza, w przypadku zajęcia nerek białkomoczem i

krwinkomoczem. Należy podkreślić, iż do zajęcia nerek dochodzi niezmiernie rzadko. U większości pacjentów zmiany ustępowały całkowicie po zaprzestaniu leczenia. Pomimo to obecność przeciwciał przeciwjądrowych jest przeciwwskazaniem do rozpoczęcia leczenia przeciwciałami anti TNF- α .

Zmiany submikroskopowe, zmiany minimalne – najczęściej ma miejsce po stosowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Objawia się białkomoczem w granicach zespołu nerczycowego. W badaniu ogólnym moczu może być obecna leukocyturia z eozynofilią. Najczęściej zlanym wypustkom stopowatym podocytów uwidacznianym w mikroskopie elektronowym towarzyszą wówczas zmiany w śródmiąższu nerki widoczne w mikroskopie świetlnym. Należy monitorować uważnie funkcję nerek, gdyż zmiany mogą także obejmować komórki cewek i może rozwinąć się ostre uszkodzenie nerek z koniecznością leczenia nerkozastępczego. Odstawienie leku prowadzi zwykle u większości chorych do stopniowego samoistnego ustąpienia białkomoczu w ciągu najczęściej 1 do 36 tygodni. Warunkiem samoistnej poprawy po odstawieniu leku sprawczego jest czysta glomerulopatia o typie zmian minimalnych, bez dodatkowego zajęcia śródmiąższu. Biopsja nerki jest wskazana w celu ustalenia rodzaju i stopnia nasilenia zmian. Należy rozważyć leczenie glikokortykosteroidami, jeśli w biopsji stwierdza się towarzyszące zmiany zapalne w śródmiąższu, aby zapobiec jego włóknieniu. Jeśli aktywne zmiany zapalne w śródmiąższu są nasilone, masywne włóknienie ma miejsce w ciągu pierwszych 4 tygodni, stąd leczenie powinno być wdrożone jak najszybciej.

Toksyczne działanie cyklosporyny – polega przede wszystkim na zależności od dawki obkurczaniu naczyń, w szczególności tętniczki doprowadzającej kłębuszka oraz na uszkodzeniu komórek cewek nerkowych. Obkurczenie tętniczki doprowadzającej może powodować obniżenie przesączania kłębuszkowego. Uszkodzenie cewek może powodować hiperkaliemię, hipomagnezemię, hipokalcemię, hiperurykemię, kwasicę hiperchloremiczną. Ponadto cyklosporyna może wywoływać mikroangiopatię zakrzepową. Pacjenci z RZS leczeni cyklosporyną powinni mieć ocenioną czynność wydalniczą nerek przed rozpoczęciem leczenia. Oszacowanie eGFR za pomocą wzoru MDRD nie jest wystarczające, nieco lepszy jest wzór CKD-EPI, natomiast powinno się oszacować klirens kreatyniny na podstawie wzoru Cockcrofta i Gaulta, który lepiej odzwierciedla funkcję nerek, gdy jest ona dobra lub nieznacznie upośledzona. Nieprawidłowa funkcja nerek jest przeciwwskazaniem do rozpoczęcia leczenia RZS cyklosporyną w odróżnieniu od transplantologii. Dawka dobowo cyklosporyny najczęściej stosowana w RZS wynosi 2,5 mg/kg masy ciała. Podczas leczenia RZS nie jest wymagane ścisłe monitorowanie stężenia leku, jak ma to miejsce po przeszczepie narządu unaczynionego. Warto jednak o tej możliwości pamiętać i z niej korzystać. Stosując cyklosporynę w leczeniu RZS zaleca się redukcję dawki leku, jeśli dojdzie do wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy o ponad 30% w stosunku do wartości wyjściowej. Utrzymywanie się podwyższonego stężenia kreaty-

ny przez kolejne 30 dni mimo zredukowania dawki leku o 30 – 50% jest wskazaniem do zaprzestania leczenia. Potwierdzona biopsyjnie toksyczność cyklosporyny jest również wskazaniem do zaprzestania jej podawania.

Obraz mikroskopowy różnych form uszkodzenia nerek w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów

Typy patologii nerek w przebiegu RZS
• **Amyloidozą AA**

- złogi amyloidu obecne w kłębuszkach, ścianie naczyń, w błonach podstawnych cewek, niekiedy także w zrębie. Kryterium rozpoznania jest zielone zabarwienie złogów a światło spolaryzowanym w preparatach barwionych czerwieńią Kongo.

- dodatnia reakcja immunohistochemiczna z przeciwciałem przeciwko białku amyloidowemu A.

- IFL: bez złogów IgG, IgA, IgM, C3, C1q, fibrynogenu i lekkich łańcuchów λ, κ

• **Błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych (może wystąpić niezależnie od terapii, lub rozwinąć się wtórnie do stosowania soli złota, penicylaminy, przeciwciał anti-TNF- α)**

- w mikroskopie świetlnym (MŚ): obraz zależy od stopnia zaawansowania zapalenia, w II okresie widoczne są srebrnochłonne wypustki na zewnętrznym aspekcie GBM, w III – zdwojenie okonturowania kapilar kłębuszkowych (objaw torów tramwajowych). Niekiedy miernego stopnia rozplem mezangium.

- W badaniu immunofluorescencyjnym (IFL): ziarniste złogi IgG, lekkich łańcuchów λ, κ i C3 wzdłuż GBM, w większości przypadków bez obecności antygeny PLA2R. W przypadku polekowego zapalenia błoniastego (szczególnie wywołanego stosowaniem soli złota) złogi immunologiczne mogą być obecne w kapilarach tylko części segmentów oraz w mezangium kłębuszków.

- W mikroskopie elektronowym (ME): amorficzne, lub drobnoziarniste złogi widoczne są w rejonie podnabłonkowym kapilar kłębuszkowych (I okres), w późniejszej fazie są poprzedzielane wypustkami błony podstawnej (II okres), a następnie inkorporowane w obręb błony i stopniowo resorbowane (III, IV okres). Złogi mogą być także obecne w mezangium (szczególnie w polekowym zapaleniu błoniastym). W przypadkach wywołanych stosowaniem soli złota, złogi podnabłonkowe mogą być obecne tylko w części pętli, badanie ultrastrukturalne ujawnia ponadto niekiedy obecność inkluzji utworzonych ze złota w komórkach nabłonkowych cewek i kłębuszków oraz w komórkach mezangium.

• **Mezangialno-rozplemowe** kłębuszkowe zapalenie nerek

- przybytek elementów mezangium, bez zmian endokapilarnych, martwiczych, bez półksiężyców,

- w IFL: głównie złogi IgM.

• **Zmiany minimalne**

- bez cech patologii kłębuszków w MŚ, IFL,

- w ME: rozlane stopienie wypustek podocytarnych,

- u pacjentów z AKI badanie mikroskopowe ujawnia zwykle ostre uszkodzenie nabłonka cewkowego,

- w przypadku uszkodzenia wywołanego przez przewlekłe stosowanie NLPZ zmiany minimalne mogą współistnieć z zapaleniem śródmiąższowo-cewkowym.

• **Ostre zapalenie śródmiąższowo-**

-cewkowe

- polimorficzne zapalenie, w części przypadków z licznymi eozynofilami, niekiedy zapalenie ziarniniakowe,
- *tubulitis* (naciekanie nabłonka cewko-

wego przez komórki zapalane),

- obrzęk zrębu,
- ostre uszkodzenie nabłonka cewkowego,

• **Nefropatia analgetyczna**

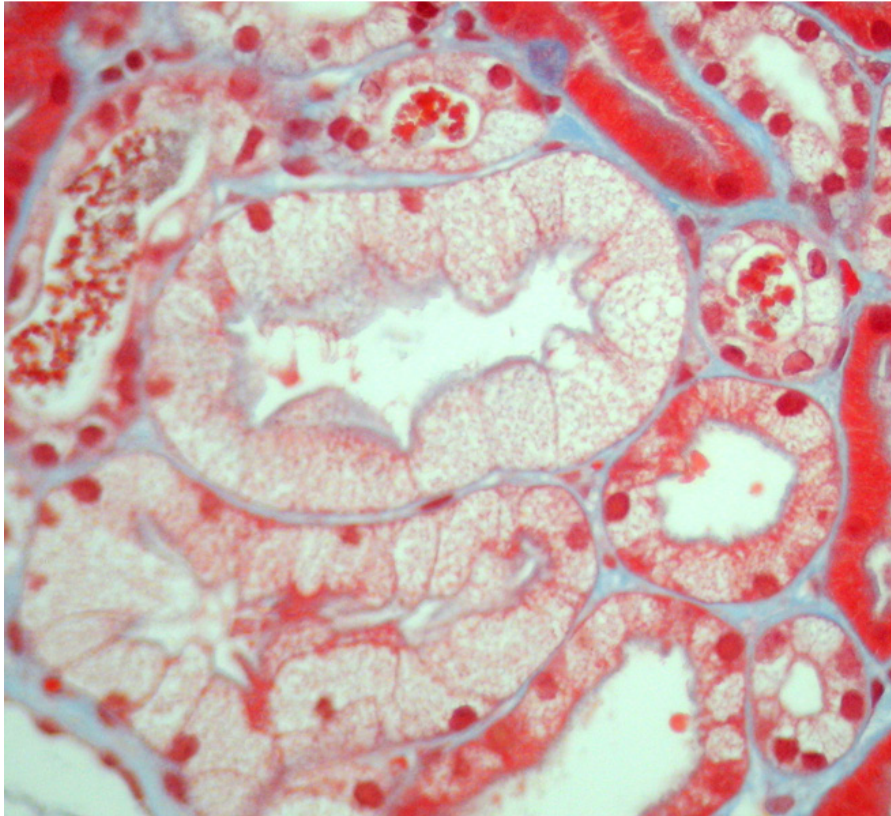
- przewlekłe zapalenie śródmiąższowo-cewkowe współistniejące z ogniskowym włóknieniem zrębu i zanikiem cewek nerkowych,
- niekiedy uchwytne w biopsji martwica brodawek cewkowych,
- bez zmian kłębuszkowych, lub wtórne FSGS bez złogów immunologicznych w IFL i ME

• **Martwicze „pauci immune” zapalenie naczyń (może wystąpić niezależnie od leczenia, może rozwinąć się wtórnie do stosowania penicylaminy i/lub przeciwciał anti-TNF-α)**

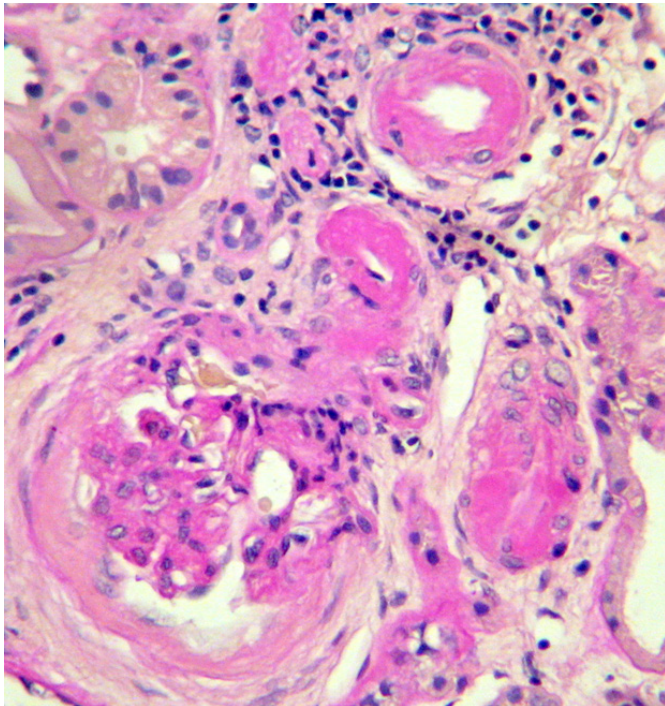
- może zajmować zarówno kłębuszki (odcinkowa martwica włóknikowata, obecność półksiężyców segmentalnych i/lub globalnych w mniej, lub w ponad 50% kłębuszków), jak i drobne naczynia (tętnice i arteriole),
- bez złogów kompleksów immunologicznych w IFL i ME

• **Tocznopodobne rozplamowe zapalenie kłębuszków (wtórne do terapii przeciwciałami anti-TNF-α i przeciwciałami anti-IL-6)**

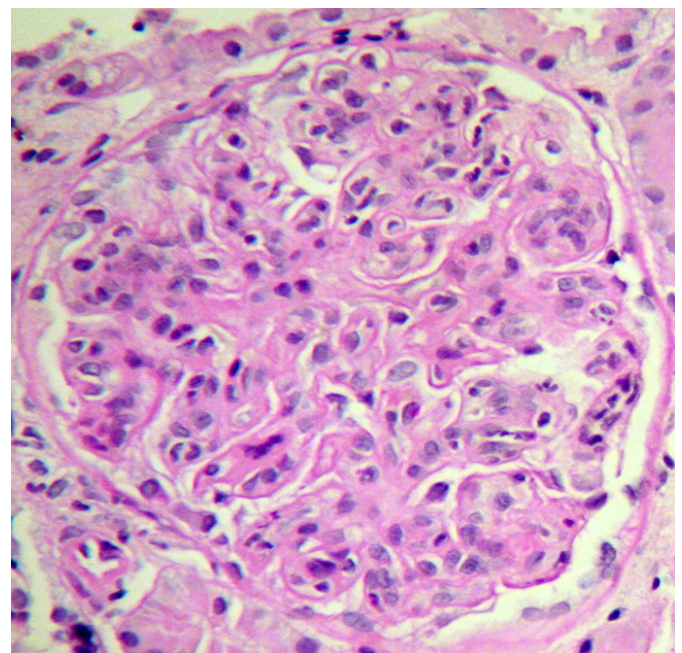
- zmiany zapalno-rozplamowe w kapilarach i mezangium kłębuszków,
- w IFL: świecenie typu „full-house” (IgG, IgA, IGM, C3, C1q, lekkich łańcuchów λ,κ)
- Toksyczne oddziaływanie cyklosporyny
- ostre uszkodzenie: izometryczna wakuolizacja nabłonka cewkowego,
- szkliwienie arterioli, w szczególności w zewnętrznych warstwach ściany naczyniowej,
- ostra mikroangiopatia zakrzepowa,
- pasmowate włóknienie zrębu i zanik



Rycina 5
Izometryczna wakuolizacja cytoplazmy nabłonka cewkowego w przebiegu toksycznego oddziaływania cyklosporyny u pacjenta z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Barwienie AFOG.
Isometric tubular epithelial vacuolization of in a course of cyclosporine toxicity in patient with rheumatoid arthritis . AFOG staining.



Rycina 6
Przewlekła nefropatia związana z toksycznym oddziaływaniem cyklosporyny. Nasilone szkliwienie arterioli. Przewlekła glomerulopatia niedokrwienna, wtórne twarwienie kłębuszków. Barwienie PAS.
Chronic nephropathy related to cyclosporine toxicity in patient with rheumatoid arthritis. There is a massive arteriolar hyalinisation, chronic ischemic glomerulopathy and secondary FSGS. PAS staining.



Rycina 7
Tocznopodobne rozplamowe zapalenie kłębuszków. Globalne zwiększenie komórkowości kapilar i mezangium. Barwienie PAS.
Lupus-like proliferative GN. Global increase in mesangial and capillary cellularity. PAS staining.

cewek nerkowych,
- przewlekła glomerulopatia niedo-
krwienna i wtórne FSGS

Piśmiennictwo

1. **Antoni C, Braun J:** Side effects of anti-TNF therapy: current knowledge. *Clin Exp Rheumatol.* 2002; 20 (Suppl. 28): S152-S157.
2. **Barra L, Pope J, Orav J, Boire G, Haraoui B. et al:** Prognosis of seronegative patients in a large prospective cohort of patients with early inflammatory arthritis. *J Rheumatol.* 2014; 41: 2361–2369. doi: 10.3899/jrheum.140082.
3. **Boers M, Croonen A, Dijkmans B, Breedveld F, Eulerink F. et al:** Renal findings in rheumatoid arthritis: clinical aspects of 132 necropsies. *Ann Rheum Dis.* 1987; 46: 658–663.
4. **Boyle D, Soma K, Hodge J, Kavanaugh A, Mandel D. et al:** The JAK inhibitor tofacitinib suppresses synovial JAK1/STAT signaling in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71, 440–447.
5. **Choe J, Prodanovic N, Niebrzydowski J, Staykov I, Dokoupilova E. et al:** A randomised, double-blind, phase III study comparing SB2, an infliximab biosimilar, to the infliximab product Remicade in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis.* 2015, doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207764.
6. **Choi H, Hernan M, Seeger J, Robins J, Wolfe F:** Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002; 359: 1173–1177.
7. **De Rycke L, Baeten D, Kruithof E, Van den Bosch F, Veys E, De Keyser F:** The effect of TNF α blockade on the antinuclear antibody profile in patients with chronic arthritis: biological and clinical implications. *Lupus* 2005; 14: 931–937.
8. **Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balasa A. et al:** Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis.* 2014; 73: 62–68. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204223.
9. **Emery P, Burmester G, Bykerk V, Combe B, Furst D. et al:** Evaluating drug-free remission with abatacept in early rheumatoid arthritis: results from phase 3b, multicentre, randomised, active-controlled AVERT study of 24 months, with a 12-months, double-blind treatment period. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74: 19–26.
10. **Emery P, Gottenberg J, Rubbert-Roth A, Sarzi-Puttini P, Choquette D. et al:** Rituximab versus an alternative TNF inhibitor in patients with rheumatoid arthritis who failed to respond to a single previous TNF inhibitor: SWITCH-RA, a global, observational, comparative effectiveness study. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74: 979–984. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203993.
11. **Filipowicz-Sosnowska A:** Reumatoidalne zapalenie stawów. W: *Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna* 2015: 1906–1920.
12. **Filipowicz-Sosnowska A:** Skrobiawica. W: *Interna Szczeklika Medycyna Praktyczna* 2015: 2054–2056.
13. **Fleischmann R, Damjanov N, Kivitz A, Legedza A, Hoock T, Kinnman N:** A randomised, double-blind, placebo-controlled, twelve-week, dose-ranging study of decernotinib, an oral selective JAK-3 inhibitor, as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2015; 67: 334–343. doi: 10.1002/art.38949.
14. **Franek E, Kokot F:** Skrobiawica nerek. W: *Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna* 2015: 1533.
15. **Furst D, Breedveld F, Kalden J, Smolen J, Antoni C. et al:** Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61 (Suppl. 2): ii2-ii7.
16. **Genovese M, Bathon J, Martin R, Fleischmann R, Tesser J. et al:** Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis - two year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 1443-1450.
17. **Genovese M, Fleischmann R, Kivitz A, Rell-Bakalarska M, Martincova R. et al:** Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2015; 67: 1424–1437.
18. **Hamilton J, McInnes I, Thomson E, Porter D, Hunter J. et al:** Comparative study of intramuscular gold and methotrexate in a rheumatoid arthritis population from a socially deprived area. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60: 566-572.
19. **Harper L, Cockwell P, Howie A, Michael J, Richards N. et al:** Focal segmental necrotizing glomerulonephritis in rheumatoid arthritis. *Q J M.* 1997; 90: 125–132.
20. **Hickson L, Crowson C, Gabriel S, McCarthy, Matteson E:** Development of reduced kidney function in rheumatoid arthritis. *Am J Kidney Dis.* 2014; 63: 206-213.
21. **Huizinga T, Conaghan P, Martin-Mola E, Schett G, Amital H. et al:** Clinical and radiographic outcomes at 2 years and the effect of tocilizumab discontinuation following sustained remission in the second and third year of the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74: 35-43. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205752.
22. **Keystone E, Taylor P, Drescher E:** Safety and efficacy of baricitinib at 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74: 333–340.
23. **Livneh A, Zemer D, Langevitz P, Shemer J, Sohar E, Pras M:** Colchicine in the treatment of AA and AL amyloidosis. *Semin Arthritis Rheum.* 1993; 23: 206–214.
24. **Lopez-Olivo M, Amezcaga-Urruela M, McGahan L, Pollono E, Suarez-Almazor M:** In rheumatoid arthritis, adding rituximab to methotrexate improves clinical outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 1: CD007356. doi: 10.1002/14651858.CD007356
25. **Mosleh W, Farkouh M:** Balancing cardiovascular and gastrointestinal risks in nonsteroidal anti-inflammatory drugs use in patients with osteoarthritis: guidelines summary from an international expert group. *Pol Arch Med Wewn.* 2016 (w druku).
26. **Qarni M, Kohan D:** Pauci-immune necrotizing glomerulonephritis complicating rheumatoid arthritis. *Clin Nephrol.* 2000; 54: 54–58.
27. **Radner H, Neogi T, Smolen J, Aletaha D:** Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: a systemic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73: 114–123.
28. **Richards D, Cookson L, Berges A, Barton S, Lane T. et al:** Therapeutic clearance of amyloid by antibodies serum amyloid P component. *N Engl J Med.* 2015; 373: 1106-1114. doi: 10.1056/NEJMoa1504942.
29. **Singh J, Saag K, Bridges S Jr, Akl E, Bannuru R. et al:** 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68: 1-26. doi: 10.1002/art.39480.
30. **Smolen J, Landewe R, Breedveld F, Buch M, Burmester G. et al:** EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2013; 0 :1–18. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204573.
31. **Smolen J, Landewe R, Breedveld F, Buch M, Burmester G. et al:** EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 964–975.
32. **Smolen J, van der Heijde D, Machold, Aletaha D, Landewe R:** Proposal for a new nomenclature of disease modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73: 3–5.
33. **Tanaka Y, Hirata S, Kubo S, Fukuyo S, Hanami K. et al:** Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with established rheumatoid arthritis: 1-year outcome of the HONOR study. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74: 389–395.
34. **van Vollenhoven R, Fleischmann R, Furst D, Lacey S, Lehane P:** Longterm safety of rituximab: final report of the rheumatoid arthritis global clinical trial program over 11 years. *J Rheumatol.* 2015; 42: 1761-1766. doi: 10.3899/jrheum.150051.