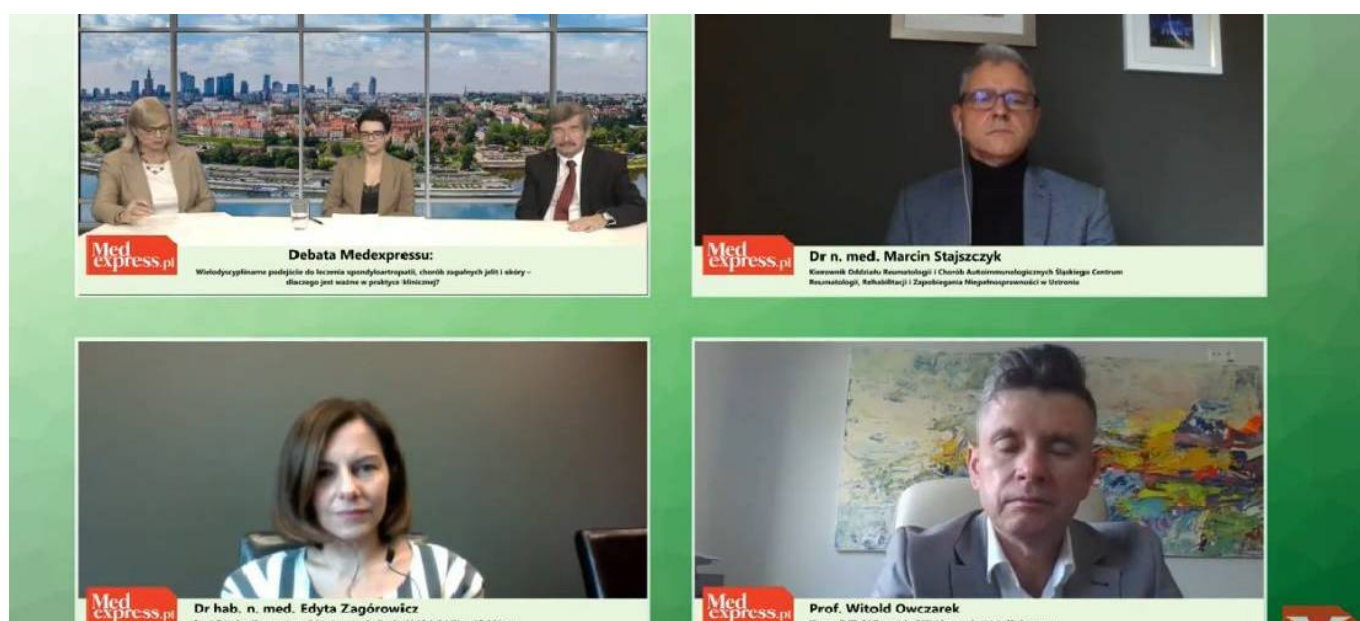




Medexpress, 2020-10-16 10:36

Współwystępowanie chorób zapalnych stawów, jelit i skóry – nowe możliwości skutecznego leczenia



Zachorowalność i śmiertelność związane z chorobami autoimmunologicznymi zajmują w krajach rozwiniętych 3 miejsce po chorobach onkologicznych i chorobach układu krążenia. W krajach Europy Zachodniej choroby autoimmunologiczne dotyczą ok. 5 proc. populacji. Do najczęstszych zapalnych chorób autoimmunologicznych należą reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS), zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), łuszczycza plackowata, choroba Leśniowskiego-Crohna (chL-C) oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG). Tematem debaty Medexpressu był postęp w terapii tych chorób ze szczególnym uwzględnieniem problemu współwystępowania zapalnych chorób z obszaru reumatologii, dermatologii i gastroenterologii.

W debacie „**Wielodyscyplinarne podejście do leczenia spondyloartropatii, chorób zapalnych jelit i skóry – dlaczego jest ważne w praktyce klinicznej?**”, która odbyła się 9 października 2020 r. udział wzięli:

Izabela Obarska – ekspert systemu ochrony zdrowia, dyrektor Departamentu Polityki Lekowej i Farmacji MZ w latach 2016-2017,

Prof. Marek Brzosko – konsultant krajowy w dziedzinie reumatologii, prezes Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego, kierownik Kliniki Reumatologii, Chorób Wewnętrznych, Geriatrii i Immunologii Klinicznej PUM w Szczecinie,

Prof. Edyta Zagórowicz – adiunkt Kliniki Gastroenterologii Onkologicznej Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie,

Prof. Witold Owczarek – kierownik Kliniki Dermatologii WIM w Warszawie,

Dr Marcin Stajszyk – przewodniczący Komisji ds. Polityki Zdrowotnej i Programów Lekowych PTR, kierownik Oddziału Reumatologii i Chorób Autoimmunologicznych Śląskiego Centrum Reumatologii, Rehabilitacji i Zapobiegania Niepełnosprawności w Ustroniu.

Najczęstszą przewlekłą chorobą zapalną tkanki łącznej jest RZS. W Polsce choroba ta dotyka ok. 0,9 proc. populacji osób dorosłych, co daje ok. 350 tys. chorych. ZZSK występuje u ok. 150 tys. osób. Na ŁZS z kolei cierpi ok. 100-150 tys. osób. Liczbę chorych z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit szacuje się na ok. 50 tys., przy czym ok. 10-15 tys. chorych to pacjenci z chL-C, a 35-40 tys. chorych to pacjenci z WZJG. Łuszczycyca występuje u ok. 2 proc. populacji, z czego przebieg ciężki i umiarkowany ma ok. 20-30 proc. chorych. Szczyt zachorowania, w zależności od jednostki chorobowej, przypada na 30-50. rok życia – powiedziała Izabela Obarska.

W przypadku każdej z tych chorób zbyt późna diagnoza i brak odpowiedniego leczenia prowadzą do **niepełnosprawności**, a dla państwa oznaczają wysokie koszty pośrednie. Wydatki ZUS ponoszone co roku na świadczenia z tytułu niezdolności do pracy w przypadku pacjentów z **RZS** wynoszą ok. 200 mln zł. Nieswoiste choroby zapalne jelit i łuszczycyca generują koszty pośrednie w wysokości odpowiednio ok. 56 i 26 mln zł. Pomimo tak wysokich kosztów pośrednich odsetek pacjentów leczonych w Polsce lekami innowacyjnymi należy do najniższych w Europie. Poza chL-C, w przypadku której leczonych jest w Polsce ok. 10 proc. chorych, w pozostałych jednostkach chorobowych odsetek ten waha się od ok. 1 do 2 proc. – podkreśliła Izabela Obarska.

Prof. Marek Brzosko zaznaczył, że w ostatnich latach jesteśmy świadkami dużego postępu w leczeniu **zapalnych chorób reumatycznych**, co daje możliwość na uzyskanie remisji lub niskiej aktywności choroby u co raz większej liczby chorych. Jednak wskaźniki oceny remisji poszczególnych chorób nie są doskonałe, co stwarza czasami problemy w praktyce i wiąże się z trudnościami leczenia tych chorób. Klasyczne leki modyfikujące przebieg choroby pozostają nadal pierwszą linią terapii u chorych z RZS i ŁZS, podobnie jak niesterydowe leki przeciwzapalne u chorych z **ZZSK**. U pacjentów, którzy na nie odpowiadają mamy leki biologiczne o różnych mechanizmach działania, a także już w dwóch chorobach nowoczesne leki doustne należące do inhibitorów kinaz janusowych. Ich dostępność jest także zagwarantowana w Polsce, od roku dla pacjentów z RZS, a od września tego roku dla chorych z ŁZS. Ponieważ choroby zapalne stawów są heterogenne, dlatego im większa dostępność leków o różnych mechanizmach działania tym większa szansa dla chorych na poprawę i zdrowe życie. Ważnym aspektem jest także to, że choroby reumatyczne współistnieją często z chorobami zapalnymi jelit i łuszczycą, co stwarza dodatkowe problemy w leczeniu pacjentów i konieczność poszerzania dostępu do kolejnych terapii.

Prof. Witold Owczarek podkreślił, że łuszczycyca jest przewlekłą, ogólnoustrojową chorobą zapalną o nieprzewidywalnym przebiegu klinicznym i złożonej etiologii. Należy zaznaczyć, że grupa chorych z **łuszczycą** nie jest jednorodna. Występowanie zmian skórnych, często obejmujących większą powierzchnię ciała, ma istotny wpływ na jakość życia pacjentów i ich bliskich. Choroby współwystępujące u pacjentów z łuszczycą nadal są zbyt rzadko rozpoznawane i niewystarczająco leczone. U chorych częściej niż w populacji ogólnej stwierdza się łuszczycowe zapalenie stawów, choroby metaboliczne, choroby układu sercowo-naczyniowego, choroby psychiczne jak depresja, niealkoholowe stłuszczenie wątroby oraz choroby zapalne jelit. Uwzględnienie towarzyszących problemów w leczeniu chorych na łuszczycę ma istotne znaczenie dla skuteczności terapii, a w konsekwencji poprawy jakości życia chorych. Zrozumienie mechanizmów immunologicznych modulujących proces zapalny w przebiegu **łuszczycy** stanowi podstawę do rozwoju nowoczesnych

terapii. W patogenezie choroby podkreśla się rolę czynników środowiskowych, m.in. urazów czy infekcji w indukcji nieprawidłowych procesów immunologicznych. W rozwoju choroby zwraca się uwagę na istotną rolę TNF- α oraz cytokin osi IL-23/IL-17. Cytokiny te stały się zatem celem opracowywanych terapii innowacyjnych, w tym **leków biologicznych**. Nowoczesne metody terapeutyczne umożliwiają uzyskanie wyższej, od klasycznych leków ogólnych, skuteczności przy podobnym lub lepszym profilu bezpieczeństwa. Szybki początek działania, ich duża skuteczność oraz stosunkowo niewielka liczba działań niepożądanych zachęcają do stosowania tych terapii. Aktualnie wraz z wprowadzeniem kolejnych innowacyjnych leków i istotnym zwiększeniem skuteczności leczenia proponowane są nowe standardy oceny. Wskazuje się nowe cele terapeutyczne do których m.in. zalicza się poprawę wskaźnika PASI o 90-100 proc. (PASI90, PASI100). Stosowanie leków biologicznych daje również unikalną możliwość leczenia łuszczycy i chorób towarzyszących za pomocą jednego leku – zaznaczył Prof. Witold Owczarek.

Prof. Edyta Zagórowicz zwróciła uwagę na odmienności kliniczne WZJG i chL-C, dwóch nieswoistych **chorób zapalnych jelit** oraz na problemy związane z ich leczeniem. **Wrzodziejące zapalenie jelita grubego** jest chorobą błony śluzowej odbytnicy i okrężnicy, w odróżnieniu od chL-C, która zajmuje całą grubość ściany przewodu pokarmowego i może obejmować wszystkie jego odcinki, od jamy ustnej do kanału odbytu. Podczas gdy zmiany zapalne w chL-C są nieciągłe, we wrzodziejącym zapaleniu zajęta jest zwykle odbytnica i w sposób ciągły krótsza lub dłuższa części okrężnicy. Rozległy zasięg WZJG wiąże się z największym ryzykiem konieczności hospitalizacji z powodu choroby, a także usunięcia jelita grubego w przypadku zagrażających życiu powikłań lub oporności na leczenie farmakologiczne. Większość nowych leków ma działanie wielopłaszczyznowe, co oznacza, że są skuteczne wobec więcej niż jednej choroby autoimmunologicznej. Znajomość mechanizmów działania nowych leków i szeroki ich wybór pozwoli wybrać optymalne leczenie w przypadku współistnienia innych chorób autoimmunologicznych, co być może pozwoli zwolnić również ich postęp lub złagodzić przebieg.

W leczeniu WZJG dokonał się w ostatnich dekadach wyraźny postęp. W Polsce wrosła liczba endoskopistów i pracowni endoskopowych, chory ma szansę szybciej trafić na kolonoskopię, łatwiej więc o ustalenie właściwego rozpoznania. Ponadto podczas **kolonoskopii**, dzięki lepszej rozdzielczości aparatów i upowszechnieniu się chromoendoskopii, wcześniej wykrywamy zmiany przedrakowe i usuwamy je, nie kierując chorych na **kolektomię**. Również w farmakoterapii dokonał się duży postęp, ponieważ mamy do dyspozycji kilka leków biologicznych o różnych mechanizmach działania oraz najnowszy doustny preparat drobnocząsteczkowy, dzięki czemu z niepowodzeniem konwencjonalnego leczenia możemy sobie radzić na różne sposoby, dobierając z dostępnej palety skuteczny lek dla wielu chorych, którzy wcześniej z powodu lekooporności zostaliby poddani kolektomii. W Polsce możemy w ramach programów terapeutycznych korzystać z infliksymabu, wedolizumabu oraz od 1 września 2020 r. także tofacytinibu. Niestety każdy z tych leków jest refundowany tylko przez rok i nie ma dobrego rozwiązania dla pacjentów w remisji, u których chcielibyśmy kontynuować leczenie. Ubiegamy się więc o możliwość bezterminowego leczenia oraz czekamy na refundację ustekinumabu – podkreśliła prof. Edyta Zagórowicz.

Na konieczność ścisłej współpracy reumatologa, dermatologa i gastroenterologa w procesie leczenia pacjentów z chorobami zapalnymi stawów, skóry i jelit zwrócił uwagę dr Marcin Stajszczyk. Łuszczycowe zapalenie stawów, łuszczycy plackowata oraz nieswoiste choroby zapalne jelit, jak chL-C oraz WZJG mogą współwystępować u jednego chorego, co stwarza dodatkowe wyzwania terapeutyczne. W zależności od tego z perspektywy jakiej specjalności spojrzymy na problem możemy mówić o pozastawowych objawach łuszczycowego zapalenia stawów oraz innych spondyloatropatiach, o pozajelitowych objawach chorób zapalnych jelit czy objawach stawowych lub jelitowych towarzyszących łuszczycy.

Dr Marcin Stajszczyk przytoczył wyniki badań, z których wynika, że w przypadku chorych z ŁZS

Łuszczyca plackowata poprzedza rozwój zapalenia stawów u ok. 75 proc. o ok. 10 lat, a wczesnymi symptomami choroby mogą być ból i zapalenie przyczepów ścięgniastych (*enthesitis*). W jednej z metaanaliz obejmującej 163 tys. chorych stwierdzono, że najczęstszym objawem pozastawowym ŁZS była łuszczyca paznokci (60 proc.), następnie *enthesitis* (30 proc.), z kolei WZJG/chL-C dotyczyło do 7 proc., a zapalenie błony naczyniowej oka (*uveitis*) do ok. 5 proc. pacjentów. W innym badaniu, w którym zapalenie jelit oraz struktur oka definiowano szerzej niż WZJG/chL-C oraz *uveitis*, objawy zapalenia ze strony tych narządów obserwowano u ok. 30 proc. chorych. Patrząc na problem współwystępowania chorób autoimmunologicznych od strony dermatologicznej, należy podkreślić, że rozpoznanie ŁZS dotyczy ok. 20 proc. pacjentów z łuszczycą, z tego ok. 60 proc. to zapalenie wielostawowe, ok. 30 proc. to zapalenie skąpostawowe, a zajęcie dystalnych stawów międzypaliczkowych obserwuje się u ok. 40 proc. Ponadto w jednej z metaanaliz wykazano, że ryzyko rozwoju chL-C i WZJG u chorych z łuszczycą jest odpowiednio 2,5 i 1,7 razy większe. W przypadku pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit, objawy stawowe pod postacią zapalnego bólu stawów lub zapalenia stawów występują u ok. 15-20 proc., a objawy skórne pod postacią łuszczycy u kilku-kilkunastu proc. chorych. W jednym z badań obserwacyjnych (IBSEN study) prowadzonym w Szwecji, w trakcie 20-letniej obserwacji ok. 300 pacjentów z WZJG i ok. 150 z chL-C stwierdzono, że objawy zapalenia stawów lub obwodowej spondyloartropatii pojawiają się u ok. 17-28 proc. chorych. Oprócz obwodowego zapalenia stawów, innymi schorzeniami towarzyszącymi nieswoistym chorobom zapalnym jelit są zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych oraz zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz *enthesitis*, które może występować wg części badań nawet u połowy pacjentów. Najnowsza metaanaliza wykazała także, że nieswoiste choroby zapalne jelit zwiększają ryzyko rozwoju nie tylko spondyloartropatii, czyli seronegatywnych zapaleń stawów jak ŁZS, ale również reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) (RR 2,59) – zaznaczył dr Marcin Stajszczyk.

Dr Stajszczyk zwrócił także uwagę na trudności związane z leczeniem łuszczycowego zapalenia stawów, łuszczycy plackowatej oraz nieswoistych chorób zapalnych jelit, które wynikają z ich złożonego obrazu klinicznego. Spośród **chorób reumatologicznych** najbardziej heterogenny obraz kliniczny ma ŁZS, co stwarza szczególne problemy w praktyce klinicznej. U jednego pacjenta mogą występować objawy zapalenia stawów obwodowych, zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych i kręgosłupa, *enthesitis*, zapalenia palców (*dactylitis*), łuszczyca skóry i paznokci. Taki obraz kliniczny stwarza duże problemy terapeutyczne, ponieważ nie wszystkie leki w równym stopniu są skuteczne w odniesieniu do wszystkich wymienionych objawów. Jeśli do tego dochodzą objawy zapalenia błony naczyniowej oka lub objawy zapalnych chorób jelit, problemy się potęgują. Część leków, które są skuteczne w odniesieniu do objawów stawowych i skórnych, nie wykazuje skuteczności w leczeniu *uveitis* czy *colitis*, dla części istnieją obawy o możliwość nasilenia objawów innej choroby autoimmunologicznej. Inne opcje terapeutyczne będą możliwe do zastosowania u pacjenta ze współwystępowaniem obwodowej postaci ŁZS z chL-C, inne w przypadku współwystępowania obwodowej postaci ŁZS z WZJG, jeszcze inne w przypadku osiowej postaci ŁZS z towarzyszącą chorobą zapalną jelit i zapaleniem błony naczyniowej oka. Ponadto, wybierając najbardziej właściwą opcję leczenia, uwzględniającą skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, musimy pamiętać o licznych innych chorobach współistniejących u pacjentów z ŁZS, łuszczycą oraz WZJG/chLC, takich jak choroba niedokrwienna serca, nadciśnienie tętnicze czy cukrzyca. W przebiegu omawianych chorób autoimmunologicznych mogą pojawić się ponadto uszkodzenie wątroby i nerek, zarówno jako objaw zapalenia, jak i w wyniku zastosowanego leczenia.

Im więcej dostępnych opcji terapeutycznych tym większa jest możliwość **personalizacji leczenia**. Tym bardziej, że większość spośród innowacyjnych terapii jest skuteczna wobec więcej niż jednej choroby autoimmunologicznej, co jest bardzo ważne w świetle dzisiejszej dyskusji. Takim lekiem jest m.in. tofacytynib, inhibitor JAK, który jest refundowany w Polsce dla chorych z RZS od roku, a od 1 września 2020 r. także dla pacjentów z ŁZS. Jest to pierwsza doustna, innowacyjna, terapia o szybkim czasie działania dostępna dla chorych z ŁZS, której skuteczność została potwierdzona w badaniach

klinicznych wobec większości kluczowych objawów choroby, takich jak zapalenia stawów, zmian skórnych, *enthesitis* i *dactylitis*, zarówno u pacjentów po nieskuteczności klasycznych leków modyfikujących, jak i po nieskuteczności inhibitorów TNF alfa (badania OPAL Broaden, OPAL Beyond). Także od 1 września br. tofacytynib jest refundowany w trzecim wskazaniu klinicznym, a mianowicie we WZJG, także będąc jedyną terapią doustną dostępną w programie lekowym, co jest preferowaną formą leczenia u części pacjentów. Stwarza to dodatkową szansę na skuteczne leczenie chorych ze współwystępowaniem ŁZS i WZJG, ale także RZS i WZJG – podkreślił dr Stajszczyk.

Podobnie, nowa grupa leków biologicznych – inhibitorów IL-23, z których dwa są zarejestrowane i od 1 września 2020 r. refundowane u pacjentów z łuszczycą plackowatą, może także w przyszłości okazać się skuteczną opcją terapeutyczną dla pacjentów ze współwystępowaniem ŁZS, łuszczycy i nieswoistych zapalnych chorób jelit. Podczas ostatniego kongresu EULAR 2020 przedstawiono wyniki badań III fazy jednego z leków z tej grupy, guselkumabu u pacjentów z ŁZS (badania DISCOVER-1 i DISCOVER-2). Wykazano w nich skuteczność guselkumabu w leczeniu zapalenia stawów, objawów skórnych, *enthesitis* i *dactylitis*. Inhibitory IL-23 są także intensywnie badane u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit, a dotychczasowe wyniki dają podstawy do optymizmu. Innym lekiem, który jest skuteczny w leczeniu łuszczycy, ŁZS oraz WZJG i chL-C jest ustekinumab, inhibitor IL-12/23, który jest w Polsce refundowany tylko w części zarejestrowanych wskazań. Istotne jest to, że wybierając dla pacjenta terapię, której skuteczność została udowodniona wobec więcej niż jednej choroby autoimmunologicznej, z jednej strony możemy skutecznie leczyć tych chorych, u których takie choroby już współistnieją, ale z drugiej być może hamować rozwój drugiej choroby u pacjenta, u którego występują objawy tylko jednej z nich – podsumował dr Stajszczyk.

Izabela Obarska przypomniała, że zgodnie z zapisami **ustawy refundacyjnej** minister właściwy do spraw zdrowia wydaje decyzję administracyjną o objęciu refundacją przy uwzględnieniu m.in. stanowiska Komisji Ekonomicznej, rekomendacji prezesa AOTMiT, istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją, skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania. Nie jest jednak brana pod uwagę skuteczność kliniczna leku w odniesieniu do więcej niż jednej jednostki chorobowej, nawet jeśli są to choroby współistniejące u jednego pacjenta.

Praktyka refundacyjna pokazuje niestety, że leki które ubiegają się o refundację kilku wskazań mają zazwyczaj trudności w uzyskaniu decyzji refundacyjnej. Członkowie Komisji Ekonomicznej nie biorą pod uwagę korzyści wynikających z możliwości kompleksowego leczenia chorych. Dla nich każde kolejne wskazanie to dodatkowo populacja leczonych pacjentów i dodatkowy koszt dla płatnika publicznego, a w związku z tym presja cenowa wywierana na podmioty odpowiedzialne tego typu leków jest z każdym nowym wskazaniem coraz większa – zaznaczyła Izabela Obarska.

Uczestnicy debaty zgodzili się, że dostępność do terapii, które wykazują skuteczność w leczeniu więcej niż jednej **choroby autoimmunologicznej** stanowi dużą wartość kliniczną, co powinno być brane pod uwagę w procesie podejmowania decyzji przez regulatora.