

ROZDZIAŁ 2 PROGRAM LECZENIA ŁUSZCZYCOWEGO ZAPALENIA STAWÓW O AGRESYWNYM PRZEBIEGU

Małgorzata Mazur, Anna Sadowska-Przytocka, Zygmunt Adamski, Andrzej Kaszuba

Tekst opracowano na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22.10.2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.11.2014 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.71, zał. B.47,B.35).

Program lekowy do stosowania w łuszczycowym zapaleniu stawów (*psoriatic arthritis* – PsA) o agresywnym przebiegu jest realizowany od 2011 roku.

Do programu mogą być kwalifikowani pacjenci z:

- 1) ustalonym rozpoznaniem PsA,
- 2) aktywną i ciężką postacią choroby,
- 3) niezadowolającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki systemowe.

Rozpoznanie łuszczycowego zapalenia stawów

Rozpoznanie PsA ustala się na podstawie kryteriów Bennetta lub skali CASPAR (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*).

Chorobę można rozpoznać, gdy spełnione jest kryterium obowiązkowe i minimum 3 kryteria dodatkowe.

Aktywna i ciężka postać choroby

W przypadku zajęcia stawów obwodowych aktywna i ciężka postać choroby musi być udokumentowana podczas 2 wizyt w odstępie minimum 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym czasie oraz po zastosowaniu minimum 2 leków modyfikujących przez okres 4 miesięcy (lub krócej, jeżeli wystąpiły objawy nietolerancji) w monoterapii lub kombinacji.

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne według Bennetta

Obowiązkowe	Dodatkowe
<ul style="list-style-type: none"> wywiad dotyczący łuszczycy (skóry lub paznokci) potwierdzonej klinicznie i skojarzonej z bólem oraz obrzękiem tkanek miękkich lub ograniczeniem ruchomości co najmniej jednego stawu, utrzymującym się 6 tygodni lub dłużej 	<ul style="list-style-type: none"> obecność zapalenia stawów międzypaliczkowych dalszych (wykluczenie guzków Heberdena i Boucharda)
	<ul style="list-style-type: none"> obecność tzw. palców kielbaskowatych, głównie stóp (<i>dactylitis</i>)
	<ul style="list-style-type: none"> niesymetryczne zapalenie stawów rąk i stóp
	<ul style="list-style-type: none"> nieobecność guzków reumatoidalnych
	<ul style="list-style-type: none"> negatywne testy na obecność RF w surowicy
	<ul style="list-style-type: none"> nadżerkowe zapalenie małych stawów stwierdzone w badaniu radiologicznym, bez cech współistniejącej osteoporozy (wykluczenie nadżerkowej postaci choroby zwyrodnieniowej rąk)
	<ul style="list-style-type: none"> obecność zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych lub syndesmoftów albo kostnienia okołokręgosłupowego stwierdzona w badaniu radiologicznym

RF (*rheumatoid factor*) – czynnik reumatoidalny

Tabela 2. Kryteria diagnostyczne według *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR)*

<p>Chorobę można rozpoznać, gdy została zdiagnozowana zapalna choroba stawów i pacjent uzyskał co najmniej 3 punkty według zasad punktacji przedstawionych poniżej:</p>
<ul style="list-style-type: none"> łuszczycy obecnie – 2 pkt
<ul style="list-style-type: none"> wywiad łuszczycy – 1 pkt
<ul style="list-style-type: none"> wywiad rodzinny w kierunku łuszczycy – 1 pkt
<ul style="list-style-type: none"> <i>dactylitis</i> – 1 pkt
<ul style="list-style-type: none"> brak RF – 1 pkt
<ul style="list-style-type: none"> dystrofia paznokci – 1 pkt

RF (*rheumatoid factor*) – czynnik reumatoidalny

Postać osiowa choroby

Do leczenia w ramach programu mogą być kwalifikowani chorzy z:

- zajęciem stawów krzyżowo-biodrowych odpowiadającym nowojorskim kryteriom rozpoznania zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa,
- aktywną i ciężką postacią choroby, która musi być udokumentowana podczas 2 wizyt w odstępie minimum 12 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie.

Należy wykazać niezadowalającą odpowiedź na co najmniej 2 tradycyjnie stosowane niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) podawane przez przynajmniej 3 miesiące każdy

Tabela 3. Kryteria reumatologiczne aktywnej i ciężkiej postaci choroby (postaci obwodowej)

• co najmniej 5 obrzękniętych stawów (z 66)	• w 2 pomiarach w odstępie minimum 4 tygodni
• co najmniej 5 tkliwych stawów (z 68)	• w 2 pomiarach w odstępie minimum 4 tygodni
• ogólna ocena przez pacjenta aktywności choroby jako dużego lub bardzo dużego stopnia	• 4 lub 5 punktów w skali Likerta
• ogólna ocena przez lekarza aktywności choroby jako dużego lub bardzo dużego stopnia	• 4 lub 5 punktów w skali Likerta
• ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej) oceniona na > 5 cm w skali VAS (zakres od 0 do 10 cm)	• taka ocena powinna być dokonana również przez lekarza doświadczonego w leczeniu inhibitorami TNF- α chorób zapalnych stawów

VAS (Visual Analogue Scale) – skala wzrokowo-analogowa, TNF- α (tumor necrosis factor α) – czynnik martwicy nowotworu α

Tabela 4. Kryteria dermatologiczne

• wskaźnik PASI > 10	
• wskaźnik DLQI > 10	
• wartość BSA > 10	
• zajęcie 3 stawów	
• ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej) oceniona na > 5 cm w skali VAS (zakres od 0 do 10 cm)	• taka ocena powinna być dokonana przez lekarza doświadczonego w leczeniu inhibitorami TNF- α chorób zapalnych stawów; ocenę należy przeprowadzić jednokrotnie po drugim pomiarze liczby bolesnych i obrzękniętych stawów oraz podaniu aktywności choroby według pacjenta i lekarza opiekującego się chorym

PASI – Psoriasis Area and Severity Index, DLQI – Dermatology Life Quality Index, BSA – body surface area, VAS (Visual Analogue Scale) – skala wzrokowo-analogowa, TNF- α (tumor necrosis factor α) – czynnik martwicy nowotworu α

Tabela 5. Aktywna postać choroby (postać osiowa)

• wartość wskaźnika BASDAI ≥ 4 – w dwukrotnych pomiarach, w odstępie co najmniej 12 tygodni
• ból kręgosłupa w skali VAS ≥ 4 cm – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 12 tygodni
• ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), która powinna wynosić > 5 cm w skali VAS (zakres od 0 do 10 cm)

BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, VAS (Visual Analogue Scale) – skala wzrokowo-analogowa

(w różnym czasie), w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce. Aby wykazać, że odpowiedź na tradycyjnie stosowane leki jest niezadowolająca, należy udokumentować nieskuteczność leczenia objawów zajęcia kręgosłupa, stawów obwodowych lub przyczepów ścięgniastych.

Niezadowalająca odpowiedź na tradycyjnie stosowane leki systemowe

W zakresie stawów obwodowych nieskuteczność leczenia stwierdza się, gdy podawano co najmniej 2 leki modyfikujące chorobę (w tym metotreksat), z których każdy powinien być stosowany przez przynajmniej 4 miesiące w monoterapii lub w przypadku leczenia kombinowanego nie krócej niż 6 miesięcy, chyba że wystąpiły objawy nietolerancji.

Tabela 6. Rekomendowane dawki leków

• metotreksat 25 mg 1 x w tygodniu
• sulfasalazyna 3 g/dobę
• leflunomid 20 mg 1 x dziennie
• cyklosporyna A 3–5 mg/kg m.c./dobę

W przypadku dominującego obrazu zajęcia stawów osiowych za nieskuteczność leczenia przyjmuje się niezadowalającą odpowiedź na co najmniej 2 tradycyjnie stosowane NLPZ, podawane przez przynajmniej 3 miesiące każdy (w różnym czasie), w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce.

Ciąża

W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń w okresie do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki etanerceptu, infliksymabu lub adalimumabu.

Wcześniejsze leczenie biologiczne

Do programu włączani są również chorzy, którzy już uprzednio byli leczeni w ramach farmakoterapii niestandardowej lub według świadczeń za zgodą płatnika albo w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP) częściami leków – inhibitorów czynnika martwicy nowotworu α (*tumor necrosis factor α* – TNF- α), pod warunkiem że spełniali kryteria włączenia do programu.

Przerwy w leczeniu

W przypadku wystąpienia przerwy w leczeniu trwającej dłużej niż 12 tygodni, ale krótszej niż 26 tygodni, u chorego należy wykonać jedynie badania pozwalające na określenie bezpieczeństwa podawanego leku oraz ocenić parametry aktywności i ciężkości choroby zgodnie z warunkami zawartymi w podrozdziale „Aktywna i ciężka postać choroby”, a także sprawdzić, czy chory nadal spełnia warunki udziału w programie terapeutycznym. Terapia jest realizowana lekiem stosowanym uprzednio, jeżeli był skuteczny. Jeśli przerwa w leczeniu była dłuższa niż 26 tygodni, chory wymaga ponownej kwalifikacji do programu.

Tabela 7. Badania kwalifikacyjne

• morfologia krwi
• OB
• AspAT, AlAT
• stężenie kreatyniny
• CRP
• badanie ogólne moczu
• próba tuberkulinowa lub test Quantiferon
• obecność RF
• obecność antygeny HBs, obecność przeciwciała HCV, obecność antygeny HIV (HIV Ag/Ab Combo)
• RTG klatki piersiowej z ostatnich 3 miesięcy
• u kobiet zaleca się wykonanie badania ginekologicznego, mammograficznego lub USG piersi

OB – odczyn Biernackiego, AspAT – aminotransferaza asparaginianowa, AlAT – aminotransferaza alaninowa, CRP (C-reactive protein) – białko C-reaktywne, RF (rheumatoid factor) – czynnik reumatoidalny, antygen HBs – antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B, HCV (hepatitis C virus) – wirus zapalenia wątroby typu C, HIV (human immunodeficiency virus) – ludzki wirus niedoboru odporności, RTG – badanie radiologiczne (rentgenowskie), USG – badanie ultrasonograficzne

Monitorowanie leczenia

Chory powinien być poddany dokładnej ocenie skuteczności zastosowanego leczenia po 12 tygodniach od rozpoczęcia terapii inhibitorami TNF- α .

Badania kontrolne podczas wizyt monitorujących (co 12 tygodni) obejmują: wywiad lekarski z oceną skuteczności i bezpieczeństwa terapii, badanie przedmiotowe, wskaźniki ostrej fazy – OB (odczyn Biernackiego) i białko C-reaktywne (C-reactive protein – CRP), morfologię, oznaczenie poziomu aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i aminotransferazy alaninowej (AlAT).

Dane dotyczące monitorowania leczenia i oceny efektów leczenia muszą zostać zapisane w rejestrze chorób reumatologicznych (System Monitorowania Programów Tera-

Tabela 8. Ocena skuteczności terapii

W przypadku zajęcia stawów obwodowych	W przypadku postaci osiowej
<ul style="list-style-type: none"> adekwatna odpowiedź na leczenie: zmniejszenie przynajmniej o 30% liczby bolesnych lub obrzękniętych stawów oraz zmniejszenie aktywności choroby w skali Likerta o przynajmniej 1 jednostkę, zarówno według chorego, jak i lekarza 	<ul style="list-style-type: none"> adekwatna odpowiedź na leczenie: zmniejszenie wartości BASDAI przynajmniej o 50% w stosunku do wartości sprzed leczenia lub o 2 jednostki, ale wówczas jego wartość nie może być większa niż 4

BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Tabela 9. Leki stosowane w programie

Lek	Dawkowanie
adalimumab	iniekcje podskórne w dawce 40 mg co 2 tygodnie
etanercept	iniekcje podskórne w dawce 50 mg co tydzień
infliksymab	infuzje dożylnie w dawce 5 mg/kg m.c. w dniach 0., 14. i 42., a następnie co 8 tygodni
golimumab	iniekcje podskórne w dawce 50 mg co miesiąc; u chorych o masie ciała powyżej 100 kg, u których nie wystąpiła zadowalająca odpowiedź po 3–4 dawkach, można rozważyć zwiększenie dawki do 100 mg miesięcznie

Tabela 10. Przeciwwskazania do leczenia

Bezwzględne	Względne
<ul style="list-style-type: none"> okres ciąży i laktacji aktywne zakażenie (ostre lub przewlekłe) bakteryjne, wirusowe, grzybicze lub pasożytnicze (szczególnie gruźlica, HIV lub przewlekłe zapalenie wątroby typu B) przebyte zakażenia oportunistycznego w ciągu ostatnich 2 miesięcy (np. półpasiec), aktywnej infekcji cytomegalowirusem, <i>Pneumocystis carinii</i> infekcyjne zapalenie stawu w ciągu ostatnich 12 miesięcy zakażenie endoprotezy w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub w nieokreślonym czasie, jeżeli sztuczny staw nie został wymieniony ciężka niewydolność krążenia – klasa III lub IV według NYHA udokumentowany zespół demielinizacyjny lub przypadki wystąpienia objawów przypominających ten zespół przebyte w ciągu ostatnich 5 lat chorób nowotworowych, w tym nowotworów łitych i układu krwiotwórczego lub chłonnego, z możliwością progresji choroby lub jej wznowy 	<ul style="list-style-type: none"> okoliczności związane z dużym ryzykiem zakażenia przewlekłe owrzodzenia podudzi przebyta gruźlica w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub niedawny kontakt z osobą chorą na gruźlicę cewnik w drogach moczowych występowanie w ciągu ostatnich 12 miesięcy nawracających infekcji (minimum 4); należy zwrócić uwagę na infekcje dróg moczowych, zatok i zębów źle kontrolowana cukrzyca przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) przebyte w okresie dłuższym niż 5 lat skutecznie leczonej choroby nowotworowej, która jest uważana za wyleczoną zmiany przednowotworowe, w tym polipy jelita grubego, pęcherza moczowego, dysplazja szyjki macicy, mielodysplazja wysokie miano przeciwciał przeciwjądrowych (w tym dodatnie miano przeciwko natywnemu DNA)

HIV (human immunodeficiency virus) – ludzki wirus niedoboru odporności, NYHA – New York Heart Association, DNA (deoxyribonucleic acid) – kwas deoksyrybonukleinowy

peutycznych – SMPT), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez oddziały wojewódzkie Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w terminach wskazanych w opisie programu.

Wybór leku

W ramach programu u pacjentów chorych na PsA stosuje się inhibitor TNF- α , który został wskazany w komunikacie Ministra Zdrowia. Leczeniem alternatywnym do terapii wskazanej w komunikacie Ministra Zdrowia w ramach programu u pacjentów chorych na PsA jest inhibitor TNF- α , który uzyskał status terapii alternatywnej po spełnieniu kryteriów kosztowych. Terapia alternatywna jest wskazywana w komunikacie Ministra Zdrowia raz na 6 miesięcy, po negocjacjach cenowych przeprowadzonych z podmiotami odpowiedzialnymi.

Kontynuacja programu

Program kontynuuje się, jeśli po 9–12 miesiącach terapii inhibitorem TNF- α u chorego uzyska się małą aktywność choroby (tab. 12).

Odstawienie leku

Jeżeli u pacjenta stwierdzono nietolerancję na inhibitor TNF- α , od którego rozpoczęto leczenie, można rozważyć zastosowanie innego inhibitora TNF- α wskazanego jako terapia alternatywna, ale jest to możliwe wyłącznie w przypadku udokumentowania uzyskania adekwatnej odpowiedzi na lek, który spowodował nietolerancję, oraz utrzymywania się jej po kolejnych 12-tygodniowych okresach oceny wyników leczenia.

Ponowne włączenie do programu

Pacjent jest ponownie włączany do leczenia w ramach programu bez wstępnej kwalifikacji, gdy 1) zaprzestano podawania leku wymienionego w programie z powodu uzyskania małej aktywności choroby i w trakcie badania kontrolnego stwierdzono zaostrzenie choroby o 30% w każdym z kryteriów podanych w podrozdziale „Monitorowanie leczenia” w stosunku do stanu chorego na wizycie kończącej leczenie w programie w przypadku dominującego zajęcia stawów obwodowych lub 2) spełnia kryteria włączenia do programu w przypadku dominującego zajęcia stawów osiowych.

Tabela 11. Zakończenie udziału w programie

W przypadku zajęcia stawów obwodowych	W przypadku zajęcia stawów osiowych
1) brak adekwatnej dobrej odpowiedzi na terapię po 12 tygodniach leczenia	1) brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie po pierwszych 12 tygodniach terapii
2) w trakcie zaplanowanych wizyt co 12 tygodni, w następujących po sobie 2 badaniach kontrolnych (w odstępie nie dłuższym niż 3 miesiące) ponowne zwiększenie któregośkolwiek z 4 parametrów (liczba bolesnych, obrzękniętych stawów, aktywność choroby według chorego i lekarza), tak że chory ponownie nie spełnia warunków poprawy określonych w podrozdziale „Monitorowanie leczenia”	2) w trakcie zaplanowanych wizyt po każdym 2 kolejnych okresach 12-tygodniowych niespełnienie kryteriów zgodnych z definicją adekwatnej odpowiedzi na leczenie
3) uzyskanie przez chorego małej aktywności choroby, wyrażonej 50-procentowym zmniejszeniem 4 mierzonych parametrów (liczba bolesnych, obrzękniętych stawów, aktywność choroby według chorego i lekarza), utrzymującej się nieprzerwanie przez 6 miesięcy	3) uzyskanie przez chorego małej aktywności choroby wyrażonej wartością BASDAI < 3, która utrzymuje się nieprzerwanie przez 6 miesięcy
4) wystąpienie poniższych działań niepożądanych: <ul style="list-style-type: none"> • reakcja alergiczna na lek • zakażenie o ciężkim przebiegu • objawy niewydolności serca, płuc, nerek i wątroby (niezwiązane z amyloidozą) • pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna • stwierdzenie choroby nowotworowej • zespół toczniopodobny • inne objawy wymienione poprzednio jako bezwzględne przeciwwskazania 	4) wystąpienie poniższych działań niepożądanych: <ul style="list-style-type: none"> • reakcja alergiczna na lek • zakażenie o ciężkim przebiegu • objawy niewydolności serca, płuc, nerek i wątroby (niezwiązane z amyloidozą) • pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna • stwierdzenie choroby nowotworowej • zespół toczniopodobny • inne objawy wymienione poprzednio jako bezwzględne przeciwwskazania

BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Tabela 12. Mała aktywność choroby

W przypadku zapalenia stawów obwodowych	W przypadku zapalenia stawów osiowych
50-procentowe zmniejszenie 4 mierzonych parametrów (liczba bolesnych, obrzękniętych stawów, aktywność choroby według chorego i lekarza), utrzymujące się przez 6 miesięcy	wartość BASDAI < 3 utrzymująca się dłużej niż 6 miesięcy

BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Zamiana terapii inicjującej na inną

Każda zmiana terapii inicjującej wymaga uzyskania zgody Zespołu Koordynacyjnego do spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.

Tabela 13. Zamiana terapii

Zamiana terapii inicjującej na terapię inną cząsteczką inhibitora TNF- α jest możliwa tylko w kilku przypadkach:
<ul style="list-style-type: none">• wystąpienia nadwrażliwości na aktywną cząsteczkę leku biologicznego lub substancje pomocnicze
<ul style="list-style-type: none">• pojawienia się istotnych działań niepożądanych związanych z podaniem aktywnej cząsteczki leku biologicznego, których uniknięcie jest możliwe oraz potwierdzone naukowo po podaniu innej cząsteczki leku – inhibitora TNF-α
<ul style="list-style-type: none">• stwierdzenia innych, potwierdzonych badaniem klinicznym pacjenta przeciwwskazań do podania aktywnej cząsteczki leku biologicznego

TNF- α (tumor necrosis factor α) – czynnik martwicy nowotworu α