

**Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu**

Wydział Nauk o Zdrowiu

Agata Bednarek

Rozprawa doktorska

**Ocena efektów leczenia leflunomidem
chorych na reumatoidalne zapalenie
stawów**

Promotor: prof. dr hab. Włodzimierz Samborski

Klinika Reumatologii i Rehabilitacji

Poznań 2011

Dziękuję Promotorowi, prof. dr hab. Włodzimierzowi Samborskiemu, za wytyczenie kierunku badań i wiele cennych rad.

Spis treści

1. Wykaz skrótów	5
2. Wstęp	7
2.1 Reumatoidalne zapalenie stawów	7
2.1.1 Definicja reumatoidalnego zapalenia stawów	7
2.1.2 Etiopatogeneza reumatoidalnego zapalenia stawów	7
2.1.3 Epidemiologia reumatoidalnego zapalenia stawów	9
2.1.4 Objawy kliniczne i przebieg reumatoidalnego zapalenia stawów	9
2.1.5 Kryteria diagnostyczne reumatoidalnego zapalenia stawów	10
2.1.6 Laboratoryjne wskaźniki wykorzystywane do oceny stanu zapalnego	13
2.1.7 Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów	19
3. Leflunomid	20
4. Cele pracy	27
5. Pacjenci i metody	28
5.1 Warunki i przebieg leczenia w ramach Programu Terapeutycznego	28
5.2 Metody badania stężenia i mikroheterogenności wybranych białek ostrej fazy	32
5.3 DAS28 (<i>Disease Activity Score in 28 joints</i>) i kryteria odpowiedzi na leczenie według EULAR	33
5.4 Kwestionariusz oceny stanu zdrowia HAQ (<i>Health Assessment Questionnaire</i>)	35
5.5 Remisja radiologiczna	35
5.6 Analiza statystyczna	36
6. Wyniki	37
6.1 Czas trwania leczenia leflunomidem	37
6.2 Odpowiedź na leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów leflunomidem według kryteriów EULAR	38
6.3 Ocena odpowiedzi na leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów leflunomidem w zależności od zmian wartości wskaźnika DAS28	38
6.4 Ocena zmian wartości OB i CRP u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów w trakcie leczenia leflunomidem	42
6.5 Ocena zmian wartości stężeń i mikroheterogenności AGP i ACT u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów w trakcie leczenia leflunomidem	46

6.6 Zmiany HAQ u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów w trakcie leczenia leflunomidem	49
6.7 Ocena radiologiczna postępu reumatoidalnego zapalenia stawów w trakcie leczenia leflunomidem	50
6.8 Retrospektywny podział chorych na RZS na podgrupy dobrze i nieodpowiadających na leczenie LEF	51
6.9 Działania niepożądane w trakcie leczenia leflunomidem	53
6.9.1 Działania niepożądane zgłaszane przez pacjentów	53
6.9.2 Działania niepożądane ujawniające się w badaniach laboratoryjnych	57
7. Dyskusja	60
8. Wnioski	75
9. Piśmiennictwo	76
10. Streszczenia	85
11. Spis tabel, rycin i fotografii	90
12. Aneks	93
12.1 Ryciny	93
12.2 Wzór kwestionariusza HAQ	97
12.3 Program Terapeutyczny leczenia RZS leflunomidem w 2006 roku	100
12.4 Program Terapeutyczny leczenia RZS leflunomidem w 2007 roku	105
12.5 Program Terapeutyczny leczenia RZS leflunomidem w 2008 roku	110

1. Wykaz skrótów

α 2M - α 2-macroglobulin, α 2-makroglobulina,
ACR – American College of Rheumatology, Amerykańskie Kolegium Reumatologii
ACT – α 1-antichymotrypsin, antychymotrypsyna,
AE – adverse event, działania niepożądane
AGP – α 1-acid glycoprotein, kwaśna α 1-glikoproteina,
Anty-CCP przeciwciała – przeciwciała przeciw cyklicznie cytrulinowanemu peptydowi
AlAT - aminotransferaza alaninowa
AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych
AspAT - aminotransferaza asparaginianowa
AT - α 1-antitrypsin, α 1-antytrypsyna,
BOF – białka ostrej fazy,
Con A - konkanawalina A
COX-.. - cyklooksigenaza ..
Cp – ceruloplazmina,
CRP- C-reactive protein, białko C-reaktywne,
DAS - Disease Activity Score, skala aktywności choroby DAS
DAS28 - Disease Activity Score 28, skala aktywności choroby DAS28 z użyciem 28 stawów
DHODH - dehydrogenaza dihydroorotanowa
DMARDs - Disease Modifying Antirheumatic Drugs, por. LMPCh
EMA – European Medicines Agency, Europejska Agencja Leków
Ery - eryocyty
EULAR - The European League Against Rheumatism, Europejska Liga Przeciwrreumatyczna
FDA – Food and Drug Administration, Agencja ds. Żywności i Leków
GKS - glikokortykosterydy
HAQ - Health Assessment Questionnaire, kwestionariusz oceny jakości życia
Hb - hemoglobina
HGF - czynnik wzrostu hepatocytów,
Ht - hematokryt
IL-..– interleukina .. ,

INF γ - interferon γ
LEF - leflunomid
Leu - leukocyty
LMPCh - leki modyfikujące przebieg choroby, por. DMARDS
LPB - lipopolysaccharide binding protein, białko wiążące lipopolisacharyd,
LPS – lipopolysaccharide, lipopolisacharyd,
MMP-.. - metaloproteinaza ..
MTX - metotreksat
N.D. – brak danych
NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia
NLPZ - niesterydowe leki przeciwzapalne
NO - tlenek azotu
OB - odczyn opadania erytrocytów
OOF – odpowiedź ostrej fazy,
OUN – ośrodkowy układ nerwowy
PGE – prostaglandyna
Plt - trombocyty
PT – Program Terapeutyczny
RF – czynnik reumatoidalny
ROF – reakcja ostrej fazy,
RR – ciśnienie tętnicze krwi
RTG – klasyczne zdjęcie rentgenowskie, rentgenogram, radiogram
RZS - reumatoidalne zapalenie stawów
SAA – serum amyloid A, surowiczy składnik amyloidu A,
SAP – serum amyloid P, surowiczy składnik amyloidu P,
SSZ - sulfasalazyna
TGF β – transforming growth factor, transformujący czynnik wzrostu β ,
TIMP- - tkankowy inhibitor metaloproteinaz macierzy-
TNF- α - tumor necrosis factor α , czynnik martwicy nowotworów α ,
UE – Unia Europejska
USA – United States of America, Stany Zjednoczone Ameryki Północnej
VAS – Visual Analogue Scale, wizualna skala analogowa

2. Wstęp

2.1 Reumatoidalne zapalenie stawów

2.1.1 Definicja reumatoidalnego zapalenia stawów

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest to przewlekła układowa choroba zapalna o podłożu autoimmunologicznym, która postępując doprowadza do zniszczenia tkanek stawów i okołostawowych wraz z upośledzeniem ich funkcji, czemu towarzyszą bóle, obrzęki i sztywność poranna. Z biegiem czasu choroba może doprowadzać do powikłań stawowych i układowych, prowadzących do niesprawności, a także przedwczesnej śmierci [1].

2.1.2 Etiopatogeneza reumatoidalnego zapalenia stawów

Przyczyna choroby, mimo intensywnych badań, pozostaje nieznana. Uważa się, że w jej rozwoju bierze udział szereg czynników pochodzenia genetycznego i środowiskowego. Podkreśla się również wpływ układu hormonalnego. Udział czynników genetycznych potwierdzają natomiast np. badania antygeny zgodności tkankowej klasy I HLA DR4, jak również zwiększone ryzyko zachorowania w razie dodatniego wywiadu rodzinnego [2, 3, 4]. Na tę podatność genetyczną czy immunologiczną nakładają się niepoznane dotychczas czynniki spustowe oraz czynniki pochodzenia środowiskowego, np. wirusy. Wraz z postępem badań, znanych jest coraz więcej czynników biorących udział w inicjowaniu i podtrzymywaniu mechanizmów stanu zapalnego oraz wzajemnych interakcji pomiędzy poszczególnymi elementami, takimi jak komórki, interleukiny i inne białka. Uważa się, że do inicjacji reakcji zapalnej dochodzi po zaprezentowaniu antygeny przez komórkę prezentującą antygen i następnej aktywacji limfocyta T, co prowadzi do proliferacji limfocytów i powstawania nacieku zapalnego w obrębie błony maziowej. W następstwie prezentacji antygeny i proliferacji dochodzi również do uwalniania licznych cytokin i charakterze pro- i/lub antyzapalnym, które regulują udział innych typów komórek – m.in. limfocytów B, monocytów/makrofagów, synowocytów, chondrocytów, osteoklastów i osteoblastów. Cytokiny wpływają również na działanie cząstek adhezyjnych czy aktywność metaloproteinaz. Limfocyty B, po przekształceniu w komórki plazmatyczne, syntetyzują autoprzeciwciała, w tym wykorzystywane do diagnostyki czynnik reumatoidalny (RF) i przeciwciała przeciw cyklicznie cytrulinowanemu peptydowi (anty-CCP), co z kolei może sprzyjać powstawaniu kompleksów immunologicznych.

Zmiany obserwowane w stawach początkowo polegają na przeroście maziówki, co jest spowodowane zwiększoną ilością synowocytów typu A oraz występowaniem tzw. ziarniny zapalnej, składającej się z proliferujących naczyń, fibroblastów i naciekających komórek. Pogrubiała ziarnina, zwana łuszczką, wyściela chrząstkę, sprzyjając jej niedokrwieniu i destrukcji, w dalszym ciągu niszcząc powierzchnie stawowe kości i dalsze elementy stawu oraz struktury okoławostawowe [5]. Po ustąpieniu procesu zapalnego, na skutek procesów regeneracyjnych, dalsze ograniczenie ruchomości może być powodowane przykurczami z tkanki włóknistej. Również guzki reumatoidalne utworzone są przez tkankę łączną i fibroblasty otaczające ogniska martwicy włóknikowatej. Powstają one najczęściej nad stawami, w miejscach narażonych na ucisk, ale czasami ich obecność stwierdza się także w sercu czy ścianach dużych naczyń albo w płucach [6]. Jednocześnie uogólniony proces zapalny może doprowadzać do powikłań ze strony narządów odległych, w postaci np. amyloidozy nerek z następczą ich niewydolnością, zwiększenia ryzyka sercowo-naczyniowego czy włóknienia płuc. Szczyt zapadalności przypada na 4.-5. dekadę życia i zbiega się z występowaniem innych chorób, szczególnie zajmujących układ sercowo-naczyniowy, co razem powoduje wzrost ryzyka zgonów z powodów sercowo-naczyniowych [7]. Możliwe powikłania narządowe w przebiegu RZS przedstawiono w tabeli 1.

Tab. 1. Powikłania narządowe w reumatoidalnym zapaleniu stawów.

Hematologiczne	Niedokrwistość, leukocytoza, trombocytopenia (zesp. Felty'ego), limfadenopatia
Sercowo-naczyniowe	Zapalenie mięśnia sercowego, zap. osierdza, Zapalenie naczyń (<i>vasculitis</i>)
Układ nerwowy	<i>Mono- lub polyneuriitis</i>
Układ oddechowy	Włóknienie płuc, zapalenie opłucnej
Nerki	Śródmiąższowe zap. nerek, amyloidoza
Skóra	Guzki reumatoidalne
Oko	Suche zapalenie spojówek, zap. tęczówki i twardówki

2.1.3. Epidemiologia reumatoidalnego zapalenia stawów

Przyjmuje się, że na RZS choruje ok. 1% populacji (od 0,5 do 2%) [8]. Choroba występuje trzy razy częściej u kobiet niż u mężczyzn. W przypadku krewnych I stopnia chorych na RZS istnieje 2-, 3-krotnie wyższe ryzyko zachorowania.

2.1.4. Objawy kliniczne i przebieg reumatoidalnego zapalenia stawów

Przebieg choroby jest zmienny. Początkowo dolegliwości w postaci symetrycznego bólu stawów, często z towarzyszącymi obrzękami lub wysiękami w stawach, oraz uczuciem sztywności porannej pozostają zwykle nierozpoznane, a chory bezskutecznie leczony jest NLPZ. W większości wypadków prawidłowe rozpoznanie ustalane jest z kilkumiesięcznym opóźnieniem, choć zdarzają się również przypadki chorych, u których bóle czy obrzęki stawów oraz inne objawy obserwowane były kilka lat przed właściwą diagnozą [9]. RZS zwykle rozpoczyna się bólami i obrzękami stawów drobnych: nadgarstkowych, śródrečno-palcowych, międzypaliczkowych bliższych rąk, a także drobnych stawów stóp. Zajęcie stawów dużych jest rzadsze i mniej typowe, ale również obserwowane.

W kilkunastu procentach przypadków zachorowanie ma ostry początek, z możliwością wystąpienia objawów narządowych, bądź ogólnych w postaci gorączki. Przebieg choroby u każdego chorego może wyglądać inaczej; są postaci o niewielkiej aktywności, samoograniczające, z niewielką destrukcją stawów, bez powikłań narządowych. Zdarzają się także okresy samoistnej remisji trwające nawet kilkanaście lat, podczas których chory nie musi stosować leków. Okres samoistnej remisji kojarzy się dość często z seronegatywnością, czyli brakiem klasycznego czynnika reumatoidalnego. Choć RZS może również przybierać postać choroby o niewielkim natężeniu i progresji, ale z dobrą odpowiedzią na leczenie jednak najczęstsza jest postać agresywna, z ciągłym, szybko postępującym niszczeniem stawów i niesprawnością, oraz brakiem satysfakcjonującej odpowiedzi na stosowane leczenie [10, 11].

2.1.5. Kryteria diagnostyczne reumatoidalnego zapalenia stawów

Diagnoza ustalana jest na podstawie opracowanych przez ACR w 1987 r. oraz wydanych w 2010 r. nowych kryteriów zestawionych przez EULAR i ACR [12, 13]]. Nowe kryteria, podobnie jak dotychczasowe, uwzględniają objawy kliniczne i obecność czynnika reumatoidalnego, ale również obecność przeciwciał przeciwciał anty-CCP oraz obecność wskaźników ostrej fazy – przyspieszonego OB i zwiększonego stężenia białka C-reaktywnego (CRP). Kryteria z 2010 roku pozwalają na wcześniejsze rozpoznawanie choroby i szybsze leczenie, co wiąże się z jego lepszą skutecznością [14]. Kryteria diagnostyczne przedstawiono w tab. 2 i 3.

Tab. 2. Kryteria diagnostyczne reumatoidalnego zapalenia stawów z 1987 roku.

Sztywność poranna trwająca > 1 godzinę
Zapalenie co najmniej 3 stawów
Zapalenie stawów ręki – co najmniej 1 staw z: staw nadgarstkowy, śródręczno-palcowe, międzypaliczkowe bliższe
Symetryczne zapalenie stawów
Guzki reumatoidalne
Obecny czynnik reumatoidalny w surowicy
Typowe dla RZS zmiany radiologiczne w stawach ręki lub nadgarstka
Co najmniej 4 z 7 kryteriów potrzebne do rozpoznania RZS.

Tab. 3. Kryteria diagnostyczne reumatoidalnego zapalenia stawów z 2010 roku.

A. Zajęcie stawów	
1 duży staw	0 punktów
2-10 dużych stawów	1 punkt
1-3 małych stawów (bez lub z zajęciem stawu dużego)	2 punkty
4-10 małych stawów	3 punkty
> 10 stawów (w tym co najmniej jeden mały staw)	5 punktów
B. Testy serologiczne	
Brak czynnika reumatoidalnego i brak przeciwciał anti-CCP	0 punktów
Czynnik reumatoidalny i przeciwciała anti-CCP obecne w niskim mianie	2 punkty
Czynnik reumatoidalny i przeciwciała anti-CCP obecne w wysokim mianie	3 punkty
C. Wskaźniki ostrej fazy	
Wartości OB i CRP prawidłowe	0 punktów
Wartości OB i CRP nieprawidłowe	1 punkt
D. Czas trwania zapalenia stawów	
Do 6 tygodni	0 punktów
Dłużej niż 6 tygodni	1 punkt
Punkty z kategorii A-D sumuje się. Co najmniej 6 punktów potrzebnych do rozpoznania RZS.	

Opracowano także czynniki prognostyczne, które zwiastują aktywny przebieg choroby lub złą prognozę, do których należą: młody wiek w chwili zachorowania, wysoki poziom czynnika reumatoidalnego, obrzęk więcej niż 20 stawów, a także objawy spoza narządu ruchu [15]. Ich stwierdzenie szczególnie obliuguje do wdrożenia szybkiego i kompleksowego leczenia.

2.1.6 Laboratoryjne wskaźniki wykorzystywane do oceny stanu zapalnego

A. Odczyn Biernackiego

Szybkość opadania erytrocytów, czyli odczyn Biernackiego (OB), została po raz pierwszy opisana przez Edmunda Biernackiego w końcu XIX w. W swoich pracach E. Biernacki przedstawił zjawisko sedymentacji krwinek i odmienności tego mechanizmu w różnych stanach patologicznych oraz wynikające z osobniczej zmienności [16]. Niezależnie podobnych spostrzeżeń dokonywali także m.in. Ludwik Hirsztfeld oraz Szwedzi Fåhræus i Westergren, od których nazwisk OB w angielskiej terminologii jest znane jako test Fåhræus-Westergrena lub tylko Westergrena. Badanie OB nie jest badaniem swoistym, przyspieszenie szybkości opadania czerwonych krwinek pojawia się w stanach fizjologicznych (menstruacja, ciąża, połów), zmienia wraz z wiekiem, ale od lat stanowi również cenne badanie, którego nieprawidłowy wynik przemawia za istnieniem patologii – stanów zapalnych, w tym także RZS, czy nowotworów. W przypadku zdiagnozowanego RZS, OB jest najczęściej wykonywanym badaniem laboratoryjnym w celu oceny nasilenia stanu zapalnego. Wartości normy ze względu na nadal nieujednoliconą metodę badania mogą się różnić, w obserwacji przyjęto parametry lokalnego laboratorium ośrodka wynoszące do 15 dla kobiet i do 10 dla mężczyzn.

B. Białka ostrej fazy

Białka ostrej fazy (BOF) są elementem odpowiedzi ostrej fazy (OOF) składającej się na nieswoistą odpowiedź organizmu na bodziec o charakterze zapalnym, zakaźnym, czy uszkodzającym. Jest to filogenetycznie najstarszy mechanizm obronny, w którym biorą udział różne układy i narządy, a odpowiedź jest także wielokierunkowa. Głównymi czynnikami mediującymi pojawienie się OOF są cytokiny prozapalne – IL-1, TNF α i IL-6, Inne cytokiny, jak IL-10, pełnią funkcje modulujące czy modyfikujące.

W odpowiedzi na cytokiny syntetyzowane są w komórkach wątroby, a także - w mniejszych ilościach, nie przekraczających 5% - w monocytach, limfocytach, makrofagach, komórkach śródbłonna naczyń i in., BOF będące proteinami lub glikoproteinami, które pełnią różnorodne funkcje mające na celu przywrócenie homeostazy [17, 18, 19]. Niektóre BOF pojawiają się tylko w trakcie odpowiedzi ostrej fazy, ale część BOF stanowi konstytutywny składnik surowicy krwi, a w trakcie OOF obserwowana jest zmiana ich stężenia.

Wyróżnić można 3 kryteria podziału BOF – ze względu na zmianę stężenia po wystąpieniu bodźca, ze względu na kinetykę zmian stężenia oraz ze względu na zmiany stężenia cytokin.

Poniżej przedstawione zostanie omówienie wskazanych powyżej kryteriów podziału BOF.

Kryterium zmiany stężenia

Stosując kryterium zmiany stężenia po wystąpieniu bodźca można podzielić BOF na:

- a) negatywne (stężenie danego BOF maleje po wystąpieniu bodźca), do których należą transferyna, HS-glikoproteina, albumina, prealbumina;
- b) pozytywne (stężenie danego BOF rośnie po wystąpieniu bodźca), do których należy większość BOF.

Białka pozytywne można podzielić na:

- 1) białka, których stężenie rośnie w surowicy o ok. 50% (np. składowe dopełniacza C3, C4, celuioplasmina);
- 2) białka, których stężenie rośnie 2-4-krotnie (kwaśna glikoproteina, antychymotrypsyna (ACT), antytrypsyna, fibrynogen, haptoglobina);
- 3) białka, których stężenie rośnie nawet 1000-krotnie (CRP, surowiczy składnik amyloidu A).

Kryterium kinetyki zmian stężenia

Stosując kryterium kinetyki zmian stężenia można podzielić BOF na:

1) białka I rzutu;

2) białka II rzutu.

W pierwszej grupie wzrost stężenia obserwuje się już po 6-8 godzinach od zadziałania bodźca. Stężenie osiąga szczyt po 24-48 godzinach i w takim samym czasie wraca do normy po zaprzestaniu działania bodźca. Do białek I rzutu należą CRP, surowiczy składnik amyloidu A, antychymotrypsyna.

Stężenia białek II rzutu wzrost stężenia obserwuje się po 24-48 godzinach od zadziałania bodźca. Najwyższe wartości stężenie osiąga po 72-96 godzinach, po czym powoli się normalizuje, co trwa nawet kilka tygodni. Do tej grupy białek należą AGP, celuroplazmina, czy haptoglobina.

Kryterium zmian stężenia cytokin

Trzeci podział związany jest ze zmianami stężeń cytokin, głównie prozapalnych, które powodują zmiany transkrypcyjne i syntezę odpowiednich BOF.

Cytokiny typu I – do których zaliczono IL-1, TNF α , pobudzają syntezę CRP, AGP, składnika C3 dopełniacza i surowiczego amyloidu A, a cytokiny typu II, do których należy IL-6, a także onkostatyna (OSM), czynnik hamujący białaczkę (CNTF) oraz IL-11, wpływają na syntezę antytrypsyny, antychymotrypsyny, celuroplazminy, a także razem z cytokinami typu I na syntezę CRP, AGP i pozostałych BOF I typu.

Nie są to jedyne czynniki zaangażowane w regulację OOF, biorą w niej udział także interferon γ (IFN γ), czynnik wzrostu komórek epidermalnych (EGF), transformujący czynnik wzrostu β (TGF β), czynnik wzrostu hepatocytów (HGF), ale uważa się, że te czynniki mają wpływ dopiero w późniejszej fazie OOF. Jak wynika z obecnego stanu wiedzy, w trakcie stanu zapalnego działa jednocześnie wiele cytokin o charakterze pro- lub antyzapalnym, lub nawet o działaniu ambiwalentnym.

Duża liczba i zmienność działania cytokin sprawiają, że w celu badania aktywności procesu zapalnego łatwiejszą i bardziej dostępną metodą wydaje się być mierzenie efektu ich działania, czyli zmian stężenia BOF. Białkiem ostrej fazy rutynowo ocenianym w przypadku zmian o charakterze zapalnym czy możliwie zapalnym jest CRP. W prezentowanym badaniu postanowiono zbadać, czy równie cennym wskaźnikiem może się stać badanie ACT i/lub AGP.

Cechą charakterystyczną BOF – oprócz CRP – jest tworzenie różnych wariantów strukturalnych w zależności od charakteru działającego bodźca. Wynika to z ich budowy. Większość BOF to glikoproteiny, „czystymi” białkami są CRP, SAA i albuminy. Budowa glikoprotein jest bardziej skomplikowana, do grupy amidowej asparaginy lub hydroksylowej seryny, w sposób kowalencyjny przyłącza się jedna lub kilka reszt węglowodanowych, które tworzyć mogą rozgałęzione łańcuchy. Wiązanie bocznych łańcuchów cukrowych do łańcucha polipeptydowego w obrębie glikoproteiny może mieć charakter wiązania N-glikozydowego N-acetyloglukozaminy (GlcNAc) z asparaginą, wiązania O-glikozydowego GlcNAc z seryną lub treoniną, wiązania O-glikozydowego galaktozy z 5-hydroksylizyną. Każdy boczny oligosacharyd ma rdzeń, który utworzony jest z trzech reszt mannozy i dwóch reszt N-acetyloglukozoaminy, który dołączony jest do białka. Wszystkie oligosacharydy na glikoproteinach syntetyzowanych w wątrobie mają identyczny rdzeń utworzony z dwóch reszt N-acetyloglukozaminy i z trzech reszt mannozy. Od rdzenia w miejscu rdzennych α -1,3 i α -1,6 reszt mannozy odchodzą dwa, trzy albo cztery łańcuchy boczne, które zwane są antenami. Tworzą je N-acetyloglukozamina, galaktozamina, galaktoza, fukoza i kwas sjałowy. W zależności od ilości odchodzących anten w nazewnictwie pojawiają się oligosacharydy dwu-, trzy- lub czteroantenarne. Heterogenność (czyli różnorodność bocznych reszt cukrowych) nazywa się mikroheterogennością, mikroheterogenność główna dotyczy struktur anten, a poboczna różnic ilościowych fukozy i kwasu sjałowego. Udowodniono, że w warunkach fizjologii ilość wariantów, czyli grup cząsteczek tego samego białka o obarczonych podobnymi cukrowcami, jest stała. Warianty te są oceniane ilościowo i proporcjonalnie podczas badania glikozylacji metodą chromatografii powinowactwa z lektynami lub immunoelektroforezy. W przebiegu zaburzeń homeostazy różnego pochodzenia i pojawiającej się odpowiedzi ostrej fazy, obserwuje się zaburzenie fizjologicznie występującej struktury wariantów. Mogą również pojawiać się warianty nowe, charakteryzujące się zmienioną reaktywnością z daną lektyną.

Przeprowadzone badania pozwalają wyróżnić dwie główne tendencje w glikozylacji BOF – w ostrych stanach zapalnych występuje względny wzrost ilości struktur dwuantenarnych, kojarzący się także z podwyższonym stężeniem pozytywnych BOF. W przewlekłym stanie zapalnym rośnie ilość wariantów trzy- i czteroantenarnych, a stężenie BOF może być podwyższone, w normie lub obniżone,

w zależności od charakteru i etiologii procesu zapalnego. Ponadto, w przypadkach nałożenia się ostrego zapalenia na proces przewlekły otrzymuje się tzw. zaostrowany profil glikozylacji, z jednoczesną obecnością zarówno struktur dwuantenarnych, silnie reagujących z lektyną, jak i trójjantenarnych.

Na uwalnianie cytokin i regulację syntezy BOF, oprócz mechanizmów stanu zapalnego, wpływa szereg różnych czynników pochodzenia endo- i egzogenne. Ważną rolę pełni podaż glikokortykosterydów, wpływ obecnych komórek neoplastycznych, nadmiar i niedobór w diecie kwasu askorbinowego, kwasy tłuszczowe nienasycone, stężenia hemu, cynku, magnezu, zaburzenia metabolizmu o podłożu somatycznym i psychologicznym – np. anorexia nervosa, czy zaburzenia depresyjne [20].

Poniżej przedstawiono właściwości i działanie wybranych BOF:

1. Białko C-reaktywne (CRP) – jest to stare filogenetycznie białko, o podobnej budowie obecne u ryb, płazów i gadów oraz ssaków. Należy do γ -globulin. Strukturalnie jest białkiem składającym się z pięciu podjednostek tworzących pierścień. Każda podjednostka ma ciężar cząsteczkowy 21 kDa. Ludzkie CRP nie ulega glikozylacji. Nazwa C-reaktywne pochodzi od reakcji, która zachodzi w kontakcie z wielocukrem C obecnym w otoczkach *Streptococcus pneumoniae*. Pełni funkcje opsonizacyjne i ułatwiające fagocytozę bakterii, aktywuje dopełniacz, wiąże uszkodzone tkanki, szczególnie chromatynę i hamuje agregację płytek krwi. Uważa się, że nie tylko bierze udział w walce z czynnikiem patogenetycznym, ale również chroni przed niekorzystnymi efektami takiego procesu i przed rozwojem chorób autoimmunologicznych. Fizjologicznie stężenie nie przekracza 5 mg/L, stężenie rośnie szybko i wielokrotnie przekraczać może górną granicę normy. W przebiegu RZS ocena stężenia CRP, często dokonywana razem z pomiarem OB, jest rutynowo badaną składową oceny aktywności procesu zapalnego.
2. Kwaśna α 1-glikoproteina (AGP, orozomukoid) – jest α 1-globuliną o masie cząsteczkowej 41 kDa. Fizjologicznie poziom w surowicy waha się pomiędzy 0,7-1,1 g/L. AGP jest syntetyzowana nie tylko przez hepatocyty, ale również przez monocyty, granulocyty, komórki pęcherzyków płuc,

makrofagi płucne, komórki śródbłónka naczyń włosowatych, komórki łożyska, nabłónka gruczołów piersiowych, komórki nabłónka jelit. Jest pozytywnym białkiem ostrej fazy, którego stężenie rośnie w drugim rzucie. Na uwagę zasługuje fakt, że właściwości immunomodulujące, jakie AGP wykazuje w stosunku do limfocytów i komórek nabłónka, są silnie uzależnione od jej glikozylacji. Z opisanych właściwości AGP wymienia się zdolność ochrony organizmu przed wstrząsem wywołanym przez wzrastające stężenie $\text{TNF}\alpha$. Stwierdzono, że protekcyjne właściwości AGP zanikają, jeśli jest ona stale obecna w wysokim stężeniu. Można to tłumaczyć obecnością czynników wiążących i neutralizujących AGP, jeżeli jest ona obecna stale w dużych stężeniach, natomiast efekt jej działania obserwuje się tylko przy raptownym podwyższeniu stężenia. Na poznane funkcje biologiczne składa się udział w procesach fibrynolizy, hamowanie zdolności płytek krwi do agregacji i zmniejsza wychwyt przez nie serotoniny, stabilizuje aktywator plazminogenu, wiąże substancje lipofilne, w tym leki, pełni rolę ochronną, szczególnie w przypadku zakażenia bakteriami Gram-ujemnymi. Hamuje aktywację i chemotaksję neutrofilów, a szczegółowe własności immunomodulujące różnią się w zależności od wariantu mikroheterogenności. Wzrost stężenia, oprócz infekcji, występuje w przebiegu niektórych nowotworów, chorobach reumatycznych, po napromienianiu. Stężenia niskie obserwuje się w przebiegu zespołu nerczycowego, marskości wątroby, infekcjach wirusowych. W badaniu mikroheterogenności obserwuje się 4 warianty, oznaczone jako W0 – W3.

3. α 1-antychymotrypsyna (ACT) - jest α 1-globuliną, należy do szybkoosadnych BOF I rzutu. Glikoproteina o masie cząsteczkowej 68 kDa, fizjologicznie występuje w stężeniu 0,3 – 0,6 g/L. Funkcjonalnie jest inhibitorem chymotrypsyny, wyzwalanej w znacznych ilościach podczas degranulacji mastocytów, a także innych proteaz. ACT hamuje efekty zapoczątkowane przez proteazy – aktywację składnika C3a dopełniacza, IL-1. ACT wpływa także na białka śródbłonnków ułatwiając migrację komórek, hamuje reakcje cytotoksyczne NK-zależne, będąc inhibitorem proteaz serynowych może wpływać hamująco na przekazywanie sygnałów pomiędzy komórkami. Jej obecność potwierdzono na powierzchni

monocytów, granulocytów i limfocytów. Fizjologicznie występują 4 warianty heterogenności (A1-A4).

2.1.7 Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów

Celem leczenia RZS jest wprowadzenie chorego w remisję kliniczną, czyli okres, w którym nie stwierdza się w badaniu podmiotowym ani przedmiotowym, i w badaniach dodatkowych cech aktywności choroby. W przypadkach źle rokujących zamiast remisji satysfakcjonującym efektem leczenia może być uzyskanie małej aktywności choroby.

Terapia w RZS opiera się na stosowaniu leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh, DMARDs), do których należy metotreksat (MTX) będący lekiem pierwszego rzutu oraz pozostałe leki – sulfasalazyna (SSZ), leflunomid (LEF), sole złota, cyklosporyna A, chlorochina lub hydroksychlorochina. Leki tej grupy wywierają silne działanie przeciwzapalne, zmniejszając dolegliwości chorego i hamując proces degradacji stawów.

Dodatkowo, oprócz LMPCh stosowane są również - możliwie krótkotrwale - glikokortykosterydy (GKS) i niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Ważną rolę w leczeniu odgrywają także metody niefarmakologiczne – od ćwiczeń mających poprawić ogólną sprawność i siłę mięśni poprzez konsultacje psychologiczne, do leczenia ortopedycznego polegającego m.in. na korekcji przykurczy czy endoprotezoplastyce [21, 22]. Szacuje się, że nawet 25% chorych wymaga wymiany któregoś z dużych stawów.

Od końca lat dziewięćdziesiątych XX wieku coraz powszechniej stosowane są leki biologiczne, niebędące w swojej strukturze prostymi cząsteczkami chemicznymi, ale najczęściej przeciwciałami monoklonalnymi, skierowanymi przeciwko wybranemu czynnikowi prozapalnemu, np. TNF- α , czy IL-6. Skuteczność leków biologicznych jest porównywalna z MTX, w skojarzeniu z MTX przewyższająca w badaniach klinicznych monoterapię MTX. Wielokrotnie wyższe koszty ich syntezy oraz specyficzne przeciwwskazania sprawiają, że nadal przed zastosowaniem leków z tej grupy sięga się po leki „klasyczne”, w tym LEF, którego stosunek koszt/efektywność jest korzystniejszy niż leku biologicznego [23]. W przypadkach niezadowolających

efektów leczenia jednym lekiem stosuje się jednocześnie dwa LMPCh – różne leki „klasyczne”, czy lek „klasyczny” – najczęściej MTX – w kombinacji z lekiem biologicznym. Nie zaleca się natomiast stosowania jednocześnie dwóch leków biologicznych. Wprawdzie lekiem najczęściej stosowanym w leczeniu RZS jest niewątpliwie MTX, ale ważne jest znalezienie alternatywy w przypadkach jego nieskuteczności lub nietolerancji. Leflunomid zarejestrowany w 1998 r. jest najnowszym z „klasycznych” LMPCh. Wykazał swoją skuteczność w stopniu porównywalnym z MTX i SSZ w trakcie randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań klinicznych [24, 25, 26].

Mimo osiągnięć ostatnich piętnastu lat i postępu, jaki dokonał się w leczeniu RZS, jego efektywność w wielu wypadkach pozostawia wiele do życzenia. Nieskuteczność stosowanych leków oraz ograniczona dostępność do droższych metod leczenia, sprawiają, że wysokie koszty ponoszą nie tylko chorzy na RZS, ale i całe społeczeństwo, gdyż już po kilku latach trwania choroby jest ono zmuszone ponosić koszty leczenia, absencji w pracy i nieproduktywności, a także opieki nad niepełnosprawnym pacjentem. W samych USA w ciągu roku z powodu RZS hospitalizuje się corocznie ok. 250 tys. chorych i wykonuje 9 mln wizyt lekarskich [27]. Udowodniono również, że długość życia jest skrócona w populacji chorych na RZS w stosunku do ogólnej o 3 lata w przypadku kobiet i 7 lat w przypadku mężczyzn [28].

3. Leflunomid

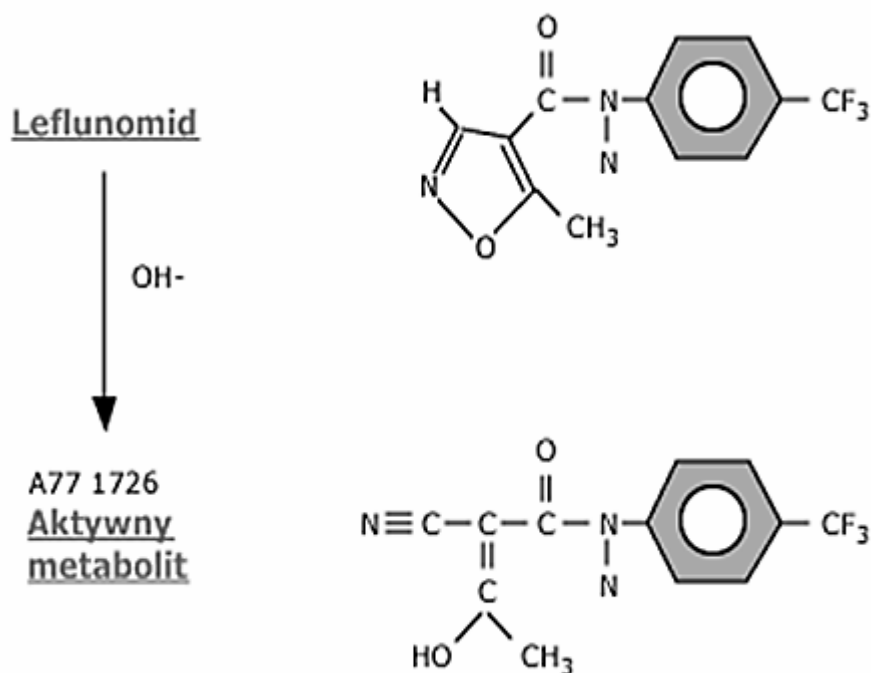
Leflunomid (LEF) jest jednym z nowszych leków modyfikujących przebieg choroby stosowanych w RZS. Produkowany przez firmę Sanofi-Aventis został wprowadzony z datą 10.09.1998 r. w USA, a w Unii Europejskiej 02.09.1999 r. pod nazwą preparatu Arava®. W Polsce jest dostępny od 2004 r., ale dopiero od 30. grudnia 2010 znajduje się na liście leków refundowanych w RZS.

Leflunomid należy do grupy farmakoterapeutycznej selektywnych leków immunosupresyjnych, kod ATC: L04AA13. Wskazaniem do jego zastosowania jest reumatoidalne i łuszczycowe zapalenie stawów. Skuteczność leku została przebadana i potwierdzona na podstawie randomizowanych badań klinicznych i oceniona jako porównywalna z innymi DMARDs. Obecnie w reumatologii, oprócz

leczenia RZS, lek ten ma też zastosowanie w terapii łuszczykowego zapalenia stawów [29].

Wielokierunkowy mechanizm działania tego leku sprawił, że znajduje on miejsce również w nefrologii, np. terapii zakażeń wirusowych po przeszczepach [30, 31]. Trwają również badania kliniczne dotyczące zastosowania aktywnej postaci LEF w przebiegu stwardnienia rozsianego [32].

LEF stosowany jest doustnie, na czczo lub w trakcie jedzenia. Na początku leczenia zaleca się dawkę wysycającą 100 mg/dz przez 3 dni, następnie w dawce 20 mg/dz z możliwą modyfikacją dawki 20 mg co dwa dni, albo 10 mg/dz w przypadku działań niepożądanych (AE) po standardowej dawce. Nie jest wymagana modyfikacja dawki w zależności od masy ciała, płci lub wieku pacjenta. W przypadku przekroczenia w badaniach kontrolnych aktywności AIAT przekraczającej dwu- lub trzykrotnie wartość górnej granicy normy, zalecane jest zmniejszenie dawki leku do 10 mg/dz i wykonywania kontrolnego badania AIAT raz w tygodniu. W przypadku, gdy aktywność AIAT nie zmniejsza się należy zakończyć leczenie i przeprowadzić procedurę wymywania LEF. Efekt podawania leku powinien być zauważalny po 4-6 tygodniach, ale może też wystąpić do 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia.



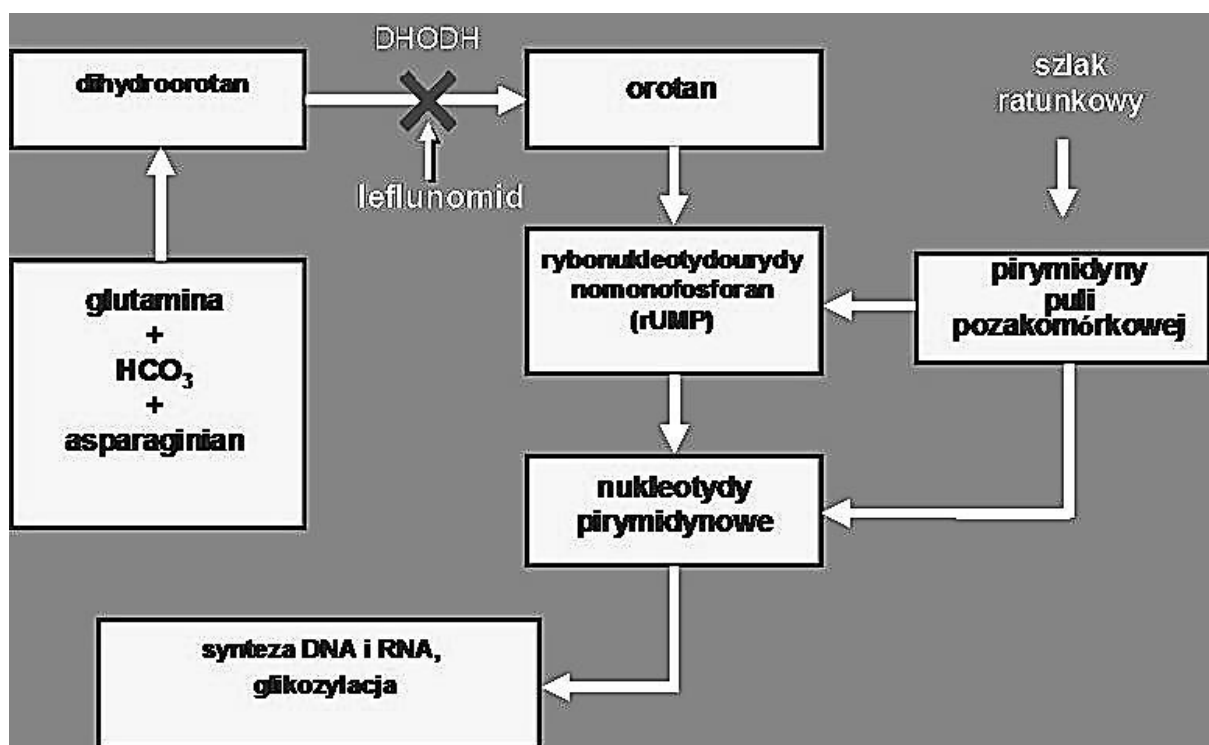
Ryc. 1. Struktura cząsteczki leflunomidu i jego aktywnego metabolitu, A77 1726.

Strukturalnie leflunomid jest pochodną izoksazolową (ryc. 1.). Lek przyjmowany jest w postaci proleku, wchłaniany w 80-95%, następnie w ścianie jelita, w wątrobie i surowicy krwi prawie w całości przekształcany do postaci aktywnej – malonitrylamidu, znanego jako związek A77 1726 lub triflunomid. W małej ilości powstają także inne metabolity, np. 4-trifluorometyloanilina. Biotransformacja zachodzi w cytoplazmie i mikrosomach komórek. Stężenie maksymalne we krwi po podaniu pojedynczej dawki osiągane jest po różnym czasie – od 1 do 24 godzin. W trakcie badań klinicznych wykazano, że A77 1726 w wysokim stopniu jest związany z białkami osocza (>99%), głównie albuminami i może z tego połączenia wypierać inne substancje. LEF ma długi czas półtrwania, wynoszący 15-17dni [33]. Czas półtrwania trwający 11 dni oznaczono w trakcie badań na zdrowych ochotnikach [34]. Klirens osoczowy leku wynosi 0.3 ml/kg/godz [35]. Wydalanie metabolitów LEF zachodzi równomiernie drogą układu pokarmowego i moczowego, w kale obecny jest A77 1726, w moczu oksanilinowe pochodne A77 1726 i glukuronowe pochodne LEF, natomiast nie stwierdza się leflunomidu.

LEF ma kilka poznanych mechanizmów działania, które różnią się od mechanizmów jakie wywierają inne leki z grupy LMPCh. Skutkami tego działania jest modulacja działania limfocytów T i B oraz efekt przeciwzapalny. Do mechanizmów tych należą:

- 1) inhibicja syntezy pirymidyn i hamowanie proliferacji limfocytów T,
- 2) hamowanie aktywności cyklooksygenaz 2 i 3, syntazy tlenu azotu i prostanglandyny PGE₂,
- 3) zaburzenie przekazywania sygnałów pomiędzy komórkami biorącymi udział w zapaleniu, zwiększanie syntezy cząstek o charakterze antyzapalnym: receptora dla interleukiny 1, inhibitora metaloproteinazy 1, a także zmniejszanie syntezy czynników prozapalnych: TNF- α , IL-1 β , IL-6, metaloproteinaz 1, 3 i 9,
- 4) zmniejszenie syntezy białek ostrej fazy,
- 5) w stężeniach wyższych niż terapeutyczne działanie jako inhibitor kinazy tyrozynowej.

Główny mechanizm działania LEF przedstawiono na ryc. 2.



Ryc. 2. Główny mechanizm działania LEF – inhibicja dehydrogenazy dihydroorotanowej.

Głównym i unikalnym sposobem działania LEF jest odwracalne hamowanie dehydrogenazy dihydroorotanowej (DHODH), która jest jednym z enzymów na szlaku syntezy pirymidyn. Do hamowania dochodzi tylko w komórkach limfoidalnych. Inhibicja następuje poprzez związanie się A77 1726 z DHODH w miejscach, do których w normalnych warunkach przyłączają się dihydroorotan i ubikwion [36]. Zatrzymanie syntezy tego metabolitu w fazie G1 prowadzi do blokowania powstawania kwasów nukleinowych i proliferacji limfocytów T i B. LEF wydaje się nie wpływać na cykl życiowy komórek nielimfoidalnych, których zapotrzebowanie na pirymidyny jest zaspokajane z wykorzystaniem jedynie alternatywnego, ratunkowego szlaku, który polega na włączeniu do syntezy urydyny dostarczonej spoza komórki. W przypadku komórek szybko dzielących się, takich jak limfocyty T, ich pula pirymidyn jest ośmiokrotnie większa niż w fazach nieproliferacyjnych i wydajność szlaku ratunkowego nie jest wystarczająca [37]. Niedobór pirymidyn skutkuje nie tylko hamowaniem klonalnego rozrostu aktywowanych limfocytów T, ale może również zaburzać syntezę fosfo- i glikolipidów oraz glikoprotein, co będzie powodować zmiany w budowie błon komórkowych, adhezji komórek i transmisji

sygnałów międzykomórkowych [38]. Stwierdzono również, że w przypadku bezpośredniej transdukcji sygnałów pomiędzy komórkami w miejscu zapalenia dochodzi do wzrostu syntezy metaloproteinaz (MMP) i tkankowego inhibitora metaloproteinazy 1 (TIMP-1) oraz stężeń IL-1 i TNF- α oraz ich inhibitorów, antagonisty receptora dla IL-1 (IL-1Ra) i rozpuszczalnego receptora TNF- α . Zaburzenie równowagi pomiędzy wymienionymi czynnikami pro- i antyzapalnymi uważane jest za jedno z zaburzeń prowadzących do destrukcji tkanki w przebiegu RZS. Stwierdzono, że A77 1726 w większym stopniu hamuje powstawanie czynników prozapalnych. Kolejnym mechanizmem działania LEF jest hamowanie aktywności cyklooksygenazy 2 (COX-2) zlokalizowanej w tkankach obwodowych, co zapewnia efekt przeciwbólowy i przeciwzapalny oraz cyklooksygenazy 3 (COX-3), aktywnej w ośrodkowym układzie nerwowym, co podobnie jak w przypadku mechanizmu działania paracetamolu powoduje występowanie efektu przeciwbólowego. LEF zmniejsza też syntezę tlenku azotu (NO) i prostaglandyny PGE2 [39, 40]. W badaniach prowadzonych na ludzkich synowocytach i chondrocytach potwierdzono, że LEF hamuje syntezę TNF- α , IL-1 β , IL-6, metaloproteinaz 1, 3 i 9, ma zdolność zmniejszania ekspresji czynnika jądrowego $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$), którego synteza pobudzana jest przez TNF- α [41, 42, 43]. W przypadku obecności cytokin prozapalnych w obecności LEF dochodzi do zwiększonego wytwarzania czynnika antyzapalnego – antagonisty receptora IL-1 (IL-1Ra) [44]. Stwierdzono także, że lek wywiera swój efekt na produkcję białek ostrej fazy (BOF) syntetyzowanych w wątrobie, np. surowiczego amyloidu A (SAA) [45]. Tylko nieliczne publikacje dotyczą zmian stężeń białek ostrej fazy i cytokin podczas aktywnego leczenia leflunomidem chorych na RZS [46].

Na poziomie tkankowym wykazano, że aktywny metabolit LEF ma zdolność hamowania transendotelialnej migracji komórek jednojądrzastych (nawet do 50% w badaniach *in vitro*) zmniejszając w ten sposób infiltrację komórek zapalnych do błony maziowej, a także, że te korzystne efekty mogą być neutralizowane *in vitro* przez obecność w otoczeniu komórek urydyny w wysokim stężeniu, która stanowi pozakomórkowe, alternatywne źródło syntezy pirymidyn. Nie stwierdzono, żeby LEF w istotny sposób zmniejszał zdolności chemotaktyczne komórek typu makrofag/monocyt [47]. Z pozostałych mechanizmów działania LEF w wyższych stężeniach niż terapeutyczne działa jako inhibitor kinazy tyrozynowej,

odpowiedzialnej za przekazywanie sygnałów pomiędzy limfocytami T i B w fazie G0 i G1 cyklu komórkowego, co hamuje przejście do fazy proliferacji S [46].

Zaprezentowany wielokierunkowy mechanizm działania pozwala oczekiwać dobrej skuteczności leflunomidu.

LEF należy do kategorii leków X, co oznacza, że nie może być stosowany przez kobiety w ciąży. Potencjalną teratogenność dla ludzi, stwierdzono na podstawie badań na myszach [48]. Podczas i po zakończeniu stosowania leku konieczne jest stosowanie skutecznych metod antykoncepcji do czasu aż stężenie A77 1726 zmniejszy się do poziomu poniżej 0,02 mg/L. Bez zastosowania procedury wymywanie leku trwa ok. 2 lata od czasu zakończenia terapii. Antykoncepcja obowiązuje także mężczyzn stosujących LEF, choć brak tu szczegółowych wytycznych na temat długości jej stosowania.

Teratogeny wpływ LEF próbowano ocenić na podstawie analizy obserwacji przebiegu ciąży, w które zaszły kobiety stosujące lek pomimo zaleceń dotyczących stosowania antykoncepcji w trakcie leczenia. W 2010 r. opublikowano pracę Chambersa i wsp., w której przedstawiono analizę występowania wad wrodzonych u dzieci kobiet, u których po stwierdzeniu ciąży zastosowano procedurę eliminacji leku. W analizie objęto przypadki z lat 1999-2009, w liczbie 205, z czego 64 stanowiły kobiety leczone LEF, 108 – grupa chorych na RZS nie stosująca LMPCh. 78 kobiet zdrowych i nie stosujących LEF stanowiło grupę kontrolną. Stwierdzono, że grupę leczonych LEF od grupy kontrolnej różnił niższy status socjoekonomiczny mogący wpływać na przebieg ciąży. Stosowanie LEF trwało najdłużej niecałe 9 tygodni od dnia zapłodnienia, średnio 3 tygodnie. Procedurę eliminacji zastosowano u 61 ciężarnych. Duże wady rozwojowe stwierdzono u 3 z 63 płodów ekspozowanych na działanie LEF, co stanowiło 5%, natomiast w grupie kontrolnej z RZS takie wady wystąpiły u 7% płodów, a w zdrowej grupie kontrolnej w 4% przypadków. Jedna ciąża u kobiety z grupy stosujących LEF została zakończona aborcją. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w częstości poronień, dużych wad, natomiast w grupie stosujących LEF istotnie wyższa była częstość wykonywania cesarskich cięć. Wyniki tego opracowania budzą zaskoczenie w świetle opinii panujących na temat teratogenności leflunomidu. Być może w badaniach na zwierzętach zastosowano

niewłaściwy model zwierzęcy, drugim wytłumaczeniem może być duża skuteczność procedury wymywania [49].

Nie jest zalecane równoczesne stosowanie z LEF innych leków o działaniu hepato- i mielotoksycznym. Równoczesna terapia MTX jest dopuszczalna, ale zaleca się szczególną kontrolę stanu chorego i regularne wykonywanie badań laboratoryjnych będących wykładnikami funkcjonowania wątroby, szpiku i nerek. Ze względu na hepatotoksyczność nie zaleca się spożywania alkoholu. W trakcie stosowania LEF należy też zachować ostrożność w przypadku stosowania leków metabolizowanych przez izoenzym CYP2C9 cytochromu P-450, np. warfaryny. Ze względu na długi okres półtrwania interakcje i działania niepożądane mogą pojawić się nawet po zaprzestaniu stosowania LEF. Ryzyko takiej sytuacji można zmniejszyć stosując opisaną wyżej procedurę eliminacji.

4. CELE PRACY:

- 1.** Ocena efektywności leczenia LEF chorych na RZS na podstawie zmiany wskaźników klinicznych i laboratoryjnych.
- 2.** Ocena bezpieczeństwa i występujących w trakcie leczenia LEF działań niepożądanych u pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów.
- 3.** Ocena postępu zmian radiologicznych u pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów leczonych LEF.
- 4.** Prześledzenie zmian ilościowych i jakościowych wybranych białek ostrej fazy w trakcie leczenia LEF chorych na reumatoidalne zapalenie stawów.

5. PACJENCI I METODY

Grupa badana składała się z 61 chorych z rozpoznaniem RZS, spełniających kryteria diagnostyczne RZS z 1987 r., którzy w okresie od czerwca 2005 r. do grudnia 2008 r. byli leczeni leflunomidem w ramach Programu Terapeutycznego Narodowego Funduszu Zdrowia (PT NFZ) w Klinice Reumatologii i Rehabilitacji Katedry Fizjoterapii, Reumatologii i Rehabilitacji Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu. Badanie uzyskało pozytywną opinię Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu (Uchwała nr 16/10 z dnia 07.01.2010).

Do PT prowadzonego w Klinice chorzy kierowaniu byli przez reumatologów prowadzących. Kobiety stanowiły 86,89% (n=53) pacjentów w badaniu, średni wiek pacjenta wynosił 50,2 roku (min. 22, max. 71), średni czas trwania RZS 9,15 roku (min. 1 rok, max. 33 lata), czynnik reumatoidalny był obecny u 41 pacjentów – 36 kobiet i 5 mężczyzn. Przed rozpoczęciem terapii LEF chorzy byli leczeni innymi lekami modyfikującymi, w liczbie od jednego do czterech (średnio 1,64). W I okresie zaawansowania radiologicznego wg Steinbrockera znajdowało się 3 chorych (5%), w II – 12 (20%), w III – 27 (45%), w IV – 18 (30%). Glikokortykosterydy w trakcie leczenia LEF przyjmowało 39 chorych (65%), a NLPZ 38 chorych (63,33%).

5.1 Warunki i przebieg leczenia w ramach Programu Terapeutycznego

Przed rozpoczęciem leczenia LEF pacjenci podpisywali zgodę na udział w PT, ponadto pacjentki podpisywały oświadczenie o stosowaniu skutecznej metody antykoncepcyjnej (bez wymienienia rodzaju metod) w trakcie leczenia i przez dwa lata od jego zakończenia.

Po podpisaniu zgody następowała kwalifikacja do PT, w ramach której pacjent poddany był badaniu podmiotowemu, przedmiotowemu oraz badaniom dodatkowym oraz badano czy pacjent spełnia kryteria włączenia i nie spełnia żadnego z kryteriów wyłączenia z Programu.

Do kryteriów włączenia do PT należały:

1. pewne rozpoznanie RZS według kryteriów ACR z 1987 r.,

2. obecność czynników prognostycznych przemawiających za agresywnym przebiegiem choroby,
3. niepowodzenie w leczeniu metotreksatem w dawce do 20 mg/tydzień (o ile nie było objawów nietolerancji), lub innym tradycyjnym lekiem z grupy DMARD przez okres przynajmniej 3 miesięcy,
4. prawidłowa morfologia krwi z rozmazem,
5. prawidłowy poziom AIAT,
6. stopień aktywności schorzenia, określony jako obecność 6 lub więcej bolesnych, 6 lub więcej obrzękniętych stawów z maksymalnych 28 stawów wg zmodyfikowanej skali Ritchie'go oraz sztywność poranna > 30 minut, stężenie we krwi CRP > 2 mg/dL, i OB > 28,
7. istotne klinicznie podwyższenie stężenia kreatyniny, lub inne schorzenia nie pozwalające na włączenie metotreksatu,
8. pacjenci, u których wystąpiło zwłóknienie płuc jako powikłanie leczenia metotreksatem,
9. wiek powyżej 18 roku życia,
10. wyrażenie pisemnej zgody przez pacjentki na stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie i przez dwa lata od zakończenia leczenia

Do kryteriów wyłączenia/niewłączenia do PT należały:

1. brak efektu leczenia po 6 miesiącach terapii.
2. objawy upośledzenia czynności szpiku; anemia, neutropenia, leukopenia, trombocytopenia,
3. zastoinowa niewydolność układu krążenia, niestabilna choroba wieńcowa, przewlekła niewydolność oddechowa, przewlekła niewydolność nerek, przewlekła niewydolność wątroby,
4. stwierdzone stany przedrakowe, choroby nowotworowe,

5. ciąża i okres karmienia, także ciąża planowana w okresie najbliższych dwóch lat od zakończenia terapii,
6. obecność choroby alkoholowej, uzależnienie od substancji narkotycznych i lub leków, poalkoholowego uszkodzenia wątroby lub obecność każdej innej przewlekłej choroby wątroby.

Warunki terapii w PT w kolejnych latach (2006 – 2008) nieznacznie się zmieniały. Istotną zmianą w kryteriach kwalifikacyjnych wprowadzoną do PT na rok 2008 było kryterium włączania pacjentów, u których DAS28 przed zastosowaniem LEF był większy niż 3,2, co oznacza umiarkowaną aktywność choroby.

W Aneksie umieszczono załączniki z opisami warunków Programu Terapeutycznego w latach 2006-2008.

W trakcie wizyty kwalifikacyjnej zbierano dane dotyczące ogólnego stanu zdrowia, chorób współistniejących, przeciwwskazań do zastosowania leflunomidu, czasu trwania i przebiegu RZS, stosowanego do chwili kwalifikacji leczenia, w tym stosowanych LMPCh, stosowania GKS i stosowania NLPZ. W trakcie leczenia w PT chorzy mogli stosować GKS doustnie, parenteralnie, jak i leki z grupy NLPZ, co było odnotowywane w dokumentacji pacjenta. W przypadku konieczności zwiększania dawek stosowanych GKS uznawano po okresie ≥ 6 m-cy, że leczenie LEF jest nieskuteczne i powodowało zakończenie udziału pacjenta w PT.

Badania dodatkowe wykonywane były wg następującego schematu:

Wizyta kwalifikacyjna (miesiąc 0):

- OB, CRP, morfologia z rozmazem, kreatynina, AlAT, Na^+ , K^+ , czynnik reumatoidalny met. Waalera-Rosego,
- RTG klatki piersiowej w projekcji PA (o ile nie było wykonane w ciągu 3 m-cy przed kwalifikacją),
- RTG rąk i stóp w projekcjach AP i skośnej
- ponadto pacjenci wypełniali kwestionariusz Oceny Stanu Zdrowia HAQ, oraz

- na dwóch osobnych skalach VAS oznaczali aktywność RZS i ból w przebiegu choroby, biorąc pod uwagę ich nasilenie w ciągu ostatniego tygodnia.

Na podstawie danych klinicznych i uzyskanych wyników, co 6 miesięcy obliczano wskaźnik aktywności choroby DAS28 i wskaźnik oceny stanu zdrowia HAQ.

Na podstawie RTG rąk i stóp określano okres radiologiczny choroby wg Steinbrockera.

W przypadku zakwalifikowania do PT, pacjenci co 30 ± 7 dni stawiali się na wizyty kontrolne, w trakcie których przeprowadzano badanie podmiotowe, przedmiotowe oraz badania dodatkowe określone w wytycznych PT. Harmonogram badań przedstawiono w tabeli 2.

Tab. 4. Harmonogram badań w Programie Terapeutycznym leczenia LEF reumatoidalnego zapalenia stawów.

Przewidziane badania:	Wizyta 2 (1. m-c)	Wizyta 3 (2. m-c)	Wizyta 4 (3. m-c)	Wizyta 5 (4. m-c)	Wizyta 6 (5. m-c)	Wizyta 7 (6. m-c)	Wizyta 8 (7. m-c)	Wizyta 9 (8. m-c)	Wizyta 10 (3. m-c)	Wizyta 11 (4. m-c)	Wizyta 12 (5. m-c)	Wizyta 13 (6. m-c)
Morfologia		✓	✓			✓			✓			✓
AIAT		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓		
OB				✓			✓			✓		
CRP				✓			✓			✓		
Kreatynina				✓			✓			✓		
RTG rąk i stóp							✓					✓
RTG klatki piersiowej												✓

Od wizyty 14. powtarzał się rozkład badań dla wizyty 5. i kolejnych.

W przypadkach, gdy lekarz uznawał za konieczne, wykonywano nieprzewidziane w PT badania dodatkowe. Badania wykonywano w laboratorium ośrodka prowadzącego Program Terapeutyczny. Do oceny morfologii krwi obwodowej użyto analizatora Sysmex 1800, do oceny stężenia CRP, kreatyniny i AIAT analizatora Horiba ABX Pentra 400.

5.2 Metody badania stężenia i mikroheterogenności wybranych białek ostrej fazy

Pozostałe po wykonanych w trakcie kolejnych wizyt próbki surowic zamrożono, a następnie za pomocą immunoelektroforezy rakiетkowej wg Laurella zmierzono stężenia, a za pomocą immunoelektroforezy krzyżowej powinowactwa zmierzono mikroheterogenność wybranych białek ostrej fazy.

W celu przeprowadzenia oceny stężeń BOF, krew żylną odwirowano w celu otrzymania surowicy. Do próbek zawierających dobraną doświadczalnie ilość przeciwciał dodano podgrzaną, płynną jednocentową agarozę. Następnie zawartość próbek wylano na szklane płytki o wymiarach 6,5 x 9 cm, schłodzono i wycięto studzienki, do których nałożono po 3 μ l surowic badanych i roztworów standardowych. Przygotowane w ten sposób płytki przykryto podwójną bibułą i umieszczono na 18 godzin w polu elektrycznym o natężeniu 80 V/cm. Antygen przemieszczający się w żelu pod wpływem sił pola elektrycznego tworzył z przeciwciałem kompleksy, które ułożyły się w charakterystyczny kształt rakiетki. Następnego dnia płytki wyjęto, przykryto dodatkowymi warstwami bibuły, odsączono i płukano przez 10 minut w 0,5% roztworze NaCl i przez kolejne 10 minut w wodzie destylowanej. Następnie płytki wysuszono i zabarwiono, a następnie obliczano planimetrycznie pola powierzchni powstałych precypitatów, które były proporcjonalne do ilości badanego antygeny. Za pomocą tej metody oznaczono stężenia kwaśnej α 1-glikoproteiny i α 1-antychymotrypsyny.

Badanie mikroheterogenności przeprowadzono metodą immunoelektroforezy z konkanawaliną A (ConA). Wiąże ona niepodstawione węgle C3, C4 i C6 α -związanej 2-O-podstawionej mannozy. Aby wiązanie mogło zaistnieć konieczne są co najmniej dwie reagujące cząsteczki Man. W efekcie Con A reaguje z łańcuchami cukrowcowymi dwuantenarnymi, ale nie reaguje z łańcuchami trój- i czteroantenarnymi. W przypadku glikoprotein posiadających wiele łańcuchów

cukrowcowych, stopień ich wiązania zależy od liczby jednostek dwuantenarnych w cząsteczce.

W zależności od rodzaju procesu chorobowego w jakim biorą udział, te same białka ostrej fazy wykazują procentowo zmienny skład własnych wariantów. Jego wykładnikiem laboratoryjnym jest reaktywność białek z konkanawaliną A. W prezentowanej pracy reaktywność białek oraz skład procentowy poszczególnych wariantów, zbadano metodą immunoelektroforezy krzyżowej powinowactwa wg Bog-Hansena.

Metoda polega na przygotowaniu odpowiedniej ilości probówek z roztworem rozpuszczonej w płynnej agarozie konkanawaliny A. Roztwór następnie wylano na szklane płytki, po zastygnięciu wycięto studzienki, w których umieszczono po 10 μ l badanych surowic i jedną, do której nałożono błękit bromofenolowy z albuminą. Płytki obłożono bibułą i umieszczono na czas 50 minut w polu elektrycznym o natężeniu 270 V/cm, przez który barwnik przemieszczał się w kierunku brzegu. Następnie podłoże pocięto na paski, po jednym na każdą badaną próbkę. Na płytce umieszczono po dwa paski. Powierzchnię każdej płytki nad paskami pokryto płynną agarozą zawierającą 20 milimolarny α -metylo-manno-D-pyranozyd oraz przeciwciała odpowiednio przeciw ACT lub AGP. Po zastygnięciu płytki ponownie poddano działaniu pola elektrycznego w kierunku prostopadłym do kierunku, w którym przesuwali się w trakcie pierwszej elektroforezy. Ostatnim etapem było wypłukanie, wysuszenie i barwienie płytek. Pola powierzchni powstałych precypitatów obliczono planimetrycznie, za 100% przyjmując całe pole utworzone przez precypitat i określając procentowy udział poszczególnych wariantów glikozylacji badanych BOF.

5.3 DAS28 (*Disease Activity Score in 28 joints*) i kryteria odpowiedzi na leczenie według EULAR

Jest to powszechnie uznany wskaźnik aktywności RZS, który został opracowany w latach dziewięćdziesiątych [50]. Jest on obliczany na podstawie 4 parametrów: ilości bolesnych (TEN28) i obrzękniętych (SW28) stawów z 28 badanych, wyniku OB, aktywności choroby w ocenie pacjenta dokonywanej na wizualnej skali analogowej (VAS), na której pacjent zaznacza aktywność choroby w ciągu ostatniego tygodnia w przedziale od 0 do 100 mm). Wynik obliczany jest według wzoru:

$$\text{DAS 28} = 0.56 \sqrt{(\text{TEN28})} + 0.28 \sqrt{(\text{SW28})} + 0.70 \ln(\text{OB}) + 0.014 (\text{VAS}).$$

Odmianą DAS 28 jest DAS28-CRP, w którym wynik OB zastępowany jest wynikiem stężenia białka CRP, dla którego formuła jest następująca:

$$\text{DAS 28-CRP} = 0.56 \sqrt{(\text{TEN28})} + 0.28 \sqrt{(\text{SW28})} + 0,36 \ln(\text{CRP} + 1) + 0,014 (\text{VAS}) + 0,96.$$

28 stawów, które zostają poddane badaniu to: stawy ramienne, łokciowe, nadgarstkowe, stawy śródręczno-palcowe, międzypaliczkowe bliższe i stawy kolanowe.

W praktyce wskaźniki te wylicza się za pomocą specjalnie programowanych kalkulatorów. W badaniu DAS28 obliczano co 6 miesięcy, łącznie z oceną pierwszej części kwestionariusza stanu zdrowia HAQ – HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*) w celu badania stopnia niesprawności [39]. Wykorzystano tylko wyniki DAS28 w oparciu o OB, do obliczania wyników w obserwacji wykorzystano kalkulator firmy Sanofi-Aventis.

Według zaleceń EULAR, wyniki DAS28 są wykorzystywane w określaniu aktywności choroby i podejmowaniu decyzji o dalszym leczeniu. Wartości DAS28 powyżej 5,1 świadczą o dużej aktywności choroby, wyniki pomiędzy 3,2 i 5,1 odpowiadają umiarkowanej aktywności, a poniżej 2,6 - remisji RZS. Na podstawie oczekiwanych zmian DAS28 opracowano kryteria skuteczności leczenia, które przedstawiono w tab. 5 [51].

Tab. 5. Kryteria odpowiedzi na leczenie RZS w oparciu o zmiany DAS28 wg EULAR.

DAS28 po leczeniu	Spadek DAS28 w odniesieniu do okresu przed leczeniem:		
	> 1,2	> 0,6 i ≤ 1,2	≤ 0,6
≤ 3,2	Dobra odpowiedź	Umiarkowana	Brak
> 3,2 i ≤ 5,1			
> 5,1			

5.4 Kwestionariusz oceny stanu zdrowia HAQ (*Health Assessment Questionnaire*)

Jest to Kwestionariusz Oceny Stanu Zdrowia, opracowany w 1978 r. na Uniwersytecie Stanford w USA. Jest on niespecyficzny dla RZS, wykorzystywany również w samoocenie w innych jednostkach chorobowych, np. chorobie zwyrodnieniowej czy twardzinie układowej. Ocenia stopień upośledzenia aktywności fizycznej na podstawie 24 pytań o trudność związaną z wykonywaniem codziennych czynności zawartych w 8 domenach: ubieranie i mycie się, poranne wstawanie, jedzenie, chodzenie, higiena osobista, podnoszenie, chwytanie, inne czynności. Ponadto pacjent odpowiada na pytania o używane do pomocy przy wykonywaniu czynności specjalnie przystosowane przedmioty oraz o konieczność pomocy innych osób przy wykonywaniu czynności z wymienionych domen. W pierwszej części odpowiedzi punktowane są: 0 – (wykonanie czynności) bez żadnej trudności, 1 – z niewielką trudnością, 2 – z dużą trudnością, 3 – niemożliwe do wykonania. Jeżeli pacjent odpowiedział twierdząco na pytania o stosowanie pomocy w drugiej części kwestionariusza, w stosownej domenie otrzymuje 2 punkty, chyba że czynność została wcześniej oceniona jako niemożliwa do wykonania – 3 punkty. Wynik otrzymuje się przez zsumowanie po jednej, najwyższej punktowanej, oceny w domenie i podzieleniu przez ilość domen. HAQ jest najczęściej używanym narzędziem oceny funkcjonalności w randomizowanych badaniach klinicznych [52].

Do zalet HAQ należy prostota i szybkość oceny, czułość na zmiany w zakresie funkcji. Wartość HAQ > 1 jest uznawana za czynnik zwiastujący gorszy przebieg RZS [53]. Natomiast za najmniejszą istotną wartość świadczącą o poprawie sprawności przyjmuje się 0,22, chociaż jest to wartość przybliżona i w piśmiennictwie można się spotkać także z innymi wartościami [54, 55].

Wzór kwestionariusza znajduje się w Aneksie.

5.5 Remisja radiologiczna

Remisja kliniczna, oceniana w obserwacji za pomocą wskaźnika DAS28, nie zawsze oznacza całkowitą remisję, w której dochodzi do zatrzymania procesu degradacji. Brak objawów klinicznych i postępu destrukcji stawów obserwowanym za pomocą powtarzanych rentgenogramów składa się na całkowitą remisję, która jest

najbardziej zadowalającym celem leczenia. W badaniu podjęto próbę oceny postępu radiologicznego. Specjalista radiolog ocenił 26 par klasycznych zdjęć rentgenowskich rąk sprzed i z okresu zakończenia leczenia, które wykonywane były w standardowych projekcjach przednio-tylnych i skośnych. Rentgenogramy zostały ocenione jako: bez postępu, z niewielkim postępem zmian (co odpowiadało zmianom typu: pojawienie się jednej nowej geody lub nieznaczna progresja zwężenia szpar stawowych, i wyraźny postęp, gdy progresja była bardziej nasiloną). Wyniki tej oceny zostały porównane z wynikami odpowiedzi na leczenie wg DAS28.

5.6 Analiza statystyczna

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą testu t-Studenta dla danych o rozkładzie normalnym, testu Manna-Whitney'a dla danych nie pochodzących z rozkładu normalnego, testu χ^2 dla zmiennych nominalnych. Wykorzystano również test ANOVA, zależność między parametrami oceniono za pomocą współczynnika korelacji Spearmana. Obliczeń dokonano za pomocą programu Statistica ver. 6.0.

O ile nie zaznaczono inaczej, za poziom istotności przyjęto $p \leq 0,05$.

Na wykresach, ile nie zaznaczono inaczej, w słupkach błędów podano wartości odchylenia standardowego.

6. WYNIKI

6.1 Czas trwania leczenia leflunomidem

Ze względu na ograniczenia ze strony Programu Terapeutycznego jednocześnie w ośrodku brało udział nie więcej niż 40 osób. Kolejnych pacjentów włączano do PT w przypadku gdy inny pacjent kończył w nim udział. W pracy nie analizowano wyników pacjentów włączonych do Programu później niż w maju 2008, gdyż zakładając koniec czasu obserwacji na grudzień 2008, nie mogli spełnić warunku minimum 6 miesięcy leczenia potrzebnego do oceny skuteczności. Długość czasu leczenia przedstawiono w tab. 6. i na ryc. 3. Ośmiu z 61 (13,11%) chorych kontynuowało leczenie poza wyznaczony okres obserwacji, jedenastu chorych (18%) wycofało się z PT na własne życzenie, dwunastu (19,67%) wycofano ze względu na wystąpienie działań niepożądanych, z powodu braku efektu terapeutycznego wycofano z leczenia 31 chorych (50,82%). W ciągu dwunastu miesięcy od zakończenia leczenia u co najmniej 16 chorych (26,22%) rozpoczęto leczenie RZS lekami biologicznymi.

Tab. 6. Liczba chorych kontynuujących leczenie leflunomidem w kolejnych miesiącach.

m-ce leczenia	6	12	18	24	30	36	42
kobiety	53	41	32	27	21	10	7
mężczyźni	8	7	4	4	3	2	1
ogółem	61	48	36	31	24	12	8

6.2 Odpowiedź na leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów leflunomidem według kryteriów EULAR

Odpowiedź EULAR na leczenie odnotowano po 6 miesiącach u 38 chorych, co stanowiło 62,3% badanych. Dobrą odpowiedź odnotowano u 7 osób, umiarkowaną u 31. Po 12 miesiącach leczenia dobra odpowiedź obserwowana była u 4 chorych, umiarkowana u 30. Spośród 30 przypadków odpowiedzi umiarkowanej, w 27 chorych utrzymywała się dobra odpowiedź z 6 m-ca leczenia, w 3 przypadkach, w których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie w 6 m-cu, pojawiła się ona po 12 miesiącach terapii. Szczegółowe dane przedstawiono w tab. 7.

Tab. 7. Odpowiedź na leczenie RZS leflunomidem wg EULAR.

Odpowiedź EULAR w całej obserwowanej grupie pacjentów z RZS	po 6 miesiącach n (%)	po 12 miesiącach n (%)
Dobra	7 (11,56)	4 (8,3)
Umiarkowana	31 (51,65)	30 (62,5)
Brak	19 (30,1)	14 (29,2)
N.D.	4 (6,6)	

6.3 Ocena odpowiedzi na leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów leflunomidem w zależności od zmian wartości wskaźnika DAS28

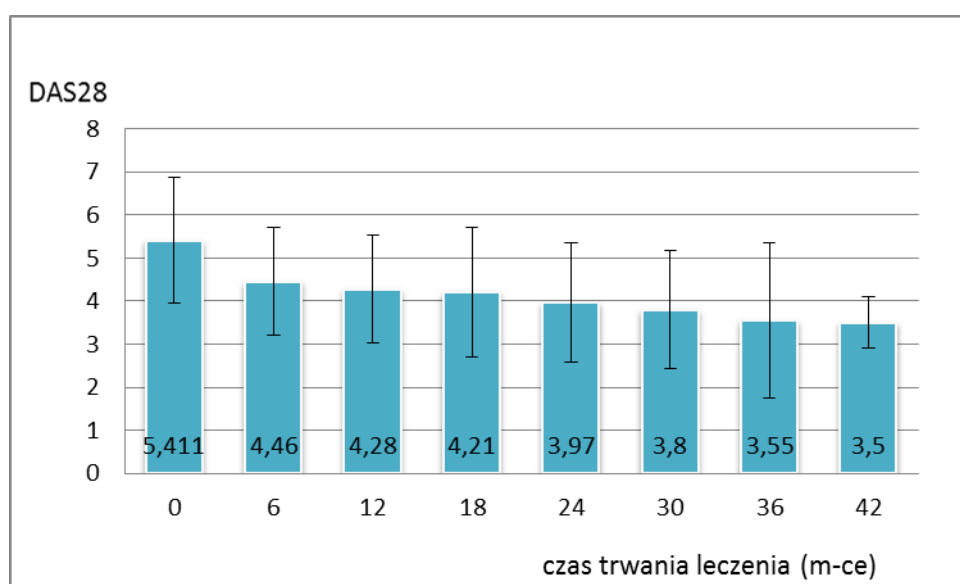
Odpowiedź na leczenie LEF oceniano za pomocą zmian wartości wskaźnika DAS28. Uzyskane wyniki analizowano dla całej leczonej grupy chorych oraz dzieląc ją na podgrupy w zależności od obecności lub braku czynnika reumatoidalnego (RF+ i RF-) i płci. Ze względu na pojawiające się w literaturze doniesienia o zmianach skuteczności LEF u kobiet w wieku pre- i pomenopauzalnym wykonano również

obliczenia dla podgrup kobiet w wieku < 51 r.ż. i ≥51 r.ż., ponieważ mediana wieku menopauzy wśród polskich kobiet wynosi 51,25 r.ż. [58].

Tab. 8. Wartości DAS28 przed i w trakcie leczenia RZS leflunomidem w całej grupie.

m-ce leczenia	0	6	12	18	24	30	36	42
średnia	5,411	4,46	4,28	4,21	3,97	3,8	3,55	3,5
SD	1,45	1,25	1,26	1,49	1,39	1,37	1,81	0,6
min.	1,57	2,04	1,48	1,58	1,7	1,13	0,5	2,73
max.	8,83	7,76	8,38	8,08	7,42	5,71	6,63	4,39
mediana	5,35	4,44	4,2	4,32	3,71	4,04	3,55	3,45

Stwierdzono istotne statystycznie różnice pomiędzy średnią wartością DAS28 przed rozpoczęciem leczenia, a wartością średnią po 6 ($p<0,1$), 12 ($p<0,001$), 18 ($p<0,001$) i 24 ($p<0,1$) miesiącach trwania leczenia LEF.



Ryc. 3. Zmiany średnich wartości DAS28 w całej grupie leczonych LEF przed i w trakcie leczenia.

Analizowano również zmiany DAS28 w trakcie leczenia LEF z podziałem na płeć chorych. Wyniki przedstawiono w tab. 9..

Tab. 9. Średnie zmiany DAS28 w zależności od płci chorych w trakcie leczenia LEF.

	Średnia		SD		Min.		Max.		Mediana	
	K	M	K	M	K	M	K	M	K	M
0	5,35	5,51	1,65	0,69	1,5	4,34	8,83	6,36	5,32	5,6
6 m-c	4,2	4,94	1,36	1,14	2,04	3,17	7,76	6,31	4,15	4,96
12 m-c	4,06	4,88	1,29	1,98	1,12	2,89	6,53	8,38	4,13	4,76
18 m-c	4,11	4,68	1,38	2,11	1,58	1,88	6,77	8,08	4,26	4,68
24 m-c	3,88	5,07	1,46	0,60	1,7	4,64	7,42	5,5	3,645	5,07
30 m-c	3,84	3,53	1,50	1,03	1,13	2,8	5,71	4,26	4,04	3,53
36 m-c	3,51	3,77	1,97	1,33	0,5	2,83	6,63	4,72	3,55	3,775
42 m-c	3,76	2,73	0,56	-	3,31	2,73	4,39	2,73	3,58	2,73

Różnice pomiędzy średnimi wartościami DAS28 przed i w 6. miesiącu leczenia nie okazały się istotne statystycznie, w dalszych miesiącach ze względu na małą liczebność mężczyzn, porównanie nie było możliwe.

Wyniki chorych płci żeńskiej podzielono na podgrupy w zależności od ich wieku oraz obecności czynnika reumatoidalnego i obliczono zmiany średnich DAS28 w podgrupach. Przeanalizowano także jak zmieniał się średni DAS28 w podgrupie kobiet w wieku < 51 vs kobiet ≥ 51 r.ż. i w zależności od obecności lub braku czynnika reumatoidalnego w surowicy. Otrzymane wyniki przedstawiono w tab. 10. i tab. 11.

Tab. 10. Zmiany DAS28 u kobiet w trakcie leczenia LEF w zależności od obecności czynnika reumatoidalnego.

	Średnia		SD		Min.		Max.		Mediana	
	RF+	RF-	RF+	RF-	RF+	RF-	RF+	RF-	RF+	RF-
0	5,69	4,59	1,5	1,76	2,37	1,5	8,83	7,37	5,63	4,65
6 m-c	4,45	3,65	1,52	0,75	2,04	2,22	7,76	4,62	4,44	3,76
12 m-c	4,09	4,0	1,44	0,97	1,125	1,8	6,53	5,55	4,22	3,93
18 m-c	4,33	3,64	1,45	1,19	1,58	1,87	6,77	5,48	4,4	3,37
24 m-c	4,18	3,3	1,53	1,19	1,7	1,88	7,42	5,87	4,045	3,16
30 m-c	3,86	3,82	1,6	1,54	1,13	1,77	5,71	5,34	4,04	4,21
36 m-c	3,48	3,59	2,0	2,22	0,5	1,33	6,25	6,63	3,91	3,2
42 m-c	3,76	-	0,56	-	3,31	-	4,39	-	3,58	-

Stwierdzono, że przed leczeniem wartości średnie w obu grupach różnią się istotnie statystycznie ($p=0,013$), także mediany są wyższe w grupie RF+. Istotna statystycznie różnica utrzymuje się również w 6. miesiącu leczenia ($p=0,011$), lecz w miesiącach kolejnych różnice stają się statystycznie nieistotne ($p=0,81$ w 12. m-cu, $p=0,11$ w 18 m-cu, $p=0,86$ w 36. m-cu, $p=0,88$ w 42. m-cu).

Tab. 11. Zmiany DAS28 u kobiet w trakcie leczenia LEF w zależności od wieku.

	Średnia		SD		Minimum		Maximum		Mediana	
	< 51 r.ż.	≥ 51 r.ż.	< 51 r.ż.	≥ 51 r.ż.	< 51 r.ż.	≥ 51 r.ż.	< 51 r.ż.	≥ 51 r.ż.	< 51 r.ż.	≥ 51 r.ż.
0	5,56	5,17	1,64	1,67	1,57	1,5	8,83	7,93	5,53	5,15
6 m-c	4,01	4,30	1,49	1,30	2,04	2,22	7,76	6,88	4,05	4,37
12 m-c	4,08	4,04	1,45	1,17	1,12	1,48	6,53	5,69	4,09	4,13
18 m-c	4,26	3,98	1,11	1,61	2,7	1,58	6,37	6,77	4,34	3,52
24 m-c	3,93	3,84	1,16	1,76	2,49	1,7	5,95	7,42	3,74	3,62
30 m-c	4,16	3,65	1,51	1,56	1,77	1,13	5,34	5,71	4,89	3,96
36 m-c	4,32	2,81	1,93	1,86	1,33	0,5	6,63	6,23	4,1	2,72
42 m-c	4,39	3,44	-	0,19	4,39	3,31	4,39	3,58	4,39	3,44

W przypadku kobiet w wieku pre- i postmenopauzalnym obserwuje się nieistotne statystycznie różnice w wartościach DAS28 przed rozpoczęciem leczenia ($p=0,4$), utrzymujące się w 6. m-cu ($p=0,5$), 12. m-cu ($p=0,9$), 18. m-cu ($p=0,57$), w 24. m-cu ($p=0,86$), w 30. m-cu ($p=0,55$) i w 36 m-cu ($p=0,17$). Porównanie dla 42. miesiąca leczenia jest niemożliwe ze względu na małą ilość danych.

6.4 Ocena zmian wartości OB i CRP u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów w trakcie leczenia leflunomidem

Przeanalizowano jak zmieniały się wartości najczęściej stosowanych laboratoryjnych markerów stanu zapalnego – OB i CRP. W tab. 12. przedstawiono wyniki dla całej grupy badanej, w tab. 13. z podziałem wg płci.

Tab. 12. Zmiany wartości OB w trakcie leczenia leflunomidem w całej grupie badanej.

	Średnia	SD	Min.	Max.	Mediana	Modalna
0	37	23	6	115	32	22
6 m-c	28	18	2	90	26	20
12 m-c	26	14	3	56	25	18
18 m-c	25	14	6	80	24	30
24 m-c	28	17	4	88	22	50
30 m-c	22	13	4	54	20	14
36 m-c	21	15	4	60	20	6
42 m-c	15	5	9	20	15	18

Stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy średnią wartością OB przed i w 6. miesiącu leczenia. Obserwowano systematyczny spadek wartości średnich, maksymalnych i median.

Tab. 13. Zmiana wartości OB w trakcie leczenia leflunomidem w zależności od płci.

	Średnia		SD		Min.		Max.		Mediana		Modalna	
	K	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K	M
0	37	37	23	21	6	21	115	74	29	40	22	40
6 m-c	29	22	19	12	2	12	90	40	26	27	20	28
12 m-c	26	32	13	16	4	16	56	50	21,5	36	21	-
18 m-c	25	25	14	12	6	12	80	44	23	30	15	30
24 m-c	27	39	17	14	4	14	88	50	22	49	12	-
30 m-c	21	33	11	20	4	20	44	54	19	40	14	-
36 m-c	20	25	14	21	6	21	60	46	20	25	6	-
42 m-c	15	14	5	3	9	3	20	18	15	14	-	-

Ze względu na dysproporcję płci i małą liczbę mężczyzn biorących udział w badaniu nie było możliwe obliczenie czy istnieją istotne statystycznie różnice pomiędzy badanymi grupami.

Wartości stężeń CRP w trakcie leczenia leflunomidem zaprezentowano w tab. 14. i 15.

Tab. 14. Zmiany wartości stężeń CRP (mg/L) w trakcie leczenia leflunomidem w całej grupie badanej.

	Mediana	Min.	Max.	Modalna
0	11	0	96	12
6 m-c	4,365	0,08	49,15	-
12 m-c	4,965	0	52,4	4,28
18 m-c	5,68	0,93	15,73	-
24 m-c	4,32	0,16	43,7	12
30 m-c	4,72	0	66,34	-
36 m-c	3,11	0,28	30,74	-
42 m-c	4,43	0,19	20,83	-

Ze względu na rozkład różny od normalnego nie jest możliwe podanie wyników średnich wartości CRP, przedstawiono je w postaci mediany dla kolejnych miesięcy.

Tab. 15. Zmiana wartości stężeń CRP (mg/L) w trakcie leczenia leflunomidem w zależności od płci.

	Średnia		SD		Min.		Max.		Mediana		Modalna	
	K	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K	M
0	19,6	22,63	23,3	12,04	0	6	96	35,55	10,74	25,82	12	-
6 m-c	10,03	16,8	11,5	17,19	0,08	3,02	49,15	39,2	4,22	6	-	-
12 m-c	7,6	14,53	9,2	17,75	0	1,53	41,32	52,4	4,67	6,8	4,28	-
18 m-c	7,08	-	5,54		0,93	0	15,73	0	5,68	-	-	-
24 m-c	9,4	6,08	10,55	4,99	0,16	0,61	43,7	10,5	4,32	6,6	12	-
30 m-c	11,27	3,88	16,2	2,2	0	0,82	66,34	5,6	4,72	4,55	-	-
36 m-c	7,08	5,02	8,48	6	0,28	1,09	30,74	11,93	3,33	2,04	-	-
42 m-c	5,98	5,51	6,71	0,38	0,19	5,24	20,8	5,79	2,93	5,51	-	-

Ponownie, jak w przypadku porównania wyników OB, nie było możliwe obliczenie czy istnieją istotne statystycznie różnice pomiędzy badanymi grupami.

6.5 Ocena zmian wartości stężeń i mikroheterogenności AGP i ACT u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów w trakcie leczenia leflunomidem

Zmiany oceniono ilościowo, jako zmiany stężeń, i jakościowo, jako zmiany mikroheterogenności. Zmiany stężeń AGP i ACT w trakcie leczenia w całej grupie chorych przedstawiono na w tab. 16.

Tab. 16. Średnie stężenia AGP i ACT w trakcie leczenia LEF.

Czas trwania leczenia	Średnie stężenie AGP (mg/L)	SD	Średnie stężenie ACT (mg/L)	SD
0 m-c	1693	428	521	287
1-3 m-c	1693	428	521	287
4-6 m-c	1289	553	412	231
7-9 m-c	1761	711	549	343
10-12 m-c	1523	544	506	193
13-15 m-c	1796	515	636	380
16-18 m-c	1294	342	350	64
19-21 m-c	1511	526	370	143
22-24 m-c	1416	649	284	147
25-27 m-c	1180	258	327	134
28-30 m-c	1244	313	374	136
31-33 m-c	1279	445	399	223
34-36 m-c	1356	371	442	173
37-39 m-c	1206	263	397	164
40-42 m-c	1385	683	459	199
Wizyty ostatnie	1848	-	616	-

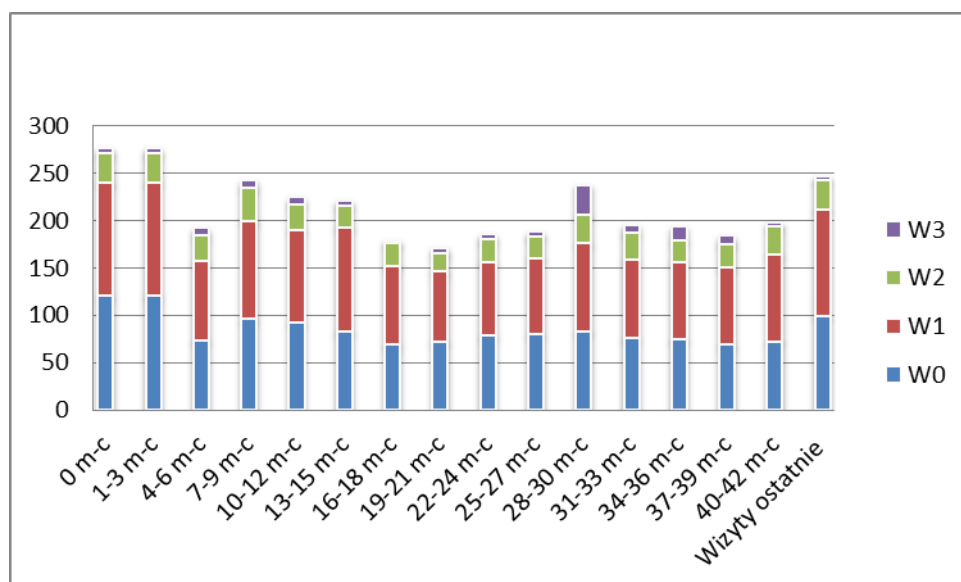
Stwierdzono, że w okresie przed leczeniem wyraźnie podwyższone było stężenie AGP, które w fizjologicznych warunkach wynosi od 0,7 do 1,1 g/L. Wyjściowo średnie stężenie AGP wynosiło 1,693 g/L, w trakcie leczenia obniżając się do wartości z zakresu 1,1 do 1,3 g/L. Wykazano statystycznie istotną różnicę pomiędzy wartością średniego stężenia AGP przed rozpoczęciem leczenia a pomiarem dokonany w 4-6 miesiącu leczenia ($p < 0,5$). Pozostałe wyniki nie były istotne statystycznie.

ACT fizjologicznie występuje w stężeniu 0,3 – 0,6 g/L. Stężenie ACT przed rozpoczęciem stosowania LEF nie przekraczało górnej wartości przyjętej za dopuszczalną w fizjologii, a w trakcie trwania leczenia przekroczyło tę granicę tylko w badaniach przeprowadzonych pomiędzy 13. i 15. miesiącem leczenia. Nie wykazano istotnych statystycznie zmian średnich wartości stężeń ACT w trakcie leczenia LEF.

Osobno podsumowano wyniki uzyskane podczas ostatnich wizyt pacjentów, którzy zakończyli udział w PT z powodu braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie – w tych pomiarach wyraźnie podwyższone jest stężenie AGP, które jest wyższe niż w całej grupie przed rozpoczęciem leczenia. Stężenie ACT jest również wyższe, ale tylko

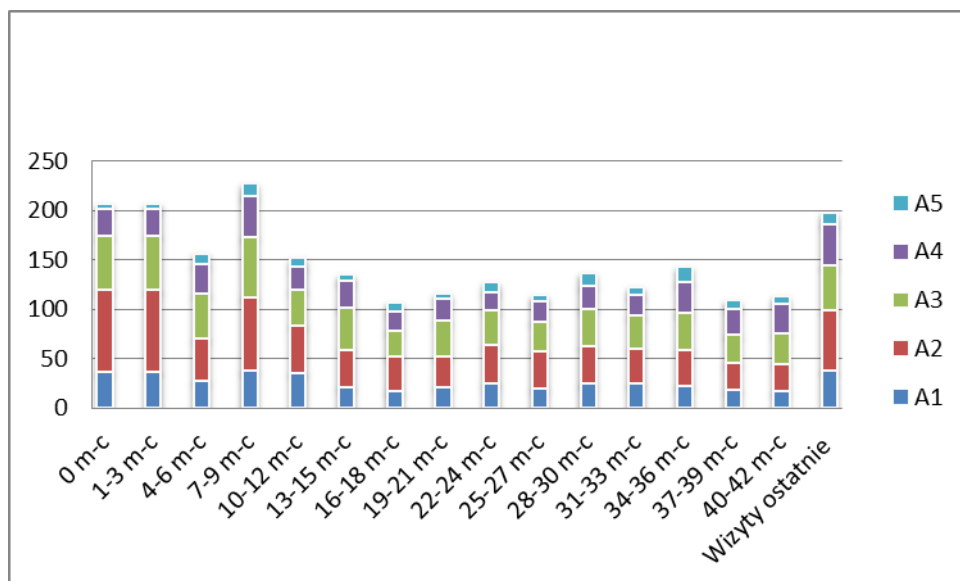
nieznacznie przekracza granicę normy i poziom obserwowany w całej grupie na początku leczenia. Nie są to zmiany istotne statystycznie.

W badaniu wariantów mikroheterogenności AGP obserwowano przed leczeniem obraz glikozylacji kwaśnej α 1-glikoproteiny przesunięty w kierunku zmniejszonej reaktywności z lektyną, co jest charakterystyczne dla przewlekłych stanów zapalnych. Pod wpływem leczenia zaobserwowano obraz bardziej zbliżony do prawidłowego profilu (tzn, mniejszą przewagę wariantu niereagującego z lektyną). W badaniu ostatnich wizyt pacjentów nie odpowiadających na leczenie obserwowano ponownie obraz przypominający ten z początku leczenia. Rozkład wariantów w trakcie leczenia przedstawiono na ryc. 4. i 5.



Ryc. 4. Zmiany wariantów AGP u chorych na RZS w trakcie leczenia LEF.

W badaniu mikroheterogenności ACT obraz glikozylacji był przed leczeniem także przesunięty w kierunku zmniejszonej reaktywności z lektyną, co jest charakterystyczne dla przewlekłego stanu zapalnego. Pod wpływem leczenia zaobserwowano obraz zbliżony do prawidłowego profilu glikozylacji, natomiast w trakcie ostatnich wizyt pacjentów kończących leczenie z powodu nieskuteczności przypominał zaostrzenie przewlekłego procesu zapalnego.



Ryc. 5. Zmiany wariantów ACT u chorych na RZS w trakcie leczenia LEF.

6.6 Zmiany HAQ u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów w trakcie leczenia leflunomidem

Średnie wartości HAQ w kolejnych pomiarach dokonywanych w trakcie leczenia przedstawiono w tab. Średnia wartość HAQ malała w ciągu pierwszych dwóch lat leczenia, następnie rosła, ale nie były to zmiany istotne statystycznie.

Tab. 17. Średnie zmiany wartości HAQ w trakcie leczenia chorych na RZS leflunomidem.

	Średnia	SD	Mediana	Min.	Max.
0 m-c	1,542373	0,619087	1,5	0,25	3
6 m-c	1,276786	0,605368	1,375	0,25	2,5
12 m-c	1,259868	0,580934	1,3125	0	2,375
18 m-c	1,229435	0,615529	1,5	0	2
24 m-c	1,252586	0,575594	1,375	0	2
30 m-c	1,321429	0,578086	1,5	0,125	2
36 m-c	1,414615	0,521357	1,5	0,5	2,14

Wykonano także pomiary minimalnej istotnej klinicznie różnicy, tzw. MID (minimally important difference), czyli najmniejszej różnicy między wartością wyjściową, a późniejszą, którą chory odczuwa jako poprawę. Za taką wartość przyjmuje się w badaniach zmniejszenie HAQ o 0,2. Wyniki przedstawiono w tabeli 18.

Tab. 18. Osiągnięcie minimalnej istotnej klinicznie różnicy w pomiarach HAQ w kolejnych pomiarach HAQ u chorych na RZS w trakcie leczenia LEF.

	Liczba chorych po 6 m-cach	Liczba chorych po 12 m-cach
n ważnych	28	38
spadek HAQ o $\geq 0,22$	12	19
spadek HAQ o $< 0,22$	4	12
HAQ bez zmian	8	2

6.7 Ocena radiologiczna postępu reumatoidalnego zapalenia stawów w trakcie leczenia leflunomidem

Oceniono 26 par radiogramów rąk wykonane w dwóch standardowych projekcjach. Wyniki opisano jako bez postępu, nieznaczny postęp i postęp. Otrzymane wyniki przedstawiono w tabeli 19.

Tab. 19. Wyniki oceny radiologicznej postępu zmian strukturalnych u chorych na RZS leczonych leflunomidem.

Opis RTG:	n=26
brak postępu	10
nieznaczny postęp	10
postęp	6

Ponadto stwierdzono, że żaden z pacjentów, u których stwierdzono postęp radiologiczny nie miał dobrej odpowiedzi na leczenie w ciągu 12 miesięcy.

6.8 Retrospektywny podział chorych na RZS na podgrupy dobrze i nieodpowiadających na leczenie LEF.

Na podstawie analizy wyników redukcji DAS28 i progresji radiologicznej podzielono pacjentów na grupy responders i non-responders, czyli chorych dobrze odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie.

Do grupy responders zaliczono tych pacjentów, którzy: a) nie mieli progresji radiologicznej lub progresję nieznaczną i b) w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia mieli dobrą lub umiarkowaną reakcję na leczenie (odpowiednio zmniejszenie DAS28 o co najmniej 1,2 lub 0,6).

Do grupy non-responders zaliczono pacjentów, którzy: a) mieli postęp zmian radiologicznych i b) nie spełnili kryteriów odpowiedzi na leczenie po 6 miesiącach. W grupie responders znalazło się 34 chorych, a w grupie non-responders 22. Porównano wyniki parametrów stanu zapalnego w tych dwóch grupach, wyniki przedstawiono w tab. 20.

Tab. 20. Średnie zmiany OB w grupach responders i non-responders.

	responders		non-responders	
Czas leczenia (m-ce)	średnie OB	SD	średnie OB	SD
0	34	24,6	35	22
6	24	14,6	30	18
12	23	13,2	31	14
18	20	10,2	33	16,9
24	22	12	40	21
30	20	12	39	14
36	18	14	36	14
42	14	4,7	18	

Różnice średnich wartości OB w obu grupach okazały się istotnie statystyczne w 24., 30. i 36. miesiącu leczenia ($p < 0,05$).

Analogicznie porównano zmiany stężenia CRP w podgrupach uzyskując wyniki zawarte w tabeli 21.

Tab. 21. Średnie zmiany CRP w grupach responders i non-responders w trakcie leczenia leflunomidem.

	responders		non-responders	
Czas leczenia (m-ce)	średnie stężenie CRP	SD	Średnie stężenie CRP	SD
0	20,7	24	16,74	25
6	6,9	7,1	16,47	7,1
12	5,96	8	14,5	8
18	4,52	2,6	10,7	2,6
24	7,28	8,4	12,5	8,4
30	9,28	12,5	13,2	12,6
36	6,96	8,5	5,7	8,5
42	5,96	6,4	5,24	6,4

Różnice były istotne statystycznie w 18. miesiącu leczenia ($p < 0,05$).

6.9 Działania niepożądane w trakcie leczenia leflunomidem

6.9.1 Działania niepożądane zgłaszane w trakcie leczenia LEF przez pacjentów

W trakcie leczenia leflunomidem możliwe działania niepożądane (AE) leku były obserwowane przez pacjentów lub stwierdzane na podstawie wyników badań laboratoryjnych. AE obserwowane przez pacjentów zostały zgłoszone w 23 przypadkach, co stanowiło 37,7% wszystkich obserwowanych. Zdarzało się, że ten sam pacjent zgłaszał więcej niż jeden rodzaj AE na tej samej wizycie kontrolnej lub zgłaszał AE o tym samym charakterze na różnych wizytach kontrolnych. Taka sytuacja powtarzała się w przypadku pacjentów zgłaszających występowanie luźnych stolców, czemu towarzyszyło złe samopoczucie lub bóle brzucha. Zdarzało się również, że niepożądanym objawom klinicznym towarzyszyły odchylenia w badaniach laboratoryjnych, które zostały omówione w rozdziale 6.8.2. W trzech spośród 23 przypadków AE zostały zaobserwowane u mężczyzn, co stanowiło 13,04% badanej populacji. Na ryc. 6. i w tab. 22. przedstawiono liczbę i rodzaj omawianych AE.

Najczęściej obserwowanym AE były luźne stolce – zgłaszane przez sześciu chorych, czyli stanowiące 24% wszystkich działań niepożądanych. To działanie niepożądane było zgłaszane jedynie przez kobiety i określane je jako mało lub umiarkowanie dokuczliwe. W jednym przypadku AE było zgłaszane jako nasilone, znacznie utrudniające codzienną aktywność, w dwóch przypadkach luźnym stolcom towarzyszyło ogólne złe samopoczucie - u tych chorych leczenie zakończono. U pozostałych chorych leczenie kontynuowano, dolegliwości ustąpiły i nie były odnotowane na wizytach kontrolnych w następnych miesiącach. W dwóch przypadkach nie stosowano żadnego leczenia, w jednym przypadku chora przez kilka dni podawała stosowanie leku przeciwbiegunkowego i związaną z tym poprawę samopoczucia oraz ustąpienie objawów.

Również w sześciu przypadkach odnotowano wypadanie włosów. Działanie niepożądane zgłosiły 4 kobiety i 2 mężczyzn, czyli 24% chorych zgłaszających jakiegokolwiek AE i równocześnie 9,84% wszystkich pacjentów biorących udział w obserwacji. W jednym przypadku wypadanie włosów było bardzo nasilone. W pozostałych sytuacjach AE nie było dla pacjentów dokuczliwe, mimo kontynuacji leczenia utrzymywało się nie dłużej niż w trakcie 1 lub 2 kolejnych wizyt, po czym

ustępowało. U pacjenta, który zgłaszał bardzo nasilone łysienie leczenie wstrzymano na 30 dni, po czym kontynuowano jeszcze przez 3 miesiące, a następnie zakończono udział w PT z powodu braku adekwatnej odpowiedzi na terapię LEF.

W pięciu przypadkach odnotowano infekcje górnych dróg oddechowych – zapalenie oskrzeli, w trakcie leczenia antybiotykami pacjenci nie stosowali LEF. We wszystkich przypadkach leczenie było skuteczne, okres leczenia nie przekraczał 2 tygodni, po czasie nie dłuższym niż miesiąc wracano do leczenia LEF.

Ogólne złe samopoczucie zostało zgłoszone przez dwie chore, równocześnie z występowaniem luźnych stolców. W tych przypadkach leczenie zostało zakończone.

Odnotowano również po jednym przypadku rzadziej występujących działań niepożądanych: świądu skóry, suchości w ustach, bólów i zawrotów głowy i ostrego niedokrwienia paliczków lewej dłoni. Świąd skóry pojawił się u pacjenta płci męskiej w 4. miesiącu leczenia, miał charakter wędrujący. W badaniu przedmiotowym, ani badaniach laboratoryjnych nie obserwowano żadnych odchyleń. Kontynuowano leczenie LEF, nie obserwując nasilenia świądu, nie wdrożono leczenia objawowego. Po 3 miesiącach AE ustąpiło i nie obserwowano go w dalszym ciągu badania.

Kolejnym działaniem niepożądanym zgłaszanym przez pacjentkę biorącą udział w PT było uczucie suchości w jamie ustnej. Przeprowadzono diagnostykę w kierunku zespołu Sjögrena, oraz konsultację laryngologiczną, w których nie ujawniono odchyleń od normy. W trakcie wywiadu stwierdzono, że w czasie występowania suchości pacjentka miała modyfikowane leczenie hipotensyjne polegające na zamianie leków z grupy inhibitorów konwertazy angiotensynowej, co mogło wywołać zgłaszane objawy.

Kolejna chora po 5 miesiącach stosowania LEF skarżyła się na bóle i zawroty głowy, które występowały w różnych porach dnia i nocy, pacjentka zaobserwowała związek pomiędzy wymienionymi objawami, a wzrostami ciśnienia tętniczego do wartości ciśnienia skurczowego przekraczającego 190 mmHg i rozkurczowego przekraczającego 110 mm Hg. Pacjentka miała kilkuletni wywiad dotyczący leczenia nadciśnienia, uznano że zachodzi związek pomiędzy stosowaniem LEF i zgłaszanym

stanem. Zdecydowano o zakończeniu leczenia LEF, zwiększeniu dawki przyjmowanego leku hipotensyjnego i zalecono konsultację kardiologiczną.

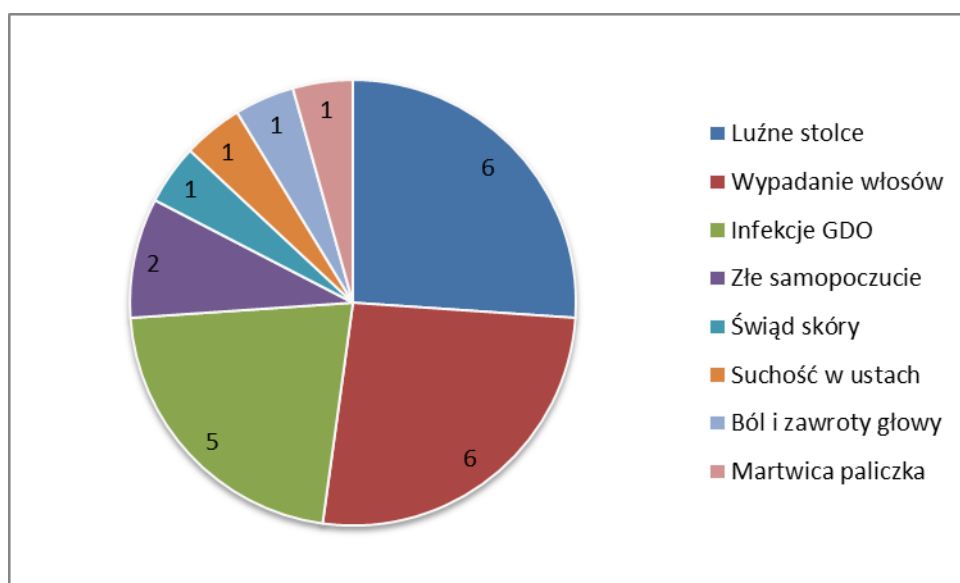
Potencjalnie najgroźniejszym obserwowanym w trakcie PT działaniem niepożądanym był epizod ostrego niedokrwienia lewej kończyny górnej, obejmujący początkowo dalsze paliczki palca III i V oraz paliczek dalszy i środkowy palca IV. Niedokrwienie manifestowało się nagłym i silnym bólem, utratą czucia, skóra nad wymienionymi palczkami zmieniła kolor na ciemnofioletowy. W dniu wystąpienia objawów trafiła do Kliniki Chirurgii Ogólnej i Naczyń, gdzie podjęto leczenie. Do Ośrodka prowadzącego PT pacjentka zgłosiła się 15 dni po wystąpieniu niedokrwienia, w tym czasie stan palców uległ znacznej poprawie, przedstawiony został na fot. 1 i 2. U pacjentki podjęto decyzję o zakończeniu leczenia LEF.



Fot. 1. Ostre niedokrwienie lewej kończyny górnej z zasinieniem paliczków dystalnych palca III i V oraz paliczka środkowego i dystalnego palca IV w przebiegu leczenia LEF.



Fot. 2. Ostre niedokrwienie lewej kończyny górnej z zasinieniem paliczków dystalnych palca III i V oraz paliczka środkowego i dystalnego palca IV w przebiegu leczenia LEF – powierzchnia grzbietowa.



Ryc. 6. Rodzaj i liczba działań niepożądanych zgłaszanych przez pacjentów w trakcie leczenia leflunomidem.

Tab. 22. Działania niepożądane zgłaszane przez pacjentów w trakcie leczenia leflunomidem.

Rodzaj AE	Liczba AE	Odsetek AE w obserwowanej grupie	Średni czas wystąpienia (m-ce)	Mediana czasu wystąpienia (m-ce)	Liczba przypadków przerwania leczenia
Ogółem	23	37,70	6,2	6	6
Luźne stolce	6	9,84	6,2	5,75	3
Wypadanie włosów	6	9,84	5,6	5	0
Infekcje dróg oddechowych	5	8,2	25,2	20	0
Złe samopoczucie	2	3,28	13,5	-	2
Świąd skóry	1	1,64	4	-	0
Suchość w ustach	1	1,64	5	-	0
Ból i zawroty głowy	1	1,64	5,5	-	1
Martwica paliczka	1	1,64	25	-	1

6.9.2 Działania niepożądane ujawniające się w badaniach laboratoryjnych wykonywanych u chorych na RZS w trakcie leczenia LEF

Leukopenia

W trakcie całej obserwacji odnotowano 813 pomiarów poziomu leukocytów w morfologii krwi obwodowej. Za normy dla wszystkich badań przyjęto wartości lokalnego laboratorium ośrodka prowadzącego Program Terapeutyczny, zgodnie z którą prawidłowy poziom leukocytów wynosi od 3,9 do 10,0 x 10⁹/L. W 16 (1,97%) pomiarach wynik badania był poniżej normy. W przypadku trzech pacjentów leukopenia była przyczyną wycofania z leczenia LEF. Do zakończenia leczenia doszło w odpowiednio w 10., 14. i 22. m-cu leczenia. W wymienionych trzech

przypadkach nie stwierdzono w wywiadzie stosowania innych leków mogących powodować leukopenię, ani narażenia na czynniki mielotoksyczne innego pochodzenia, natomiast u jednej z chorych leukopenia była również powodem wcześniejszego zakończenia leczenia MTX.

Hiperkreatyninemia

Wykonano 610 pomiarów poziomu kreatyniny, uzyskując wyniki w normie w 592 przypadkach i przekraczające normę, czyli stężenie $> 115 \mu\text{mol/L}$, w 18 pomiarach (2,95%). U dwóch pacjentów podwyższony poziom kreatyniny powtarzał się w kontrolnych badaniach, po uzyskaniu pozytywnej opinii specjalisty nefrologa kontynuowali oni udział w Programie Terapeutycznym.

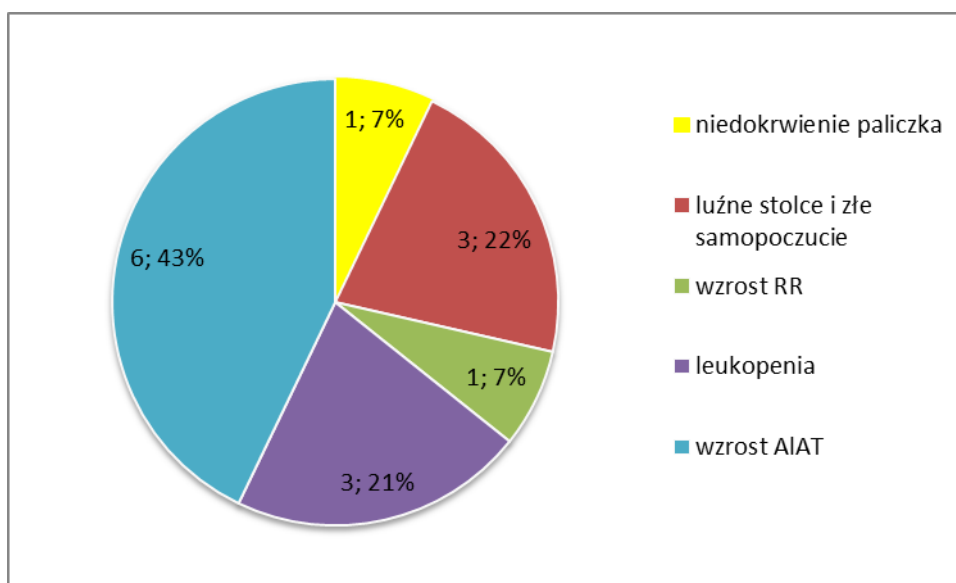
Aktywność aminotransferazy alaninowej

Za wartość górnej granicy normy (GGN) przyjęto 36 U/L. Odnotowano 902 pomiary, z których 790 mieściło się w normie, 92 (10,2%) było poniżej dwukrotności GGN (72 U/L), 13 (1,44%) pomiędzy dwu- i trzykrotnością GGN, a 7 (0,78%) wyników przekroczyło trzykrotną górną granicę normy. Z powodu przekroczenia norm AIAT zakończono leczenie u 6 pacjentów, co stanowiło 9,84% z całej obserwowanej grupy. U 3 pacjentów była to jedyna przyczyna zakończenia stosowania LEF, u 3 działanie niepożądane współwystępowało z brakiem skuteczności terapii. W przypadku dwóch chorych wzrost aktywności AIAT wystąpił w tym samym okresie i przekraczał 3xGGN. Średni czas wystąpienia wzrostu AIAT to 12,8 m-c. Szczegóły przedstawiono w tab. 23.

Tab. 23. Zakończenie leczenia z powodu wzrostu aktywności AIAT u chorych na RZS w przebiegu leczenia LEF.

n	m-c wystąpienia	aktywność AIAT (U/L)	Uwagi
pacjent nr 1	4	95	
pacjent nr 2	6	59	
pacjent nr 3	12	499	maj 2006
pacjent nr 4	13	333	czerwiec 2006
pacjent nr 5	35	85	równocześnie nieskuteczność
pacjent nr 6	7	79	równocześnie nieskuteczność

Podsumowując, wszystkie działania niepożądane były przyczyną zakończenia leczenia u 14 chorych, czyli 21,9% obserwowanych. Były to, według częstości występowania: wzrost aktywności ALAT, luźne stolce z towarzyszącym złym samopoczuciem oraz leukopenia, następnie bóle i zawroty głowy ze wzrostem ciśnienia tętniczego krwi i martwica paliczka. Wyniki zaprezentowano na ryc.



Ryc. 7. Liczba i rodzaj działań niepożądanych będących przyczyną zakończenia terapii LEF u chorych na RZS.

7. Dyskusja

Od czasu zarejestrowania leflunomidu jako leku modyfikującego w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów w 1998 r., zyskał on w pozycję jednego z leków II rzutu, który może być stosowany w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji metotreksatu. Z drugiej strony, w roku pierwszej rejestracji leflunomidu rozpoczęto także stosowanie leków biologicznych w RZS, co stało się przełomem w leczeniu tej choroby i zmniejszyło zainteresowanie nowym lekiem o klasycznym mechanizmie działania. Dodatkowo, w Polsce, ze względu na znaczne ograniczenie dostępności LEF – do końca grudnia 2010 r. nie był on refundowany, leczenie nieodpłatne było możliwe tylko w ramach Programu Terapeutycznego – pozostaje lekiem rzadko stosowanym. Powszechne są zwłaszcza obawy związane występowaniem działań niepożądanych, szczególnie możliwości uszkodzenia wątroby. Skuteczność i bezpieczeństwo LEF udowodniono w badaniach klinicznych, ale można się spotkać z opiniami, że kryteria włączenia i wyłączenia chorych z tych badań oraz ich zwykle dość krótki czas trwania, sprawiają, że nie odzwierciedlają one w pełni efektów stosowania badanego leku w rutynowej praktyce.

Być może najważniejszym efektem niniejszej pracy jest potwierdzenie, że LEF stosowany przez długi czas jest lekiem bezpiecznym, nie powoduje nagłych i poważnych działań niepożądanych, a przerwanie leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych dotyczyło 22% chorych.

Badania kliniczne przed rejestracją LEF trwały od 6 m-cy do do 2 lat, a skuteczność leku porównywano z efektami stosowania MTX i SSZ. Wykazano w nich podobną skuteczność i częstość występowania działań niepożądanych. Badanie II fazy Strand i Cohen prowadzone przez 12 miesięcy, polegało na porównaniu skuteczności i bezpieczeństwa w grupie chorych otrzymujących 20 mg LEF z placebo i grupą otrzymującą MTX w dawce 7,5 – 15 mg/tydz. W sumie w badaniu wzięło udział 402 chorych, w grupie otrzymującej LEF znalazło się 182 chorych. 52-tygodniową obserwację w tej podgrupie ukończyło 96 chorych. Pacjenci stosujący LEF nie byli wcześniej leczeni MTX. W wynikach stwierdzono, że LEF okazał się skuteczniejszy niż placebo, a porównując LEF z MTX zaobserwowano, że po roku poprawę ACR20/50/70 osiągnęło odpowiednio 52/34/20% chorych leczonych LEF i 46/23/9% otrzymujących MTX. Efekt terapeutyczny pojawiał się nieco wcześniej w grupie otrzymującej LEF. Po dwóch latach leczenia poprawa ACR20/50/70 wynosiła

odpowiednio 53/34/17% leczonych LEF i 48/28/12% leczonych MTX. Na korzyść MTX przemawiała nieco mniejsza progresja zmian w badaniach radiologicznych odnotowano w tej grupie. W zakresie kwestionariusza HAQ po roku leczenia zaobserwowano poprawę u odpowiednio 35 i 20% w grupach leczonych LEF i MTX oraz pogorszenie o 2% w grupie otrzymującej placebo.

Działania niepożądane prowadzące do wycofania leczenia ujawniły się u 22% otrzymujących LEF, 10,4% otrzymujących MTX i 8,5% chorych otrzymujących placebo. Do najczęstszych AE w grupie otrzymującej LEF należały objawy żołądkowo-jelitowe, nie odnotowano AE hematologicznych. Wycofano w sumie 40 pacjentów z powodu AE, 31 z powodu braku efektu, 15 z innych powodów [24].

Dłuższym badaniem klinicznym było badanie Emery i wsp. z 2000 r., w którym porównywano także skuteczność LEF i MTX w leczeniu RZS (dawki leków wynosiły odpowiednio 20 mg/dz vs. 10-15 mg/tydz) [25]. Grupa pacjentów otrzymujących LEF liczyła 501 chorych. Po 12 miesiącach była możliwość kontynuacji fazy zaślepionej badania. Poprawę ACR20 po pierwszym roku leczenia obserwowano u 51% leczonych LEF i 67% leczonych MTX, po drugim roku leczenia odpowiednio 65 i 72%. W zakresie HAQ – w badaniu po dwuletnim okresie leczenia odnotowano poprawę u 44% leczonych LEF i 49,5% leczonych MTX.

Działania niepożądane w przytaczanym badaniu były przyczyną wycofania leczenia u 94 (19%) pacjentów leczonych LEF i 75 (15%) leczonych MTX po zakończeniu pierwszego roku leczenia. Po zakończeniu drugiego roku wartości te wyniosły odpowiednio 24 (8%) i 19 (6%). W grupie otrzymującej MTX zanotowano dwa zgony uznane za związane ze stosowanym leczeniem. Najczęstszymi AE prowadzącymi do odstawienia LEF było podwyższenie poziomu transaminaz wątrobowych (8 przypadków) oraz występowanie nudności (7), biegunki (7), łysienia (również 7 przypadków) [25].

Jednym z najdłuższych badań LEF w RZS jest badanie Kaldena opublikowane w 2003 r., które było otwartą kontynuacją dwóch badań klinicznych - MN301 i MN302 [26]. Do badania trwającego dwa lata włączono 214 chorych, którzy wcześniej otrzymywali LEF w badaniach III fazy. Stwierdzono, że poprawa wg ACR osiągnięta w pierwszym roku leczenia leflunomidem była trwała i utrzymywała się do końca pięcioletniego okresu obserwacji. Podobny wniosek dotyczył stanu funkcjonalnego

ocenianego za pomocą kwestionariusza HAQ. Po pierwszym roku trwania leczenia poprawę ACR20/50/70 obserwowano u 73/48/15% leczonych LEF, po czterech latach wyniosła ona 69/43/20%.

W trakcie tego badania wycofano 50 pacjentów, 9 z powodu braku efektu, 20 (9%) z powodów działań niepożądanych, w 5 przypadkach dotyczących zaburzeń parametrów czynności wątroby, 22 chorych z innych przyczyn. Łączny czas trwania leczenia (z fazą zaślepionych badań klinicznych) wyniósł 4,6 roku [51].

Mimo wielu odkryć i niezwykłego postępu w łagodzeniu przebiegu i konsekwencji zachorowania na RZS, jest to nadal choroba w wielu wypadkach bardzo do opanowania. Z takiej sytuacji wynikają zalecenia grup ekspertów dotyczących leczenia RZS. Głównym celem w XXI w. stało się wprowadzenie w stan remisji, ale w przypadkach chorych „opornych” na leczenie, sukcesem będzie także obniżenie aktywności choroby. Skuteczność najnowszych leków biologicznych, choć porównywalna bądź wyższa od skuteczności metotreksatu, także nie jest w pełni zadowalająca. Z kolei koszty leczenia biologicznego są bardzo wysokie, rosną z każdym stosowanym lekiem i z postępującą niesprawnością chorego [59]. To sprawia, że przed sięgnięciem po lek biologiczny, zgodnie z zaleceniami EULAR, należy chorego leczyć co najmniej jednym lekiem klasycznym, jakim jest metotreksat. W razie przeciwwskazań do metotreksatu lub jego nieskuteczności zalecane jest stosowanie leflunomidu, soli złota lub sulfasalazyny [60]. Umieszczeniem w rekomendacjach EULAR potwierdziła skuteczność leflunomidu. Do kolejnych zalet LEF należy też dodać możliwość stosowania go w kombinacji z innymi lekami, w tym z metotreksatem i z lekami biologicznymi, np. infliximabem czy także z rituximabem [61, 62, 63, 64, 65].

Jak już wspomniano, w Polsce LEF wydaje się być z jednej strony lekiem o niedocenianej skuteczności, z drugiej obarczony jest opinią leku toksycznego. Zapewne wiąże się to z ograniczoną dostępnością leku, ale należy też wspomnieć, że wielu pacjentów nie może liczyć na regularną kontrolę badań laboratoryjnych, która przy stosowaniu m.in. LEF jest niezbędna. Kolejną przyczyną jest być może przyzwyczajenie lekarzy, którzy sięgają po leki znane, takie jak sulfasalazyna, choć w badaniach ma ona niższą niż LEF skuteczność i wyższy odsetek występowania działań niepożądanych [66].

Sceptycy powołują się często, poniekąd słusznie, na ograniczone informacje uzyskane w badaniach klinicznych. Jak wskazuje historia chociażby rofekoksybu, obawa, że lek zarejestrowany po jakimś czasie okaże się jednak bardziej szkodliwy niż skuteczny, nie jest całkiem bezpodstawna. Pierwsze lata stosowania LEF wzbudziły kontrowersje wokół tego leku, powołując się na jego hepatotoksyczność domagano się jego wycofania, ale zalecenia EULAR wzmacniają jego pozycję w terapii RZS [67].

Poza wspomnianą czteroletnią obserwacją Kaldena, nie jest znanych wiele badań dotyczących wielomiesięcznego leczenia LEF. W trakcie trwania Programu Terapeutycznego w Polsce opublikowano kilka badań uwzględniających dłuższy czas stosowania tego leku. Zarówno w polskich obserwacjach, do których w dalszej części odniesione zostaną wyniki własne, jak i w zagranicznych publikacjach doniesienia dotyczące dłuższego niż 6-miesięczne leczenie LEF mają charakter pozytywny. W długotrwałych obserwacjach LEF nie tylko redukuje nasilenie objawów klinicznych czy wykładników laboratoryjnych stanu zapalnego, ale także hamuje progresję radiologiczną zmian strukturalnych [68, 69, 70].

W badaniach klinicznych prowadzonych przed lub krótko po zarejestrowaniu leflunomidu jego skuteczność odnoszono do wyników uzyskiwanych podczas leczenia MTX, SSZ i do wyników uzyskiwanych w grupie placebo [64]. Te badania potwierdziły skuteczność LEF, nie dając zdecydowanej przewagi skuteczności ani metotreksatowi, ani leflunomidowi. W badaniach – m.in. Emery i Kalden, jako wyznacznik redukcji aktywności choroby przyjmowali poprawę ACR20, 50 czy 70. Natomiast w prowadzonej obserwacji, zgodnie z wytycznymi NFZ, do oceny aktywności wykorzystywano DAS28, który jest równie dobrym, ale łatwiejszym do szybkiego obliczenia wskaźnikiem [71, 72, 73, 74, 75]. Różnicą, o której trzeba wspomnieć, odnosząc wyniki polskich obserwacji skuteczności LEF w Programie Terapeutycznym do wyników badań zagranicznych, jest to, że w badaniach zagranicznych dla części chorych był to pierwszy lek z grupy DMARD. Tymczasem założenia Programu Terapeutycznego sprawiły, że polska populacja pacjentów leczonych LEF miała w większości wieloletni przebieg RZS, nieskuteczność lub nietolerancję leczenia MTX i często innymi lekami modyfikującymi. Powoduje to, że ze względu na różnice w populacji chorych, nie można porównać efektów prowadzonego badania ze wspomnianymi badaniami klinicznymi w zakresie

skuteczności LEF, natomiast spróbowano porównać częstość i rodzaj występujących działań niepożądanych. W przeprowadzonym badaniu potwierdzono, że LEF jest lekiem skutecznym, co przejawia się w redukcji DAS28 po 6 i 12 miesiącach leczenia, a najdłuższe obserwacje pacjentów sięgające 42 miesięcy pozwalają potwierdzić długofalowe zmniejszenie aktywności choroby. Efektywność LEF potwierdza też pozytywny wpływ na inne badane parametry zapalne – OB czy CRP, także spadek stężenia AGP w pierwszym roku leczenia. Stwierdzono, że po zastosowaniu LEF odpowiedź EULAR jest w większości charakteru umiarkowanego, ale wysokie wartości DAS28 przed leczeniem i trudna do leczenia populacja, sprawiają, że odsetki odpowiedzi są dość satysfakcjonujące.

W prowadzonej obserwacji po 6 miesiącach odpowiedź dobrą i umiarkowaną wg EULAR obserwowano u 11,5 i 51,5% leczonych. Po 12 miesiącach było to odpowiednio 8,3 i 62,5%. Średni DAS28 zmienił się w tym czasie z 5,41 na 4,46 po 6 miesiącach leczenia i na 4,28 po 12 miesiącach. Wartości DAS28 malały także w dalszym ciągu leczenia, średnie z kolejnych półroczy leczenia wynosiły odpowiednio 4,21; 3,97; 3,8; 3,55 i ostatecznie w grupie, która kontynuowała leczenia osiągnęła 3,5. Jak już wspomniano, są to dość dobre wyniki w trudnej do leczenia grupie chorych, jednakże nadal sytuują pacjentów w zakresie umiarkowanej aktywności choroby. W świetle wytycznych, które zakładają, że celem leczenia RZS ma być remisja nie są one zadowalające. Porównując z publikacjami krajowymi są to wyniki nieco odbiegające od osiągniętych w innych ośrodkach – w publikacji Raczkiewicz-Papierskiej i wsp. średni DAS28 w grupie 33 chorych leczonych przez okres 6 miesięcy, zmniejszył się z 5,67 do 3,92 – obserwowany efekt wystąpił szybciej, jednakże cała obserwacja trwała krótko, a część chorych otrzymywała równocześnie MTX [76]. W badaniu tym oceniono również, że DAS28 zmniejszył się po 6 miesiącach leczenia o co najmniej 1,2 u 54% chorych, a o $>0,6$ u 29,7%. U 16% nie odnotowano poprawy w tym zakresie. Odpowiedź wg kryteriów EULAR przedstawiała się następująco: dobra – 30%, umiarkowana – 51,35%, co częściowo odpowiada wynikom przedstawianego badania (odpowiednio 11 i 55%). Brak odpowiedzi odnotowano nieco częściej niż w niniejszej obserwacji (16% vs. 11%). W kolejnym badaniu Rell-Bakalarska i wsp. opisali obserwację 43 chorych leczonych LEF przez okres 90-120 dni, niestety w analizie nie uwzględniono wyników dwóch mniej licznych grup leczonych przez dłuższy czas [77]. Dla opisanej podgrupy chorych

średni DAS28 przed leczeniem wynosił 6,56 i zmniejszył się do 4,73 na koniec okresu obserwacji. Dobrą odpowiedź wyrażoną jako spadek DAS28 o $\geq 1,2$ stwierdzono u 65,1%, a umiarkowaną u 11,62%. Poprawy nie obserwowano u 23% chorych. W kolejnej publikacji Rell-Bakalarska i wsp. podali jak zmieniały się wskaźniki klinicznej i laboratoryjnej aktywności RZS w grupie 124 pacjentów nieprzerwanie leczonych LEF przez 6 miesięcy. Średni DAS28 w tej grupie zmniejszył się z 6,49 przed leczeniem do 4,33 na końcu okresu obserwacji [78]. Ponadto zmniejszyło się również nasilenie innych parametrów aktywności choroby – czas sztywności porannej, bólu na skali VAS czy stężenie CRP.

Ostatnią przytaczaną polską publikacją jest praca Hajdyla i wsp., w której oceniono skuteczność leczenia w grupie 234 chorych leczonych przez 6 miesięcy [79]. Średni DAS28 zmniejszył się z 6,4 do 4,9. Autorzy dokonali także podziału na cztery grupy wiekowe (przedziały <45, pomiędzy 45 a 55 r.ż, między 56 i 65 r.ż. i ≥ 66 r.ż.) i ocenili skuteczność w tych podgrupach. Stwierdzono, że LEF był istotnie skuteczny we wszystkich przedziałach wiekowych, ale najlepsze efekty w zmniejszeniu DAS28 osiągnięto w grupie pomiędzy 45 a 55 r.ż. – 63% pacjentów odniosło dobry efekt terapeutyczny, 24% średni i w 11% nie odnotowano poprawy. Wyniki uzyskane w powyższych badaniach różnią się od obserwacji własnych, w których uwzględniano odpowiedź EULAR jako kryterium poprawy, a więc nie tylko zmniejszenie DAS28 o 1,2 lub 0,6, ale także końcową wartość DAS28, chociaż zmieniają się proporcje odpowiedzi dobrej i umiarkowanej, to jednak jak w pozostałych publikacjach, dowodzą one, że przeszło 70 czy nawet 80% chorych leczonych LEF po niepowodzeniu leczenia MTX w warunkach polskich odnosi z tego leczenia korzyści.

Satysfakcja jest jednak pojęciem względnym i zarówno dla lekarza, jak i dla każdego pacjenta może oznaczać co innego. Na pewno ważnym, jeśli nie najważniejszym efektem leczenia dla chorego jest poprawa komfortu życia, związanego ze zwiększeniem sprawności. Do oceny tego aspektu skuteczności leczenia, wprowadzono kwestionariusz HAQ, który wypełniony przez pacjenta pozwala ocenić ograniczenia funkcjonalne, które mogą o subiektywnym uczuciu zadowolenia z leczenia decydować. HAQ jest uznany w praktyce jak i w badaniach klinicznych, jednak jak każde narzędzie ma on wady, do których można zaliczyć brak specyficzności. U chorych na RZS często współistnieje choroba zwyrodnieniowa,

której nasilenie także wpływa na wynik badania. Także wcześniejsze zabiegi chirurgiczne czy ograniczenia wynikające w przebytych złamań, w tym osteoporotycznych, mogą wpływać na wynik HAQ. Mimo tych zastrzeżeń rola badania HAQ jako krótkiego i łatwego do powtórzenia, dającego informacje o stanie funkcjonalnym chorego, wydaje się być ważna, co potwierdzają liczne publikacje [80, 81, 82, 83].

Kwestionariusz HAQ pacjenci wypełniali na wizytach co 6 miesięcy, w wynikach obserwacji uwzględniono zarówno jak zmieniały się wartości w kolejnych przedziałach czasowych, ale także ilu pacjentów osiągnęło obniżenie DAS28 o 0,22, czyli MID (minimally important difference), które można uznać za najmniejszą wartość, przy której chory zaczyna odczuwać poprawę. W badaniu MID po sześciu miesiącach leczenia odnotowano u 12 z 28 przebadanych pacjentów, a po dwunastu miesiącach u 19 z 38. U części pacjentów nie badano HAQ przed leczeniem ponieważ nie uwzględniono tego badania w PT w 2005 r. Dla porównania, w badaniu Emery'ego, po roku leczenia zmniejszenie HAQ obserwowano tylko u 35% chorych [25]. W trakcie leczenia LEF pomiędzy okresem rozpoczęcia leczenia a 6. miesiącem obserwowano wyraźną poprawę, w tym czasie średni HAQ zmniejszył się o 0,27 do wartości 1,27. W badaniu Kaldena i wsp. przed zastosowaniem LEF średnia wartość HAQ wynosiła 1,0, po 12 miesiącach leczenia obniżyła się do 0,5, a w ostatnim, piątym roku leczenia wynosiła 0,6. Tę różnicę można jednak próbować wytłumaczyć znacznie dłuższym przebiegiem RZS w naszym badaniu (9,5 roku vs 4,1 w badaniu Kaldena), a w więc większym zaawansowaniu ograniczeń funkcjonalnych na początku leczenia LEF, z których część była już nieodwracalna [26].

W ostatnich latach pojawia się coraz więcej publikacji poświęconych próbie odpowiedzi na pytanie jakie czynniki wpływają na skuteczność danego leku. Wśród nich pojawiają się także doniesienia o wpływie hormonów płciowych na skuteczność leczenia leflunomidem i ich wpływie na sam proces zapalenia [84, 85, 86]. W 2009 i 2010 r. opublikowano prace, w których oceniano wpływ aktywnego metabolitu LEF na funkcje makrofagów w zależności od obecności lub braku 17β -estradiolu i testosteronu [87]. Aktywność wymienionych komórek oceniano mierząc stężenia syntetyzowanych przez makrofagi IL-6, TNF- α i TGF- β oraz czynników biorących udział w apoptozie komórek. Wyniki tych prac sugerują, że LEF jest bardziej skuteczny w obecności testosteronu niż 17β -estradiolu, ponieważ ten drugi z

wymienionych hormonów wykazuje odwrotny od LEF wpływ na apoptozę. Autorzy sugerują, że LEF może być więc skuteczniejszy, gdy stosowany jest u pacjentów płci męskiej. Analizując wyniki podzielono więc pacjentów na podgrupy i oceniono osobno zmiany DAS28, stężenia CRP i wartości OB w grupie mężczyzn i wszystkich kobiet, a także podzielono kobiety na dwie podgrupy pod względem wieku i spodziewanej menopauzy, za granicę przyjmując 51 r.ż. w którym w Polsce najczęściej występuje [58]. Oceniając zmianę średnich wartości DAS28 i pozostałych parametrów nie stwierdzono lepszej odpowiedzi na leczenie u mężczyzn, jednak ze względu na zdecydowaną przewagę kobiet i wyraźną dysproporcję płci w badaniu, trudno o kategoryczne wnioski. Istotnych statystycznie różnic w odpowiedzi na leczenie za pomocą oceny zmian wartości DAS28 nie stwierdzono w podgrupach kobiet w wieku pre- i pomenopauzalnym. Przed rozpoczęciem leczenia DAS28 był nieco wyższy w grupie kobiet < 51 r.ż, ale już w trakcie leczenia wartości te wyrównały się, a następnie znowu aktywność mierzona DAS28 jest wyższa w grupie kobiet młodszych.

Przeprowadzono także analizę zmian DAS28 u chorych płci żeńskiej w zależności od obecności lub braku czynnika reumatoidalnego w surowicy. Stwierdzono, że przed leczeniem DAS28 był znamienne wyższy w podgrupie chorych z obecnym czynnikiem reumatoidalnym, w 12. miesiącu doszło do wyrównania średnich DAS28, brak różnicy utrzymywał się do końca leczenia. Rola i wpływ czynnika reumatoidalnego w surowicy krwi na przebieg RZS jest nie do końca wyjaśniona, ale jego obecność, szczególnie w wysokim mianie jest uważana za zły czynnik prognostyczny [83]. Na podstawie wyrównania DAS28 w ciągu leczenia LEF można stwierdzić, że jest on jednakowo skuteczny w obu grupach pacjentów.

Kolejnymi badanymi parametrami były rutynowo badane laboratoryjne wskaźniki zapalenia – OB i CRP. Stwierdzono, że w trakcie leczenia wartości obu malały, natomiast pod względem płci nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w tych zmianach.

Oprócz pomiarów OB i CRP przeprowadzono również badania dwóch białek ostrej fazy – ACT i AGP, z których pierwsze jest podobnie jak CRP białkiem I rzutu, co oznacza, że w wypadku reakcji ostrej fazy jego stężenie szybko rośnie, gdy z kolei stężenie AGP, należąc do białek II rzutu zmienia się wolniej. Zdarza się, że podczas

kolejnych wizyt stężenia CRP zmieniały się w bardzo dużym stopniu, postanowiono sprawdzić, jak w takiej sytuacji zachowuje się białko II rzutu. Badania przeprowadzano co kwartał. Osobno zebrano i przedstawiono pomiary z ostatnich wizyt pacjentów, którzy zakończyli leczenie wcześniej, ze względu na nieskuteczność leczenia. Okazało się, że stężenia ACT przed rozpoczęciem leczenia nie były podwyższone i poza wizytami w miesiącach 13-15, średnie stężenia utrzymywały się w granicach normy, natomiast stężenia AGP w trakcie trwania całego badania przekraczały normę, najbardziej przed rozpoczęciem leczenia i na ostatnich wizytach. W badaniu mikroheterogenności obu białek, przed leczeniem stwierdzano profile charakterystyczne dla przewlekłego stanu zapalnego, w przypadku ACT zmieniał się w niewielkim stopniu, w przypadku AGP w większym, przypominając profil bardziej zbliżony do prawidłowego, a na ostatnich wizytach oba profile przypominały wyjściowe. Na podstawie tych obserwacji wydaje się, że nie będzie przydatnym pomiar ACT, bo poziom tej glikoproteiny cały czas utrzymywał się w normie, natomiast można rozważyć pomiary stężenia i glikozylacji AGP, które pozwala zebrać informacje z okresu dłuższego niż szybko zmieniające się stężenie CRP.

Na koniec okresu obserwacji badanych pacjentów poproszono radiologa o dokonanie oceny par zebranych radiogramów rąk – sprzed i z okresu zakończenia leczenia, i stwierdzenie u ilu pacjentów doszło do progresji radiologicznej. Na potrzeby tego badania zrezygnowano z oceny za pomocą skal Sharpa czy Larsena-Dale'a, stwierdzono, że ocena będzie opisowa, i zawierać będzie 3 możliwości – brak postępu, postęp nieznaczny i postęp. Ze względu na to, że część radiogramów była własnością pacjentów lub była z innego powodu niedostępna, oceniono 26 kompletów zdjęć rentgenowskich. Brak progresji zmian lub tylko nieznaczny postęp stwierdzono w przypadku 20 analizowanych radiogramów, wyraźny postęp odnotowano u 6 chorych. Analizując wyniki stwierdzono, że żaden z pacjentów, u których na koniec stwierdzono postęp radiologiczny, na początku leczenia LEF nie miał dobrej odpowiedzi na leczenie. Z drugiej jednak strony, dobra reakcja i spadek DAS28 nie oznaczały braku progresji RTG.

Biorąc pod uwagę redukcję DAS28, czas trwania leczenia i przyczynę jego wcześniejszego zakończenia, retrospektywnie podzielono leczonych na grupę responders – dobrze odpowiadającą i długo kontynuującą leczenie, oraz

non-responders. W podziale na te grupy zaobserwowano istotnie różne zmiany poziomów OB i CRP w trakcie leczenia. Na początku stosowania LEF wartości te nie różniły się w dwóch grupach, ale już od 6. miesiąca w grupie non-responders poziom CRP był 2 razy wyższy, a wartość OB co najmniej o 1/3 wyższa niż w grupie responders. Potwierdza to, że istnieje endogenny czynnik, bądź czynniki, które warunkują odpowiedź na leczenie LEF. Ponieważ nie stwierdzono wyraźnych różnic w odpowiedzi na leczenie w zależności cech klinicznych pacjentów (płci, wieku, czy obecności czynnika reumatoidalnego w badaniach własnych), ani nie są one znane w piśmiennictwie dotyczącym LEF, można podejrzewać, że zróżnicowanie w odpowiedzi na leczenie leflunomidem wynika z wariantów genetycznych, kodujących białka odpowiadające za metabolizm leku. Być może wraz z postępem farmakogenomiki uda się wyselekcjonować grupę pacjentów o dobrej reakcji na lek i grupę przeciwną, w której uda się nie tracić czasu na leczenie nieefektywne. Próby takich badań zostały już podjęte, m.in. analizowano rolę polimorfizmów genów kodujących IL-6, TNF- α i IL-1 β , nie stwierdzając istotnych statystycznie różnic w efektywności leczenia LEF w zależności od wariantu, podobne wyniki otrzymano w trakcie badań przebiegu leczenia RZS leflunomidem i roli polimorfizmu genu kodującego receptory estrogenowe ESR1 i ESR2 [88, 89].

Działania niepożądane będące przyczyną zakończenia leczenia wystąpiły w 14 przypadkach, czyli u blisko 22% leczonych LEF. Tylko 5 (8,2%) przypadków tych AE zostało zgłoszonych przez pacjentów, 9 (14,75%) ujawniło się w badaniach laboratoryjnych, przy czym 2 z 6 przypadków wzrostu poziomu AIAT odnotowano u chorych, u których nie stwierdzono adekwatnej odpowiedzi na leczenie. Być może, gdyby taka odpowiedź występowała, a wzrost AIAT nie przekroczyłby 3xGGN, zostałaby podjęta decyzja o kontynuacji leczenia.

Częstość AE, które były przyczyną zakończenia leczenia, nie różniła się w porównaniu do obserwowanej w badaniach Kaldena, Emery'ego oraz badania Strand i Cohen (z powodu AE wycofano odpowiednio 23,4; 19 i 22% pacjentów przyjmujących LEF). Zgodność ta jest w nie jest bardzo zaskakująca, chociaż pacjenci biorący udział w badaniach klinicznych są populacją wyselekcjonowaną pod względem chorób współistniejących i przyjmowanych leków, stąd wydawać się może, że częstość działań niepożądanych może być wśród chorych leczonych w ramach badań klinicznych niższa, niż w populacji, której dedykowany był Program

Terapeutyczny – o długoletnim przebiegu choroby (vs np. badanie Kaldena i wsp., w którym średni czas trwania RZS 4,1 roku), z chorobami współistniejącymi, przyjmującym nierzadko duże dawki leków o możliwie toksycznym działaniu.

Najczęstszymi z działań niepożądanych w trakcie leczenia LEF są dolegliwości żołądkowo-jelitowe o różnym stopniu nasilenia – luźne stolce, biegunki, także nudności, wymioty i bóle brzucha. Luźne stolce w prowadzonej obserwacji zgłaszało 6 pacjentów (ok. 10% leczonych), u 3 (5%) chorych nasilenie połączone z bólem brzucha spowodowało wycofanie z leczenia. Wyniki te nie odbiegają od otrzymanych w innych badaniach - w obserwacji Kaldena występowanie biegunki było przyczyną wyłączenia 18 (8,4%) chorych. Z kolei w badaniu Emery'ego biegunkę jako przyczynę zakończenia leczenia w okresie dwóch lat badania podaje się tylko w 7 przypadkach, czyli 1,4% leczonej LEF grupy. Może zastanawiać fakt, występowania tego działania niepożądanego jedynie wśród kobiet, choć być może jest to jedynie małej liczby mężczyzn w badaniu.

Podobnie jak w przypadku występowania biegunek, także w obserwacji wysokości ciśnienia tętniczego krwi w badaniu prowadzonym przez Emery'ego i wsp. odnotowano wzrost ciśnień skurczowych i rozkurczowych w populacji otrzymującej LEF. Odnotowano w nim dwa przypadki ciężkiego nadciśnienia tętniczego u pacjentów z grupy LEF. W prowadzonej obserwacji odnotowano jeden taki przypadek, chora w trakcie wizyty kontrolnej w 6 miesiącu leczenia zgłaszała bóle i zawroty głowy, które pojawiały się w domu w ciągu kilku dni poprzedzających wizytę, w pomiarze wartość ciśnienia tętniczego skurczowego przekraczała 200 mmHg. Ponieważ pacjentka od 5 lat przed rozpoczęciem leczenia LEF leczyła się z powodu nadciśnienia tętniczego i przed włączeniem leku wartości ciśnienia tętniczego pozostawały w normie, podjęto decyzję o zakończeniu udziału tej chorej w PT.

W prezentowanym badaniu jedną z przyczyn zakończenia leczenia była leukopenia obecna u 3 pacjentów. Jest to potencjalnie groźne dla życia działanie niepożądane, którego wcześniej nie zaobserwowano w badaniu Strand i Cohen ani w obserwacji Kaldena, ale została ona stwierdzona u 28 chorych przyjmujących LEF w trakcie dwóch lat leczenia LEF w badaniu Emery'ego, a 7 pacjentów zostało z tego powodu wycofanych z leczenia. W grupie pacjentów leczonych MTX leukopenia również się pojawiała, ale występowała rzadziej niż u pacjentów otrzymujących LEF.

Ani w badaniu Emery'ego, ani w niniejszej obserwacji nie udało się ustalić innych czynników niż LEF, które mogłyby leukopenię spowodować. Żaden z odnotowanych przypadków leukopenii nie niósł dla pacjenta groźnych konsekwencji, jednakże w celu uniknięcia zagrożenia konieczne jest wykonywanie regularnych badań w trakcie leczenia.

Najwięcej chyba obaw związanych ze stosowaniem LEF budzi hepatotoksyczność leku. W trakcie PT wykonano zgodnie z harmonogramem, a także dodatkowo w ramach badań kontrolnych ponad 900 pomiarów aktywności AIAT, której wzrost jest pierwszym wykładnikiem uszkodzenia komórek kilku typów, w tym głównie hepatocytów. W większości pomiarów wartości AIAT były w granicach normy, wyniki powyżej normy odnotowano w ok. 12,5% pomiarów, w tym 10,2% były to wartości pomiędzy normą, a jej dwukrotnością, 1,44% pomiędzy dwu- i trzykrotnością górnej granicy normy, a tylko 7 pomiarów czyli 0,78% wszystkich przewyższało trzykrotność górnej granicy normy. Z powodu wzrostu aktywności AIAT powyżej normy leczenie LEF zakończono u 6 osób, co stanowiło 9,84% wszystkich leczonych LEF. U dwóch chorych jako główną przyczynę leczenia podano brak odpowiedzi na leczenie LEF. W kolejnych dwóch przypadkach obserwowano znaczny wzrost stężenia AIAT, przekraczający 300 U/L, przy wartościach w normie we wcześniejszym badaniu. U tych pacjentów reakcja wystąpiła w kolejnych miesiącach - maju i czerwcu 2006 r., u obu chorych odstąpiono od leczenia leflunomidem i pokierowano do specjalistycznego ośrodka celem diagnostyki i dalszego leczenia. Zbieżność w czasie wystąpienia podobnego w charakterze i nasileniu działania niepożądanego może sugerować wady związane z produkcją leku. Niestety, nie udało się uzyskać danych dotyczących daty produkcji i serii leku. Nie udało się również stwierdzić innych możliwych przyczyn wzrostu aktywności aminotransferazy. Pozostałe nieprawidłowe wyniki badań pojawiały się w obserwowanej grupie pacjentów sporadycznie, w kilku przypadkach na podstawie wywiadu wiązano je ze spożyciem alkoholu lub hepatotoksycznych leków, w tym z grupy NLPZ. W przypadku wartości przekraczających trzykrotnie górną granicę normy wstrzymywano leczenie na czas 2 - 4 tygodni. W cytowanych wcześniej badaniach odsetki chorych wyłączanych z leczenia z powodu wzrostu aktywności transaminaz wynosiły: w badaniu Strand i Cohen - 7,1% z grupy leczonej LEF i 4,4% z grupy otrzymującej MTX. W badaniu Emery i wsp. w ciągu dwóch lat obserwacji

podwyższenie poziomu aminotransferaz wątrobowych było przyczyną wykluczenia 8 pacjentów leczonych LEF (1,6%) i 21 leczonych MTX. W obserwacji Kaldena z powodu nieprawidłowości w badaniach poziomu transaminaz wycofano z leczenia 4 pacjentów (2,2%). Odsetki te nie są wysokie, nie wiązały się z nimi żadne sytuacje zagrożenia życia pacjentów, a w wykonanych w jednym z badań badaniu biopsyjnym wątroby nie stwierdzano cech włóknienia wątroby. Relatywnie wysoki odsetek odstawień LEF w niniejszej obserwacji – 9,84 vs. 7,1; 2,2 i 1,6 w pozostałych można tłumaczyć większą swobodą pacjentów w stosowaniu leków, w tym również hepatotoksycznych. W raporcie EMEA dotyczącym leflunomidu z 2001 r., który był w dużej części poświęcony działaniom niepożądanym ze strony wątroby stwierdzono, że ze zgłoszonych 296 przypadków nieprawidłowości ze strony wątroby w trakcie leczenia LEF, za poważnych uznano 129 – w tym 15 przypadków niewydolności wątroby, z których 9 zakończyło się zgonem. Jednakże uznano również, że w 101 przypadkach (78%) oprócz leflunomidu stosowane były jednocześnie inne substancje hepatotoksyczne. Wśród przypadków, w których była zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, 58% pacjentów leczonych było równocześnie MTX i/lub NLPZ. Ponadto w 33 przypadkach (27%) stwierdzano inne niż leki czynniki predysponujące do uszkodzenia wątroby – m.in. wcześniejsze zaburzenia funkcji tego narządu, obciążony wywiad w kierunku nadużywania alkoholu, ostrą niewydolność krążenia [90].

Poważne AE związane ze stosowaniem leflunomidu zebrano również w bazie danych utrzymywanej przez amerykańską FDA. Od września 1998 r. do sierpnia 2002 r. zebrano doniesienia o 554 przypadkach poważnego uszkodzenia wątroby uznanych za związane ze stosowaniem tego leku. Wśród nich było 9 przypadków śmiertelnych, 16 ostrej niewydolności wątroby, a także przypadki zapalenia wątroby i żółtaczkę związanej z cholestazą. Pojawiające się już wcześniej doniesienia o toksyczności leku zaowocowały obywatelską petycją wniesioną 28 marca 2002 roku do FDA w sprawie wycofania LEF z rynku, ale nie została ona pozytywnie rozpatrzona [55].

Według cytowanego wcześniej raportu EMEA poważne uszkodzenie wątroby i działania niepożądane w ogóle zdarzają się częściej w pierwszych sześciu miesiącach leczenia, co potwierdzono w prezentowanej obserwacji. Stwierdzono również, że podwyższenie aktywności AlAT, które wpływało na decyzję o zakończeniu leczenia pojawiło się u dwóch pacjentów w pierwszym półroczu

leczenia, podczas 4. i 6. wizyty kontrolnej, następne podczas 7., i kolejno podczas wizyt: 12., 13. i 35., co odpowiada wynikom wcześniejszych badań, w których stwierdzono, że nie tylko wzrost poziomu transaminaz jest najczęstszy w trakcie pierwszego okresu leczenia, ale że wraz z upływem czasu częstość AE maleje. Zgodnie z zaleceniami agencji takich jak EMEA czy FDA, leflunomid nie powinien być stosowany w przypadku chorób, czy nieprawidłowego funkcjonowania wątroby, zaburzenia czynności nerek, czy szpiku [90]. EMEA zaleca także schemat badań kontrolnych – przed rozpoczęciem leczenia, a później co dwa tygodnie w pierwszych 6 miesiącach leczenia zaleca kontrolę morfologii i aminotransferaz wątrobowych, następnie można zmniejszyć częstość i wykonywać badania co 8 tygodni. Należy również odstawić LEF w przypadku przekroczenia trzykrotnej górnej granicy normy. Zalecane jest wdrożenie procedury wymywania leku, co ma zapewnić szybką eliminację i poprawić rokowanie. Być może ilość działań niepożądanych ze strony wątroby mogłoby wykonując testy określających podtypy cytochromu CYP2C9, takie jak CYP2C9*3/*3, czy CYP1A2 – podtyp CYP1A2*1F, mogą być związane z toksycznym działaniem niektórych substancji na wątrobę [91, 92, 93]. Zmiana metabolizmu leku może nie tylko wpływać na częstość czy nasilenie objawów niepożądanych, ale także na efektywność działania leku [94].

W prowadzonej obserwacji stwierdzono również AE związane z ostrym niedokrwieniem paliczków, grożących amputacją. Niedokrwienie manifestowało się bólem, brakiem czucia, zmianą koloru skóry na ciemnofioletowy. Obraz odpowiadał zapaleniu naczyń z martwicą skóry. Chora leczona była na Oddziale Chirurgii Naczyń, gdzie odstawiono leflunomid i glikokortykosterydy, włączono leczenie trombolityczne, wazodilatacyjne i wykonano lewostronną sympatektomię piersiową. Prowadzono ambulatoryjną obserwację stanu palców, w przypadku pogorszenia stanu paliczków chora miała być kierowana powtórnie na Oddział w celu przeprowadzenia amputacji. Do Ośrodka prowadzącego PT pacjentka trafiła 15 dni po wystąpieniu niedokrwienia. Stan palców uległ już w tym czasie znacznej poprawie, co zaprezentowano na Fot. 1. i 2. Zdecydowano o zakończeniu leczenia LEF, zastosowano leczenie Metypredem w niewielkiej dawce. W wywiadzie nakierowanym na wykrycie ewentualnych przyczyn niedokrwienia ujawniono, że pacjentka, lat 53, od 20 lat paliła papierosy, ok. 10 sztuk dziennie do dnia niedokrwienia, poza tym stosowała hormonalną terapię zastępczą, o czym wcześniej nie informowała. AE

wystąpiło w 25. miesiącu leczenia, trudno jednoznacznie ustalić, epizod wynikał z choroby podstawowej, czynników ryzyka, a w jakim stopniu związany był z leczeniem leflunomidem. W literaturze można znaleźć kilka doniesień dotyczących łącznie 6 pacjentów, u których zaobserwowano *vasculitis necrotica*. Fakt ten został odnotowany w dokumentach rejestracyjnych LEF jako powikłanie rzadkie, czyli pojawiające się u mniej niż 1:10 tys. leczonych leflunomidem [95, 96, 97]. Nie jest to jednak działanie niepożądane opisywane tylko w przebiegu leczenia LEF, ale stwierdzane także w trakcie stosowania innych LMPCh – metotrekstatu i leków biologicznych hamujących TNF α , [98, 99, 100, 101, 102]. W przypadku stosowania żadnego z tych leków nie jest to działanie niepożądane często występujące. Biorąc pod uwagę częstość, rodzaj i konsekwencje występowania działań niepożądanych u chorych leczonych LEF można więc stwierdzić, że profil tego leku jest co najmniej zadowalający.

8. Wnioski

1. Na podstawie 4-letniej obserwacji pacjentów leczonych leflunomidem można stwierdzić, że jest to lek skuteczny, zarówno w populacji chorych z obecnym czynnikiem reumatoidalnym, jak i surowiczoujemnych, a także w trudnej populacji pacjentów z wieloletnim przebiegiem choroby i nie mogących stosować MTX.
2. LEF to lek bezpieczny, który nie charakteryzuje się wysokim odsetkiem poważnych działań niepożądanych, a przy zachowaniu regularnej kontroli parametrów klinicznych i laboratoryjnych, częstość działań niepożądanych nie odbiega od obserwowanych w trakcie badań klinicznych.
3. Ocena postępu zmian radiologicznych pozwala stwierdzić, że LEF ma zdolność hamowania progresji radiologicznej u części chorych na RZS.
4. Dalszego badania wymaga możliwość zastosowania np. kwartalnych pomiarów stężenia i mikroheterogenności kwaśnej α -glikoproteiny w celu oceny nasilenia i charakteru stanu zapalnego.

9. Piśmiennictwo

1. Filipowicz-Sosnowska A., Stanisławska- Biernat E., Zubrzycka-Sienkiewicz A. Reumatoidalne zapalenie stawów. Reumatologia 2004; 42 (supl): 8-13
2. Stastny P. Association of the B-cells alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis. N. Eng. J. Med. 1978 Apr.20; 298 (16): 869-871
3. Weyand M., Hicok KC., Conn D.L. The influence of HLA- DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. Ann. Intern. Med. 1992; 177: 801-806
4. Silman A. Oxford textbook of rheumatology. Oxford University Press 1998:811-828
5. Zimmermann-Górska I. Choroby reumatyczne. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2000, t I 133-148
6. Zimmermann-Górska J. Choroby reumatyczne Wydawnictwo Lekarskie PZWL Warszawa 1993, 54-58
7. Peters MJ., van Halm VP., Voskuyl AE. i wsp. Arthritis Rheum. 2009 Nov 15;61(11):1571-1579. Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study
8. Kokot F. i wsp. Choroby wewnętrzne. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa 1997:647-653
9. Chan KW., Nelson DT., Yood RA. i wsp. The lag time between onset of symptoms and diagnosis of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1994;37(6):814-820
10. Filipowicz-Sosnowska A., Stanisławska-Biernat E., Zubrzycka-Sienkiewicz A. Reumatoidalne zapalenie stawów Medycyna po Dyplomie 2002;11:63-76
11. Drossaers-Bakker KW., de Buck H., van Zeben D. i wsp. Long-term course and outcome of functional capacity in rheumatoid arthritis: the effect of disease activity and radiologic damage over time. Arthritis Rheum 1999;42:1854-1860
12. Arnett FC., Edworthy SM., Bloch D. i wsp. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988;31:315-324
13. Aletaha D., Neogi T., Silman A.J. i wsp. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis 2010; 69:1580-1588

14. Green M., Marzo-Ortega H., McGonagle D. i wsp. Persistence of mild, early inflammatory arthritis: the importance of disease duration, rheumatoid factor and the shared epitope. *Arthritis Rheum* 1999; 42:2184-2188
15. Scott DL. Prognostic factors in early rheumatoid arthritis *Rheumatology* 2000;39(S1):24-29
16. Biernacki E. "Samoistna sedymentacja krwi jako naukowa, praktyczno-kliniczna metoda badania". *Gaz. Lek.*, 1897, 17, s. 962-996
17. Castell J.V., Gomez – Lechan M.J., David M. i wsp. Recombinant human Interleukin – 6 (IL – 6 / BSF – 2 / HSF) regulates the synthesis of acute phase proteins in human hepatocytes. *FEBS Letters*, 1988;232:347 – 351.
18. Darlington GJ., Wilson DR., Lachman LB. Monocyte conditioned medium, interleukin – 1 and tumour necrosis factor stimulate the acute phase responses in human hepatoma cells in vitro. *J. Cell Biol.*, 1996; 103: 787 – 792.
19. Kołowrotkiewicz A., Sobieska M., Wołowicka L., i wsp. Estimation of acid glycoprotein (AGP) and antichymotrypsin (ACT) in patients with polytrauma. In: 7th European Congress on INTENSIVE CARE MEDICINE, Insburck, 14-17 June, 1994; 20 (suppl.2): s.84.
20. Sobieska M. Białka ostrej fazy w diagnostyce różnicowej chorób reumatycznych. *Postępy Nauk Medycznych* 1998;11(5-6):81-82
21. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. 2002 update. *Arthritis and Rheumatism*. 2002;46:328-346
22. Van den Eden CH., Vliet Vlieland TP., Munneke M. i wsp. Dynamic exercise therapy in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Br J Rheumatol*. 1998;37:677-687
23. Rubio-Terres C, Dominguez A. Cost minimization analysis of the treatment of Rheumatoid Arthritis with leflunomide in comparison with the combination of infliximab and methotrexate. *Value Health* 2001; 4: 70-78
24. Strand V., Cohen S., Schiff M. i wsp. Treatment of Active Rheumatoid Arthritis With Leflunomide Compared With Placebo and Methotrexate. *Arch Intern Med*. 1999;159:2542-2550
25. Emery P., Breedveld FC., Lemmel EM. i wsp. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis *Rheumatology* (2000) 39 (6): 655-665

26. Kalden J.R., Schattenkirchner M., Sørensen M i wsp. The Efficacy and Safety of Leflunomide in Patients With Active Rheumatoid Arthritis. *Arthritis&Rheumatism* Vol 48(6):1513-1520
27. Cooper NJ. Economic burden of rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology* 2000;39:28-33
28. Vandenbroucke JP, Hazevoet HM, Cats A. Survival and cause of death in rheumatoid arthritis: a 25-year prospective follow-up. *J. Rheumatol.* 1984;11(2): 158-161
29. Kaltwasser JP., Nash P., Gladman D. i wsp. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2004 Jun;50(6):1939-1950
30. Teschner S., Gerke P., Geyer M., i wsp. Leflunomide therapy for polyomavirus-induced allograft nephropathy: efficient BK virus elimination without increased risk of rejection. *Transplant Proc.* 2009 Jul-Aug;41(6):2533-2538
31. Sudarsanam TD., Sahni RD., John GT. Leflunomide: a possible alternative for gangciclovir sensitive and resistant cytomegalovirus infections. *Postgrad Med J* 2006;82:313-314
32. Phase III Study With Teriflunomide Versus Placebo in Patients With First Clinical Symptom of Multiple Sclerosis <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00622700>].
33. Breedveld FC., Dayer J-M. Leflunomide: mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis *Ann Rheum Dis* 2000;59:841–849
34. Scott DL., Strand V. Leflunomide: a new immunosuppressive drug. In: Strand V, Scott DL, Simon LS, eds. *Novel therapeutic agents for the treatment of autoimmune diseases*. New York: Marcel Dekker, 1997:287–293
35. Mladenovic V., Domljan Z., Rozman B. i wsp. Safety and effectiveness of leflunomide in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis: results of a randomized, placebo-controlled, phase II study. *Arthritis Rheum* 1995;38:1595–1603
36. Davis JP., Cain GA., Pitts WJ. I wsp. The immunosuppressive metabolite of leflunomide is a potent inhibitor of human dihydroorotate dehydrogenase. *Biochemistry* 1996;35:1270–1273

37. Fairbanks LD., Bofil M., Ruckemann K. i wsp. Importance of ribonucleotide availability to proliferating T-lymphocytes from healthy humans. *J Biol Chem* 1995;270:29:682–691
38. Deage V., Burger D., Dayer J-M. Exposure of T lymphocytes to leflunomide but not to dexamethasone favors the production by monocytic cells of interleukin-1 receptor antagonist and the tissue-inhibitor of metalloproteinases-1 over that of interleukin-1beta and metalloproteinases. *Eur Cytokine Netw* 1998;9:663–668
39. Hamilton LC., Vojnovic I., Warner TD. A77 1726, the active metabolite of leflunomide, directly inhibits the activity of cyclo-oxygenase-2 in vitro and in vivo in a substrate-sensitive manner. *Br J Pharmacol* 1999; 127: 1589-1596
40. Burger D., Begue-Pastor N., Benavent S. i wsp. The active metabolite of leflunomide, A77 1726, inhibits the production of prostaglandin E (2), matrix metalloproteinase 1 and interleukin 6 in human fibroblast-like synoviocytes. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 89-96
41. Elkayam O., Yaron I., Shirazi I. i wsp. Active leflunomide metabolite inhibits interleukin 1beta, tumour necrosis factor alpha, nitric oxide, and metalloproteinase-3 production in activated human synovial tissue cultures. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 440-443
42. Cutolo M., Capellino S., Montagna P. i wsp. Anti-inflammatory effects of leflunomide in combination with methotrexate on co-culture of T lymphocytes and synovial macrophages from rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 728-735.
43. Kullich WC., Mur E., Aglas F. i wsp. Inhibitory effects of leflunomide therapy on the activity of matrixmetalloproteinase-9 and the release of cartilage oligomeric matrix protein in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 155-160
44. Palmer G., Burger D., Mezin F. i wsp. The active metabolite of leflunomide, A77 1726, increases the production of IL-1 receptor antagonist in human synovial fibroblasts and articular chondrocytes. *Arthritis Res Ther* 2004;6: R181-89
45. Migita K., Miyashita T., Maeda Y. i wsp. An active metabolite of leflunomide, A77 1726, inhibits the production of serum amyloid A protein in human hepatocytes. *Rheumatology* 2005 44(4):443-448

46. Kraan MC., Smeets TJ., van Loon MJ. i wsp. Differential effects of leflunomide and methotrexate on cytokine production in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1056-1061
47. Grisar J., Aringer M., Köller MD. i wsp. Leflunomide inhibits transendothelial migration of peripheral blood mononuclear cells. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1632–1637
48. Fukushima R., Kaneto M., Kitagawa H. Microarray analysis of Leflunomide-induced limb malformations in CD-1 mice. *Repr. Tox.* 2010(1) 29:42-48
49. Chambers CD., Johnson DL., Robinson LK. i wsp. *Arthritis Rheum.* 2010 May;62(5):1494-1503
50. Van der Heijde DM., van't Hof MA., van Riel PL. i wsp. Development of a disease activity score based on judgement in clinical practice by rheumatologists. *J. Rheumatol* 1993; 20:579-581
51. Fries J.F., Spitz P.W., Young D.Y. The dimensions of health outcomes: the health assessment questionnaire, disability and pains scales. *J. Rheumatol.* 1982; 9: 789-793
52. Bruce B., Fries JF. The Stanford health assessment questionnaire (HAQ): a review of its history, issues, progress, and documentation. *J Rheumatol* 2003, 30(1):167-178
53. Van Gerstel AM., Prevoo MLL., van't Hof MA. i wsp. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:34-40
54. Redelmeier DA., Lorig K. Assessing the clinical importance of symptomatic improvements. An illustration in rheumatology. *Arch Intern Med.* 1993 Jun 14;153(11):1337-1342
55. Wells GA., Tugwell P., Kraag GR. i wsp. Minimum important difference between patients with rheumatoid arthritis: the patient's perspective. *J Rheumatol.* 1993 Mar;20(3):557-560
56. Pope JE., Khanna D., Norrie D. i wsp. The Minimally Important Difference for the Health Assessment Questionnaire in Rheumatoid Arthritis Clinical Practice Is Smaller Than in Randomized Controlled Trials. *J Rheumatol* 2009 Feb;36(2) 254-259
57. Wolfe F., Michaud K., Gefeller O. i wsp. Predicting mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:1530-1542

58. Kaczmarek M. Określenie wieku menopauzy naturalnej w populacji polskich kobiet. *Przegląd Menopauzalny* 2007; 2: 77–82
59. Jones G., Sebba A., Gu J. i wsp. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:88–96.]
60. Smolen JS., Landewé R., Breedveld FC. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs *Ann Rheum Dis* 2010;69:964-975
61. Rath T., Rubbert A. Drug combinations with methotrexate to treat rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2010 Sep-Oct;28(5 Suppl 61):S52-57
62. Kalden JR., Nüsslein HG., Wollenhaupt J. i wsp. Combination treatment with infliximab and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis: safety and efficacy in an open-label clinical trial *Clin Exp Rheumatol.* 2008 Sep-Oct;26(5):834-840
63. Godinho F., Godfrin B., El Mahou S. i wsp. Safety of leflunomide plus infliximab combination therapy in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2004 May-Jun;22(3):328-330
64. Henes JC., Schedel J., Kanz L. i wsp. Rituximab and concomitant leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis *Rheumatol Int* (2010) 30:709–712
65. Finckh A., Dehler S., Gabay C. The effectiveness of leflunomide as a co-therapy of tumour necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jan;68(1):33-39.
66. Alcorn N., Saunders S., Madhok R. Benefit-risk assessment of leflunomide: an appraisal of leflunomide in rheumatoid arthritis 10 years after licensing *Drug Saf.* 2009;32(12):1123-1134.
67. Arava Lawsuit. <http://www.arava-lawsuit.com/html/lawsuit.html>
68. Scott DL., Smolen JS., Kalden JR. i wsp. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide: two year follow up of a double blind, placebo controlled trial versus sulfasalazine *Ann Rheum Dis.* 2001 Oct;60(10):913-923.
69. Targońska-Stępnia B., Dryglewska M., Majdan M. Influence of long-term leflunomide treatment on serum amyloid concentration in rheumatoid arthritis patients. *Pharmacol Rep.* 2010;62(4):719-725.
70. van der Heijde D., Kalden J., Scott D. i wsp. Long term evaluation of radiographic disease progression in a subset of patients with rheumatoid

- arthritis treated with leflunomide beyond 2 years. *Ann Rheum Dis.* 2004 Jun;63(6):737-739
71. Osiri M., Shea B., Robinson V. i wsp. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol.* 2003 Jun;30(6):1182-1190
72. Wells G., Becker JC., Teng J. i wsp. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68(6):954-960
73. Salaffi F., Cimmino MA., Leardini G. i wsp. Disease activity assessment of rheumatoid arthritis in daily practice: validity, internal consistency, reliability and congruency of the Disease Activity Score including 28 joints (DAS28) compared with the Clinical Disease Activity Index (CDAI). *Clin Exp Rheumatol.* 2009 Jul-Aug;27(4):552-559
74. Fransen J., van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Rheum Dis Clin North Am.* 2009 Nov;35(4):745-757, vii-viii.
75. Aletaha D., Nell VP., Stamm T. i wsp. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(4):R796-806
76. Raczekiewicz-Papierska A., Dudek A., Bachta A. i wsp. Leflunomid jako lek drugiego wyboru u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów *Pol. Merk. Lek.*, 2007, XXII, 22(132), 547-550
77. Rell-Bakalarska M., Jaworski J., Rutkowska-Sak L. i wsp. Leflunomid w terapii chorych na reumatoidalne zapalenie stawów – wstępna obserwacja efektu terapeutycznego i objawów niepożądanych. *Reumatologia* 2006; 44, 1:19–25
78. Rell-Bakalarska M., Rutkowska-Sak L., Kwiatkowska M i wsp. Leflunomid w terapii chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. *Reumatologia* 2007; 45, 1: 6–10
79. Hajdyla I., Skura A., Banaś T. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa terapii leflunomidem w zależności od wieku pacjentów i czasu trwania reumatoidalnego zapalenia stawów. *Reumatologia* 2007; 45, 1:11–17
80. Hawley DJ., Wolfe F. Sensitivity to change of the health assessment questionnaire (HAQ) and other clinical and health status measures in

- rheumatoid arthritis: results of short-term clinical trials and observational studies versus long-term observational studies *Arthritis Care Res.* 1992 Sep;5(3):130-136
81. Sokka T., Kautiainen H., Hannonen P. i wsp. Changes in Health Assessment Questionnaire disability scores over five years in patients with rheumatoid arthritis compared with the general population. *Arthritis Rheum.* 2006 Oct;54(10):3113-3118
 82. Carter JD., Lodhi AB., Nagda SR. i wsp. Determining rheumatologists' accuracy at assessing functional disability in rheumatoid arthritis patients using the Health Assessment Questionnaire-Disability Index. *J Rheumatol.* 2007 May;34(5):958-963
 83. Scott DL. Radiological progression in established rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl.* 2004 Mar;69:55-65.
 84. Cutolo M., Sulli A., Capellino S. i wsp. Sex hormones influence on the immune system: basic and clinical aspects in autoimmunity. *Lupus.* 2004;13(9):635-638
 85. d'Elia HF., Carlsten H. The impact of hormone replacement therapy on humoral and cell-mediated immune responses in vivo in post-menopausal women with rheumatoid arthritis. *Scand J Immunol.* 2008 Dec;68(6):661-667
 86. d'Elia HF., Larsen A., Mattsson LA. i wsp. Influence of hormone replacement therapy on disease progression and bone mineral density in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2003 Jul;30(7):1456-1463
 87. Jochems C., Islander U., Erlandsson M. i wsp. Role of endogenous and exogenous female sex hormones in arthritis and osteoporosis development in B10.Q-ncf1^{*/*} mice with collagen-induced chronic arthritis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2010 Dec 16;11:284
 88. Pawlik A., Herczyńska M., Kurzawski M i wsp. IL-1beta, IL-6, and TNF gene polymorphisms do not affect the treatment outcome of rheumatoid arthritis patients with leflunomide. *Pharmacol Rep.* 2009 Mar-Apr;61(2):281-287
 89. Dziedziejko V, Kurzawski M, Safranow K, i wsp. The effect of ESR1 and ESR2 gene polymorphisms on the outcome of rheumatoid arthritis treatment with leflunomide. *Pharmacogenomics.* 2010 Jan;12(1):41-47
 90. EMEA Public Statement On Leflunomide (ARAVA) – Severe and Serious Hepatic Reactions, www.emea.europa.eu, Doc. Ref. EMEA/H/5611/01/en

91. Kirchheiner J, Brockmöller J. Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther.* 2005 Jan;77(1):1-16
92. Sevilla-Mantilla C, Ortega L, Agúndez JA, i wsp. Leflunomide-induced acute hepatitis. *Dig Liver Dis.* 2004 Jan;36(1):82-84
93. Bohanec Grabar P, Rozman B, Tomsic M, i wsp. Genetic polymorphism of CYP1A2 and the toxicity of leflunomide treatment in rheumatoid arthritis patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008 Sep;64(9):871-876
94. Bohanec Grabar P, Grabnar I, Rozman B, Investigation of the influence of CYP1A2 and CYP2C19 genetic polymorphism on 2-Cyano-3-hydroxy-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2-butenamide (A77 1726) pharmacokinetics in leflunomide-treated patients with rheumatoid arthritis. *Drug Metab Dispos.* 2009 Oct;37(10):2061-2068
95. Macdonald J., Zhong T., Lazarescu A. i wsp. Vasculitis associated with the use of leflunomide. *J Rheumatol.* 2004 Oct;31(10):2076-2078.
96. Holm EA., Balslev E., Jemec GBE. Vasculitis Occurring during Leflunomide Therapy. *Dermatology* 2001;203:258-259
97. Chan ATY., Bradlow A. McNally J. Leflunomide induced vasculitis—a dose–response relationship. *Rheumatology* (2003) 42 (3):492-493
98. Guillevin L., Mouthon L. Tumor necrosis factor alpha blockade and the risk of vasculitis. *J Rheumatol* 2004; 31: 1885-1887
99. Mohan N., Edwards ET., Cupps TR. Leukocytoclastic vasculitis associated with tumor necrosis factor alpha blocking agents. *J Rheumatol* 2004; 31: 1955-1958
100. Galaria NA., Werth VP., Schumacher HR. Leukocytoclastic vasculitis due to etanercept. *J Rheumatol* 2000;27:2041-2044.
101. Jarrett SJ., Cunnane G., Conaghan PG. i wsp. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy-induced vasculitis: case series. *J Rheumatol* 2003;30:2287-2291
102. Simonart Th., Durez P., Margaux J. i wsp. Cutaneous necrotizing vasculitis after low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: A possible manifestation of methotrexate hypersensitivity. *Clin. Rheum.* Volume 16, Number 6, 623-625

10. Streszczenia

Reumatoidalne zapalenie stawów to przewlekła choroba zapalna o niepoznanym podłożu autoimmunologicznym. Występuje u ok. 1% populacji, jej agresywny przebieg może doprowadzać do znacznej niesprawności lub przedwczesnej śmierci z powodu powikłań ze strony różnych narządów.

Celem pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa jednego z leków modyfikujących przebieg RZS jakim jest leflunomid (LEF) na podstawie danych zebranych podczas leczenia LEF w ramach Programu Terapeutycznego (PT) Narodowego Funduszu Zdrowia. Przebieg leczenia oceniano u 61 pacjentów z wysoką aktywnością choroby, u których wcześniejsze leczenie metotreksatem okazało się nieskuteczne lub źle tolerowane.

Terapię LEF kontynuowano przez co najmniej 6 miesięcy (61 chorych), a maksymalny czas trwania obserwacji wynosił 42 miesiące (8 chorych). Wszyscy pacjenci mieli rozpoznane reumatoidalne zapalenie stawów, spełnili kryteria włączenia do PT, nie mieli przeciwwskazań do leczenia LEF.

Aktywność choroby oceniano przed i w trakcie leczenia za pomocą zmian wskaźnika aktywności DAS28, kryteriów odpowiedzi wg EULAR, zmian wyników kwestionariusza Zdrowia HAQ oraz oceny laboratoryjnych parametrów stanu zapalnego.

Próbki krwi pozostałe po rutynowych badaniach laboratoryjnych wykorzystano w celu dodatkowego oznaczenia dwóch wybranych białek ostrej fazy – kwaśna α 1-glikoproteiny (AGP) i α 1-antychymotrypsyny (ACT) w celu oceny czy mogą one służyć do długofalowej oceny intensywności stanu zapalnego.

Bezpieczeństwo leczenia oceniano na podstawie zgłaszanych przez pacjentów objawów, badania przedmiotowego oraz badań laboratoryjnych. Rutynowo wg harmonogramu, wykonywano badanie morfologii krwi obwodowej, poziomu kreatyniny, aktywności aminotransferazy alaninowej (AIAT). Co 6 miesięcy wykonywano kontrolne zdjęcia rentgenowskie (RTG) rąk, a co 12 miesięcy RTG klatki piersiowej. Po zakończeniu leczenia LEF postęp zmian kostnych ocenił specjalista radiolog. Na podstawie cech postępu widocznych w RTG i stopnia

odpowiedzi na leczenie w pierwszych 12 miesiącach podzielono retrospektywnie chorych na grupę odpowiadającą i nieodpowiadającą na leczenie LEF.

W badaniu po 6 miesiącach leczenia LEF wykazano dobrą odpowiedź na wg EULAR u 7 (11,56%) chorych, a odpowiedź umiarkowaną u 31 (51,65%) pacjentów. Brak odpowiedzi stwierdzono u 1/3 pacjentów. Podobne wartości utrzymywały się po 12 miesiącach leczenia. Stwierdzono również stopniowy, istotny statystycznie, spadek wartości wskaźnika aktywności DAS28 ze średniej wartości 5,14 przed leczeniem do wartości 3,5 w 42. miesiącu leczenia. Stwierdzono, że zmiany DAS28 nie były zależne od płci, a w grupie kobiet od wieku pre- i postmenopauzalnego, ani obecności czynnika reumatoidalnego. W trakcie leczenia obserwowano także stopniowe obniżanie wartości OB i stężenia CRP, a także stężenia AGP. Stężenie ACT przez większość okresu obserwacji pozostawało w granicach normy i zmieniało się tylko w niewielkim zakresie.

Brak progresji radiologicznej potwierdzono na koniec okresu leczenia LEF chorych u 38,5% chorych, postęp był określany jako nieznaczny u takiej samej ilości chorych, a u 23% obserwowano wyraźny postęp choroby. Do grupy odpowiadającej na leczenie zaliczono 34 chorych, którzy nie mieli postępu choroby widocznej na zdjęciach rentgenowskich lub postęp był nieznaczny i mieli dobrą lub umiarkowaną odpowiedź mierzoną spadkiem DAS28 po 6 miesiącach leczenia. U tych chorych w trakcie leczenia spadek laboratoryjnych parametrów stanu zapalnego był wyraźnie szybszy.

Działania niepożądane w trakcie leczenia zgłosiło 37,7% wszystkich pacjentów, należało do nich najczęściej pojawienie się luźnych stolców, wypadania włosów lub występowanie infekcji górnych dróg oddechowych. Odnotowano jeden przypadek działania niepożądanego wymagającego hospitalizacji – ostrego niedokrwienia 3 palców lewej kończyny górnej. W badaniach laboratoryjnych, z odchyleń, które spowodowały zakończenie leczenia LEF w trzech przypadkach stwierdzono leukopenię, a w sześciu wzrost aktywności AlAT.

Ogółem działania niepożądane były przyczyną zakończenia leczenia u 12 chorych (19,67%), u 2 równocześnie z działaniami niepożądanymi stwierdzono brak efektu terapeutycznego, 8 chorych (13,11%) kontynuowało leczenie poza wyznaczony okres obserwacji. Jedenastu chorych (18%) zakończyło leczenie na

własne życzenie, a u 30 pacjentów (50,82%) w trakcie trwania obserwacji odstawiono LEF z powodu braku zadowalającego efektu.

Podsumowując, na podstawie prowadzonej wielomiesięcznej obserwacji pacjentów leczonych leflunomidem w przebiegu RZS, można stwierdzić, że jest to lek skuteczny i bezpieczny, jego stosowanie nawet w trudnej do leczenia grupie pacjentów o wieloletnim przebiegu choroby i nieodpowiadających na leczenie metotreksatem może przynieść dobry efekt terapeutyczny.

Summary

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic systemic inflammatory disease of unknown origin. When active, the disease may lead to fast progression of joint destruction and disability. Extra-articular involvement of organs such as the skin, heart, lungs, or kidneys can be significant and may cause considerable morbidity and mortality. The prevalence rate is approximately 1% of general population. The aim of the study was to assess the long-term efficacy and safety of leflunomide (LEF), which is one of the disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) and – as was proved in earlier studies – has the ability to suppress the disease. Data were collected from 61 patients who took part in a therapeutic programme for patients with aggressive form of RA who have not responded to treatment with methotrexate or did not tolerate the drug. In case of every patient exclusion and inclusion criteria for treatment in programme were fulfilled. Treatment was continued for at least 6 months and the longest possible time of observation, 42 months, was completed by 8 patients who continued treatment beyond this period. The disease activity was assessed before and every six months of treatment with evaluation of Disease Activity Score 28 (DAS28), EULAR criteria of good and moderate response, further by comparing Health Assessment Questionnaire (HAQ) values and results of lab studies, such as ESR and CRP concentration. Remains of blood samples were used to additional assessment of changes of concentrations and microheterogeneity of two acute phase proteins, α 1-antichymotrypsin (ACT) and α 1-acid glycoprotein (AGP). These tests were conducted by Laurell's racket immunoelectrophoresis method, using antibodies and standard solutions for selected human serum proteins. Clinical and laboratory assessments were performed at the visits repeating every 30 days. Safety of therapy was monitored during consequent visits. Lab tests included also CBC, creatinine and alanine transaminase (ALT) level. Every 12 months the chest X-ray was performed and every 6 months X-rays of were repeated and assessed at the end of treatment period by a radiologist, in order to find the evidence of radiological progress of RA. Retrospectively, at the end of study patients were divided into responders and non-responders groups which was based on radiologic features and EULAR response in first 6 months of treatment. 34 patients were considered responders and in this group reduction of ESR level and CRP concentration was much faster than in non-responders group. After 6 months of therapy EULAR

response was good in 7 patients (11,56%) and moderate in 31 patients (51,65%). Lack of response was stated in one third of all patients. These values did not change within next six months of therapy with LEF. DAS28 presented gradual, statistically significant improvement with reduction of mean value from 5,14 before medication was started to 3,5 at 42nd month. It was assessed that DAS28 changes were not depending on either the presence of rheumatoid factor, or gender, or age of treated women. Evaluation of acute phase proteins revealed changes decreasing level of CRP, AGP concentrations did not changed statistically significant and a slight reduction of ACT concentrations during treatment. Alterations in microheterogeneity profiles were also very discrete. Lack of progression in performed hand X-rays was confirmed in 38,5% of examined patients, and in another 38,5% of cases progression was insignificant. Major radiological progress was found in 23% of assessed X-rays. Adverse events (AE) were reported by 37,7% patients. Most often AE were: diarrhea, hairloss and upper respiratory tract infections. One serious adverse event resulting in hospitalization was noted – acute ischemia of three fingers of the hand. The symptoms however subsided without any consequences for the patient. AE were the reason of treatment termination in 12 patients (19,67%), in 2 cases AE appeared concomitantly with lack or loss of LEF efficacy. Eight patients (13,11%) continued treatment, eleven (18%) withdrawn due to own reasons. Thirty patients (50,82%) were withdrawn from programme because of inefficacy of leflunomide. Concluding, in our long-term observation it was proved that leflunomide is an effective treatment for RA, providing a safe and convenient alternative to current therapies, including methotrexate.

11. Spis tabel, rycin i fotografii

Spis tabel:

Tab. 1. Powikłania narządowe w reumatoidalnym zapaleniu stawów.

Tab. 2. Kryteria diagnostyczne reumatoidalnego zapalenia stawów z 1987 roku.

Tab. 3. Kryteria diagnostyczne reumatoidalnego zapalenia stawów z 2010 roku.

Tab. 4. Harmonogram badań w Programie Terapeutycznym leczenia LEF reumatoidalnego zapalenia stawów.

Tab. 5. Kryteria odpowiedzi na leczenie RZS w oparciu o zmiany DAS28 wg EULAR.

Tab. 6. Liczba chorych kontynuujących leczenie leflunomidem w kolejnych miesiącach.

Tab. 7. Odpowiedź na leczenie RZS leflunomidem wg EULAR.

Tab. 8. Wartości DAS28 przed i w trakcie leczenia RZS leflunomidem w całej grupie.

Tab. 9. Średnie zmiany DAS28 w zależności od płci chorych w trakcie leczenia LEF.

Tab. 10. Zmiany DAS28 u kobiet w trakcie leczenia LEF w zależności od obecności czynnika reumatoidalnego.

Tab. 11. Zmiany DAS28 u kobiet w trakcie leczenia LEF w zależności od wieku.

Tab. 12. Zmiany wartości OB w trakcie leczenia leflunomidem w całej grupie badanej.

Tab. 13. Zmiana wartości OB w trakcie leczenia leflunomidem w zależności od płci.

Tab. 14. Zmiany wartości stężeń CRP (mg/L) w trakcie leczenia leflunomidem w całej grupie badanej.

Tab. 15. Zmiana wartości stężeń CRP (mg/L) w trakcie leczenia leflunomidem w zależności od płci.

Tab. 16. Średnie stężenia AGP i ACT w trakcie leczenia LEF.

Tab. 17. Średnie zmiany wartości HAQ w trakcie leczenia chorych na RZS leflunomidem.

Tab. 18. Osiągnięcie minimalnej istotnej klinicznie różnicy w pomiarach HAQ w kolejnych pomiarach HAQ u chorych na RZS w trakcie leczenia LEF.

Tab. 19. Wyniki oceny radiologicznej postępu zmian strukturalnych u chorych na RZS leczonych leflunomidem.

Tab. 20. Średnie zmiany OB w grupach responders i non-responders.

Tab. 21. Średnie zmiany CRP w grupach responders i non-responders w trakcie leczenia leflunomidem.

Tab. 22. Działania niepożądane zgłaszane przez pacjentów w trakcie leczenia leflunomidem.

Tab. 23. Zakończenie leczenia z powodu wzrostu aktywności AIAT u chorych na RZS w przebiegu leczenia LEF.

Spis rycin:

Ryc. 1. Struktura cząsteczki leflunomidu i jego aktywnego metabolitu, A77 1726.

Ryc. 2. Główny mechanizm działania LEF – inhibicja dehydrogenazy dihydroorotanowej.

Ryc. 3. Zmiany średnich wartości DAS28 w całej grupie leczonych LEF przed i w trakcie leczenia.

Ryc. 4. Zmiany wariantów AGP u chorych na RZS w trakcie leczenia LEF.

Ryc. 5. Zmiany wariantów ACT u chorych na RZS w trakcie leczenia LEF.

Ryc. 6. Rodzaj i liczba działań niepożądanych zgłaszanych przez pacjentów w trakcie leczenia leflunomidem.

Ryc. 7. Liczba i rodzaj działań niepożądanych będących przyczyną zakończenia terapii LEF u chorych na RZS.

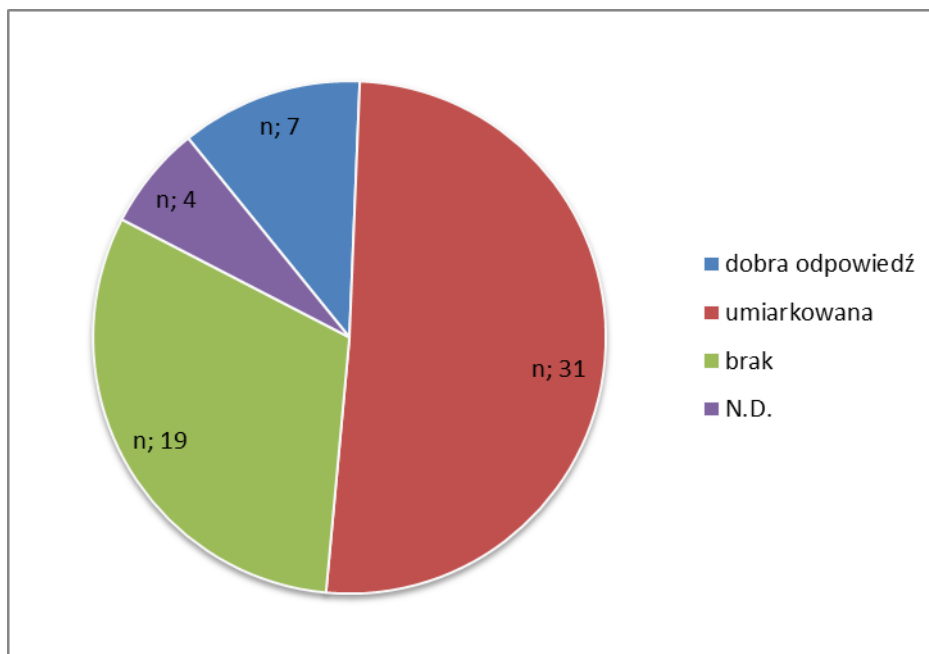
Spis fotografii:

Fot. 1. Ostre niedokrwienie lewej kończyny górnej z zasinieniem paliczków dystalnych palca III i V oraz paliczka środkowego i dystalnego palca IV w przebiegu leczenia LEF.

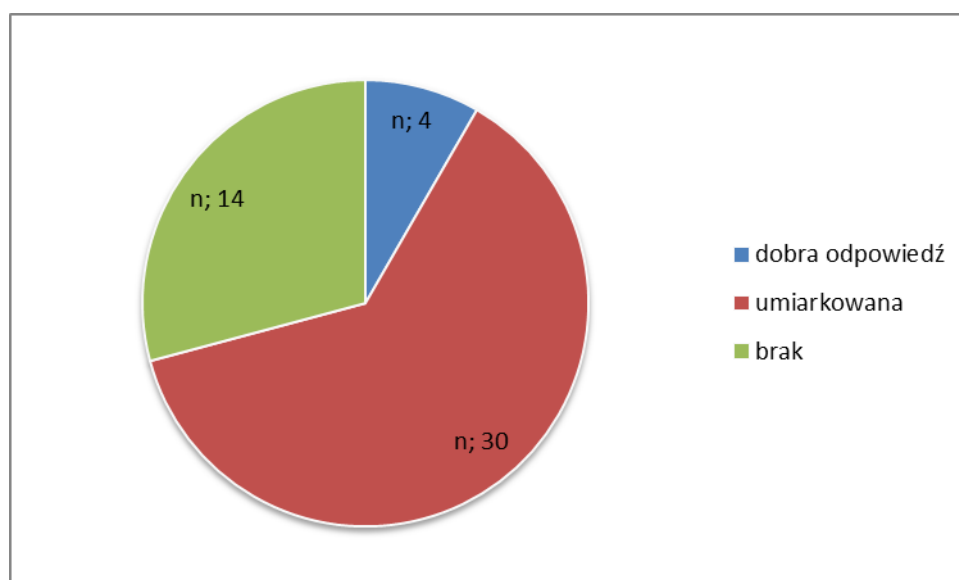
Fot. 2. Ostre niedokrwienie lewej kończyny górnej z zasinieniem paliczków dystalnych palca III i V oraz paliczka środkowego i dystalnego palca IV w przebiegu leczenia LEF – powierzchnia grzbietowa.

12. Aneks

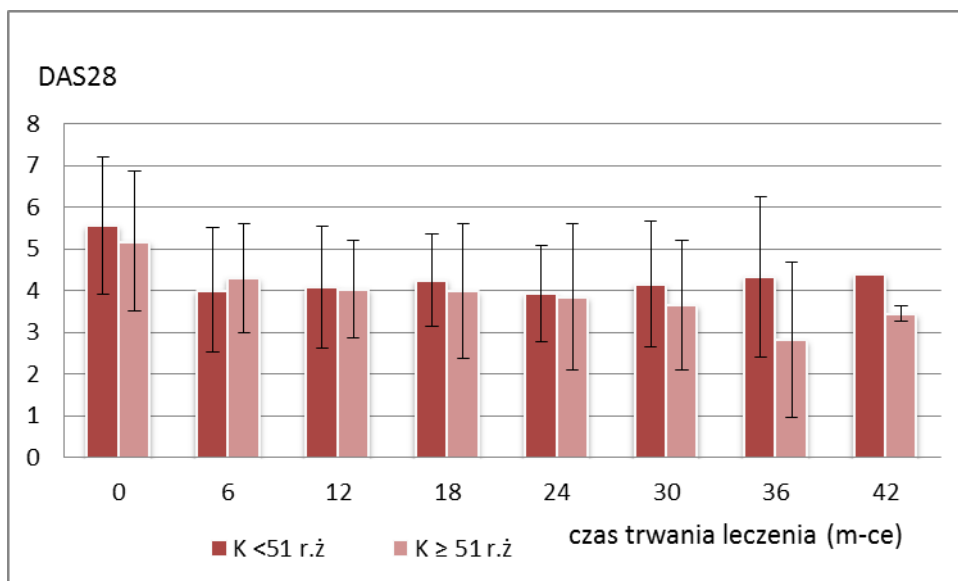
12.1 Ryciny



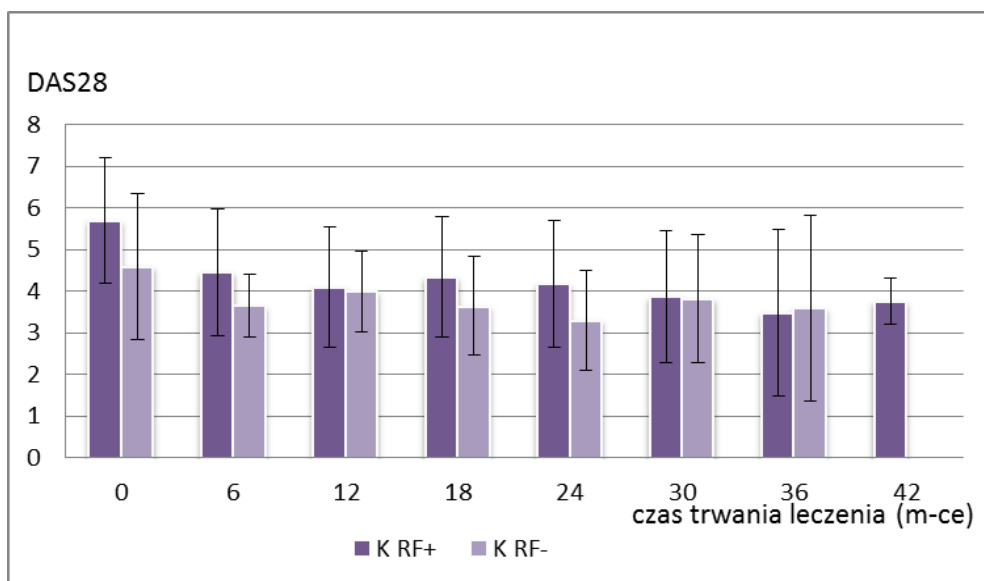
Ryc. 1. Odpowiedź na leczenie RZS leflunomidem wg EULAR po 6 miesiącach.



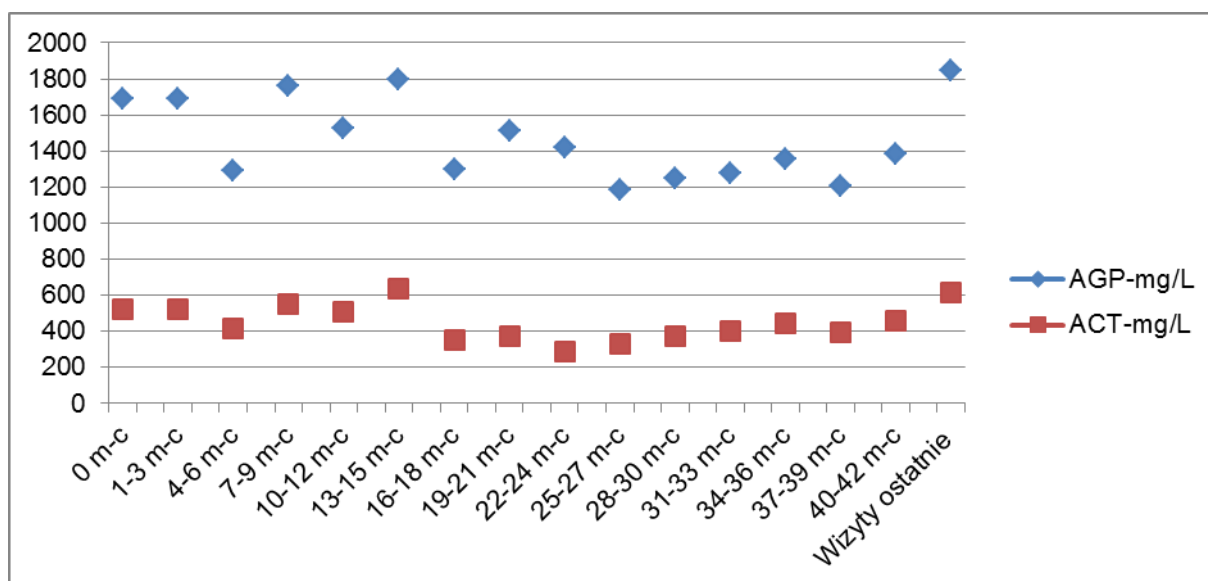
Ryc. 2. Odpowiedź na leczenie RZS leflunomidem wg EULAR po 12 miesiącach.



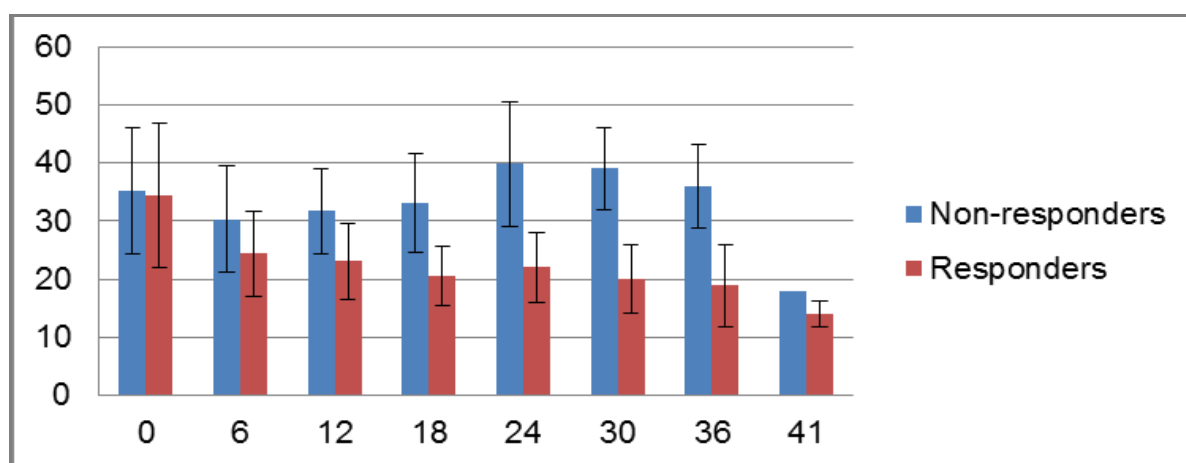
Ryc. 3. Zmiany średnich wartości DAS28 w podgrupie kobiet leczonych LEF w zależności od wieku.



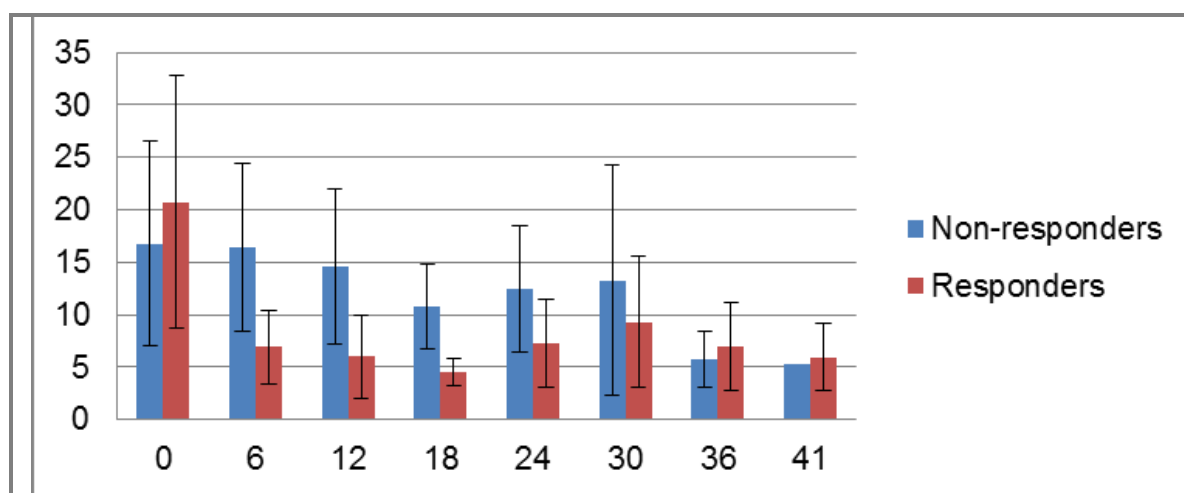
Ryc. 4. Zmiany średnich wartości DAS28 w podgrupie kobiet leczonych LEF w zależności od obecności lub braku czynnika reumatoidalnego.



Ryc. 5. Zmiany średnich stężeń AGP i ACT u chorych na RZS w trakcie leczenia LEF.



Ryc. 6. Zmiany średnich wartości OB w trakcie leczenia LEF w grupach responders i non-responders.



Ryc. 7. Zmiany średnich wartości stężeń CRP w trakcie leczenia LEF w grupach responders i non-responders.

12.2. Wzór kwestionariusza HAQ

Kwestionariusz Oceny Stanu Zdrowia HAQ

Które odpowiedzi najlepiej oddają Pana(i) stopień sprawności w ciągu ostatniego tygodnia:

	Bez żadnej trudności	Z niewielką trudnością	Z dużą trudnością	Nie mogę tego zrobić
UBIERANIE I MYCIE SIĘ: Czy jesteś zdolny(a):				
- samodzielnie ubrać się oraz zawiązać sznurowadła ?	☐	☐	☐	☐
- umyć głowę szamponem ?	☐	☐	☐	☐
PORANNE WSTAWANIE: Czy jesteś zdolny(a):				
- wstać samodzielnie z krzesła bez poręczy ?	☐	☐	☐	☐
- samodzielnie położyć się do łóżka i wstać z łóżka ?	☐	☐	☐	☐
JEDZENIE: Czy jesteś zdolny(a):				
- pokroić posiłek na talerzu ?	☐	☐	☐	☐
- podnieść pełną szklankę lub kieliszek do ust ?	☐	☐	☐	☐
- otworzyć karton z mlekiem lub sokiem	☐	☐	☐	☐
CHODZENIE: Czy jesteś zdolny(a):				
- chodzić (poza mieszkaniem) po płaskim podłożu ?	☐	☐	☐	☐
- wejść na pięć schodów ?	☐	☐	☐	☐

Które z poniższych pomocy / urządzeń używa Pan(i) na co dzień:

- ☐ łaska
 ☐ urządzenia pomagające przy ubieraniu się

CHWYTANIE:				
Czy jesteś zdolny(a):				
- otworzyć drzwi od samochodu ?	☐	☐	☐	☐
- otworzyć słoik, uprzednio już otwierany ?	☐	☐	☐	☐
- odkręcić i zakręcić kran ?	☐	☐	☐	☐
INNE CZYNNOŚCI:				
Czy jesteś zdolny(a):				
- robić zakupy, załatwiać sprawy urzędowe ?	☐	☐	☐	☐
- wejść i wyjść z samochodu	☐	☐	☐	☐
- wykonać takie prace domowe jak odkurzanie czy pielęgnacja ogródka ?	☐	☐	☐	☐

Które z poniższych pomocy / urządzeń używa Pan(i) na co dzień:

- | | |
|---|--|
| ☐ podwyższony sedes | ☐ poręcz przy wannie |
| ☐ siedzisko w wannie | ☐ przedmioty z długą rączką |
| ☐ otwieracz do słoików | ☐ przybory łazienkowe z długą rączką |
| ☐ (uprzednio otwieranych) | |

Czynności przy których wymaga Pan(i) pomocy osób trzecich:

- | | |
|--|---|
| ☐ higiena osobista | ☐ chwytanie i otwieranie różnych rzeczy |
| ☐ sięganie po różne rzeczy | ☐ załatwianie spraw urzędowych i prace domowe |

- ☐ balkonik
- ☐ specjalnie zmodyfikowane narzędzia
- ☐ kule łokciowe
- ☐ specjalnie skonstruowane krzesła
- ☐ wózek inwalidzki
- ☐ inne

Czynności przy których wymaga Pan(i) pomocy osób trzecich:

- ☐ ubieranie i mycie się
- ☐ jedzenie
- ☐ poranne wstawanie
- ☐ chodzenie

Które odpowiedzi najlepiej oddają Pana(i) stopień sprawności w ciągu ostatniego tygodnia.

	Bez żadnej trudności	Z niewielką trudnością	Z dużą trudnością	Nie mogę tego zrobić
HIGIENA OSOBISTA:				
Czy jesteś zdolny(a):				
- umyć się i wytrzeć ręcznikiem ?	☐	☐	☐	☐
- wejść do wanny?	☐	☐	☐	☐
- usiąść i wstać z sedesu	☐	☐	☐	☐
PODNOSENIE:				
Czy jesteś zdolny(a):				
sięgnąć po kilogramowy ciężar z półki (np. torebkę cukru) i utrzymać go w rękach ?	☐	☐	☐	☐
- podnieść ubrania z podłogi ?	☐	☐	☐	☐

12.3 Program Terapeutyczny leczenia RZS leflunomidem w 2006 roku.

Programy Terapeutyczne 2006 -Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów leflunomidem

1. Nazwa programu:

LECZENIE REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW LEFLUNOMIDEM

2. Dziedzina medycyny:

Reumatologia

3. Dane dotyczące substancji czynnych finansowanych w ramach programu:

- 1) nazwa substancji czynnej leflunomid
- 2) postać farmaceutyczna, dawka: tabl. 10mg, 20mg, 100mg
- 3) dawkowanie: przez pierwsze trzy dni leczenia 100 mg (1 x dziennie 1 tabletka), następnie 20 mg raz dziennie przez minimum 6 miesięcy (do uzyskania remisji). W uzasadnionych przypadkach (wystąpienie działań niepożądanych) można dawkę leku obniżyć do 10 mg dziennie.

4. Opis problemu zdrowotnego

M 05 (Serododatnie reumatoidalne zapalenie stawów)

Przebieg choroby.

Przebieg choroby jest uwarunkowany wzajemnym oddziaływaniem na organizm elementów inicjujących proces chorobowy oraz mechanizmów odpowiedzialnych za jego rozwój. Komórki stale obecne w stawie, tj. fibroblasty, makrofagi i komórki dendrytyczne, poddawane są działaniom komórek infiltrujących błonę maziową stawu, limfocytów T i B, monocytów i mastocytów. Interakcja między różnymi komórkami a tkanką błony maziowej wyzwała działanie cząsteczek adhezyjnych, które biorą udział w dalszych oddziaływaniach międzykomórkowych oraz w prezentacji antygenów, sekrecji cytokin i enzymów odpowiedzialnych za degradację macierzy.

Rokowanie.

W rokowaniu należy uwzględnić, jaki przebieg będzie miała choroba (skłonność do remisji zapalenia błony maziowej, rozwój niepełnosprawności, pojawienie się nadżerek kostnych) oraz czy nie będzie miała wpływu na przedwczesną umieralność. Duże znaczenie wśród czynników, które można brać pod uwagę jako przyczyniające się do zwiększonego ryzyka występowania chorób układu krążenia i powikłań w grupie chorych z RZS, wymieniamy: zwiększone stężenie CRP, zaburzenia lipidowe u

chorych z RZS, zwiększone stężenie homocysteiny, stosowanie kortykosteroidów, czynnik reumatoidalny, palenie, ciężki przebieg choroby, mała aktywność fizyczna.

Epidemiologia.

Reumatoidalne zapalenie stawów jest rozpoznawane u osób powyżej 16 roku życia. Częstość choroby jest szacowana na około 1-2 % populacji. Kobiety chorują 2- 4 razy częściej niż mężczyźni.

5. Opis działania leku

Leflunomid należy do grupy leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (DMARD). Aktywnym metabolitem leflunomidu jest związek o symbolu A771726, który hamuje enzym dehydrogenazę dihydroorotanu i wykazuje właściwości antyproliferacyjne. Ten szlak metaboliczny jest szczególnie istotny dla aktywowanych limfocytów T. Leflunomid hamuje również działanie TNF α , który odgrywa podstawową rolę w kaskadzie cytokin biorących udział w procesie zapalnym w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów.

6. Zamierzony efekt terapeutyczny,

- uwolnienie chorego od bólu i innych objawów towarzyszących zapaleniu,
- zapobieganie strukturalnemu uszkodzeniu stawów i tkanek okołostawowych, których następstwem może być niepełnosprawność,
- utrzymanie fizycznej i psychicznej równowagi,
- redukcja wzrostu umieralności związanej z toczącą się chorobą.

7. Kryteria włączenia do programu,

- pewne rozpoznanie reumatoidalnego zapalenia stawów w odniesieniu do kryteriów ARA z 1998;
- chorzy z obecnością czynników prognostycznych przemawiających za agresywnym przebiegiem choroby tj. z obecnością wczesnych nadżerek, zapaleniem naczyń, zapaleniem naczyńówki oka i innymi objawami pozastawowymi, szybkim zajęciem dużych stawów, obecnym wysokim mianem czynnika reumatoidalnego;
- niepowodzenie w leczeniu methotreksatem w dawce do 20 mg/ tydzień (o ile nie było objawów nietolerancji), lub innym tradycyjnym lekiem z grupy DMARD przez okres przynajmniej 3 miesięcy;
- prawidłowa morfologia krwi z rozmazem;
- prawidłowy poziom stężenia ALT (SGPT) ;
- USG stawów ;
- wiek powyżej 18 roku życia;

- stopień aktywności schorzenia określony jako obecność 6 lub więcej bolesnych, 6 lub więcej obrzękniętych stawów z maksymalnych 28 stawów wg zmodyfikowanej skali Ritchie'go oraz sztywność poranna > 30 minut, stężenie we krwi CRP > 2.0 mg%, i OB.> 28mm/h;
- niewydolność nerek, istotne klinicznie podwyższenie stężenia kreatyniny, lub inne schorzenia nie pozwalające na włączenie methotreksatu;
- pacjenci u których wystąpiło zwłóknienie płuc jako powikłanie leczenia methotreksatem;
- pacjentka powinna wyrazić zgodę na świadomą kontrolę urodzeń do 2 lat;

8. Kryteria wykluczenia z programu,

- cały okres ciąży i karmienia a także planowana w okresie najbliższych dwóch lat od zakończenia terapii ciąży;
- zastoinowa niewydolność układu krążenia , niestabilna choroba wieńcowa, przewlekła niewydolność oddechowa, przewlekła niewydolność nerek, przewlekła niewydolność wątroby;
- upośledzenie czynności szpiku ;
- anemia, neutropenia, leukopenia, trombocytopenia ;
- stwierdzone stany przedrakowe, choroby nowotworowe;
- obecność choroby alkoholowej, uzależnienie od substancji narkotycznych i lub leków, poalkoholowego uszkodzenia wątroby lub obecność każdej innej przewlekłej choroby wątroby;
- brak efektu leczenia po 6 miesiącach terapii.

9. Monitorowanie wyników leczenia,

Obejmuje ocenę odpowiedzi na leczenie.

Badanie podmiotowe i przedmiotowe:

- morfologia krwi z rozmazem co dwa tygodnie przez pierwszych 6 miesięcy terapii, a następnie co 8 tygodni w trakcie dalszej terapii;
- stężenie ALT (SGPT) kontrola w odstępach miesięcznych przez pierwsze 6 miesięcy następnie co 8 tygodni w trakcie dalszej terapii;
- CRP;
- OB.;
- odczyn Waler-Rose;
- poziom żelaza;

- kreatynina;
- Rtg stawów dłoni, stóp i klatki piersiowej;

Badania wykonuje się raz na 3 miesiące.

10. Monitorowanie wyników programu

W dokumentacji pacjenta zarówno ambulatoryjnej jak i szpitalnej należy umieścić następujące informacje dotyczące programu:

- informacje dotyczące monitorowania leczenia;
- informacja na temat zakończenia leczenia i osiągniętego efektu terapeutycznego.

Monitorowanie wyników programu obejmuje zbieranie i przekazywanie do Oddziału Wojewódzkiego Funduszu co 6 miesięcy następujących danych:

- PESEL chorego;
- rozpoznanie choroby podstawowej;
- wskazania do leczenia leflunomidem;
- daty rozpoczęcia leczenia;
- daty zakończenia leczenia;
- informacji o przyczynie zakończenia terapii;
- zastosowane dawkowanie leflunomidu;
- informacje o sumarycznej dawce leflunomidu wykorzystanej w leczeniu (ilość leku podana w rachunku narastającym od początku leczenia);
- ocenę wyniku leczenia (stopień uzyskanie poprawy i nasilenia działań niepożądanych) – standardowy kwestionariusz HAQ, skala VAS bólu i skala VAS aktywności choroby dokonana przez chorego i niezależnie przez lekarza, index Ritchie 28 stawowy, czas sztywności porannej, początkową i okresową ocenę stadium funkcjonalnego chorego;
- ocenę wyników leczenia wg skali DAS 28

Skala DAS 28 (Disease activity score) - wskaźnik aktywności choroby dla 28 stawów.

wzór na wyliczenie wskaźnika jest następujący:

$$DAS28 = 0,56 \times V(LBS28) + 0,28 \times V(LOS28) + 0,70 \times Ln(OB) + 0,014 \times (WSAC)$$

w którym:

LBS - oznacza liczbę bolesnych stawów z 28 możliwych

LOS - oznacza liczbę obrzękniętych stawów z 28 możliwych

OB. - wartość odczynu opadania krwinek czerwonych po 1 godzinie, zaś $\ln$ – oznacza logarytm naturalny

WSAC - wizualna skala aktywności choroby – jest to ocena ogólnego stanu zdrowia dokonana przez pacjenta wyrażona w mm na skali od 0 do 100 mm, w którym:

0 – oznacza całkowity brak aktywności, zaś 100 mm – najbardziej maksymalnie zły stan zdrowia.

określenie czasu leczenia w programie.

Kryteria wyłączenia pacjenta z programu wyznaczają czas leczenia.

11. Warunki Realizacji Programu:

Warunki lokalowe oraz wyposażenie:

- Reumatologiczny Oddział Szpitalny z Poradnią Reumatologiczną
- Pracownia RTG;
- Pracownia USG z możliwością diagnostyki stawów;
- Możliwość przeprowadzenia badań immunoenzymatycznych.

Kwalifikacje personelu

- co najmniej 2 lekarzy specjalistów z zakresu reumatologii,
- co najmniej 2 pielęgniarki

12.4 Program Terapeutyczny leczenia RZS leflunomidem w 2007 roku.

1. Nazwa programu:

LECZENIE REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW LEFLUNOMIDEM

2. Dziedzina medycyny:

Reumatologia

3. Dane dotyczące substancji czynnych finansowanych w ramach programu:

- | | |
|----------------------------------|--|
| 1) nazwa substancji czynnej | leflunomid |
| 2) postać farmaceutyczna, dawka: | tabl. 10mg, 20mg, 100mg |
| 3) dawkowanie: | przez pierwsze trzy dni leczenia 100 mg (1 x dziennie 1 tabletka), następnie 20 mg raz dziennie przez minimum 6 miesięcy (do uzyskania remisji). W uzasadnionych przypadkach (wystąpienie działań niepożądanych) można dawkę leku obniżyć do 10 mg dziennie. |

4. Opis problemu zdrowotnego

M 05 (Serododatnie reumatoidalne zapalenie stawów)

Przebieg choroby.

Przebieg choroby jest uwarunkowany wzajemnym oddziaływaniem na organizm elementów inicjujących proces chorobowy oraz mechanizmów odpowiedzialnych za jego rozwój. Komórki stale obecne w stawie, tj. fibroblasty, makrofagi i komórki dendrytyczne, poddawane są działaniom komórek infiltrujących błonę maziową stawu, limfocytów T i B, monocytów i mastocytów. Interakcja między różnymi komórkami a tkanką błony maziowej wywołuje działanie cząsteczek adhezyjnych, które biorą udział w dalszych oddziaływaniach międzykomórkowych oraz w prezentacji antygenów, sekrecji cytokin i enzymów odpowiedzialnych za degradację macierzy.

Rokowanie.

W rokowaniu należy uwzględnić, jaki przebieg będzie miała choroba (skłonność do remisji zapalenia błony maziowej, rozwój niepełnosprawności, pojawienie się nadżerek kostnych) oraz czy nie będzie miała wpływu na przedwczesną umieralność. Duże znaczenie wśród czynników, które można brać pod uwagę jako przyczyniające się do zwiększonego ryzyka występowania chorób układu krążenia i powikłań w grupie chorych z RZS, wymieniamy: zwiększone stężenie CRP, zaburzenia lipidowe u chorych z RZS, zwiększone stężenie homocysteiny, stosowanie kortykosteroidów, czynnik reumatoidalny, palenie, ciężki przebieg choroby, mała aktywność fizyczna.

Epidemiologia.

Reumatoidalne zapalenie stawów jest rozpoznawane u osób powyżej 16 roku życia. Częstość choroby jest szacowana na około 1-2 % populacji. Kobiety chorują 2- 4 razy częściej niż mężczyźni.

5. Opis działania leku

Leflunomid należy do grupy leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (DMARD). Aktywnym metabolitem leflunomidu jest związek o symbolu A771726, który hamuje enzym dehydrogenazę dihydroorotanu i wykazuje właściwości antyproliferacyjne. Ten szlak metaboliczny jest szczególnie istotny dla aktywowanych limfocytów T. Leflunomid hamuje również działanie TNF α , który odgrywa podstawową rolę w kaskadzie cytokin biorących udział w procesie zapalnym w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów.

6. Zamierzony efekt terapeutyczny,

- *uwolnienie chorego od bólu i innych objawów towarzyszących zapaleniu,*
- *zapobieganie strukturalnemu uszkodzeniu stawów i tkanek okołostawowych, których następstwem może być niepełnosprawność,*
- *utrzymanie fizycznej i psychicznej równowagi,*
- *redukowanie wzrostu umieralności związanej z toczącą się chorobą.*

7. Kryteria włączenia do programu,

- *pewne rozpoznanie reumatoidalnego zapalenia stawów w odniesieniu do kryteriów ARA z 1998;*
- *chorzy z obecnością czynników prognostycznych przemawiających za agresywnym przebiegiem choroby tj. z obecnością wczesnych nadżerek, zapaleniem naczyń, zapaleniem naczyńówki oka i innymi objawami pozastawowymi, szybkim zajęciem dużych stawów, obecnym wysokim mianem czynnika reumatoidalnego;*
- *niepowodzenie w leczeniu methotreksatem w dawce do 20 mg/ tydzień (o ile nie było objawów nietolerancji), lub innym tradycyjnym lekiem z grupy DMARD przez okres przynajmniej 3 miesięcy;*
- *prawidłowa morfologia krwi z rozmazem;*
- *prawidłowy poziom stężenia ALT (SGPT) ;*
- *wiek powyżej 18 roku życia;*
- *stopień aktywności schorzenia określony jako obecność 6 lub więcej bolesnych, 6 lub więcej obrzękniętych stawów z maksymalnych 28 stawów wg zmodyfikowanej skali Ritchie'go oraz sztywność poranna > 30 minut, stężenie we krwi CRP > 2.0 mg%, i OB.> 28mm/h;*

- niewydolność nerek, istotne klinicznie podwyższenie stężenia kreatyniny, lub inne schorzenia nie pozwalające na włączenie methotreksatu;
- pacjenci u których wystąpiło z włóknienie płuc jako powikłanie leczenia methotreksatem;
- pacjentka powinna wyrazić zgodę na świadomą kontrolę urodzeń do 2 lat;

8. Kryteria wykluczenia z programu,

- cały okres ciąży i karmienia a także planowana w okresie najbliższych dwóch lat od zakończenia terapii ciąży;
- zastoinowa niewydolność układu krążenia, niestabilna choroba wieńcowa, nieustabilizowane nadciśnienie tętnicze, przewlekła niewydolność oddechowa, przewlekła niewydolność nerek, przewlekła niewydolność wątroby;
- upośledzenie czynności szpiku ;
- anemia, neutropenia, leukopenia, trombocytopenia ;
- stwierdzone stany przedrakowe, choroby nowotworowe;
- obecność choroby alkoholowej, uzależnienie od substancji narkotycznych i lub leków, poalkoholowego uszkodzenia wątroby lub obecność każdej innej przewlekłej choroby wątroby;
- brak efektu leczenia po 6 miesiącach terapii.

9. Monitorowanie wyników leczenia,

Obejmuje ocenę odpowiedzi na leczenie.

Badanie podmiotowe i przedmiotowe:

- morfologia krwi z rozmazem raz w miesiącu przez pierwsze 3 miesiące terapii, a następnie co 3 miesiące w trakcie dalszej terapii;
- stężenie ALT (SGPT) kontrola w odstępach miesięcznych przez pierwsze 6 miesięcy następnie co 8 tygodni w trakcie dalszej terapii;
- CRP;
- OB;
- kreatynina;

Badania wykonuje się raz na 3 miesiące.

- RTG stawów dłoni, stóp (raz na 6 miesięcy) i klatki piersiowej (raz na 12 miesięcy);

10. Monitorowanie wyników programu

W dokumentacji pacjenta zarówno ambulatoryjnej jak i szpitalnej należy umieścić następujące informacje dotyczące programu:

- *informacje dotyczące monitorowania leczenia;*
- *informacja na temat zakończenia leczenia i osiągniętego efektu terapeutycznego.*

Monitorowanie wyników programu obejmuje zbieranie i przekazywanie do Oddziału Wojewódzkiego Funduszu co 6 miesięcy następujących danych:

- *PESEL chorego;*
- *rozpoznanie choroby podstawowej;*
- *wskazania do leczenia leflunomidem;*
- *daty rozpoczęcia leczenia;*
- *daty zakończenia leczenia;*
- *informacji o przyczynie zakończenia terapii;*
- *zastosowane dawkowanie leflunomidu;*
- *informacje o sumarycznej dawce leflunomidu wykorzystanej w leczeniu (ilość leku podana w rachunku narastającym od początku leczenia);*
- *ocenę wyniku leczenia (stopień uzyskanie poprawy i nasilenia działań niepożądanych) – standardowy kwestionariusz HAQ, skala VAS bólu i skala VAS aktywności choroby dokonana przez chorego i niezależnie przez lekarza, index Ritchie 28 stawowy, czas sztywności porannej, początkową i okresową ocenę stadium funkcjonalnego chorego;*
- *ocenę wyników leczenia wg skali DAS 28*

Skala DAS 28 (Disease activity score) - wskaźnik aktywności choroby dla 28 stawów.

wzór na wyliczenie wskaźnika jest następujący:

$$\text{DAS28} = 0,56 \times \sqrt{\text{LBS28}} + 0,28 \times \sqrt{\text{LOS28}} + 0,70 \times \ln(\text{OB}) + 0,014 \times (\text{WSAC})$$

w którym:

LBS - *oznacza liczbę bolesnych stawów z 28 możliwych*

LOS - *oznacza liczbę obrzękniętych stawów z 28 możliwych*

OB. - wartość odczynu opadania krwinek czerwonych po 1 godzinie, zaś $\ln$ – oznacza logarytm naturalny

WSAC - wizualna skala aktywności choroby – jest to ocena ogólnego stanu zdrowia dokonana przez pacjenta wyrażona w mm na skali od 0 do 100 mm, w którym: 0 – oznacza całkowity brak aktywności, zaś 100 mm – najbardziej maksymalnie zły stan zdrowia.

określenie czasu leczenia w programie.

Kryteria wyłączenia pacjenta z programu wyznaczają czas leczenia.

11. Warunki Realizacji Programu:

Warunki lokalowe oraz wyposażenie:

- Reumatologiczny Oddział Szpitalny z Poradnią Reumatologiczną
- Pracownia RTG;
- Pracownia USG z możliwością diagnostyki stawów;
- Możliwość przeprowadzenia badań immunoenzymatycznych.

Kwalifikacje personelu

- co najmniej 2 lekarzy specjalistów z zakresu reumatologii,
- co najmniej 2 pielęgniarki
- Sugerowana współpraca z psychologiem klinicznym

12.5 Program Terapeutyczny leczenia RZS leflunomidem w 2008 roku.

Terapeutyczne Programy Zdrowotne 2008 Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym 1 załącznik nr 17

do zarządzenia Nr 36/2008/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 czerwca 2008 r.

Nazwa programu:

LECZENIE REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW I MŁODZIEŃCZEGO IDIOPATYCZNEGO ZAPALENIA STAWÓW O PRZEBIEGU AGRESYWNYM

ICD- 10 M 05 (Serododatnie reumatoidalne zapalenie stawów)

M 06 (Seroujemne reumatoidalne zapalenie stawów)

M 08 (Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów)

Dziedzina medycyny: reumatologia

I. Cele programu:

1. uzyskanie kontroli nad aktywnością choroby – indukcja i utrzymanie remisji (zgodnie z kryteriami EULAR1);
2. poprawa jakości życia chorych, poprzez umożliwienie pacjentom z reumatoidalnym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym, powrotu do pełnej aktywności życiowej, możliwie bez konieczności ciągłej terapii;
3. zmniejszenie liczby powikłań stawowych i pozastawowych u pacjentów, jak również ograniczenie negatywnego wpływu działań niepożądanych, związanych z ciągłą farmakoterapią;
4. ograniczenie niepełnosprawności chorych z powodu rzs i mizs.
5. zniesienie barier fizycznych w dostępie do leczenia (zmniejszenie odległości między miejscem realizacji programu, a miejscem zamieszkania pacjenta poprzez zwiększenie liczby placówek realizujących program. Świadczeniodawca wykonujący program w danym województwie jest zobowiązany do zorganizowania podania leku pacjentom uczestniczącym w programie,

1 Zgodnie z NICE technology appraisal guidance 130 *Terapeutyczne Programy Zdrowotne 2008 Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym 2*

za pośrednictwem świadczeniodawców w powiatach województwa, z uwzględnieniem zarówno dostępności dla świadczeniobiorców, jak i optymalizacji ponoszonych przez płatnika kosztów podania leku.

II. Opis problemu medycznego

Reumatoidalne zapalenie stawów (rzs) jest przewlekłą, zapalną, układową chorobą tkanki łącznej, o podłożu autoimmunologicznym, charakteryzującą się nieswoistym, symetrycznym zapaleniem błony maziowej, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań narządowych. Choroba prowadzi do uszkodzenia integralności strukturalnej i funkcjonalnej narządu ruchu oraz narządów wewnętrznych, czego konsekwencjami są niepełnosprawność, kalectwo i przedwczesna śmierć chorych.

Przebieg choroby jest uwarunkowany wzajemnym oddziaływaniem na organizm elementów inicjujących proces chorobowy oraz mechanizmów odpowiedzialnych za jego rozwój. Komórki stale obecne w stawie, tj. fibroblasty, makrofagi i komórki dendrytyczne, poddawane są działaniom komórek infiltrujących błonę maziową stawu, limfocytów T i B, monocytów i mastocytów. Interakcja między różnymi komórkami a tkanką błony maziowej wyzwała działanie cząsteczek adhezyjnych, które biorą udział w dalszych oddziaływaniach międzykomórkowych oraz w prezentacji antygeny, sekrecji cytokin i enzymów odpowiedzialnych za degradację macierzy.

RZS charakteryzuje się symetrycznym zajęciem stawów. Na początku zajęte są stawy rąk (stawy międzypaliczkowe bliższe, stawy śródręczno-paliczkowe), stawy nadgarstkowe, stawy stóp (stawy międzypaliczkowe stóp, stawy śródstopno-paliczkowe), potem także inne stawy (stawy kolanowe, barkowe, łokciowe, biodrowe, skokowe, skroniowo-żuchwowe, szyjny odcinek kręgosłupa). Występuje bolesność, obrzęk oraz ograniczenie ruchomości zajętych stawów. W późnym okresie widoczne są deformacje stawów (podwichnięcia, deformacje typu łabędziej szyjki/palce butonierkowe, odchylenie łokciowe). Choroba atakuje także tkanki okołostawowe oraz pozastawowe.

Objawy pozastawowe rzs to: guzki reumatoidalne, zajęcie serca i płuc, objawy oczne, zajęcie układu nerwowego, zespół Felty'ego, zapalenie naczyń, zespół Sjögrena, amyloidozę.

Przebieg kliniczny stanowi podstawę do wyodrębnienia następujących typów choroby: *Terapeutyczne Programy Zdrowotne 2008 Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym 3*

- typ samoograniczający – cechuje go łagodny przebieg, rzadkie występowanie czynnika reumatoidalnego, dobra odpowiedź na leki modyfikujące, częściej niż w innych typach występuje pełna remisja choroby;
- typ z niewielką progresją choroby – słabsza odpowiedź na leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby, stały powolny postęp zmian stawowych;
- typ z szybką progresją choroby - wysokie miano czynnika reumatoidalnego u większości chorych od początku choroby, ograniczona odpowiedź na tradycyjne leki modyfikujące, stała szybka progresja zmian i postępująca destrukcja stawów, szybki rozwój niepełnosprawności i inwalidztwa.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (mizs) jest najczęstszą przewlekłą artropatią w wieku rozwojowym. Pojęcie to jest wspólne dla zapaleń stawów rozpoczynających się przed 16 rokiem życia

i trwających co najmniej 6 tygodni. Warunkiem jest wykluczenie innych przyczyn zapaleń stawów jak np. infekcyjne zapalenie stawów, reaktywne zapalenie stawów, alergiczne i toksyczne zapalenie stawów, artropatie występujące w przebiegu chorób nowotworowych, chorób krwi, chorób metabolicznych i in.

Obraz kliniczny początkowego okresu choroby (pierwszych 6 miesięcy) warunkuje dalszy jej przebieg. Wyróżniamy 3 podstawowe typy początku mizs:

1. **początek uogólniony** (ok. 20% chorych), przebiegający z hektyczną gorączką, wysypkami, powiększonymi węzłami chłonnoymi oraz wątrobą i/lub śledzioną, z objawami zapalenia stawów i błon surowiczych;
2. **początek wielostawowy** (ok. 30% chorych) przebiegający z zapaleniem, co najmniej 5 stawów, stanami podgorączkowymi, miernym podwyższeniem wskaźników ostrej fazy, obniżeniem wartości Hb, obecnością czynnika reumatoidalnego klasy IgM;
3. **początek z zajęciem niewielu stawów** (ok. 50% chorych), który przebiega z zapaleniem 1-4 stawów, brakiem cech uogólnienia procesu, zapaleniem błony naczyniowej przedniego odcinka oka, prawidłowymi zazwyczaj wskaźnikami zapalnymi, obecnością przeciwciał przeciwjądrowych.

Przebieg choroby ma charakter przewlekły z nawracającymi okresami zaostrzeń i poprawy. U dzieci, które zachorowały wcześniej często spotyka się zaburzenia rozwojowe.

Konsekwencją choroby jest kalectwo narządu ruchu, możliwość zmian w narządzie wzroku, ryzyko rozwoju amyloidozy a nawet (w przypadku początku uogólnionego) ryzyko zejścia śmiertelnego.

Terapeutyczne Programy Zdrowotne 2008 Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym 4

U części chorych przebieg mizs jest bardzo agresywny, postępujący i oporny na standardowe leczenie (sterydy, leki modyfikujące przebieg choroby, leki immunosupresyjne, NLPZ). Dotyczy to zarówno postaci o początku uogólnionym i wielostawowym, gdzie szybko dochodzi do inwalidztwa w obrębie narządu ruchu i/lub do skrobiawicy, jak i o początku z zajęciem niewielu stawów, z zapaleniem błony naczyniowej oka doprowadzającym do ciężkiego uszkodzenia narządu wzroku.

Epidemiologia

Rzs jest rozpoznawane u osób powyżej 16 roku życia. Dotyczy 0.8% – 2% ogólnej populacji, roczna zachorowalność 60 – 80 przypadków/100.000. Kobiety chorują 2-4 częściej niż mężczyźni. Szczyt zachorowań przypada na okres między 30 a 50 r. W Polsce choroba jest przyczyną niepełnosprawności i/lub inwalidztwa około 400 tysięcy osób. Szacuje się, że co czwarty chory na rzs wymaga wymiany dużego stawu. Po 5 latach choroby 50 % chorych na rzs traci zdolność do pracy, a po 10 latach liczba ta wzrasta do 100%.

Zapadalność na mizs w Polsce kształtuje się na poziomie 5-6 zachorowań na 100 000 dzieci.

III. A. Opis programu

1. **Substancje czynne finansowane w ramach programu (leki biologiczne):**

Adalimumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym uzyskiwanym metodami inżynierii genetycznej. Wiąże się swoiście z ludzkim czynnikiem martwicy nowotworów (TNF α) i hamuje jego aktywność poprzez blokowanie jego wiązania z receptorami TNF p55 i p75 na powierzchni komórki. Adalimumab wpływa również na odpowiedź biologiczną wywoływaną lub regulowaną przez TNF α , w tym zmiany stężenia cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiedzialnych za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 ICAM-1). U chorych na rzs po leczeniu adalimumabem występuje szybkie zmniejszenia poziomów czynników ostrej fazy zapalenia (białko C-reaktywne, OB), cytokin (IL-6) oraz metaloproteinaz macierzy (MMP-1, MMP-3). Zwykle występuje również poprawa parametrów hematologicznych przewlekłego procesu zapalnego.

Etanercept jest białkiem receptorowym p75 Fc wiążącym się z ludzkim czynnikiem martwicy nowotworów (TNF α) produkowanym metodą rekombinacji genetycznej. Etanercept jest dimerem *Terapeutyczne Programy Zdrowotne 2008 Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym 5*

chimerycznego białka i stanowi połączenie domeny receptora 2 ludzkiego TNF (TNFR2/p75) wiążącej się z zewnątrzkomórkowymi ligandami z domeną Fc ludzkiej IgG1. Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF α z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR, co sprawia, że TNF α staje się biologicznie nieaktywny. Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteiny), które są indukowane lub regulowane przez TNF α . Zastosowanie etanerceptu u chorych na rzs powoduje u dużej części chorych istotne zmniejszenie bólesności i obrzęku stawów oraz poprawę niektórych innych parametrów służących do oceny nasilenia choroby.

Infliximab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF α - tumor necrosis factor) ale niewiążącym się z limfotoksyną. Zwiększone stężenie TNF α oznaczane w stawach pacjentów chorych na rzs koreluje z większą aktywnością choroby.

Inflixymab hamuje funkcjonalną aktywność TNF α , wykazując silne działanie przeciwzapalne. Tworzy stabilne kompleksy z ludzkim TNF α co jest równoznaczne z utratą aktywności biologicznej przez ten czynnik.

W rzs leczenie infliksymabem zmniejsza naciek komórek zapalnych w obrębie objętych stanem zapalnym stawów, jak również ekspresję cząsteczek odpowiedzialnych za adhezję komórkową, chemotaktyczność i degradację tkanek. Po leczeniu występuje zmniejszenie stężenia interleukiny 6 (IL-6) i białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy, oraz zwiększenie stężenia hemoglobiny u pacjentów z wyjściową niedokrwistością.

Rytuksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, uzyskiwanym z kultur tkankowych komórek jajnika chomika chińskiego z zastosowaniem metod inżynierii genetycznej. Wiąże się wybiórczo z antygenem przezbłonowym CD20 występującym na powierzchni prawidłowych i zmienionych nowotworowo limfocytów B, a nieobecny na pozostałych komórkach. Rytuksymab

powoduje śmierć komórek zawierających antygen CD20 (liza komórek następuje w wyniku mechanizmów zależnych zarówno od układu dopełniacza, jak i związanych z cytotoksycznością komórkową zależną od przeciwciał oraz na drodze apoptozy), a ponieważ komórki macierzyste limfocytów B są pozbawione antygenu CD20, populacja limfocytów B może zostać odbudowana po *Terapeutyczne Programy Zdrowotne 2008 Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* 6

2 Zgodnie z ustaleniami zawartymi w: „Protocol for prescribing biologic therapies in children and young people with Juvenile Idiopathic Arthritis (approved by the British Paediatric Rheumatology Group)”.

3 Zgodnie ze Stanowiskiem Zespołu Ekspertów Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii w sprawie diagnostyki i terapii rzs oraz zgodnie z NICE technology appraisal guidance 130

zakończeniu terapii. Zastosowanie rytuksymabu zmniejsza aktywność procesu zapalnego u chorych z rzs.

2. Kryteria włączenia do programu,

Kryteria włączenia do leczenia biologicznego w ramach programu

Pacjent jest kwalifikowany do leczenia biologicznego przez Zespół Koordynacyjny w ramach świadczenia: „Kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego przez Zespół Koordynacyjny w programie leczenia rzs i mizs”, określonego załącznikiem nr 31 do materiałów informacyjnych w rodzaju leczenie szpitalne – programy terapeutyczne. Do programu mogą zostać włączeni chorzy z rzs i mizs, o agresywnym przebiegiem choroby (u chorych z rzs stopień aktywności schorzenia określony jako DAS28>5, 1, a u pacjentów z mizs następujące objawy: 5 lub więcej obrzękniętych stawów i obecność 3 lub więcej stawów o ograniczonej ruchomości, z towarzyszącym bólem, tkliwością lub oboma tymi cechami²), u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii skojarzonej, co najmniej dwoma tradycyjnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym terapii metotreksatem w dawce od 20 mg do 25 mg/ tydzień (o ile nie było objawów nietolerancji), przez okres przynajmniej 3 miesięcy³, u dzieci do 16 rż. 10-20mg/m² (max.25mg/tydzień).

Do programu włączani są także pacjenci z innymi niż wyżej wymienione postacie mizs.

W przypadku etanerceptu leczeniem mogą zostać objęci chorzy powyżej 4 roku życia. Natomiast leczenie rytuksymabem należy włączyć u chorych na rzs w przypadku niepowodzenia w stosowaniu terapii skojarzonej, co najmniej dwoma tradycyjnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym terapii metotreksatem w dawce od 20 mg do 25 *Terapeutyczne Programy Zdrowotne 2008 Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* 7

mg/tydzień (o ile nie było objawów nietolerancji), przez okres przynajmniej 3 miesięcy oraz niepowodzenia w leczeniu lub nietolerancji jednego lub kilku inhibitorów TNF α ⁴

W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki etanerceptu, infliximabu i adalimumabu, a w przypadku zastosowania

rytuksymabu pacjentka musi wyrazić zgodę na świadomą kontrolę urodzeń do 12 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki;

Kryteria włączenia do programu pacjentów leczonych uprzednio w ramach farmakoterapii niestandardowej.

Do programu włączani są również pacjenci już leczeni w ramach farmakoterapii niestandardowej, cząsteczkami leków anty-TNF α , nieujętych wcześniej w opisach programów lub rytuksymabem zgodnie ze wskazaniami wymienionymi w programie. W przypadku nieprzerwanej kontynuacji stosowania cząsteczki leku anty-TNF α , terapia jest realizowana z wykorzystaniem tej samej cząsteczki leku anty-TNF α , a w przypadku wystąpienia przerwy, zmuszającej do zastosowania terapii od początku, należy ją kontynuować z użyciem terapii inicjującej.

Warunkiem włączenia do programu jest wykazanie w dokumentacji medycznej adekwatnej odpowiedzi na leczenie, zgodnie z definicją zawartą w przedmiotowym programie.

W przypadku wystąpienia u pacjentów leczonych uprzednio w ramach farmakoterapii niestandardowej remisji lub niskiej aktywności choroby, należy wdrożyć wobec tych pacjentów postępowanie określone w przedmiotowym programie.

Kryteria ponownego włączenia do programu

Pacjent, u którego zaprzestano podawania leku wymienionego w przedmiotowym programie i zastosowanego zgodnie z jego zapisami, z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby lub wejścia w remisję i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót choroby (u chorych na rzs wzrost wartości DAS28 o więcej niż 1, 2 w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia leku, ale DAS28 nie może być mniejsze niż 3, 2), jest włączany do leczenia w ramach przedmiotowego programu bez wstępnej kwalifikacji. *Terapeutyczne Programy Zdrowotne 2008 Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* 8

4 Data podania pierwszej dawki leku

5 Zgodnie z Charakterystyką Rejestracyjną Produktu, w ramach przedmiotowego programu dopuszczalne jest dawkowanie etanerceptu u dzieci jedynie 2 razy w tygodniu.

6 Zgodnie z Zarządzeniem Nr 8/2008//DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia oraz zaleceniami NICE technology appraisal guidance 130 (1.7; 4.3.3; 4.3.16; 4.3.17)

3. Schemat podawania leku:

a. adalimumab należy podać we wstrzyknięciu podskórnym, w dawce 40 mg w dniu 03, a następnie w dawce 40 mg w każdym kolejnym 14 dniu, (co 2 tygodnie).

b. etanercept należy podać:

Dorośli - 50 mg podskórnym w dniu 04 a następnie w dawce 50mg podskórnym w każdym kolejnym 7 dniu, (co tydzień).

Dzieci5 – lek należy podać w dawce 0, 4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podskórnie: pierwszą dawkę w dniu 05, drugą dawkę w dniu 3 lub 4, a kolejne dawki należy podać dwukrotnie w każdym kolejnym tygodniu w odstępie 3 do 4 dni (2 razy w tygodniu).

c. Infliksymab należy podać w dawce 3 mg/kg mc w infuzji dożylniej trwającej ponad 2 godziny w dniach 05, 14 i 42., a następnie w każdym kolejnym 56 dniu (co 8 tygodni).

d. Rytuksymab należy podać w formie dwóch infuzji dożylnych po 1000 mg.

w dniach 05 i 14. Kolejny cykl leczenia nie wcześniej niż po ocenie efektywności leczenia po 180 dniach terapii.

Leczenie powyższymi lekami wymaga równoczesnego podawania metotreksatu. Jednak w przypadku niemożności podania metotreksatu, etanercept i adalimumab może być podany, jako monoterapia.

Terapia inicjująca

Terapia inicjująca została zdefiniowana zarządzeniem Nr 8/2008//DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia⁶.

Kryteria i warunki zamiany terapii inicjującej na inną⁷: *Terapeutyczne Programy Zdrowotne 2008 Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* ⁹

7 Zgodnie z zaleceniami NICE technology appraisal guidance 130 (4.3.16 “The Committee therefore considered that dose escalation should not be recommended”)

8 Zgodnie z zaleceniami NICE technology appraisal guidance 130 (4.3.17 “It concluded therefore that it was appropriate to recommend that an alternative TNF- α inhibitor be considered for patients in whom treatment is withdrawn due to an adverse event before the initial 6-month assessment of efficacy, provided the risks and benefits have been fully discussed with the patient and documented.”)

1. Pacjent, będący w trakcie terapii przy użyciu innej cząsteczki leku anty TNF- α , niż w terapii inicjującej i u którego występuje adekwatna odpowiedź na prowadzoną terapię, nie ma zamienianej aktualnie stosowanej terapii na inną.

2. Terapia inicjująca będzie prowadzona w najniższej, zarejestrowanej jako skuteczna dawce.⁷

3. Każdorazowo zmiana terapii inicjującej wymaga uzyskania zgody właściwego Konsultanta Wojewódzkiego;

4. Zamiana terapii inicjującej na terapię inną cząsteczką leku anty-TNF α , stosowaną razem z metotreksatem, lub jako monoterapia wymienioną w przedmiotowym terapeutycznym programie zdrowotnym, możliwa jest tylko w ciągu pierwszych 180 dni terapii⁸, w sytuacjach wymienionych poniżej.

a. Wystąpienia nadwrażliwości na aktywną cząsteczkę leku biologicznego lub substancje pomocnicze,

- b. Wystąpienia nadwrażliwości na cząsteczkę metotreksatu lub wystąpienie działań niepożądanych związanych z podaniem metotreksatu i w związku z tym, brakiem możliwości zastosowania aktywnej cząsteczki leku biologicznego.
- c. Wystąpienia istotnych działań niepożądanych związanych z podaniem aktywnej cząsteczki leku biologicznego, których uniknięcie jest możliwe oraz potwierdzone naukowo po podaniu innej cząsteczki leku anty-TNF α .
- d. Stwierdzenie innych, potwierdzonych badaniem klinicznym pacjenta, przeciwwskazań do podawania aktywnej cząsteczki leku biologicznego i metotreksatu.

Kwalifikacja do leczenia w ramach programu

W ramach kwalifikacji chorego do udziału w programie konieczne jest wykonanie następujących badań: *Terapeutyczne Programy Zdrowotne 2008 Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym 10*

1. czynnik reumatoidalny w surowicy – u chorych na rzs
2. morfologia krwi,
3. płytki krwi (PLT)
4. odczyn Biernackiego (OB.)
5. aminotransferaza asparaginianowa (AspAT)
6. aminotransferaza alaninowa (AlAT)
7. stężenie kreatyniny w surowicy
8. białko C-reaktywne
9. badanie ogólne moczu
10. próba tuberkulinowa
11. obecność antygenu HBS
12. przeciwciała anty-HCV
13. obecność antygenu wirusa HIV (HIV Ag / Ab Combo)
14. stężenie elektrolitów w surowicy
15. stężenie immunoglobulin w surowicy u chorych kwalifikowanych do leczenia rytuksymabem
16. ponadto należy wykonać

RTG klatki piersiowej z opisem (do 3 m-cy przed kwalifikacją)

RTG stawów rąk z opisem w rzs (do 3 m-cy przed kwalifikacją)

EKG z opisem

dwukrotne obliczenie wartości wskaźnika DAS28 w rzs, w odstępie 1 miesiąca

U kobiet zaleca się wykonanie mammografii lub USG piersi.

Na monitorowanie programu składa się:

Monitorowanie leczenia biologicznego

W celu monitorowania leczenia świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać nie rzadziej, niż w wyznaczonych terminach następujące badania:

w pierwszych 45 dniach od podania I-szej dawki:

W przypadku chorych na rzs:

- . morfologia krwi, OB, Białko C-reaktywne,
- . obliczenie wartości wskaźnika DAS 28..

W przypadku chorych na mizs:

- . morfologia krwi, OB, Białko C-reaktywne,

Terapeutyczne Programy Zdrowotne 2008 Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym 11

- . określenie liczby zajętych stawów.,
- . Określenie liczby stawów z ograniczeniem ich ruchomości,
- . Ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza na 10 cm skali VAS
- . Ocena ogólnego samopoczucia dokonana przez rodzica lub pacjenta na 10 cm skali VAS
- . Ocena niepełnosprawności (CHAQ)

po każdym 90 dniach (+/- 14 dni) od podania I-szej dawki należy oznaczyć:

W przypadku chorych na rzs:

- . morfologia krwi, OB, Białko C-reaktywne(CRP)
- . poziom kreatyniny w surowicy

oraz obliczyć wartość wskaźnika DAS 28.

W przypadku chorych na mizs:

- . morfologia krwi, OB, Białko C-reaktywne,
- . określenie liczby zajętych stawów.,
- . Określenie liczby stawów z ograniczeniem ich ruchomości,
- . Ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza na 10 cm skali VAS
- . Ocena ogólnego samopoczucia dokonana przez rodzica lub pacjenta na 10 cm skali VAS
- . Ocena niepełnosprawności (CHAQ)

Po każdych 180 dniach (+/- 14 dni) od podania I-szej dawki należy ponadto zbadać stężenie immunoglobulin w surowicy (w przypadku stosowania rituximabu) oraz wykonać badanie EKG.

Co najmniej raz na 365 dni (rok) należy wykonać RTG klatki piersiowej, oraz stawów rąk.

Po zaprzestaniu terapii lekiem wymienionym w przedmiotowym programie i zastosowanym zgodnie z jego zapisami, z powodu uzyskania niskiego poziomu aktywności choroby lub wejścia pacjenta w remisję (spadek wartości DAS28 < 2,6 u chorych na rzs), w przypadku infliksymabu po pierwszych 56 dniach, a przypadku pozostałych leków wymienionych w przedmiotowym programie po 30 dniach, należy wykonać: *Terapeutyczne Programy Zdrowotne 2008 Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* 12

- . morfologię krwi, OB, Białko C-reaktywne
- . obliczenie wartości wskaźnika DAS 28 w rzs.

W przypadku stwierdzenia utrzymywania się niskiej aktywności choroby lub remisji po pierwszej kontroli, po kolejnych 90 dniach należy oznaczyć:

- . morfologię krwi, OB,
- . poziom kreatyniny w surowicy
- . stężenie białka C-reaktywnego (CRP)

oraz obliczyć wartość wskaźnika DAS 28 w rzs.

4. Monitorowanie programu

Dane dotyczące monitorowania leczenia i oceny efektów leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.

5. Kryteria wyłączenia z programu:

Do programu nie można kwalifikować chorych w następujących przypadkach:

- a. stwierdzenie ciąży, okres karmienia;
- b. nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą;
- c. niewydolność serca (powyżej II klasy NYHA);
- d. przebyte infekcje, takie jak: zapalenie wątroby, płuc, śródmiąższowe zapalenie nerek w ciągu ostatnich 3 miesięcy;
- e. przebyte zakażenia oportunistyczne w ciągu ostatnich 2 miesięcy / Np. półpasiec/, aktywne infekcje Cytomegalowirusem, Pneumocystis carini, opornych na leki atypowych mykobakterii itp., zakażenie gruźlicze;
- f. udokumentowana infekcja HIV;
- g. nasilenie się objawów niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby w trakcie leczenia;
- h. stwierdzone schorzenia układu nerwowego, a zwłaszcza stwardnienie rozsiane;
- i. wystąpienie pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej;
- j. stwierdzone stany przedrakowe, choroby nowotworowe, także rozpoznane i wyleczone w ciągu ostatnich 5 lat;
- k. obecność aktywnej choroby alkoholowej, poalkoholowego uszkodzenia wątroby lub obecność każdej innej przewlekłej choroby wątroby.

Terapeutyczne Programy Zdrowotne 2008 Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym 13

9 Zgodnie ze Stanowiskiem Zespołu Ekspertów Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii w sprawie diagnostyki i terapii rzs.

10 Zgodnie z NICE technology appraisal guidance 130

11 Nie dotyczy rzadkich postaci mizs.

Kryteria zakończenia udziału w programie terapii biologicznej:

W przypadku chorych na rzs:

- Uzyskanie przez pacjenta niskiej aktywności choroby lub wejście pacjenta w remisję (miernikiem uzyskania niskiej aktywności choroby lub remisji jest, zgodnie z kryteriami EULAR, DAS28 < 2,6). U pacjenta w remisji⁹ lub z niską aktywnością choroby należy utrzymać lub wdrożyć terapię tradycyjnym lekiem modyfikującym przebieg choroby. Częsteczką preferowaną jest metotreksat.
- Brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie (stwierdzenie po 180 dniach terapii lub wcześniej braku zmniejszenia DAS28 o więcej niż 1,2)¹⁰,
- Utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie (stwierdzenie po kolejnych 180 dniach terapii lub wcześniej braku zmniejszenia DAS28 o wartość większą niż 1,2, w stosunku do wartości wyjściowej stwierdzonej podczas przeprowadzonej wcześniejszej kontroli),
- Wystąpienie działań niepożądanych, takich jak:
 - o reakcja alergiczna na lek;
 - o zakażenie o ciężkim przebiegu;
 - o objawy niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby;
 - o pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna;
 - o stwierdzenie choroby nowotworowej

W przypadku chorych ma mizs¹¹:

. Brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie - stwierdzenie po 180 dniach terapii braku efektów terapii lub ponowne zaostrzenie aktywności choroby, określane na podstawie kryteriów poprawy wg. Gianiniego i WSP (przynajmniej 30% polepszenie w 3 z 6 parametrów, z tym, że w pozostałych parametrach nie może dojść do pogorszenia o 30% w więcej niż jednym parametrze).

. Utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie - stwierdzenie po każdych kolejnych 180 dniach terapii braku efektów terapii lub ponowne zaostrzenie aktywności choroby,

Terapeutyczne Programy Zdrowotne 2008 Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym 14

określane na podstawie kryteriów poprawy wg. Gianiniego i WSP (przynajmniej 30% polepszenie w 3 z 6 parametrów, z tym, że w pozostałych parametrach nie może dojść do pogorszenia o 30% w więcej niż jednym parametrze).

– wystąpienie działań niepożądanych, takich jak:

- o reakcja alergiczna na lek;
- o zakażenie o ciężkim przebiegu;
- o objawy niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby;

- o wystąpienie pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej;
- o stwierdzenie choroby nowotworowej.

III. B. Opis programu

1. Opis działania leflunomidu

Leflunomid należy do grupy klasycznych leków modyfikujących przebieg choroby (DMARD). Aktywny metabolit leflunomidu hamuje enzym dehydrogenazę dihydroorotanu i wykazuje właściwości antyproliferacyjne. Ten szlak metaboliczny jest szczególnie istotny dla aktywowanych limfocytów T. Leflunomid hamuje również działanie TNF α , który odgrywa podstawową rolę w kaskadzie cytokin biorących udział w procesie zapalnym w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów.

Terapeutyczne Programy Zdrowotne 2008 Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym 15

12 Zgodnie ze Stanowiskiem Zespołu Ekspertów Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii w sprawie diagnostyki i terapii rzs oraz zgodnie z NICE technology appraisal guidance 130

2. Kryteria włączenia do leczenia leflunomidem w ramach programu

Do leczenia leflunomidem mogą zostać włączeni chorzy z rzs, o agresywnym przebiegu choroby (stopień aktywności schorzenia określony jako DAS28>3,2, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii, co najmniej dwoma tradycyjnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym terapii metotreksatem w dawce od 20 do 25 mg/ tydzień (o ile nie było objawów nietolerancji), przez okres przynajmniej 3 miesięcy¹².

Do programu kwalifikują się również pacjenci, u których wystąpiło zwłóknienie płuc, jako powikłanie leczenia metotreksatem, lub inne schorzenia nie pozwalające na włączenie metotreksatu

W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń do 2 lat po zastosowaniu ostatniej dawki leflunomidu.

3. Schemat podawania leku:

Leflunomid należy podać w dawce 100 mg dziennie (1 x dziennie 1 tabletka) w dniu 05, 1 i 2, następnie 20 mg raz dziennie.

Kwalifikacja do leczenia w ramach programu

W ramach kwalifikacji chorego do udziału w programie konieczne jest wykonanie następujących badań:

1. czynnik reumatoidalny w surowicy – u chorych na rzs
2. morfologia krwi,
3. płytki krwi (PLT)

4. odczyn Biernackiego (OB.)
5. aminotransferaza asparaginianowa (AspAT)
6. aminotransferaza alaninowa (AlAT)
7. stężenie kreatyniny w surowicy
8. białko C-reaktywne
9. badanie ogólne moczu
10. obecność antygenu HBS
11. przeciwciała anty-HCV

Terapeutyczne Programy Zdrowotne 2008 Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym 16

12. obecność antygenu wirusa HIV (HIV Ag / Ab Combo)
13. stężenie elektrolitów w surowicy
14. ponadto należy wykonać
 - RTG klatki piersiowej z opisem (do 3 m-cy przed kwalifikacją)
 - RTG stawów rąk z opisem w rzs (do 3 m-cy przed kwalifikacją)
 - EKG z opisem
 - dwukrotne obliczenie wartości wskaźnika DAS28 w rzs, w odstępie 1 miesiąca

Monitorowanie leczenia leflunomidem

W celu monitorowania leczenia świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać nie rzadziej, niż w wyznaczonych terminach następujące badania:

po pierwszych 30 dniach od podania I-szej dawki:

- . morfologia krwi, OB, Białko C-reaktywne, transaminazy

po każdym 90 dniach (+/- 14 dni) od podania I-szej dawki należy oznaczyć:

- . morfologia krwi, OB, Białko C-reaktywne(CRP)
- . poziom transaminaz w surowicy

- wartość wskaźnika DAS 28.

Co najmniej raz na 365 dni (raz na rok) należy wykonać RTG klatki piersiowej.

4. Monitorowanie programu

Dane dotyczące monitorowania leczenia i oceny efektów leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.

5. Kryteria wyłączenia z programu:

Do programu nie można kwalifikować chorych w następujących przypadkach:

- a. stwierdzenie ciąży, okres karmienia;
- b. nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą;
- c. niewydolność serca (powyżej II klasy NYHA);
- d. przebyte infekcje, takie jak: zapalenie wątroby, płuc, śródmiąższowe zapalenie nerek w ciągu ostatnich 3 miesięcy;

Terapeutyczne Programy Zdrowotne 2008 Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym 17

13 Zgodnie ze Stanowiskiem Zespołu Ekspertów Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii w sprawie diagnostyki i terapii rzs.

- e. przebyte zakażenia oportunistyczne w ciągu ostatnich 2 miesięcy / Np. półpasiec/, aktywne infekcje Cytomegalowirusem, Pneumocystis carini, opornych na leki atypowych mykobakterii itp., zakażenie gruźlicze;
- f. udokumentowana infekcja HIV;
- g. nasilenie się objawów niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby w trakcie leczenia;
- h. stwierdzone schorzenia układu nerwowego, a zwłaszcza stwardnienie rozsiane;
- i. wystąpienie pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej;
- j. stwierdzone stany przedrakowe, choroby nowotworowe, także rozpoznane i wyleczone w ciągu ostatnich 5 lat;
- k. obecność aktywnej choroby alkoholowej, poalkoholowego uszkodzenia wątroby lub obecność każdej innej przewlekłej choroby wątroby.
- l. źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze

Kryteria zakończenia terapii leflunomidem:

. Brak skuteczności klinicznej określonej jako wzrost DAS28 o 1,2 w stosunku do wartości wyjściowej po 180 dniach (po 6 miesiącach), obliczony w trakcie 2 kolejnych badań przeprowadzonych w odstępie 1 miesiąca.

. Uzyskanie przez pacjenta niskiej aktywności choroby lub wejście pacjenta w remisję (miernikiem uzyskania niskiej aktywności choroby lub remisji jest, zgodnie z kryteriami EULAR, DAS28 < 2,6). U pacjenta w remisji¹³ lub z niską aktywnością choroby należy utrzymać lub wdrożyć terapię innym lekiem modyfikującym przebieg choroby. Częsteczką preferowaną jest metotreksat.

Wymagania wobec świadczeniodawców udzielających świadczeń w ramach programu terapeutycznego, ujęto w załączniku nr 3 do Zarządzenia.