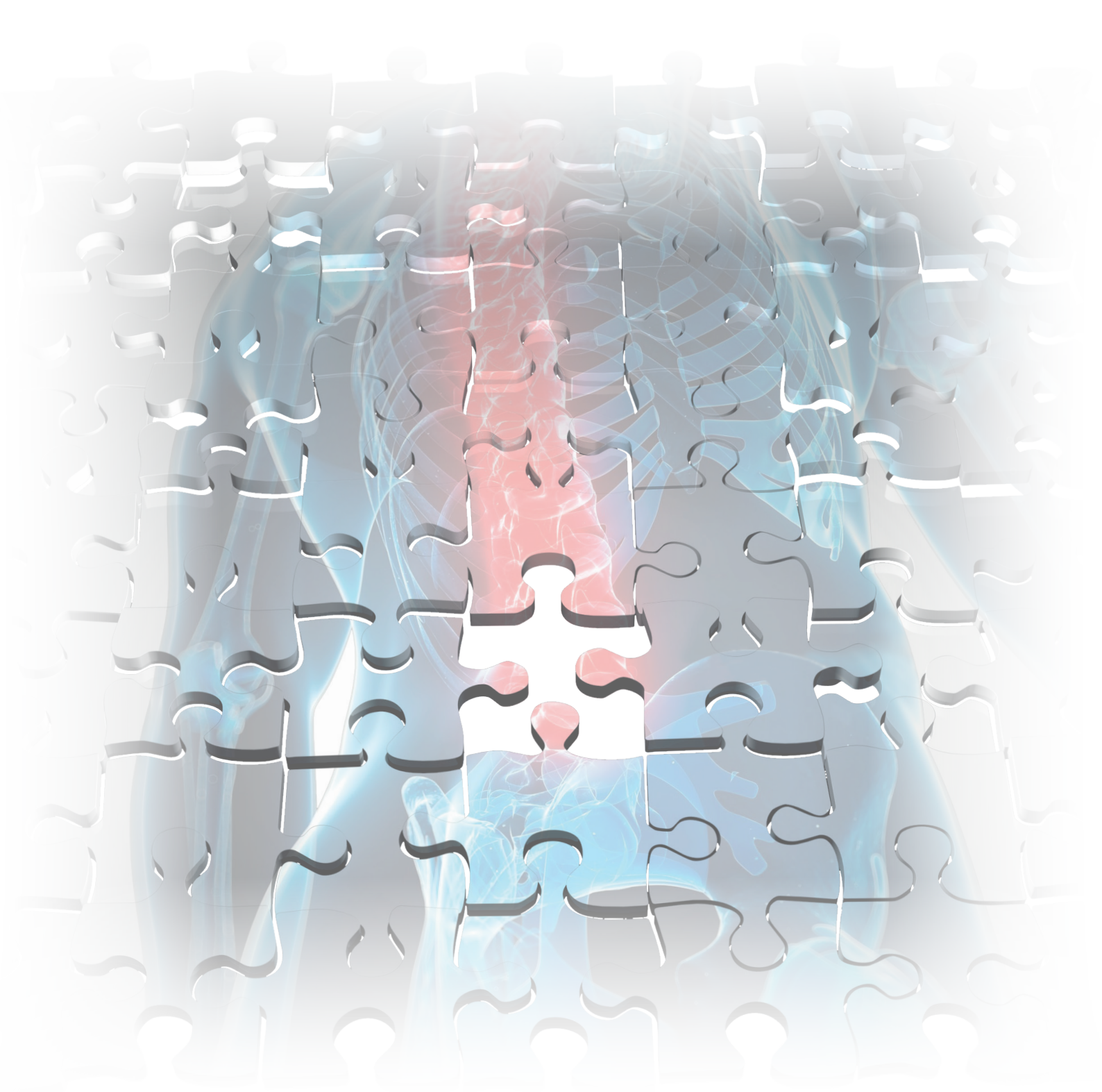




Osiowe spondyloartropatie w Polsce

Dostępność do innowacyjnych terapii oraz personalizacja leczenia
kluczem do osiągnięcia sukcesu populacyjnego

Marcin Stajszczyk

Warszawa 2022

Wydawca:

Polskie Towarzystwo Reumatologiczne
HealthCare System Navigator



www.reumatologia.ptr.net.pl
www.hcsnavigator.pl

Autor raportu:

Marcin Stajszczyk
marcin.stajszczyk@mp.pl

Partnerzy raportu:**Skład i oprawa graficzna:**

RA-V, Rafał Pugacz

Niniejszy raport objęty jest prawami autorskimi. Wydawca oraz autor nie ponoszą odpowiedzialności za jakiegokolwiek ewentualne decyzje, które zostaną podjęte na podstawie niniejszego opracowania. Treści zawarte w niniejszym raporcie nie mają na celu promowania któregośkolwiek z wymienionych produktów leczniczych. Kopiowanie i powielanie oraz wykorzystywanie w takiej formie części lub całości raportu, w tym wykresów i tabel zawartych w publikacji, na jakimkolwiek polu eksploatacji bez pisemnej zgody wydawcy i autora jest zabronione. Cytowanie fragmentów lub danych zawartych w raporcie powinno zawierać adnotację o źródle.

Cytowanie:

Stajszczyk M., *Osiowe spondyloartropatie w Polsce. Wczesna diagnoza, dostępność do innowacyjnych terapii oraz personalizacja leczenia kluczem do osiągnięcia sukcesu populacyjnego*, Polskie Towarzystwo Reumatologiczne & HealthCare System Navigator, Warszawa 2022.

ISBN 978-83-955345-3-9

Stan prawny na czerwiec 2022 r.

Patronat honorowy



Rzecznik Praw Pacjenta

Patronat

konsultant krajowy w dziedzinie reumatologii



REF
Ogólnopolska Federacja
Stowarzyszeń
Reumatyków



Zmajmy się razem
Ogólnopolskie Stowarzyszenie Młodych
z Zapalnymi Chorobami Tkanki Łącznej

Spis treści

Komentarze ekspertów.....	3
1. Wstęp.....	7
2. Kliniczne manifestacje osiowych spondyloartropatii.....	8
3. Epidemiologia osiowych spondyloartropatii.....	10
4. Leczenia osiowych spondyloartropatii.....	12
5. Dostęp do leczenia biologicznego w osiowych spondyloartropatiach w Polsce.....	16
6. Analiza oszczędności związanych z refundacją leków biopodobnych w Polsce.....	21
7. Analiza kosztów absencji chorobowej u osób z osiową spondyloartropatią w Polsce.....	23
8. Koszty leczenia szpitalnego pacjentów z osiową spondyloartropatią w Polsce.....	26
9. Podsumowanie	28
10. Piśmiennictwo.....	29

Komentarze ekspertów



Dr n. ekon. Małgorzata Gałązka-Sobotka

Dziekan Centrum Kształcenia Podyplomowego oraz Dyrektor Instytutu Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelni Łazarskiego

Polski system ochrony zdrowia wkracza w kolejną fazę swojej transformacji. Jej strategiczne kierunki zostały nakreślone w dokumencie „Zdrowa przyszłość. Ramy strategiczne rozwoju systemu ochrony zdrowia na lata 2021–2027, z perspektywą do 2030”. Wśród nich szczególną uwagę zwraca się na konieczność zapewnienia równego dostępu do świadczeń zdrowotnych w ilości i czasie adekwatnych do potrzeb, ale także na poprawę bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej. Ważnym narzędziem w realizacji tych celów jest stałe zwiększanie dostępu zarówno refundacyjnego, jak i rynkowego do nowoczesnych terapii, które mogą odegrać istotną rolę w procesie ambulatoryzacji świadczeń, ograniczenia bezpośrednich wizyt pacjenta w placówce leczniczej oraz – co najważniejsze – poprawy efektywności leczenia.

Istotną miarą skuteczności podejmowanych w systemie reform powinna być poprawa doświadczeń pacjentów na ścieżce ich diagnozy i leczenia oraz ograniczanie negatywnego oddziaływania choroby na jakość życia. Powyższe założenia niosą wiele nadziei dla wszystkich pacjentów w Polsce. Szczególną grupą są jednak dzieci i osoby młode, u których choroba może zadecydować o dalszym biegu życia i możliwości realizowania swoich planów i marzeń.

Taką grupą są pacjenci cierpiący na osiowe spondyloartropatie, których głównymi objawami klinicznym są przewlekły ból i stopniowe ograniczenie ruchomości stawów kręgosłupa. Choroba ma charakter postępujący i bardzo często doprowadza do całkowitego zarośnięcia stawów a na dalszym etapie – sztywności kręgosłupa. Pierwsze symptomy choroby pojawiają się w młodym wieku, a szczyt zachorowań przypada na ok. 30 rok życia, czyli w fazie najbardziej dynamicznego rozwoju kariery zawodowej. Niestety ze względu na niespecyficzne objawy, szczególnie u kobiet, problemem jest nierozpoznawalność tego schorzenia, krążenie pacjentów po wielu specjalistach w poszukiwaniu skutecznej diagnozy i leczenia schorzenia, które często skutkuje niezdolnością do pracy.

Niniejsze opracowanie nie tylko charakteryzuje ten problem zdrowotny od strony klinicznej i epidemiologicznej, lecz także przedstawia dane ilustrujące skutki ekonomiczne tej choroby. Wprawdzie zaprezentowane dane wskazują na systematyczne zmniejszanie się liczby dni absencji chorobowej liczonej łącznie dla zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) i postaci nieradiograficznej spondyloartropatii (nr-axSpA) z poziomu 196,1 tys. w 2017 r. do 154,8 tys. w roku 2021 r. oraz kosztów utarty PKB z 91,8 mln w 2017 r. do 81,1 mln w roku 2021, ale tendencja ta jest nierównomierna w odniesieniu do obu schorzeń. W pierwszym przypadku liczba dni absencji chorobowych spadła w analizowanym okresie o 25%, zaś w drugim jedynie o 17%. W odniesieniu do średniej liczby dni absencji chorobowej spadek odnotowano jedynie u chorych z ZZSK, a u chorych z nr-axSpA nawet niewielki wzrost.

Podobnie dane NFZ dotyczące kosztów hospitalizacji pacjentów z ZZSK i nr-axSpA pokazują korzystny trend w przypadku ZZSK i niekorzystny w przypadku nr-axSpA. Musimy mieć świadomość, że dane te nie obejmują tych wszystkich pacjentów z osiową spondyloartropatią, którym nie postawiono jeszcze właściwego rozpoznania i nie mogą liczyć na optymalne leczenie.

Dane NFZ z ostatnich lat potwierdzają rosnący dostęp do leczenia biologicznego, głównie dla chorych z ZZSK i w mniejszym stopniu dla chorych z nr-axSpA. W 2021 r. pacjentów w programie lekowym B.36 było ok. 4,2 tys., zaś w programie B.82 ok. 400. Biorąc pod uwagę epidemiologię nr-axSpA i rozwój metod diagnostycznych, dostępność do leczenia biologicznego w tym wskazaniu jest jednak nadal bardzo niska.

Mając na uwadze potrzeby pacjentów z osiowymi spondyloartropatiami, konieczne jest, aby system rozwinął narzędzia skutecznej diagnostyki ambulatoryjnej, ale także zwiększył wiedzę lekarzy rodzinnych oraz innych specjalistów – neurologów, ortopedów, lekarzy medycyny pracy, lekarzy rehabilitacji medycznej, którzy powinni jak najszybciej właściwie kierować pacjentów z objawami spondyloartropatii. Tylko wówczas objęcie pacjentów odpowiednią opieką będzie możliwe.

Potencjał do podjęcia takich działań pojawia się wraz z oszczędnościami, które uzyskuje płatnik publiczny w reumatologii w związku z sukcesywnym rozszerzaniem dostępu do leczenia biologicznego obejmującego leki biopodobne. Dane pokazują, że realne łączne oszczędności płatnika w latach 2019–2021 względem roku 2018 wynoszą ponad 420 mln zł, z czego zdecydowana większość przypada na reumatologię. Oszczędności te powinny być reinwestowane w dalszą poprawę jakości opieki w tym obszarze.



Prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska

Konsultant krajowa w dziedzinie reumatologii

Skuteczne leczenie osiowych spondyloartropatii w Polsce wymaga poprawy na dwóch polach. Jednym z nich jest oczywiście dostęp do skutecznych i bezpiecznych terapii biologicznych, których zastosowanie na wczesnym etapie choroby wiąże się z ograniczeniem jej postępu choroby. Progresja postaci nieradiograficznej spondyloartropatii do postaci radiograficznej, czyli zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, następnie dalszy postęp choroby pod postacią kostnienia kręgosłupa, to w efekcie znaczne ograniczenie sprawności, a w skrajnych przypadkach – duży stopień niepełnosprawności. Musimy robić wszystko, żeby temu zapobiec.

Dzięki staraniom całego środowiska reumatologicznego, w tym Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego i konsultanta krajowego, oraz pozytywnej decyzji ministra zdrowia od lipca 2022 r. pacjenci z różnymi postaciami spondyloartropatii, w tym osiowej i obwodowej, będą mogli być leczeni według najnowszych rekomendacji z zastosowaniem kolejnych grup leków. W przypadku zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa jest to drugi lek z grupy inhibitorów interleukiny 17 – iksekizumab – oraz pierwszy lek z grupy inhibitorów kinaz janusowych – upadacytinib. Pacjenci z postacią nieradiograficzną zyskali dostęp do obu leków hamujących aktywność interleukiny 17 – iksekizumabu i sekukinumabu. Dołączając do tego zmiany w opisie programów lekowych w latach 2020 i 2021, w tym dotyczące kryteriów kwalifikacji w postaci nieradiograficznej, możemy powiedzieć, że w osiowych spondyloartropatiach mamy programy lekowe zgodne z rekomendacjami.

Problemem nadal pozostaje wydłużona diagnostyka. Ból pleców, będący powszechnym objawem, nie jest niestety traktowany przez lekarzy innych specjalności jako potencjalnie zapalny. Skuteczny i powszechny *screening* szerokiej populacji pacjentów z bólem pleców zgłaszających się do lekarzy rodzinnych, ortopedów, medycyny pracy czy neurologów praktycznie nie istnieje. Opracowane m.in. przez reumatologów formularze przesiewowe, pozwalające na identyfikację chorych z zapalnym bólem krzyża, nie są stosowane w praktyce na poziomie ambulatorium. Musimy wspólnie z lekarzami innych specjalności skuteczniej wyłapywać tych pacjentów. Dużym problem w praktyce klinicznej jest odmienność objawów klinicznych spondyloartropatii u kobiet. Klasyczny zapalny ból krzyża może nie dominować w początkowym etapie choroby, a dodatkowo współwystępowanie innych schorzeń jak depresja lub fibromialgia może jeszcze bardziej utrudniać właściwe rozpoznanie. Tylko połączenie efektywnej wczesnej diagnostyki i dostępu do skutecznego leczenia może przynieść pożądany efekt populacyjny, który dodatkowo możemy wzmacniać, mając szeroki dostęp do leków o różnych mechanizmach działania.



Prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Samborski

Prezes
Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) to ciężka choroba reumatyczna o podłożu zapalnym, dawniej nazywana chorobą Bechterewa. W przeszłości pacjenci z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa leczeni byli lekami objawowymi i metodami z zakresu balneologii i fizjoterapii, stąd traktowano ich niemal jak rezydentów ośrodków sanatoryjnych. Chorzy z ZZSK to przeważnie ludzie młodzi o specyficznej sylwetce – przodopochylenie i głowa zadarta lekko do góry. Taką postawę nazywamy sylwetką spondylityka. Obserwujemy ją u pacjenta z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, u którego choroba rozpoczęła się w ubiegłym wieku i niestety dokonała określonych zniszczeń w obrębie układu ruchu. Przez długie lata nie mieliśmy możliwości zahamowania jej postępu, przez co na ulicy do dziś obserwujemy ludzi o tej typowej dla choroby sylwetce.

Spondyloartropatia osiowa jest pojęciem szerszym i obejmuje nie tylko chorych z ZZSK, ale także z nieradiograficzną postacią spondyloartropatii. Oznacza to, że u pacjenta występują aktywne zmiany zapalne pod postacią obrzęku szpiku w stawach krzyżowo-biodrowych w badaniu rezonansu magnetycznego (MR), ale nie ma jeszcze zmian destrukcyjnych w badaniu radiologicznym. Nowe kryteria diagnostyczne uwzględniające obraz MR pozwalają nam zatem rozpoznać chorobę wcześniej, zanim u chorego rozwinię się zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa. To z kolei daje nam większe szanse na zahamowanie postępu choroby, przez co pacjent ma szansę na normalne życie i pełną sprawność fizyczną.

Stosowanie klasycznego leczenia, czyli niesterydowych leków przeciwzapalnych, daje chorym ulgę w bólu, ale może nie chronić przed postępowaniem choroby. Leki biologiczne, w tym inhibitory TNF oraz inhibitory interleukiny 17, stanowią ogromny postęp w leczeniu chorych ze spondyloartropatią osiową. Badania pokazują, że zastosowane na wczesnym etapie choroby ograniczają postępujące uszkodzenie stawów kręgosłupa.

Istotne różnice kliniczne w obrazie choroby u kobiet i mężczyzn stanowią powód większego opóźnienia diagnostycznego u kobiet, ale także – jak pokazują najnowsze analizy – mogą leżeć u podstaw różnej skuteczności leków biologicznych u obu płci. Dostęp do leków hamujących aktywność interleukiny 17 jest zatem bardzo istotny. Choroby zapalne ze spektrum spondyloartropatii dotyczą także dzieci i młodzieży. Nieletni obecnie mogą być leczeni w Polsce tylko dwoma inhibitorami TNF. Rejestracja pierwszego leku z grupy inhibitorów interleukiny 17 w leczeniu dzieci da im szansę na skuteczniejsze leczenie w przyszłości.



Dr hab. n. med. Zbigniew Żuber, prof. KA AFM

Prezes elekt

Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego

Kryteria klasyfikacyjne młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) nie uwzględniają osiowych postaci spondyloartropatii takich jak młodzieńcze zeszytniające zapalenie kręgosłupa. To powoduje, że często w statystykach nie występuje osiowa postać choroby w wieku młodzieńczym. Jest to problem nomenklaturowy, a nie faktyczny.

Zgodnie z kryteriami klasyfikacyjnymi MIZS wyróżnia się dwie postaci choroby ze spektrum spondyloartropatii – postać młodzieńczą łuszczykowego zapalenia stawów oraz zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych (MIZS-ERA, *enthesitis-related arthritis*).

Należy podkreślić, że MIZS to nie tylko zespół chorobowy wieku rozwojowego, ale także rozwojowe rozpoznanie – pacjenci z wcześniej postawioną diagnozą seronegatywnej (brak czynnika reumatoidalnego) postaci klinicznej nielicznostawowej lub wielostawowej w przyszłości będą ewoluować w kierunku młodzieńczych spondyloartropatii.

Młodzieńcze łuszczykowe zapalenie stawów możemy rozpoznać, jeśli spełnione są następujące kryteria: występuje zapalenie stawu/ów i łuszczyca u dziecka oraz występują 2 spośród 3 objawów: zapalenie palców (*dactylitis*), łuszczyca paznokci, łuszczyca w rodzinie (pierwszy stopień pokrewieństwa).

Z kolei MIZS-ERA rozpoznajemy zgodnie z kryteriami, kiedy u dziecka stwierdzamy zapalenie stawów i zapalenie przyczepów ścięgniastych albo zapalenie stawów lub zapalenie przyczepów ścięgniastych oraz dwa spośród następujących kryteriów: zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych, dodatni antygen HLA-B27, chłopiec >6. roku życia, ostre zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka, zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa, autoimmunologiczne zapalenie jelit, zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w rodzinie (pierwszy stopień pokrewieństwa). Wynika z tego, że pacjenci z osiową spondyloartropatią w populacji pediatrycznej będą klasyfikowani głównie jako MIZS-ERA.

Problemy diagnostyczne osiowej spondyloartropatii u dzieci mogą wynikać z faktu, że zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych może nie objawiać się klinicznie na początku choroby, dlatego kryteria klasyfikacyjne ASAS dla osiowych spondyloartropatii mają mniejszą czułość w praktyce pediatrycznej. W obrazie klinicznym dominują na początku objawy zapalenia przyczepów ścięgniastych lub zapalenia stawów. Wiek zachorowania w przypadku młodzieńczej spondyloartropatii wynosi przeważnie powyżej 10 lat. Prawidłowe rozpoznanie bywa opóźnione średnio o kilka lat.

Skuteczne leczenie dzieci z MIZS, w tym wyżej wymienionych postaci choroby, ma przede wszystkim umożliwić im prawidłowy rozwój oraz dalsze życie bez aktywnego zapalenia i jego odległych powikłań. Lekami od dawna stosowanymi w tej populacji są leki biologiczne z grupy inhibitorów TNF alfa. Pozwalają one kontrolować aktywność choroby u części chorych. Niestety istnieje duża grupa pacjentów, dla których obecnie refundowane terapie nie są wystarczające. Skutkuje to przewlekłą glikokortykosteroidoterapią, której powikłania dla rosnącego dziecka są katastrofalne.

Spośród terapii o innych mechanizmach działania w populacji pacjentów z MIZS-ERA lub MŁZS skuteczne okazało się hamowanie interleukiny 17. Jeden z leków z tej grupy – sekukinumab – na podstawie opublikowanych wyników badania klinicznego, został już zarejestrowany w wyżej wymienionych wskazaniach w Europie w 2022 r. Mam nadzieję, że wkrótce będzie dostępny także dla pacjentów w Polsce.

1. Wstęp

Spondyloartropatie osiowe, w tym zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa i niera-diograficzna postać spondyloartropatii osiowej, to grupa chorób reumatycznych, których głównymi objawami klinicznym są przewlekły ból i stopniowe ograniczenie ruchomości stawów kręgosłupa. Jest to wynik procesu zapalnego obejmującego stawy krzyżowo-biodrowe oraz stawy kręgosłupa. Choroba ma charakter postępujący i bardzo często doprowadza do całkowitego zarośnięcia stawów oraz – na dalszym etapie – skostnienia więzadeł, co skutkuje klinicznie sztywnością kręgosłupa. Początek choroby występuje w młodym wieku, a szczyt zachorowań przypada na ok. 30 rok życia. To powoduje, że skutki społeczne i ekonomiczne choroby są o wiele większe niż w przypadku innych chorób zapalnych układu kostno-stawowego, których szczyt zachorowań występuje u pacjentów w starszym wieku. Spondyloartropatia osiowa występuje także w wieku dziecięcym, ale jej początkowe objawy są inne niż u osób dorosłych, co może być przyczyną problemów diagnostycznych. Podobnie różnice w obrazie klinicznym spondyloartropatii osiowych u mężczyzn i kobiet mogą prowadzić do większych opóźnień rozpoznania u kobiet.

Choroba może przebiegać z zajęciem jedynie szkieletu osiowego, ale u części pacjentów ma charakter heterogenny z jednoczesnym występowaniem tzw. objawów obwodowych, tj. zapaleniem stawów obwodowych (*synovitis*), przyczepów ścięgnowych (*enthesitis*) i palców (*dactylitis*). Ponadto w przebiegu choroby często dochodzi do zapalnych manifestacji pozastawowych, takich jak zapalenie błony naczyniowej oka (najczęściej przedniego odcinka), łuszczyca i nieswoiste zapalne choroby jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego). Rozpoznanie choroby względem pierwszych objawów bywa opóźnione nawet o 10 lat, co znacząco zmniejsza szanse na skuteczne leczenie i zachowanie prawidłowej ruchomości kręgosłupa oraz sprawności fizycznej, a także łączy się z przedwczesną śmiertelnością chorych, przede wszystkim z powodu incydentów sercowo-naczyniowych lub towarzyszących zakażeń.

Postęp w badaniach dotyczący patogenezы choroby daje szansę na coraz bardziej skuteczne leczenie. Przez lata uwaga badaczy skupiała się na roli czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-alfa) i lekach hamujących jego aktywność. Ostatnia dekada przyniosła dowody na istotne znaczenie szlaku interleukina 17/interleukina 23 (IL-17/IL-23) w rozwoju spondyloartropatii, co było podstawą badań klinicznych oceniających skuteczność hamowania IL-17A u pacjentów z tą chorobą. IL-17A produkowana jest przez wiele komórek odgrywających ważną rolę w indukowaniu i podtrzymywaniu stanu zapalnego, jak makrofagi, komórki tuczne, neutrofile oraz limfocyty T. IL-17A oddziałuje także na liczne komórki biorące udział w patogenezie objawów klinicznych choroby, jak makrofagi, neutrofile, keratocyty, komórki śródbłonna, fibroblasty, chondrocyty oraz osteoblasty i osteoklasty. Zaobserwowano zdolność indukowania produkcji IL-17 i IL-23 przez antygen HLA-B27 oraz jego związek ze zwiększoną ekspansją limfocytów Th17 i syntezą IL-17. U chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa obserwuje się zwiększoną liczbę wielu komórek produkujących IL-17, zarówno w krążeniu, jak i w tkankach objętych zapaleniem, w tym komórek Th17 u pacjentów we wczesnym okresie spondyloartropatii, niezależnie od obecności zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu rezonansu magnetycznego.

Średnia oczekiwana długość życia u chorych na spondyloartropatię osiową jest krótsza w porównaniu do populacji ogólnej z uwagi na występujące przy tej chorobie powikłania, w tym sercowo-naczyniowe. Dodatkowo w związku z postępującym ograniczeniem sprawności fizycznej ok. 10–30% chorych rezygnuje z pracy zawodowej po 10 latach trwania choroby.

W leczeniu spondyloartropatii stosuje się terapie klasyczne, a w przypadku ich nieskuteczności leki biologiczne z grupy inhibitorów czynnika martwicy nowotworów alfa lub – coraz częściej – inhibitorów interleukiny 17.

2. Kliniczne manifestacje osiowych spondyloartropatii

Spondyloartropatia (SpA), zgodnie z kryteriami klasyfikacyjnymi ASAS, obejmuje postać osiową SpA (axial SpA, axSpA) oraz postać obwodową SpA (peripheral SpA, pSpA).

Termin axSpA obejmuje (1) pacjentów spełniających zmodyfikowane kryteria nowojorskie rozpoznania zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), które wymagają stwierdzenia określonego zaawansowania uszkodzenia stawów krzyżowo-biodrowych w konwencjonalnym badaniu radiograficznym (tzw. radiograficzna postać axSpA), oraz (2) pacjentów z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu rezonansu magnetycznego, którzy w konwencjonalnym badaniu radiograficznym nie spełniają kryteriów nowojorskich dla ZZSK (nieradiograficzna postać axSpA, nr-axSpA). Do osiowych SpA zaliczamy także postać osiową łuszczykowego zapalenia stawów (ŁZS).

Zmodyfikowane nowojorskie kryteria diagnostyczne ZZSK obejmują kryteria kliniczne i kryterium radiologiczne. Kryteria kliniczne to: (1) ból w okolicy krzyżowo-lędźwiowej utrzymujący się przez ≥ 3 miesiące, zmniejszający się po ćwiczeniach, nieustępujący w spoczynku, (2) ograniczenie ruchomości odcinka lędźwiowego kręgosłupa zarówno w płaszczyźnie strzałkowej, jak i czołowej, (3) ograniczenie ruchomości klatki piersiowej w porównaniu ze stanem prawidłowym dla wieku i płci. Kryterium radiologiczne to obustronne zmiany zapalne w stawach krzyżowo-biodrowych 2–4 stopnia lub jednostronne 3–4 stopnia. Rozpoznanie pewne ZZSK to spełnienie kryterium radiologicznego i ≥ 1 kryterium klinicznego.

Rozpoznanie nr-axSpA może zostać postawione u chorych z zapalnym bólem krzyża, który wystąpił przed 45 r.ż. i utrzymuje się ≥ 3 miesięcy z (1) jednoczesnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych udokumentowanym badaniem obrazowym (rezonansu magnetycznego lub radiologicznym) oraz występowaniem ≥ 1 innej cechy SpA albo (2) występowaniem antygenu HLA-B27 oraz obecnością ≥ 2 innych cech SpA. Dodatkowe cechy SpA brane pod uwagę to: zapalny ból krzyża, zapalenie sta-

wów obwodowych, zapalenie przyczepów ścięgniastych (*enthesitis*; w obrębie pięty), zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie palców (*dactylitis*), łuszczyca, choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego, dobra odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), SpA w wywiadzie rodzinnym, obecność antygenu HLA-B27 i zwiększone stężenie CRP w surowicy.

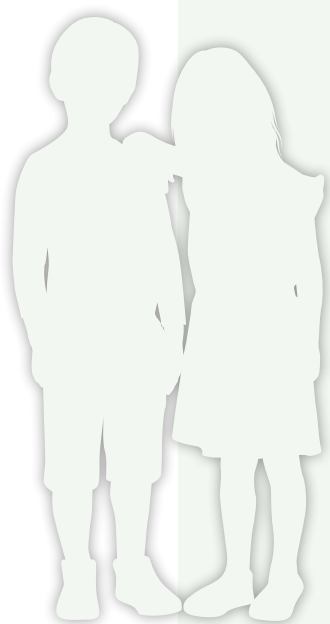
W praktyce klinicznej zapalenie stawów obwodowych, *enthesitis* i *dactylitis* występują odpowiednio u ok. 30%, 13,5% i 5,5% pacjentów z ZZSK i w podobnym odsetku u chorych z nr-axSpA. U pacjentów z podejrzeniem axSpA należy także rozważyć w wywiadzie uwzględnienie dolegliwości bólowych kręgosłupa piersiowego oraz przedniej ściany klatki piersiowej.

Kryteria rozpoznania pSpA to występowanie zapalenia stawów lub przyczepów ścięgniastych lub palców oraz (1) obecność ≥ 1 cechy SpA, takiej jak: zapalenie błony naczyniowej oka, łuszczyca, choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego, poprzedzające zakażenie, obecność antygenu HLA-B27 i zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu obrazowym, lub (2) obecność ≥ 2 cech SpA, takich jak: zapalenie stawów, zapalenie przyczepów ścięgniastych, zapalenie palców, zapalny ból krzyża (kiedykolwiek) i SpA w wywiadzie rodzinnym. Łuszczykowe zapalenie stawów stanowi jedną z postaci pSpA, a łuszczyca stanowi manifestację pozastawową w pSpA (43–53%). Nieswoiste choroby zapalne jelit występują u 4–7%, a zapalenie błony naczyniowej oka u 2–6% chorych z pSpA.

Podstawowym objawem klinicznym axSpA, na którym opiera się początkowa diagnostyka, jest tzw. zapalny ból krzyża. Zgodnie z definicją ASAS rozpoznanie zapalnego bólu krzyża możemy ustalić, jeśli występują ≥ 4 z następujących cech: ból wystąpił przed 40 r.ż. lub miał podstępny początek, lub zmniejsza się po ćwiczeniach fizycznych, lub nie ustępuje podczas odpoczynku, lub występuje w nocy.



Ostatnie lata przyczyniły się do większego poznania przebiegu klinicznego axSpA u kobiet, którym – z uwagi na wcześniejsze dane epidemiologiczne – nie przyglądano się tak uważnie, jak mężczyznom. Głównym objawem klinicznym, któremu przypisuje się kluczowe znaczenie w diagnozie axSpA, jest zapalny ból dolnego odcinka kręgosłupa. Okazuje się jednak, że u kobiet manifestacja tej dolegliwości może nie być tak typowa jak u mężczyzn, a często objawy osiowe dotyczą także kręgosłupa szyjnego lub piersiowego. Ponadto u kobiet choroba przebiega częściej z zapaleniem stawów obwodowych i przyczepów ścięgniastych. Chorobie częściej towarzyszą także nieswoiste zapalenia jelit oraz łuszczyca. Antygen HLA-B27, który stanowi drugi bardzo ważny element rozpoznania choroby, występuje u kobiet rzadziej i tylko w ok. 65% (ok. 80% u mężczyzn). Podobnie rzadziej niż u mężczyzn obserwuje się podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (CRP). Dodatkowo u kobiet manifestacja bólu kręgosłupa, ogólnego zmęczenia i obniżonej jakości życia jest znacznie bardziej wyrażona niż u mężczyzn. Często ból ma charakter przewlekłego bólu uogólnionego, znacznie częściej niż u mężczyzn spełniającego także kryteria rozpoznania fibromialgii. Kolejnym schorzeniem, które częściej współwystępuje z axSpA u kobiet, jest depresja. Postęp zmian radiologicznych w stawach krzyżowo-biodrowych jest u kobiet mniejszy. Z kolei u mężczyzn, szczególnie młodych, częściej obserwuje się brak prawidłowego rozpoznania osteoporozy, która towarzyszy ZZSK.



Młodzieńcza spondyloartropatia, do której według kryteriów klasyfikacyjnych młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) zaliczamy postać młodzieńczą łuszczycowego zapalenia stawów (MIZS-ŁZS) oraz zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych (MIZS-E-RA, *enthesitis-related arthritis*), może dotyczyć kilkunastu procent pacjentów z MIZS. Zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych może być niekiedy klinicznie na początku choroby, dlatego kryteria klasyfikacyjne ASAS dla ZZSK i nr-axSpA mają mniejszą czułość w praktyce pediatrycznej. W jednym z badań ból kręgosłupa występował tylko u niecałych 5% pacjentów z młodzieńczą SpA na początku choroby, a w obrazie klinicznym dominowały zapalenie przyczepów ścięgniastych oraz zapalenie stawów. W późniejszym czasie trwania choroby ból dolnego odcinka kręgosłupa występował już u prawie 90% pacjentów. Alternatywnie w początkowym okresie może pojawić się niespecyficzny ból pośladków lub bioder. Zapalenie przyczepów ścięgniastych dotyczy w tej populacji najczęściej przyczepów w obrębie miednicy, stawów kolanowych i pięty. Z kolei zapalenie stawów obwodowych częściej niż u osób dorosłych dotyczy stawów biodrowych, a dokładniej – obustronnego zapalenia stawów biodrowych, oraz stawów kolanowych i stóp. Zapalenie stawów biodrowych stanowi czynnik ryzyka wystąpienia zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych. Z manifestacji pozastawowych uwagę zwraca znacznie częstsze występowanie nefropatii IgA. Obecność antygenu HLA-B27 u pacjentów z MIZS-E-RA szacuje się na ok. 60–80%, ale u chorych z osiową młodzieńczą SpA stwierdzono występowanie na poziomie prawie 98%.

3. Epidemiologia osiowych spondyloartropatii

Częstość występowania ZZSK w populacji ogólnej szacowana jest na 0,3–1,5%, w tym ok. 0,3–0,4% w krajach Europy Środkowej. Nieradiograficzna postać osiowej SpA według różnych badań dotyczy od ok. 0,1–0,5% do nawet powyżej 1% populacji, co może ją czynić równie częstą, jak reumatoidalne zapalenie stawów. Początek choroby ma miejsce przed 45 r.ż., a szczyt zachorowań przypada na ok. 30 r.ż.

W jednym z badań wykazano, że spośród osób zgłaszających przewlekły ból krzyża (*chronic lower back pain*), co jest jedną z najczęstszych dolegliwości zgłaszanych przez pacjentów, u 39% zdiagnozowano zapalny ból krzyża, z czego 29% spełniało kryteria rozpoznania nr-axSpA.

Według różnych badań w populacji chorych ze spondyloartropatią odsetek pacjentów spełniających kryteria klasyfikacyjne ASAS dla pSpA wynosił ok. 25%. U ok. 12–20% chorych z pSpA występuje zapalny ból pleców, natomiast subkliniczne zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu rezonansu magnetycznego może dotyczyć nawet dwa razy większego odsetka pacjentów.

U osób z obecnością antygenu HLA-B27 ryzyko zachorowania jest większe w przypadku występowania choroby wśród krewnych w porównaniu z osobami bez obciążającego wywiadu rodzinnego. Ponadto wśród krewnych osób z rozpoznaniem SpA występowanie antygenu HLA-B27 zwiększa ryzyko zachorowania na SpA. Powyższe zależności dotyczą występowania zarówno postaci nieradiograficznej, jak i radiograficznej SpA, co sugeruje wspólne podłoże genetyczne obu postaci choroby. Czynnikiem ryzyka rozwoju SpA u krewnych jest także występowanie wśród nich ostrego zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej oka. Co ciekawe, zgodnie z jednym badaniem uwzględnienie wśród zgłaszanych dolegliwości zapalnego bólu krzyża razem

z bólem i dyskomfortem w obrębie kręgosłupa piersiowego oraz przedniej ściany klatki piersiowej wykazało czułość i specyficzność dla rozpoznania SpA ponad 80%.

Zgodnie z najnowszym wielonarodowym badaniem obejmującym ponad 2,6 tys. pacjentów, przedstawionym podczas tegorocznego kongresu EULAR, u 16% pacjentów z rozpoznaniem nr-axSpA doszło do progresji w postać radiograficzną czyli ZZSK w ciągu 5 lat, a średni czas do progresji wyniósł niecałe 2,5 roku. W analizowanej populacji 65% stanowili chorzy z ZZSK, a 35% pacjenci nr-axSpA. Obecność HLA B27 (HR 3,99) oraz płeć męska (HR 3,16) były silnymi czynnikami predykcyjnymi progresji w postać radiograficzną.

Opóźnienie rozpoznania w axSpA jest dłuższe niż w wielu innych chorobach reumatycznych. Wiąże się to z gorszymi wynikami leczenia, w tym z upośledzeniem funkcjonalnym i niską jakością życia. W najnowszej metaanalizie 64 badań łączne średnie opóźnienie diagnostyczne u pacjentów z axSpA wyniosło 6,7 roku. Co ważne, podobnie jak w przypadku ŁZS, opóźnienie diagnozy nie uległo poprawie w czasie, gdy wyniki były stratyfikowane według roku publikacji. Co może zaskakiwać, badania z krajów o wysokich dochodach wykazały dłuższe opóźnienia niż te z krajów o dochodach średnich. Czynniki związane z dłuższymi opóźnieniami to niższy poziom wykształcenia, młodszy wiek w momencie wystąpienia objawów i brak objawów pozastawowych. W tej samej metaanalizie łączne opóźnienie diagnozy z 8 badań dotyczących ŁZS było znacznie krótsze i wynosiło 2,6 roku. W Polsce w przypadku osiowych spondyloartropatii opóźnienie diagnostyczne sięga nawet 10 lat.

Należy pamiętać, że ból kręgosłupa czy pleców często nie jest już traktowany jako choroba, ale przypadłość naszych czasów, wynikająca z trybu życia, którą nie należy się przejmować.



Wiek rozpoznania axSpA u kobiet i mężczyzn nie różni się istotnie, ale opóźnienia diagnostyczne u kobiet są większe. Najnowsze badania pokazują, że mediana opóźnienia rozpoznania może wynosić od 9 do 14 lat u kobiet i od 5 do 7 lat u mężczyzn. W metaanalizie 42 badań, obejmującej prawie 24 tys. pacjentów (32% stanowiły kobiety), średnie opóźnienie wynosiło 8,8 roku u kobiet i 6,6 roku u mężczyzn. Ponadto badania pokazują, że mediana opóźnienia diagnostycznego jest istotnie dłuższa u chorych bez antygenu HLA-B27, niż u osób, u których on występuje (11,4 vs 8,5 roku). Stanowi to istotny czynnik ryzyka opóźnień diagnostycznych u kobiet. Dodatkowo brak prawidłowego i szybkiego rozpoznania u kobiet wynika często z braku typowego objawu zapalnego bólu dolnego odcinka kręgosłupa oraz ze współwystępowania takich chorób jak depresja czy fibromialgia, które mogą maskować axSpA. Objawy kliniczne, jak ogólne zmęczenie, uogólniona sztywność mięśniowo-stawowa, przewlekły ból uogólniony lub bolesność przyczepów ścięgniętych, najczęściej w takich przypadkach przypisywane są właśnie schorzeniom towarzyszącym, a mogą wynikać z choroby zapalnej. U kobiet, które prezentują objawy przewlekłego bólu uogólnionego, ryzyko opóźnienia diagnostycznego jest dwukrotnie większe. Liczba wizyt oraz odwiedzonych lekarzy innych specjalności niż reumatolog przed postawieniem prawidłowego rozpoznania jest u kobiet większa niż u mężczyzn. Kobiety częściej korzystają także z pomocy fizjoterapeutów, osteopatów lub masażyistów w trakcie swojej ścieżki prowadzącej do właściwej diagnozy. Dane te pokazują jak ważną rolę w systemie mogą spełniać inni profesjonaliści służby zdrowia w procesie diagnostycznym. U kobiet istnieje większe prawdopodobieństwo niż u mężczyzn, że nr-axSpA nie ulegnie progresji w postać radiograficzną czyli ZZSK. Nie wpływa to jednak na nasilenie objawów klinicznych, które w obu postaciach jest porównywalne.

Częstość występowania axSpA u mężczyzn i kobiet była przez lata przedmiotem licznych badań epidemiologicznych. Historycznie w publikacjach z lat 40. XX w. stosunek chorych na ZZSK mężczyzn do cierpiących na tę chorobę kobiet szacowano na 10:1, dochodząc w latach 80. i 90. do wartości 3:1. Najnowsze badanie epidemiologiczne dotyczące ZZSK i nr-axSpA pokazuje, że stosunek występowania obu schorzeń w latach 80. wynosił ok. 2,5:1, a w 2016 r. już 1,03:1. Szczególnie w odniesieniu do nr-axSpA częstość występowania tej choroby u kobiet jest praktycznie taka sama jak u mężczyzn. Niestety z powodu historycznych danych epidemiologicznych oraz niedostatecznego rozpoznawania axSpA u kobiet ich reprezentatywność w badaniach klinicznych nie jest wystarczająca, co może mieć implikacje w praktyce klinicznej.



Średni wiek zachorowania w przypadku młodzieńczej spondyloartropatii wynosi ok. 12 lat, a opóźnienie diagnostyczne może być porównywalne do opóźnień u pacjentów dorosłych i wynosi ok. 6 lat. Brak szybkiej diagnozy może wynikać z odmiennego początku choroby u dzieci, u których zapalenie przyczepów ścięgniętych lub stawów według jednego z badań stanowi pierwszy objaw choroby u ok. 95% cierpiących na SpA, a typowy zapalny ból pleców tylko u niecałych 5%. Młodzieńcza spondyloartropatia częściej rozpoznawana jest u chłopców. Najnowsze dane pokazują, że częstość występowania poszczególnych postaci MIZS zmienia się istotnie wraz z wiekiem. U dzieci poniżej 5 r.ż. zdecydowanie dominuje postać z zajęciem niewielu stawów, podczas gdy MIZS-ERA nie występuje wcale, a MIZS-ŁZS i postać nieodróżnicowana stanowią 12%. W wieku 5-11 lat postaci mogące obejmować młodzieńcze spondyloartropatie rozpoznawane są już u 18% dzieci, a powyżej 11 r.ż. aż u 38%. W Polsce, co pokazują opublikowane dane z województwa małopolskiego, dzieci z rozpoznaniem MIZS ze spektrum spondyloartropatii mogą stanowić ok. 14% całej populacji z MIZS.

4. Leczenia osiowych spondyloartropatii

Podział SpA z uwagi na kryteria klasyfikacyjne w praktyce klinicznej nie jest często istotny z uwagi na współwystępowanie u jednego pacjenta zarówno objawów osiowych, jak i obwodowych, a także subkliniczne występowanie aktywnego zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych u pacjentów z manifestacją kliniczną zapalenia stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych czy palców. Ponadto obciążenie chorobą i jej wpływ na jakość życia w obu postaciach – radiograficznej i nieradiograficznej, nie różni się istotnie. Dysponując lekami skutecznymi wobec różnych objawów SpA, możemy efektywnie hamować aktywność choroby, przyczyniając się jednocześnie do poprawy jakości życia pacjentów.

Obecnie obowiązujące rekomendacje leczenia SpA zostały opublikowane wspólnie przez ASAS i EULAR w 2016 r. i stanowią aktualizację rekomendacji z roku 2010, powstałą w oparciu o nowe badania kliniczne i opinie ekspertów. Zgodnie z nimi leczenie pacjentów ze SpA powinno obejmować współpracę lekarzy różnych specjalności z uwagi na zróżnicowanie kliniczne choroby, a cały proces terapii powinien być koordynowany przez reumatologa. Głównym celem terapii jest poprawa jakości życia pacjentów poprzez kontrolę objawów klinicznych takich jak przewlekły ból, hamowanie zapalenia, zapobieganie uszkodzeniu strukturalnemu stawów, zachowanie/przywrócenie sprawności i funkcjonowania w społeczeństwie. Leczenie powinno obejmować metody nefarmakologiczne oraz farmakologiczne.

Lekami pierwszego rzutu są niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) stosowane w maksymalnej zalecanej i tolerowanej dawce. Stwierdzenie nieskuteczności terapii NLPZ jest możliwe po zastosowaniu co najmniej 2 leków z tej grupy przez okres 4 tygodni łącznie i braku efektu klinicznego, wyrażonego aktywną chorobą, zgodnie z wartością złożonych wskaźników aktywności choroby – ASDAS co najmniej 2,1 lub BASDAI co najmniej 4. W przypadku pacjentów z zajęciem stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych lub palców, oprócz stosowania NLPZ w łagodnych przypadkach, zaleca się sulfasalazyne lub metotreksat oraz – w uza-

sadnionych przypadkach – leczenie miejscowe glikokortykosteroidami.

Niepowodzenie terapii klasycznej jest wskazaniem do zastosowania leków biologicznych z grupy inhibitorów TNF alfa (iTNF) oraz leku biologicznego hamującego aktywność IL-17A (iIL-17). Spośród wszystkich leków biologicznych stosowanych aktualnie w leczeniu SpA, rekomendacje z 2016 r. wymieniają cztery iTNF, które mogą być stosowane zarówno w radiograficznej, jak i nieradiograficznej postaci axSpA: adalimumab, etanercept, certolizumab pegol i golimumab. Kwalifikacja do terapii infliksymabem, kolejnym iTNF, wymaga obecności uszkodzenia strukturalnego w stawach krzyżowo-biodrowych, odpowiadającego zmodyfikowanym kryteriom nowojorskim ZZSK. Rekomendacje z 2016 r. wskazują także na warunek strukturalnego uszkodzenia stawów w przypadku leczenia sekukinumabem. Należy oczekiwać zmiany tego zalecenia przy okazji kolejnej aktualizacji rekomendacji, ponieważ wskazania do stosowania sekukinumabu, a także iksekizumabu, zostały rozszerzone o nieradiograficzną postać axSpA.

Leczenie biologiczne powinno być rozważone u pacjentów z utrzymującą się wysoką aktywnością choroby pomimo leczenia tradycyjnego. Wytyczne wskazują, że „aktualną praktyką jest rozpoczynanie leczenia od iTNF”. Taki zapis wynikał, jak podkreślono, z długiej obecności leków z grupy iTNF w praktyce klinicznej i zebranego doświadczenia dotyczącego ich skuteczności i bezpieczeństwa. Zaznaczono, że podobny zapis zawarty był w poprzednich rekomendacjach EULAR w odniesieniu do leczenia RZS w chwili wejścia do praktyki klinicznej leków o innych mechanizmach działania niż hamowanie TNF alfa. Analogiczna sytuacja ma miejsce obecnie w leczeniu SpA. Zapis ten nie ogranicza możliwości zastosowania leku z grupy iIL-17 w pierwszej linii leczenia biologicznego. W przypadku niepowodzenia terapii iTNF w pierwszej linii, należy rozważyć zastosowanie drugiego iTNF lub iIL-17. Niewątpliwym postępowaniem w terapii SpA jest możliwość stosowania leków o innym mechanizmie działania niż hamowanie TNF alfa, których skuteczność i bezpieczeństwo zostały potwierdzone w badaniach klinicznych.

Od czasu publikacji rekomendacji z 2016 r. rozszerzone zostały wskazania do stosowania sekukinumabu o postać nieradiograficzną, ale także rejestracją we wskazaniach do leczenia ZZSK i postaci nieradiograficznej SpA został objęty drugi iIL-17 – iksekizumab. Potwierdza to istotną rolę tej grupy leków w leczeniu SpA. Podczas kongresu EULAR w czerwcu 2022 r. w Kopenhadze ogłoszono planowaną publikację poświęconą zmianie rekomendacji dotyczącej leczenia SpA. Jednym z jej elementów jest uznanie równorzędnej roli iTNF oraz iIL-17 w pierwszej linii leczenia poprzez wskazanie, że „aktualną praktyką jest rozpoczynanie terapii od iTNF lub iIL-17” wobec nowo rekomendowanej grupy leków dla pacjentów ze SpA – inhibitorów kinaz janusowych (iJAK).

Pozycjonowanie leków biologicznych u pacjentów ze SpA w codziennej praktyce klinicznej wymaga znajomości mechanizmu działania, profilu bezpieczeństwa oraz skuteczności klinicznej zarówno w odniesieniu do objawów stawowych – osiowych i obwodowych, w tym np. zapalenia przyczepów ścięgniastych i palców, jak i manifestacji pozastawowych, np. zapalenia błony naczyniowej oka, łuszczycy oraz zapalnej choroby jelit.

Wyniki badań klinicznych potwierdzają, że iIL-17 znajdują praktyczne zastosowanie w leczeniu pacjentów z różnymi postaciami klinicznymi SpA, ZZSK, nrSpA oraz osiową postacią ŁZS. Leki z tej grupy mogą być zastosowane w pierwszej linii po niepowodzeniu terapii NLPZ, jak i po niepowodzeniu terapii iTNF. Zastosowanie iksekizumabu i sekukinumabu w drugiej linii leczenia biologicznego, jako preferowanej opcji terapeutycznej, należy rozważyć szczególnie w przypadku pierwotnej nieskuteczności iTNF.

Na podstawie wyników badań klinicznych dotyczących skuteczności iIL-17 w leczeniu obwodowych manifestacji SpA w przebiegu ŁZS, leki te mogą stanowić istotną opcję leczenia także u pacjentów spełniających kryteria klasyfikacyjne ASAS dla obwodowej postaci SpA, przebiegającej z zapaleniem stawów lub przyczepów ścięgniastych lub palców. Analogicznie do przypadku osiowych SpA i ŁZS, iIL-17 mogą być zastosowane zarówno w pierwszej, jak i kolejnych liniach leczenia biologicznego.

Niska immunogenność iIL-17 i brak powstawania przeciwciał neutralizujących w trakcie terapii to niewątpliwe korzyści kliniczne. Szczególnie istotne są one dla pacjentów z osiowymi SpA, u których leki biologiczne stosowane są przeważnie bez metotreksatu w monoterapii.

U pacjentów leczonych wcześniej iTNF, u których doszło do wtórnej utraty skuteczności w mechanizmie neutralizacji leku przez przeciwciała, wybór w kolejnej linii iIL-17 jest uzasadniony.

Dotychczasowe wyniki badań klinicznych i dowodzących wskazują na brak ryzyka reaktywacji gruźlicy w trakcie leczenia iksekizumabem i sekukinumabem, ale w praktyce badanie w kierunku utajonej gruźlicy oraz leczenie chemioprophylaktyczne w przypadku dodatniego wyniku są zalecane przed włączeniem leczenia. Niemniej jednak iIL-17 mogą być lekami z wyboru u pacjentów, u których potencjalne ryzyko reaktywacji lub narażenia na zarażenie prątkiem *de novo* jest duże. Ma to szczególne znaczenie w obecnych czasach, które wiążą się ze zwiększonym ryzykiem epidemiologicznym, w tym potencjalnie zakażenia gruźlicą w Polsce.

Biorąc pod uwagę istotną rolę szczepień ochronnych przeciwko chorobom zakaźnym u pacjentów z chorobami zapalnymi stawów, szczególnie w dobie rosnących zagrożeń epidemicznych, ważny jest fakt, że leczenie sekukinumabem nie wpływa negatywnie na humoralną odpowiedź na szczepienie przeciwko grypie i meningokokom. Podobnie prawidłową odpowiedź na szczepienia przeciwko tężcowi i pneumokokom wykazano u osób przyjmujących iksekizumab. Nie stwierdzono także istotnej klinicznie zaburzonej odpowiedzi na szczepionki mRNA p/COVID-19 w przypadku iIL-17, dlatego nie zaleca się przerywania terapii, planując szczepienie.

Dawkowanie iIL-17 jeden raz w miesiącu w przebiegu terapii może stanowić dodatkowe ważne kryterium ich wyboru, po uwzględnieniu skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa u poszczególnych pacjentów.

Stosowanie iIL-17 u pacjentów z chorobami współistniejącymi, jak niewydolność serca, choroba śródmiąższowa płuc lub zmiany demielinizacyjne OUN, jest bezpieczniejszą opcją terapeutyczną w stosunku do iTNF, które u wielu chorych z wymienionymi schorzeniami są przeciwwskazane. Z kolei iIL-17 nie powinny być stosowane u pacjentów ze współistniejącymi chorobami zapalnymi jelit. U takich pacjentów lekami z wyboru będą iTNF lub iJAK.

Brak odpowiedniej reprezentacji kobiet w badaniach klinicznych spowodował, że dane dotyczące skuteczności leczenia odnoszą się przede wszystkim do mężczyzn. Biorąc pod uwagę różną symptomatologię kliniczną u obu płci, nie można wykluczyć, że istnieją także istotne różnice w efektach terapii. Niestety większość starszych badań klinicznych dotyczących skuteczności leczenia iTNF, z uwagi na małą reprezentację kobiet, nie obejmowało analizy z uwzględnieniem efektu płci na wynik terapii. Ponowna analiza danych z badań dla trzech różnych iTNF – adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu, wykazała, że kobiety obciążone są 2–3-krotnie większym ryzykiem braku odpowiedzi według ASDAS i BASDAI oraz utrzymania terapii (*adherence*) po 12 miesiącach. Innym czynnikiem ryzyka braku odpowiedzi klinicznej u pacjentów leczonych ww. iTNF jest indeks masy ciała (*body mass index*, BMI), którego wartość ≥ 30 wiąże się z 3-krotnie większym ryzykiem. Inne badania pokazują także związek procentowego udziału tkanki tłuszczowej lub indeksu masy tkanki tłuszczowej (*fat mass index*, FMI) z gorszym efektem terapii u kobiet. Z kolei czynniki predykcyjne dobrej odpowiedzi na leczenie to obecność HLA-B27, krótki czas trwania choroby oraz nieobecność zapalenia przyczepów ścięgniastych. Niestety wszystkie są negatywnie skorelowane z płcią żeńską. Stwierdzono także istotną pozytywną korelację pomiędzy paleniem papierosów a nasileniem objawów klinicznych axSpA, co może wpływać na skuteczność leczenia. Według danych WHO w ostatnich latach obserwowany jest wyraźny spadek tego nałogu u mężczyzn a wzrost u kobiet.

W przypadku iIL-17 wstępne analizy wskazują na porównywalną skuteczność leczenia u obu płci. W badaniu AQUILA (683 pacjentów z ZZSK – mężczyźni 59,7% vs kobiety 40,3%) średni BASDAI, ogólny stan pacjenta oraz średnia poprawa ogólnego funkcjonowania u pacjentów leczonych sekukinumabem były po 12 miesiącach porównywalne u obu płci. Wskaźnik retencji leczenia sekukinumabem dla mężczyzn był nieznacznie wyższy niż dla kobiet. Podobnie analiza danych zbiorczych z badań klinicznych potwierdza porównywalne wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów płci męskiej i żeńskiej z aktywnym ZZSK leczonych sekukinumabem w czasie 12 miesięcy terapii. Płeć nie była niezależnym predyktorem odpowiedzi na leczenie sekukinumabem w odniesieniu do poprawy ASAS40 i zmiany BASDAI, natomiast odnotowano powiązanie z płcią wskaźnika nieaktywnej choroby według ASDAS-CRP.

Przeanalizowano także dane z trzech randomizowanych badań klinicznych dla iksekizumabu. Pacjenci spełniali kryteria klasyfikacyjne ASAS dla ZZSK lub nr-axSpA. Charakterystyka wyjściowa populacji pacjentek wskazała na większe obciążenie chorobą, co wyrażało się znacznie większym bólem kręgosłupa w nocy, zmęczeniem oraz bólem/obrzękiem stawów obwodowych. Analiza wykazała, że terapia iksekizumabem wiąże się z wyższym odsetkiem mężczyzn odpowiadających na leczenie do 16 tygodnia, podczas gdy kobiety wykazują słabszą odpowiedź przez pierwsze 16 tygodni, ale większy stopień odpowiedzi do 12 miesiąca. Nowe dane wyraźnie pokazują, że podejście do terapii axSpA u kobiet i mężczyzn w praktyce klinicznej powinno być zróżnicowane i zbyt szybkie przerywanie leczenia z powodu słabszej odpowiedzi może pozbawić część pacjentek skutecznego leku.



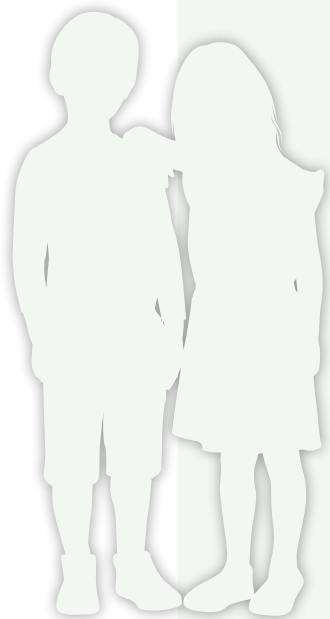
Ostatecznym celem leczenia zapalnych chorób reumatycznych jest zapobieganie lub co najmniej znaczne spowolnienie progresji uszkodzenia stawów oraz zapobieganie utracie przez nie funkcji. Cele te są szczególnie ważne u dzieci z MIZS, u których postęp strukturalnej destrukcji stawów i początek osłabienia funkcjonalnego mogą być znacznie szybsze niż u osób dorosłych. Leczenie MIZS ma na celu osiągnięcie trwałej remisji przy jak najmniejszej toksyczności metod terapeutycznych. Rekomendacje ACR z 2019 r. dotyczące leczenia MIZS ze spektrum spondyloartropatii u dzieci i młodzieży oparte są na niskim lub bardzo niskim poziomie dowodów z uwagi na małą liczbę dobrej jakości badań klinicznych w tej populacji.

U dzieci i młodzieży z czynnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych lub czynnym zapaleniem przyczepów ścięgniastych zdecydowanie zaleca się leczenie NLPZ. Dane dotyczące skuteczności leków klasycznych, jak metotreksat lub sulfasalazyna, są skąpe i obejmują małe liczby pacjentów. U tych, którzy mają przeciwwskazania do iTNF lub leczenie więcej niż jednym iTNF okazało się nieskuteczne, stosowanie sulfasalazyny jest zalecane warunkowo. Zdecydowanie nie zaleca się stosowania metotreksatu w monoterapii u pacjentów z MIZS z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych. Terapia pomostowa z zastosowaniem doustnych glikokortykosteroidów (<3 miesiące) jest warunkowo zalecana podczas rozpoczynania terapii w przypadku MIZS z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych lub przyczepów ścięgniastych.

U dzieci i młodzieży z czynnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych pomimo terapii NLPZ zdecydowanie zaleca się dodanie iTNF. Choć jakość dowodów potwierdzających to zalecenie w pediatrii była niska, to opiera się ono na ocenie danych pediatrycznych oraz danych dotyczących leczenia spondyloartropatii u dorosłych. Stosowanie iTNF jest warunkowo zalecane zamiast metotreksatu lub sulfasalazyny u dzieci i młodzieży z czynnym zapaleniem przyczepów ścięgniastych.

Pomimo dostępu do leczenia iTNF i dobrej odpowiedzi początkowej odsetek chorych osiągających trwałą remisję w postaci MIZS-ERA na przestrzeni ostatnich lat nie zmienił się, a aktywna choroba może dotyczyć nawet 60% pacjentów. Badania pokazują także, że brak skutecznych metod leczenia przyczynia się niestety do istnienia dużego odsetka pacjentów stosujących przewlekłe glikokortykosteroidy – to nawet ok. 50% chorych.

Spośród terapii o innych mechanizmach działania skuteczność i bezpieczeństwo w populacji pacjentów z MIZS-ERA lub MIZS-ŁZS jest przedmiotem badań m.in. dla leków z grupy iIL-17. W przypadku jednego z nich – sekukinumabu, wyniki badania klinicznego zostały już opublikowane, co było podstawą do rejestracji leku w tych wskazaniach w 2021 r. w USA i w 2022 r. w Europie. Będzie to zapewne także podstawa do zmiany rekomendacji podczas kolejnej aktualizacji.



5. Dostęp do leczenia biologicznego w osiowych spondyloartropatiach w Polsce

Leczenie biologiczne w osiowych spondyloartropatiach w Polsce dostępne jest w ramach programów lekowych. W latach 2020 i 2021, zgodnie z propozycjami Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego i konsultanta krajowego w dziedzinie reumatologii, zmienione zostały istotnie kryteria programów lekowych, w tym dla pacjentów z ZZSK i nr-axSpA, tak, że obecnie w coraz większym stopniu odpowiadają rekomendacjom i aktualnej wiedzy medycznej.

Wprowadzone zmiany pozwalają na szybkie włączenie terapii po nieskuteczności leczenia klasycznego, wczesne włączenie terapii w stopniu aktywności zgodnie z rekomendacjami, osiągnięcie trwałego efektu terapii oraz optymalizację dawkowania w trakcie terapii przewlekłej.

Najważniejsze zmiany dla pacjentów w poszczególnych programach obejmują:

LECZENIE AKTYWNEJ POSTACI ZESZTYWNIĄCEGO ZAPALENIA STAWÓW KRĘGOSŁUPA (ZZSK) – program lekowy B.36.

- zniesienie administracyjnego ograniczenia czasu leczenia,
- umożliwienie optymalizacji dawkowania leków (zmniejszanie dawek lub wydłużanie odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami) u wszystkich pacjentów, u których uzyskano cel terapii.

LECZENIE PACJENTÓW Z AKTYWNA POSTACIĄ SPONDYLOARTROPATII (SpA) BEZ ZMIAN RADIOGRAFICZNYCH CHARAKTERYSTYCZNYCH DLA ZZSK – program lekowy B.82.

- nowy zapis dotyczący podstawowego kryterium kwalifikacji pacjentów do leczenia, czyli rozpoznania spondyloartropatii zgodnie z obowiązującymi kryteriami ASAS/EULAR – każdy pacjent spełniający kryteria klasyfikacyjne ASAS/EULAR dla osiowej lub obwodowej postaci nrSpA może być zakwalifikowany obecnie do leczenia, jeśli spełnia jednocześnie pozostałe kryteria programu dotyczące aktywności klinicznej choroby i nieskutecz-

ności dotychczasowego standardowego leczenia,

- możliwość kwalifikacji do programu pacjentów z obwodową postacią SpA z umiarkowaną aktywnością choroby (zajęte co najmniej 3 stawy lub przyczepy ścięgna),
- skrócenie czasu do oceny skuteczności terapii klasycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby u pacjentów z postacią obwodową SpA do 3 miesięcy dla każdego leku,
- w przypadku postaci obwodowej SpA usunięcie wymogu potwierdzania zapalenia przyczepów ścięgniastych w badaniu USG lub MR oraz pozostawienie do decyzji lekarza prowadzącego podania glikokortykosteroidów w okolicę zapalnie zmienionego przyczepu ścięgna jako opcji leczenia miejscowego,
- zniesienie administracyjnego ograniczenia czasu leczenia,
- umożliwienie optymalizacji dawkowania leków (zmniejszanie dawek lub wydłużanie odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami) u wszystkich pacjentów, u których uzyskano cel terapii.

Zgodnie z danymi za 2021 r. w Polsce leczonych w programach lekowych było ok. 4,2 tys. chorych z ZZSK i ok. 400 chorych z nrSpA (postać osiowa i obwodowa łącznie) (wykres 1). Wstępne dane z 2022 r. wskazują na odpowiednio ok. 4,7 tys. i ok. 500 chorych. Obserwowany przyrost liczby leczonych pacjentów w przypadku ZZSK jest stały na poziomie kilkuset chorych, czyli ok. 10% rocznie, a w przypadku nrSpA, z uwagi na bardzo niską bazę, ale także istotną zmianę kryteriów kwalifikacji w 2020 r., liczba leczonych pacjentów uległa w ostatnich dwóch latach podwojeniu. Biorąc pod uwagę epidemiologię nrSpA i rozwój metod diagnostycznych, dostępność do leczenia biologicznego w tym wskazaniu powinna być na znacznie wyższym poziomie.

Analiza dotycząca stosowania poszczególnych terapii (wykresy 2 i 3) wskazuje na dominujący

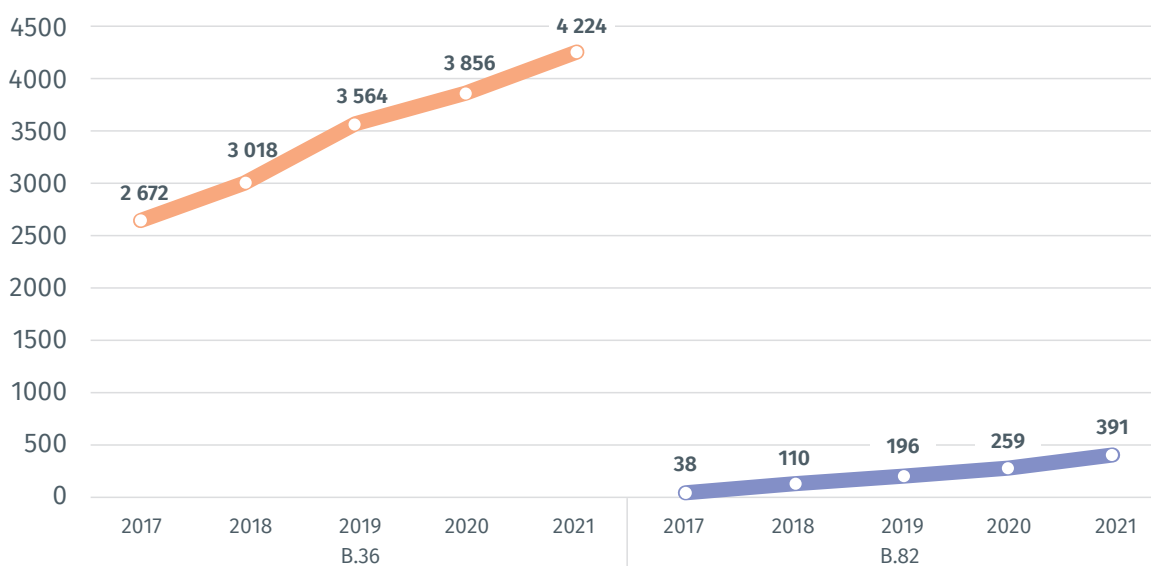
odsetek pacjentów leczonych iTNF. We wskazaniu ZZSK objęcie refundacją pierwszego leku z grupy iIL-17 w 2018 r. i obserwowany trend wzrostowy liczby leczonych chorych wyraźnie pokazuje, że lek o tym mechanizmie działania był terapią długo wyczekiwaną przez lekarzy i pacjentów. W przypadku nr-axSpA refundacja tylko dwóch leków o jednym mechanizmie działania nie jest rozwiązaniem optymalnym dla chorych. Ponadto brak refundacji wszystkich leków w postaci osiowej i obwodowej SpA także stanowi istotny problem w praktyce klinicznej.

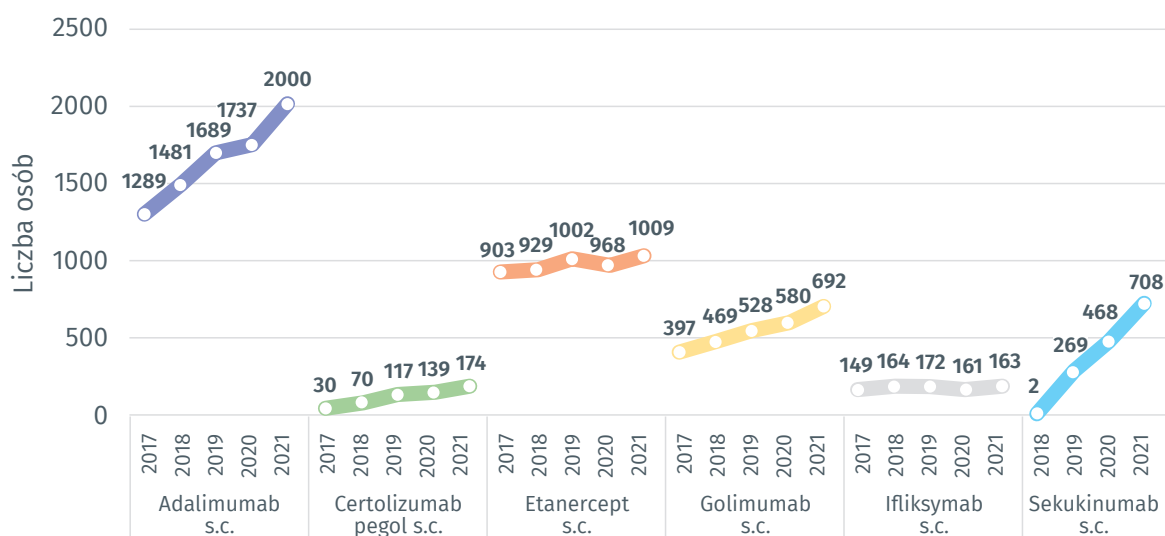
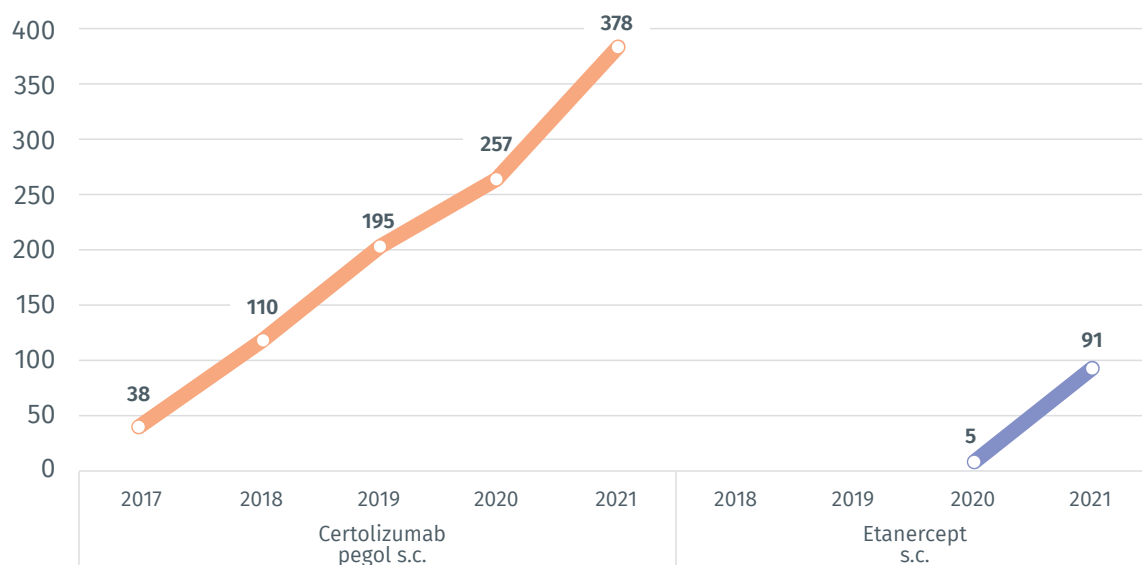
Refundacja od 1 lipca 2022 r. iksekizumabu i sekukinumabu w ZZSK (program lekowy B.36) oraz w obu postaciach klinicznych SpA bez zmian radiograficznych (program lekowy B.82) będzie istotnym elementem zwiększającym skuteczność terapii dla szerszej grupy pacjentów.

W przypadku młodzieńczych spondyloartropatii, jak MIZS-ERA i MIZS-ŁZS, program lekowy B.33 w części dotyczącej MIZS nie wyodrębnia tych postaci zapalenia u dzieci, dlatego analiza dostępności do leczenia w tych przypadkach nie jest możliwa. Spośród leków biologicznych z grupy iTNF zarejestrowane wskazanie w postaci MIZS-ERA od 6 r.ż. posiada adalimumab, a w postaciach MIZS-ERA i MIZS-ŁZS od 12 r.ż. etanercept. Żaden z ww. leków nie jest w Polsce refundowany w tych wskazaniach.

Pierwszy lek z grupy iIL-17 – sekukinumab – został zarejestrowany do leczenia dzieci w wieku 6 lat lub starszych z MIZS-ERA i MIZS-ŁZS w Europie w maju 2022 r., co może się istotnie przyczynić do poprawy rokowania u tych pacjentów.

Wykres 1. Całkowita liczba pacjentów leczonych w programach lekowych B.36 (ZZSK) i B.82 (nrSpA) w latach 2017–2021



Wykres 2. Liczba pacjentów stosujących poszczególne leki w programie lekowym B.36 (ZZSK) w latach 2017–2021**Wykres 3.** Liczba pacjentów stosujących poszczególne leki w programie lekowym B.82 (nrSpA) w latach 2017–2021

Dane dotyczące wielkości kontraktów na realizację obu programów lekowych w skali kraju (tabela 1) i w podziale na województwa (tabela 2) wskazują, że spadek odnotowany w 2019 r. dla programu B.36 względem poprzednich lat, związany z refundacją biopodobnego adalimumabu, jest trwały i pokazuje realne oszczędności płatnika publicznego w tym wskazaniu, pomimo terapii większej liczby chorych. W przypadku nrSpA koszty realizacji programu systematycznie rosną z uwagi na przyrost liczby leczonych przy jednoczesnym braku istotnego

obniżenia kosztu terapii w latach 2017–2021. Analizując dane finansowe z poszczególnych oddziałów wojewódzkich NFZ oraz liczbę świadczeniodawców realizujących leczenie (tabela 3), widać wyraźnie, że dostęp do leczenia w obu wskazaniach w różnych regionach Polski jest bardzo zróżnicowany. Pokazuje to także wartość kontraktu przypadająca na jednego mieszkańca w poszczególnych województwach w Polsce w 2021 r. względem średniej dla całego kraju (tabela 4).

Tabela 1. Wartość umów – leczenie szpitalne – programy lekowe B.36 (ZZSK) i B.82 (nrSpA) z podziałem na koszt refundacji leków i świadczeń w latach 2017–2021 w Polsce

program lekowy	rodzaj umowy	2017	2018	2019	2020	2021
B.36	Leki	72 514 344,80 zł	75 711 055,47 zł	50 474 873,71 zł	47 051 965,35 zł	52 296 987,76 zł
B.36	Świadczenia	3 747 257,94 zł	4 289 584,94 zł	5 698 060,58 zł	6 889 412,66 zł	8 701 719,11 zł
B.82	Leki	292 016,22 zł	2 095 857,19 zł	3 633 229,56 zł	4 815 322,05 zł	7 641 051,56 zł
B.82	Świadczenia	31 646,98 zł	123 433,18 zł	248 089,66 zł	367 040,21 zł	581 257,85 zł

Tabela 2. Wartość umów – leczenie szpitalne – programy lekowe B.36 (ZZSK) i B.82 (nrSpA) z podziałem na oddziały wojewódzkie NFZ w latach 2017–2021 w Polsce

OW NFZ	program lekowy	2017	2018	2019	2020	2021
01	B.36	5 905 992,00 zł	5 570 459,00 zł	4 775 329,00 zł	4 795 839,00 zł	5 255 006,00 zł
	B.82	44 642,00 zł	335 612,00 zł	514 084,00 zł	813 607,00 zł	1 033 132,00 zł
02	B.36	4 502 377,56 zł	4 155 156,19 zł	3 478 904,15 zł	3 235 697,00 zł	3 583 393,00 zł
	B.82	37 805,36 zł	244 290,31 zł	573 882,17 zł	587 906,00 zł	744 444,00 zł
03	B.36	1 598 607,59 zł	1 433 429,75 zł	1 233 943,04 zł	919 275,19 zł	1 135 128,36 zł
	B.82	18 050,63 zł	46 950,10 zł	46 695,81 zł	83 566,10 zł	183 498,44 zł
04	B.36	1 311 161,00 zł	1 597 914,00 zł	1 223 039,00 zł	928 142,00 zł	795 873,00 zł
	B.82	6 816,00 zł	77 905,00 zł	90 770,00 zł	166 351,00 zł	203 045,00 zł
05	B.36	5 002 591,00 zł	5 273 951,00 zł	3 429 198,00 zł	3 163 294,00 zł	3 658 814,00 zł
	B.82	15 350,00 zł	160 750,00 zł	126 406,00 zł	180 124,00 zł	263 197,00 zł
06	B.36	10 790 603,00 zł	12 000 463,00 zł	8 642 164,00 zł	8 586 174,00 zł	10 623 057,00 zł
	B.82	64 954,00 zł	356 848,40 zł	763 491,00 zł	1 099 154,00 zł	2 117 970,00 zł
07	B.36	12 976 926,74 zł	13 004 356,20 zł	8 631 890,28 zł	8 193 682,82 zł	9 995 153,08 zł
	B.82	40 595,39 zł	388 249,30 zł	510 515,80 zł	737 591,48 zł	1 543 230,99 zł
08	B.36	545 343,00 zł	557 755,00 zł	370 351,00 zł	358 419,00 zł	330 818,00 zł
	B.82	0,00 zł	0,00 zł	4 116,00 zł	45 345,00 zł	38 339,00 zł
09	B.36	4 794 986,00 zł	4 538 849,00 zł	2 936 875,00 zł	2 488 458,00 zł	2 657 384,00 zł
	B.82	6 546,00 zł	111 210,00 zł	335 681,00 zł	285 500,00 zł	403 491,00 zł
10	B.36	2 347 249,75 zł	2 561 539,93 zł	1 469 087,67 zł	1 284 920,92 zł	1 271 085,75 zł
	B.82	0,00 zł	0,00 zł	32 040,00 zł	73 832,23 zł	126 239,00 zł
11	B.36	3 388 315,66 zł	3 625 457,02 zł	2 958 432,82 zł	3 175 866,50 zł	3 390 280,76 zł
	B.82	2 173,00 zł	85 380,62 zł	170 910,40 zł	208 340,00 zł	210 198,98 zł
12	B.36	11 049 863,00 zł	12 838 349,00 zł	7 442 710,00 zł	7 039 186,00 zł	7 795 615,00 zł
	B.82	147,00 zł	74 573,00 zł	129 835,00 zł	113 448,00 zł	250 926,00 zł
13	B.36	3 456 316,00 zł	3 732 963,35 zł	2 543 338,00 zł	2 734 703,00 zł	2 918 084,00 zł
	B.82	6 280,00 zł	27 194,00 zł	54 101,00 zł	66 732,00 zł	97 145,00 zł
14	B.36	1 464 189,44 zł	1 633 403,97 zł	1 088 369,33 zł	1 089 649,58 zł	1 053 922,92 zł
	B.82	2 116,82 zł	25 693,64 zł	20 145,04 zł	26 334,45 zł	24 540,00 zł
15	B.36	6 117 355,00 zł	6 453 445,00 zł	5 066 012,00 zł	5 060 075,00 zł	5 570 834,00 zł
	B.82	78 187,00 zł	268 214,00 zł	426 719,00 zł	580 635,00 zł	843 069,00 zł
16	B.36	1 009 726,00 zł	1 023 149,00 zł	883 291,00 zł	887 996,00 zł	964 258,00 zł
	B.82	0,00 zł	16 420,00 zł	81 927,00 zł	113 896,00 zł	139 844,00 zł

Tabela 3. Liczba świadczeniodawców realizujących programy lekowe B.36 (ZZSK) i B.82 (nrSpA) w poszczególnych województwach w 2021 r. w Polsce

Województwo	B.36	B.82	Unikalna liczba świadczeniodawców
Dolnośląskie	6	6	6
Kujawsko-pomorskie	3	3	3
Lubelskie	5	2	5
Lubuskie	2	2	2
Łódzkie	5	4	5
Małopolskie	4	5	5
Mazowieckie	5	4	5
Opolskie	1	1	1
Podkarpackie	7	4	7
Podlaskie	2	1	2
Pomorskie	4	4	4
Śląskie	8	4	8
Świętokrzyskie	3	3	3
Warmińsko-mazurskie	2	2	2
Wielkopolskie	5	5	6
Zachodniopomorskie	2	1	2
Łącznie	64	51	66

Tabela 4. Wartość kontraktu przypadająca na jednego mieszkańca w poszczególnych województwach w 2021 r. w Polsce

Województwo	B.36	B.82
Dolnośląskie	1,82	0,36
Kujawsko-pomorskie	1,74	0,36
Lubelskie	0,54	0,09
Lubuskie	0,79	0,20
Łódzkie	1,51	0,11
Małopolskie	3,12	0,62
Mazowieckie	1,84	0,28
Opolskie	0,34	0,04
Podkarpackie	1,26	0,19
Podlaskie	1,09	0,11
Pomorskie	1,45	0,09
Śląskie	1,74	0,06
Świętokrzyskie	2,40	0,08
Warmińsko-mazurskie	0,75	0,02
Wielkopolskie	1,60	0,24
Zachodniopomorskie	0,57	0,08
Średnia dla kraju	1,60	0,22

6. Analiza oszczędności związanych z refundacją leków biopodobnych w Polsce

Realne wydatki płatnika publicznego na realizację programów lekowych z zastosowaniem adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu pokazują, że szczyt zobowiązań miał miejsce w 2018 r. i wynosił prawie 224 mln zł. W latach 2017–2018 obserwowany był już istotny spadek kosztów terapii etanerceptem, ale dopiero objęcie refundacją biopodobnego adalimumabu spowodowało skokowe obniżenie obciążeń płatnika w kolejnych latach, względem 2018 r., sięgające łącznie w latach 2019–2021 prawie 423 mln zł (tabela 5).

Analizując potencjalne oszczędności płatnika publicznego związane z refundacją leków biopodobnych w reumatologii, gastroenterologii i dermatologii, wynikające z leczenia ww. substancjami czynnymi, przy założeniu, że liczba chorych w każdym roku przyrastałaby tak, jak to miało miejsce w rzeczywistości, a ceny leków byłyby na poziomie leków referencyjnych przed refundacją leków biopodobnych, ich skala jest jeszcze większa. W przypadku infliksymabu wynosi ponad 315 mln zł, etanerceptu ponad 311 mln zł, a adalimumabu po-

nad 422 mln zł, co daje łącznie ponad 1 mld zł oszczędności w latach 2014–2021 (tabele 6, 7, 8). Zdecydowana większość oszczędności dotyczy reumatologii z uwagi na liczby leczonych pacjentów w poszczególnych wskazaniach.

Przyjmując tę samą metodologię, oszczędności wynikające z refundacji leków biopodobnych tylko u pacjentów z ZZSK i nr-axSpA wyniosły potencjalnie łącznie ponad 239 mln zł (tabele 9, 10, 11).

Zaoszczędzone środki powinny być systematycznie reinwestowane w leczenie pacjentów w danym wskazaniu, w tym chorych z ZZSK i nr-axSpA. Należy mieć na uwadze, że skuteczność terapii biologicznych, w tym najtańszym obecnie adalimumabem, z czasem będzie się wyczerpywać. Konieczność włączenia terapii kolejnych linii będzie wiązała się z ponownym, choć nie tak dużym jak w przeszłości, wzrostem kosztów dla płatnika, na które powinien być przygotowany.

Tabela 5. Wysokość kwoty refundacji dla adalimumabu, etanerceptu oraz infliksymabu w latach 2013–2021 w Polsce

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Adalimumab (mln zł)	79,186	96,689	115,358	110,666	119,463	137,140	50,553	26,262	20,670
Etanercept (mln zł)	85,680	84,735	81,433	75,442	59,581	45,893	38,103	30,967	29,475
Infliksymab (mln zł)	20,314	20,475	19,139	20,996	33,326	40,863	26,954	14,387	11,559
Suma	185,180	201,899	215,930	207,104	212,370	223,896	115,610	71,616	61,704

Tabela 6. Liczba miligramów (mg), rzeczywista wysokość kwoty refundacji oraz szacunkowa wysokość kwoty refundacji dla infliksymabu w latach 2013–2021 w przypadku braku refundacji leków biopodobnych i utrzymywania się stałego kosztu terapii na poziomie leku referencyjnego w Polsce

Infliksymab	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
ilość w mg	958 714	1 422 089	1 519 884	1 833 163	2 976 943	4 006 739	4 224 074	3 805 104	3 964 385
rzeczywista kwota refundacji (mln zł)	20,314	20,475	19,139	20,996	33,326	40,863	26,954	14,387	11,559
szacunkowa kwota refundacji (mln zł)	20,314	30,132	32,204	38,842	63,078	84,898	89,503	80,625	84,000
różnica (mln zł)	-	9,657	13,065	17,847	29,752	44,034	62,549	66,238	72,441

Tabela 7. Liczba miligramów (mg), rzeczywista wysokość kwoty refundacji oraz szacunkowa wysokość kwoty refundacji dla etanerceptu w latach 2015–2021 w przypadku braku refundacji leków biopodobnych i utrzymywania się stałego kosztu terapii na poziomie leku referencyjnego w Polsce

Etanercept	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
ilość w mg	4 296 845	4 379 420	4 388 646	4 818 826	5 693 550	5 697 756	6 204 889
rzeczywista kwota refundacji (mln zł)	81,433	75,442	59,581	45,893	38,103	30,967	29,475
szacunkowa kwota refundacji (mln zł)	81,433	82,998	83,173	91,326	107,904	107,983	117,594
różnica (mln zł)	-	7,557	23,592	45,433	69,800	77,016	88,120

Tabela 8. Liczba miligramów (mg), rzeczywista wysokość kwoty refundacji oraz szacunkowa wysokość kwoty refundacji dla adalimumabu w latach 2018–2021 w przypadku braku refundacji leków biopodobnych i utrzymywania się stałego kosztu terapii na poziomie leku referencyjnego w Polsce

Adalimumab	2018	2019	2020	2021
ilość w mg	3 304 828	4 003 127	4 000 053	4 521 403
rzeczywista kwota refundacji (mln zł)	137,140	50,553	26,262	20,670
szacunkowa kwota refundacji (mln zł)	137,140	166,117	165,989	187,623
różnica (mln zł)	-	115,563	139,727	166,953

Tabela 9. Liczba miligramów (mg), rzeczywista wysokość kwoty refundacji oraz szacunkowa wysokość kwoty refundacji dla etanerceptu w latach 2015–2021 w przypadku braku refundacji leków biopodobnych i utrzymywania się stałego kosztu terapii na poziomie leku referencyjnego u pacjentów z ZZSK w Polsce

Etanercept	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
ilość w mg	4296845	1699072	1602072	1707024	1874831	1815028	1915538
rzeczywista kwota refundacja (mln zł)	81,433	29,269	21,750	16,257	12,547	9,865	9,099
szacunkowa kwota refundacji (mln zł)	81,433	32,200	30,362	32,351	35,531	34,398	36,303
różnica (mln zł)	-	2,931	8,612	16,094	22,984	24,533	27,204

Tabela 10. Liczba miligramów (mg), rzeczywista wysokość kwoty refundacji oraz szacunkowa wysokość kwoty refundacji dla adalimumabu w latach 2018–2021 w przypadku braku refundacji leków biopodobnych i utrzymywania się stałego kosztu terapii na poziomie leku referencyjnego u pacjentów z ZZSK w Polsce

Adalimumab	2018	2019	2020	2021
ilość w mg	1052546	1267554	1246967	1495559
rzeczywista kwota refundacja (mln zł)	43,677	16,007	8,187	6,837
szacunkowa kwota refundacji (mln zł)	43,677	52,600	51,745	62,061
różnica (mln zł)	-	36,592	43,558	55,224

Tabela 11. Liczba miligramów (mg), rzeczywista wysokość kwoty refundacji oraz szacunkowa wysokość kwoty refundacji dla etanerceptu w latach 2015–2021 w przypadku braku refundacji leków biopodobnych i utrzymywania się stałego kosztu terapii na poziomie leku referencyjnego u pacjentów z nrSpA w Polsce

Etanercept	2015	2020	2021
ilość w mg	4296845	1310	90902
rzeczywista kwota refundacja (mln zł)	81,433	0,007	0,432
szacunkowa kwota refundacji (mln zł)	81,433	0,025	1,723
różnica (mln zł)	-	0,018	1,291

7. Analiza kosztów absencji chorobowej u osób z osiową spondyloartropatią w Polsce

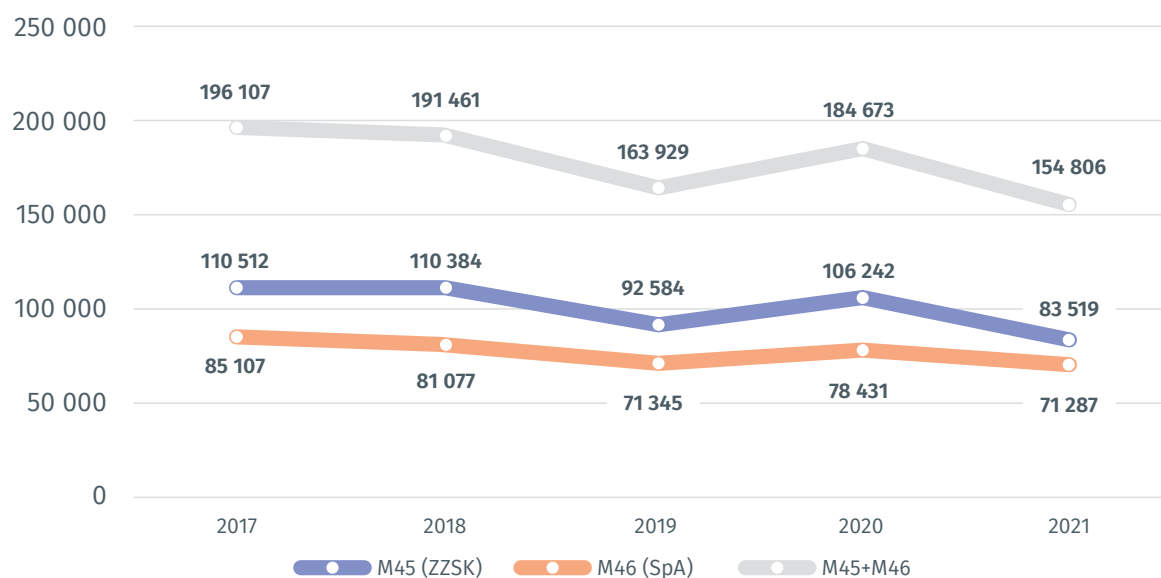
Analiza absencji chorobowej u osób z osiową spondyloartropatią w Polsce, obejmująca kody chorobowe M.45 i M.46 (brak danych dla kodu szczegółowego M46.8, który jest najczęściej sprawozdawany w tej grupie i dotyczy nr-axSpA), pokazuje, że w odniesieniu do całkowitej oraz średniej liczby dni absencji chorobowej zauważalny jest pozytywny trend

w przypadku pacjentów z ZZSK oraz brak istotnej poprawy w tym zakresie w przypadku chorych z nr-axSpA w ostatnich latach względem 2017 r. (tabela 12, wykresy 4 i 5). Nie można wykluczyć, że na taki obraz wpływ ma coraz szersze stosowanie leczenia biologicznego w ZZSK, znacznie bardziej dostępnego niż w przypadku chorych z nrSpA.

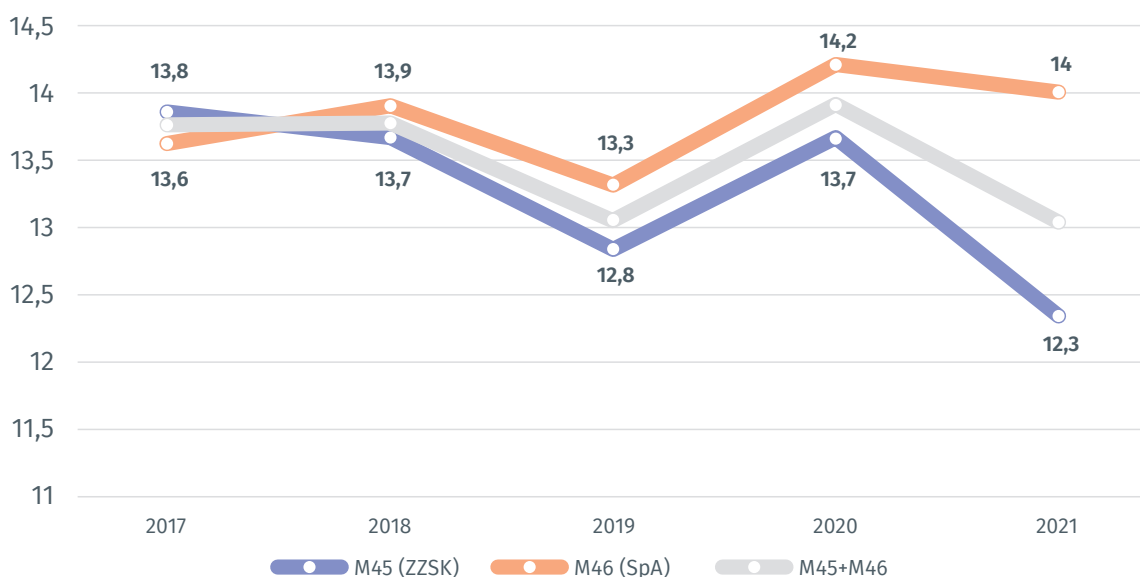
Tabela 12. Całkowita liczba dni absencji chorobowej oraz odpowiadająca im liczba zaświadczeń lekarskich z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS według jednostek chorobowych w latach 2017–2021 w Polsce

	2017		2018		2019		2020		2021	
	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
M45 (ZZSK)	110 512	7 980	110 384	8 071	92 584	7 234	106 242	7 755	83 519	6 757
M46 (SpA)	85 595	6 285	81 077	5 819	71 345	5 332	78 431	5 513	71 287	5 071
M45+M46	196 107	14 265	191 461	13 890	163 929	12 566	184 673	13 268	154 806	11 828

Wykres 4. Całkowita liczba dni absencji chorobowej z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS według jednostek chorobowych w latach 2017–2021



Wykres 5. Średnia liczba dni absencji chorobowej z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS przypadająca na jednego pacjenta według jednostek chorobowych w latach 2017–2021



Absencja chorobowa oprócz wymiaru jednostkowego ma oczywiście także konkretny globalny wymiar finansowy dla finansów publicznych państwa. Jednym ze skutków tego zjawiska jest utrata PKB. W raporcie niewytworzony na skutek absencji PKB został oszacowany metodą kapitału ludzkiego, a do oszacowania kosztów jednostkowych wykorzystano

wartość dodaną brutto na jednego pracującego w gospodarce narodowej zgodnie z danymi publikowanymi przez GUS (w przypadku braku publikacji wskaźnika dla danego roku przyjęto wartość z roku ubiegłego). Łączna potencjalna utrata PKB na skutek absencji chorobowej w latach 2017–2021 wyniosła według przyjętej metodologii prawie 450 mln zł (tabela 13).

Tabela 13. Potencjalnie utracony PKB na skutek absencji chorobowej u pacjentów z ZZSK i spondyloartropatią (M45 + M46) w latach 2017–2021 (opracowanie własne na podstawie danych ZUS i GUS)

Niewytworzony PKB (mln zł)	
2017	91,778
2018	93,624
2019	85,899
2020	96,769
2021	81,118

Należy mieć jednak na uwadze, że prezentowane dane dotyczące kosztów pośrednich związanych z ZZSK/nrSpA są z pewnością niedoszacowane, nie tylko z uwagi na analizę ograniczającą się do absencji chorobowych, ale także z powodu znacznego niedoszacowania populacji pacjentów z ww. jednostkami chorobowymi. Biorąc pod uwagę praktykę kliniczną oraz istotne opóźnienia diagnostyczne, sięgające nawet 10 lat, można założyć, że pewien odsetek chorych, którzy korzystają obec-

nie ze zwolnień lekarskich z rozpoznaniem choroby zwyrodnieniowej kręgosłupa (M47) lub innej choroby krążka międzykręgowego (M51) lub bólu grzbietu (M54) lub zaburzeń korzeni rdzeniowych i splotów nerwowych (G54) ma *de facto* nierozpoznaną chorobę ze spektrum zapalnej spondyloartropatii. Całkowita liczba dni absencji chorobowej łącznie dla czterech wymienionych grup wynosiła tylko w 2021 r. prawie 30 mln. Szczególną uwagę zwraca grupa M54 – ból grzbietu, dla której

liczba dni absencji chorobowej w jednym roku wynosiła aż 8 894 340. Wszystkie ww. grupy stanowią drugą najczęstszą przyczynę absencji. Niewiele więcej stanowią tylko dni absencji związane z ciążą, a ok. 20 mln dni łącznie dotyczy pacjentów z depresją/zaburzeniami lękowymi/reakcją na stres.

U sporej części pacjentów, u których występują objawy zapalnego bólu krzyża, nie są one w odpowiednim momencie traktowane jako zapalne. Najczęściej u młodych osób zrzucą się te objawy na karb dyskopatii, przeciążenia. Epidemiologia w przypadku postaci nieradiograficznej jest bardzo zróżnicowana. W jednym z badań wykazano, że u pacjentów, którzy zgłaszają się do lekarza z powodu przewlekłego bólu dolnego odcinka kręgosłupa, a jest to najczęstsza dolegliwość, z jaką zgłaszają się i z powodu której korzystają ze zwolnień lekarskich chorzy, ok. 40 % miało zapalny ból krzyża, z czego jedna trzecia spełniała kryteria nieradiograficznej postaci spondyloartropatii osiowej. Wynikałoby z tego, że u około 13 % chorych ze wszystkich, którzy zgłaszają się do lekarza z powodu bólu dolnego odcinka kręgosłupa, możemy rozpoznać nieradiograficzną postać spondyloartropatii osiowej.

Przyjmując zgodnie z badaniami epidemiologicznymi, że odsetek pacjentów z zapalnym bólem krzyża, spełniających jednocześnie kryteria rozpoznania nr-axSpA, u pacjentów zgłaszających się do lekarza z bólem dolnego

odcinka pleców może wynosić ok. 10 % oraz zakładając ostrożnie, że ból dolnego odcinka pleców stanowił przyczynę absencji tylko u połowy chorych z wymienionych czterech grup (M47, M51, M54, G54), możemy otrzymać ok. 1,5 mln dodatkowych dni absencji chorobowej przypuszczalnie z powodu choroby zapalnej kręgosłupa w 2021 r. Potencjalnie niewytworzony na skutek absencji PKB, zgodnie z przyjętą metodologią, wynosił w tym przypadku dodatkowe 786 mln zł tylko w jednym roku.

Dodatkowo wśród pacjentów z fibromialgią i depresją także mogą znajdować się osoby, u których wymienione manifestacje kliniczne towarzyszą axSpA i, skutecznie przesłaniając jej objawy, utrudniają właściwe rozpoznanie. Odsetek pacjentów z fibromialgią, którzy spełniają kryteria ASAS rozpoznania SpA, szacowany jest na ok. 2% u osób bez antygenu HLA-B27 i ok. 5% u osób, którzy go posiadają. Analizując liczbę dni absencji chorobowej dla dwóch grup, które najczęściej odpowiadają fibromialgii w praktyce klinicznej – M70 – *Choroby tkanek miękkich związane z ich używaniem, przeciążeniem i uciskiem*, oraz M79 – *Inne choroby tkanek miękkich niesklasyfikowane gdzie indziej*, otrzymujemy dodatkowe prawie 3 mln dni absencji, którym odpowiada ponad 286 tys. zaświadczeń lekarskich w 2021 r. Nie można wykluczyć, że część z nich dotyczy pacjentów z axSpA.

8. Koszty leczenia szpitalnego pacjentów z osiową spondyloartropatią w Polsce

Analiza danych dotyczących leczenia szpitalnego pacjentów z rozpoznaniem ZZSK (M45) i nr-axSpA (M46.8) pokazuje podobną tendencję do absencji chorobowej. Przedstawione dane obejmują sprawozdawczość dwóch grup: H87C – choroby zapalne stawów i tkanki łącznej < 4 dni, oraz H87D – choroby zapalne stawów i tkanki łącznej > 3 dni.

Liczba hospitalizacji oraz pacjentów, dla których rozliczono to świadczenie w grupie H87C w latach 2015–2020 pozostaje na stabilnym poziomie w przypadku ZZSK oraz zwiększa się dwukrotnie w przypadku chorych z nr-axSpA, pozostając w liczbach bezwzględnych na niskim poziomie (tabela 14). W przypadku grupy H87D obserwujemy wyraźny, ok. 50% spadek obu parametrów w przypadku pacjentów z ZZSK oraz brak poprawy w tym zakresie u chorych z nr-axSpA (tabela 15).

Wartość hospitalizacji w obu grupach odwzorowuje trend obserwowany dla liczby pacjentów i świadczeń przez nich realizowanych (tabela 16). Porównując łączne koszty hospitalizacji w obu grupach dla ZZSK i nr-axSpA w latach 2018–2020 względem lat 2015–2017, widać zmniejszenie obciążenia płatnika publicznego w przypadku ZZSK i wzrost w przypadku nr-axSpA. Odwrotna tendencja w przypadku obu schorzeń może wynikać z jednej strony z różnic w dostępie do skutecznego leczenia w ramach programów lekowych, a z drugiej – z niedostatecznego dostępu do wczesnej diagnostyki nr-axSpA w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej i konieczności hospitalizacji tych chorych w celu szybkiego postawienia rozpoznania. Może także wskazywać na wzrost rozpoznawalności nr-axSpA w ostatnim okresie.

Tabela 14. Całkowita liczba hospitalizacji i pacjentów w grupie H87C (choroby zapalne stawów i tkanki łącznej < 4 dni), w tym liczba hospitalizacji i pacjentów, którym udzielono świadczenia z rozpoznaniem ZZSK (M45) i nrSpA (M46.8) w latach 2015–2020 w Polsce

rok	liczba hospitalizacji	liczba pacjentów	liczba hospitalizacji M45	liczba hospitalizacji M46.8	odsetek hospitalizacji M45 %	odsetek hospitalizacji M46.8 %	liczba pacjentów M45	liczba pacjentów M46.8
2015	6930	5856	407	74	5,87	1,07	344	63
2016	6927	5997	325	<70	4,69	<1%	281	<60
2017	7304	6209	416	80	5,70	1,10	354	68
2018	6758	5922	498	151	7,37	2,23	436	132
2019	7158	6366	487	187	6,80	2,61	433	166
2020	5080	4554	380	151	7,48	2,97	341	135

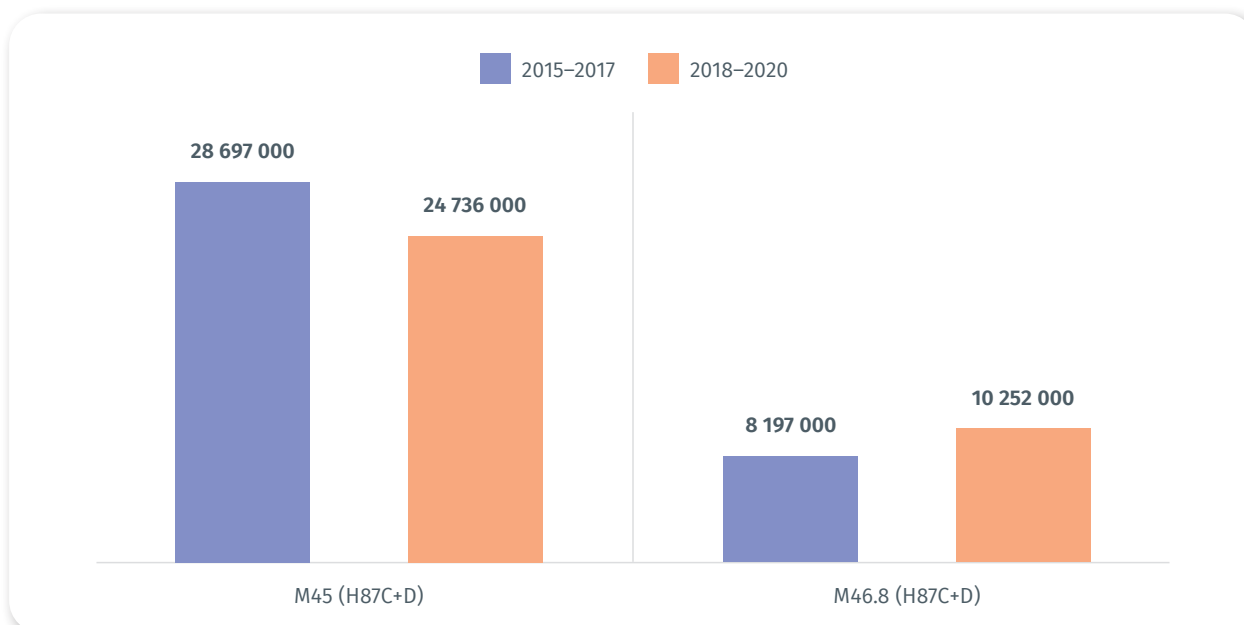
Tabela 15. Całkowita liczba hospitalizacji i pacjentów w grupie H87D (choroby zapalne stawów i tkanki łącznej > 3 dni), w tym liczba hospitalizacji i pacjentów, którym udzielono świadczenia z rozpoznaniem ZZSK (M45) i nrSpA (M46.8) w latach 2015–2020 w Polsce

rok	liczba hospitalizacji	liczba pacjentów	liczba hospitalizacji M45	liczba hospitalizacji M46.8	odsetek hospitalizacji M45 %	odsetek hospitalizacji M46.8 %	liczba pacjentów M45	liczba pacjentów M46.8
2015	50019	45557	2659	686	5,32	1,37	2424	624
2016	50103	46000	2539	762	5,07	1,52	2332	699
2017	48201	44363	2449	794	5,08	1,65	2254	732
2018	46781	43115	2284	850	4,88	1,82	2104	785
2019	45591	42049	2224	969	4,88	2,13	2052	896
2020	29869	27951	1395	642	4,67	2,15	1305	601

Tabela 16. Wartość hospitalizacji w grupie H87C (choroby zapalne stawów i tkanki łącznej < 4 dni) i H87D (choroby zapalne stawów i tkanki łącznej > 3 dni), w tym dla świadczeń z rozpoznaniem ZZSK (M45) i nrSpA (M46.8) w latach 2015–2020 w Polsce (wartości w tys. zł)

rok	wartość H87C	w tym M45	w tym M46.8	wartość H87D	w tym M45	w tym M46.8
2015	8 649	508	93	177 322	9 434	2 429
2016	8 645	405	Poniżej 86	177 693	9 009	2 701
2017	9 252	527	102	173 493	8 813	2 863
2018	8 772	646	196	172 500	8 418	3 140
2019	9 996	680	261	180 978	8 832	3 855
2020	7 198	538	214	120 374	5 621	2 588

Wykres 6. Wartość hospitalizacji dla pacjentów z ZZSK (M45) i nrSpA (M46.8) w grupie H87C (choroby zapalne stawów i tkanki łącznej < 4 dni) i H87D (choroby zapalne stawów i tkanki łącznej > 3 dni) w latach 2015–2017 oraz 2018–2020 w Polsce



9. Podsumowanie

Poprawa rokowania u pacjentów ze SpA opierać się powinna na dostępie do wczesnej diagnostyki w warunkach ambulatoryjnych oraz równym dostępie do wszystkich zarejestrowanych terapii w obu wskazaniach klinicznych.

Należy także rozwijać współpracę i poszerzać wiedzę lekarzy innych specjalności (lekarz rodzinny, neurolog, ortopeda, lekarz medycyny pracy, lekarz rehabilitacji medycznej), a także fizjoterapeutów na temat ZZSK i nr-axSpA, aby na etapie zgłaszania się pacjentów z objawami bólowymi pleców mogli oni przeprowadzić właściwy wywiad (formularze przesiewowe) i skierować chorego na odpowiednie badania lub bezpośrednio do lekarza reumatologa w przypadku podejrzenia zapalnego charakteru bólu. Dotyczy to także innych zawodów w systemie ochrony zdrowia, np. masażystów.

Powinno się akcentować odmiennosć obrazu klinicznego SpA u kobiet i mężczyzn, co może przyczynić się do poprawy wykrywalności choroby w populacji. Ponadto z uwagi na występowanie choroby w wieku dziecięcym oraz – podobnie jak u kobiet – mniej charakterystyczny początek schorzenia w tej grupie, należy wzmoczyć czujność u lekarzy pediatrów, ale także rodziców i nauczycieli. Zgłaszane przez dziecko dolegliwości bólowe stawów, okołostawowe lub pleców nie powinny być bagatelizowane i traktowane tylko jako usprawiedliwienie braku uczestnictwa w zajęciach wychowania fizycznego.

Możliwość szybkiego postawienia prawidłowego rozpoznania powinna iść w parze z szerokim dostępem do skutecznego leczenia. Brak skuteczności klasycznych terapii niesteroidowymi lekami zapalnymi powinien oznaczać możliwość szybkiego włączenia innowacyjnego leczenia, w tym biologicznego.

Włączenie skutecznego leczenia biologicznego na etapie postaci nieradiograficznej może zahamować dalszy postęp choroby i rozwój ZZSK u części chorych, a tym samym pozwolić na zachowanie pełnej sprawności fizycznej.

Dostęp do różnych leków o różnym mechanizmie działania daje możliwość personalizacji terapii w zależności od postaci klinicznej choroby, chorób współistniejących oraz prowadzenie terapii z uwzględnieniem potencjalnych różnic wynikających z płci pacjenta.

Biorąc pod uwagę różną skuteczność poszczególnych terapii u kobiet i mężczyzn oraz potencjalnie dłuższy czas potrzebny do uzyskania niskiej aktywności choroby u kobiet, w przypadku części leków należy rozważyć uelastycznienie kryteriów refundacyjnych w aspekcie czasu oceny skuteczności terapii u kobiet. Dostęp do skutecznego leczenia, w tym do leków z grupy iIL-17, powinien w równym stopniu dotyczyć dorosłych pacjentów, jak i dzieci ze spondyloartropatią, którym daje możliwość prawidłowego rozwoju.

10. Piśmiennictwo

Appel H, Maier R, Wu P, i wsp. Analysis of IL-17 cells in facet joints of patients with spondyloarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17-mediated adaptive immune response. *Arthritis Res Ther* 2011, 13:R95.

Baeten D, Sieper J, Braun J, i wsp. MEASURE 1 Study Group.; MEASURE 2 Study Group. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med*. 2015 Dec 24;373(26):2534-48

Baraliakos X, Gossec L, Pournara E, Jeka S, i wsp. Secukinumab in patients with psoriatic arthritis and axial manifestations: results from the double-blind, randomised, phase 3 MAXIMISE trial. *Ann Rheum Dis*. 2020 Dec 17;annrheumdis-2020-218808. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218808.

Baraliakos X, Regel A, Kiltz U, Menne HJ, Dybowski F, Igelmann M, Kalthoff L, Krause D, Saracbası-Zender E, Schmitz-Bortz E, Braun J. Patients with fibromyalgia rarely fulfil classification criteria for axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Sep 1;57(9):1541-1547. doi: 10.1093/rheumatology/kex318. PMID: 28968885.

Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, i wsp. MEASURE 1 study group. Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study. *Ann Rheum Dis*. 2016 Dec 13. pii: annrheumdis-2016-209730. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209730.

Burgos-Varga R, Wei JC, Rahman MU, i wsp. The prevalence and clinical characteristics of nonradiographic axial spondyloarthritis among patients with inflammatory back pain in rheumatology practices: a multinational, multicenter study. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):132.

Carron P, De Craemer AS, Van den Bosch F. Peripheral spondyloarthritis: a neglected entity-state of the art. *RMD Open*. 2020 May;6(1):e001136. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001136.

Chimenti MS, Alten R, D'Agostino MA, et al. Sex-associated and gender-associated differences in the diagnosis and management of axial spondyloarthritis: addressing the unmet needs of female patients. *RMD Open*. 2021 Dec;7(3):e001681. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001681.

Chioato A, Noseda E, Stevens M, i wsp. Treatment with the interleukin-17A-blocking antibody secukinumab does not interfere with the efficacy of influenza and meningococcal vaccinations in healthy subjects: results of an open-label, parallel-group, randomized single-center study. *Clin Vaccine Immunol*. 2012 Oct;19(10):1597-602. doi: 10.1128/CVI.00386-12.

Colbert RA, Turner MJ, DeLay ML, i wsp. HLA-B27 misfolding activates the IL-23/IL-17 axis via the unfolded protein response in transgenic rats: evidence for a novel mechanism of inflammation. *Arthritis Rheum* (2007) 54:S515.

Costantino F, Talpin A, Said-Nahal R, i wsp. Prevalence of spondyloarthritis in reference to HLA-B27 in the French population: results of the GAZEL cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):689-93.

Costello R, McDonagh J, Hyrich KL, Humphreys JH. Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis in the United Kingdom, 2000-2018: results from the Clinical Practice Research Datalink. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 May 30;61(6):2548-2554. doi: 10.1093/rheumatology/keab714.

de Winter JJ, Paramarta JE, de Jong HM, et al. . Peripheral disease contributes significantly to the level of disease activity in axial spondyloarthritis. *RMD Open* 2019;5:e000802.10.1136/rmdopen-2018-000802

de Winter JJ, van Mens LJ, van der Heijde D, et al. . Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther* 2016;18:196-196.10.1186/s13075-016-1093

Deodhar A, Blanco R, Dokoupilová E, i wsp. Improvement of Signs and Symptoms of Nonradiographic Axial Spondyloarthritis in Patients Treated With Secukinumab: Primary Results of a Randomized, Placebo-Controlled Phase III Study. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Jan;73(1):110-120. doi: 10.1002/art.41477.

Deodhar A, Mease PJ, McInnes IB, i wsp. Long-term safety of secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: integrated pooled clinical trial and post-marketing surveillance data. *Arthritis Res Ther*. 2019 May 2;21(1):111.

Deodhar A, Poddubnyy D, Pacheco-Tena C, et al. Efficacy and safety of ixekizumab in the treatment of radiographic axial spondyloarthritis: Sixteen-week results of a Phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with prior inadequate response to or intolerance of tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(4):599-611.

Deodhar A, van der Heijde D, Gensler LS, et al. Ixekizumab treatment in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: Results of a 52-week, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2020;395(10217):53-64.

Deodhar AA, Dougados M, Baeten DL, i wsp. Effect of Secukinumab on Patient-Reported Outcomes in Patients With Active Ankylosing Spondylitis: A Phase III Randomized Trial (MEASURE 1). *Arthritis Rheumatol.* 2016 Dec;68(12):2901-2910.

Dick AD, Tugal-Tutkun I, Foster S, i wsp. Secukinumab in the treatment of noninfectious uveitis: results of three randomized, controlled clinical trials. *Ophthalmology.* 2013 Apr;120(4):777-87.

Fisher C, Ciurtin C, Leandro M, Sen D, Wedderburn LR. Similarities and Differences Between Juvenile and Adult Spondyloarthropathies. *Front Med (Lausanne).* 2021 May 31;8:681621. doi: 10.3389/fmed.2021.681621.

Furer V, Zisman D, Kaufman I, i wsp. Immunogenicity and safety of vaccination against seasonal influenza vaccine in patients with psoriatic arthritis treated with secukinumab. *Vaccine.* 2020 Jan 22;38(4):847-851. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.10.081.

Garrido-Cumbrera M, Poddubnyy D, Gossec L, et al. EMAS Working Group. Gender differences in patient journey to diagnosis and disease outcomes: results from the European Map of Axial Spondyloarthritis (EMAS). *Clin Rheumatol.* 2021 Jul;40(7):2753-2761. doi: 10.1007/s10067-020-05558-7.

Glatigny S, Fert I, Bleton MA, i wsp. Proinflammatory Th17 cells are expanded and induced by dendritic cells in spondyloarthritis-prone HLA-B27-transgenic rats. *Arthritis Rheum* (2011) 64:110-20.

Gomez EV, Bishop JL, Jackson K, Muram TM, Phillips D. Response to Tetanus and Pneumococcal Vaccination Following Administration of Ixekizumab in Healthy Participants. *BioDrugs.* 2017 Dec;31(6):545-554. doi: 10.1007/s40259-017-0249-y.

Gottlieb A, Sullivan J, van Doorn M, i wsp. Secukinumab shows significant efficacy in palmoplantar psoriasis: Results from GESTURE, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Jan;76(1):70-80.

<https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/>

<https://bdl.stat.gov.pl/bdl/dane/>

<https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/zestawienia#>

<https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosci-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stan-w-dniu-30-06-2021,6,30.html>

<https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8175.html>

Iannone M, Janowska A, Tonini G, Davini G, Dini V. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine during Ixekizumab treatment for hidradenitis suppurativa. *Clin Dermatol.* 2021;39(4):701-702. doi:10.1016/j.clindermatol.2021.05.026

Jansen DT, Hameetman M, van Bergen J, i wsp. IL-17 producing CD4+ T Cells are increased in early, active axial spondyloarthritis including patients without imaging abnormalities. *Rheumatology (Oxford)* (2015) 54:728-35.

Jones GT, Mallawaarachchi B, Shim J, Lock J, Macfarlane GJ. The prevalence of fibromyalgia in axial spondyloarthritis. *Rheumatol Int.* 2020;40(10):1581-1591. doi:10.1007/s00296-020-04621-5

Kapoor N, Kammuller M, Kolattukudy PE. No reactivation of dormant Mycobacterium tuberculosis in human in vitro granuloma model after anti-IL-17A treatment, in contrast to anti-TNF treatment [abstract]. *Ann Rheum Dis* (2016) 75(Suppl 2):434.

Karmacharya P, Wright K, Achenbach S.J., et al., Diagnostic Delay in Psoriatic Arthritis: A Population-based Study, „The Journal of Rheumatology” 2021, nr 48 (9), s. 1410-1416, doi: 10.3899/jrheum.201199

Kavanaugh A, Mease PJ, Reimold AM, i wsp.; FUTURE-1 Study Group. Secukinumab for Long-Term Treatment of Psoriatic Arthritis: A Two-Year Followup From a Phase III, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017 Mar;69(3):347-355.

Kiltz U, Brandt-Jrgens J, Kästner P, Riechers E, Peterlik D, Tony H. How Does Gender Affect Secukinumab Treatment Outcomes and Retention Rates in Patients with Ankylosing Spondylitis? – Real World Data from a German Observational Study [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73 (suppl 10).

Kucharz EJ, Stajszyk M, Batko B. i wsp. Zastosowanie sekukinumabu w leczeniu chorych na łuszczycowe zapalenie stawów — stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego i Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. *Forum Reumatologiczne* 2017; 3(2): 119–125

Landewe RBM, Gensler LS, Poddubnyy D, et al. Continuing versus withdrawing ixekizumab treatment in patients with axial spondyloarthritis who achieved remission: efficacy and safety results from a placebo-controlled, randomised withdrawal study (COAST-Y). *Ann Rheum Dis* 2021;80:1022–1030

Lin YC, Liang TH, Chen WS, Lin HY. Differences between juvenile-onset ankylosing spondylitis and adult-onset ankylosing spondylitis. *J Chin Med Assoc.* 2009 Nov;72(11):573–80. doi: 10.1016/S1726-4901(09)70432-0

Marzo-Ortega H, Sieper J, Kivitz A, i wsp.; MEASURE 2 study group. Secukinumab sustains improvement in signs and symptoms of patients with active ankylosing spondylitis through 2 years: Results from a phase 3 study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Feb 24. doi: 10.1002/acr.23233.

McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, i wsp. FUTURE 2 Study Group. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015 Sep 19;386(9999):1137–46.

Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, i wsp. FUTURE 1 Study Group. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2015 Oct;373(14):1329–39.

Megna M, Patruno C, Bongiorno M et al. Lack of reactivation of tuberculosis in patients with psoriasis treated with secukinumab in a real-world setting of latent tuberculosis infection. *Journal of Dermatological Treatment*. 2022, 1–19. doi:10.1080/09546634.2022.2062280.

Mrowietz U, Riedl E, Winkler S, et al. No reactivation of tuberculosis in patients with latent tuberculosis infection receiving ixekizumab: A report from 16 clinical studies of patients with psoriasis or psoriatic arthritis [published online June 8, 2020]. *J Am Acad Dermatol*. doi: 10.1016/j.jaad.2020.06.012

Noordenbos T, Yeremenko N, Gofita T, i wsp. Interleukin-17 positive mast cells contribute to synovial inflammation in spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* (2012) 64:99–109.

Paine A, Ritchlin CT. Targeting the interleukin-23/17 axis in axial spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016 Jul;28(4):359–67.

Ramanathan A, Srinivasalu H, Colbert RA. Update on juvenile spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013 Nov;39(4):767–88. doi: 10.1016/j.rdc.2013.06.002.

Richi P, Martín MD, de Ory F, i wsp. Secukinumab does not impair the immunogenic response to the influenza vaccine in patients. *RMD Open*. 2019 Sep 3;5(2):e001018. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001018.

Rosine N, Miceli-Richard C. Innate Cells: The Alternative Source of IL-17 in Axial and Peripheral Spondyloarthritis? *Front Immunol*. 2021 Jan 8;11:553742. doi: 10.3389/fimmu.2020.553742.

Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, i wsp. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan;70(1):25–31. doi: 10.1136/ard.2010.133645.

Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, i wsp. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):777–83. doi: 10.1136/ard.2009.108233.

Rusman T, van Vollenhoven RF, van der Horst-Bruinsma IE. Gender Differences in Axial Spondyloarthritis: Women Are Not So Lucky. *Curr Rheumatol Rep*. 2018 May 12;20(6):35. doi: 10.1007/s11926-018-0744-2.

Schett G, Baraliakos X, Van den Bosch F, i wsp. Secukinumab Efficacy on Enthesitis in Patients with Ankylosing Spondylitis: Pooled Analysis of Four Pivotal Phase 3 Studies. *J Rheumatol*. 2021 Mar 15;jrheum.201111. doi: 10.3899/jrheum.201111.

Shoop-Worrall SJW, Moull L, McDonagh JE, Hyrich KL. The Role of Age in Delays to Rheumatological Care in Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol*. 2022 Apr 1;jrheum.211316. doi: 10.3899/jrheum.211316.

Sepriano A, Regel A, van der Heijde D, i wsp. Efficacy and safety of biological and targeted-synthetic DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *RMD Open*. 2017; 3(1):e000396. Epub 2017.

Sieper J, Poddubnyy D. New evidence on the management of spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 May;12(5):282-95.

Stajszczyk M, Batko B, Brzosko M i wsp. Sekukinumab w leczeniu pacjentów z osiową i obwodową spondyloartropatią – aktualizacja stanowiska ekspertów Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego. *Rheumatology Forum* 2021;7(1):1-12.

van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, i wsp. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan 13. pii: annrheumdis-2016-210770. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770.

van der Heijde D, Wei JC, Dougados M, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a Phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10163):2441-2451.

van der Heijde et al. Spinal Radiographic Progression and Predictors of Progression in Patients With Radiographic Axial Spondyloarthritis Receiving Ixekizumab Over 2 Years. *The Journal of Rheumatology* 2022;49:265-73 doi:10.3899/jrheum.210471

van der Horst-Bruinsma I, Miceli-Richard C, Braun J, Marzo-Ortega H, Pavelka K, Kivitz AJ, Deodhar A, Bao W, Porter B, Pournara E. A Pooled Analysis Reporting the Efficacy and Safety of Secukinumab in Male and Female Patients with Ankylosing Spondylitis. *Rheumatol Ther*. 2021 Dec;8(4):1775-1787. doi: 10.1007/s40744-021-00380-2.

van der Horst-Bruinsma IE, de Vlam K, Walsh JA, Bolce R, Hunter T, Sandoval D, Zhu D, Geneus V, Soriano ER, Magrey M. Baseline Characteristics and Treatment Response to Ixekizumab Categorised by Sex in Radiographic and Non-radiographic Axial Spondylarthritis Through 52 Weeks: Data from Three Phase III Randomised Controlled Trials *Adv Ther*. 2022 Apr 16. doi: 10.1007/s12325-022-02132-2.

van der Linden SM, Khan MA, Li Z, Baumberger H, Zandwijk HV, Khan K, Villiger PM, Brown MA. Factors predicting axial spondyloarthritis among first-degree relatives of probands with ankylosing spondylitis: a family study spanning 35 years. *Ann Rheum Dis*. 2022 Jun;81(6):831-837. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-222083

Waldman RA, Grant-Kels JM. Dermatology patients on biologics and certain other systemic therapies should receive a „booster” messenger RNA COVID-19 vaccine dose: A critical appraisal of recent Food and Drug Administration and Advisory Committee on Immunization Practices recommendations. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(5):1113-1116. doi:10.1016/j.jaad.2021.08.031

Zhao S.S., Pittam B., Harrison N.L., et al., Diagnostic delay in axial spondyloarthritis: a systematic review and meta-analysis, „*Rheumatology*” 2021, nr 60 (4), s. 1620-1628, doi: 10.1093/rheumatology/keaa807

Żuber Z, Kania U, Król-Zdechlikiewicz A, et al. Analysis of Clinical Symptoms and Laboratory Profiles in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis in Malopolska Region (Poland) in the Years 2007-2010. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2014; 2(1): 56-61.

©Wszelkie prawa zastrzeżone



ISBN 978-83-955345-3-9

