

Nazwa programu

LECZENIE CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA U DOROSŁYCH

Dziedzina medycyny: Gastroenterologia

ICD-10 K 50 – Choroba Leśniowskiego-Crohna (odcinkowe zapalenie jelita)

Cele programu:

1. Zmniejszenie liczby powikłań jelitowych i pozajelitowych u chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna;
2. Wydłużenie okresów remisji w przebiegu choroby;
3. Poprawa jakości życia chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

Opis problemu medycznego

Choroba Leśniowskiego – Crohna (chL-C) jest śródściennym, występującym odcinkowo, nieswoistym procesem zapalnym przewodu pokarmowego. Uważa się, że w rozwoju tych chorób uczestniczą czynniki genetyczne, środowiskowe i immunologiczne. Podejrzewa się, że jednym z czynników predysponujących jest mutacja, powodująca poszerzenie połączeń ścisłych (ang. tight junction) znajdujących się pomiędzy enterocytami. Ponadto, niektóre szczepy z gatunku *Bacteroides fragilis* obecne w jelicie grubym wytwarzają enterotoksynę BFT o aktywności metaloproteazy. Enzym ten hydrolizuje wiązania peptydowe E-kadheryny, wchodzącej w skład połączeń ścisłych. Ułatwia to wnikanie do ściany toksyn i antygenów zawartych w pożywieniu. Postuluje się również związek choroby z mutacją genu NOD2 oraz defektem immunologicznym monocytów. O udziale czynnika genetycznego świadczy rodzinne występowanie choroby w 5-10% przypadków.

W odróżnieniu od wrzodziejącego zapalenia jelita grubego proces ten może ujawnić się w dowolnym miejscu od jamy ustnej do odbytu. Fakt że w ch L-C proces zapalny obejmuje całą grubość ściany zajętego odcinka przewodu pokarmowego leży u podłoża charakterystycznych tylko dla tej choroby powikłań takich jak powstawanie przetok, tworzenie się wewnątrzbrzuszných ropni i samorzutna perforacja. Do najczęściej zajętych odcinków przewodu pokarmowego należy jelito cienkie, a zwłaszcza końcowy odcinek krętnicy (ileum terminale) oraz okolica okołodbytowa. W dużym badaniu pacjentów z ch LC wymagających leczenia chirurgicznego w ciągu 11 lat obserwacji u 41% stwierdzono lokalizację krętniczą, u 16% - okołodbytową i u 16% okrężniczą; u 18% pacjentów występowały zmiany wieloodcinkowe.

Objawy ch L-C zależą od lokalizacji, rozległości i stopnia zaawansowania zmian w przewodzie pokarmowym. Często pierwsze objawy są niespecyficzne, a choroba zaczyna się skrycie co utrudnia i często opóźnia postawienie prawidłowej diagnozy. Podwyższoną temperaturę ciała obserwuje się u około jednej trzeciej chorych. Często występuje brak łaknienia, nudności i wymioty (ok. 25% przypadków), a czasami zaburzenia łaknienia imitują jadłowstręt psychiczny. U 20-30% przypadków występuje spadek masy ciała, a nawet wyniszczenie. Bardzo charakterystyczne dla ch L-C są zmiany okołodbytnicze (ropnie, przetoki, szczeliny, naddatki skórne), pojawiają się one w około 15% przypadków. Przetoki mogą być zewnętrzne i wewnętrzne, pojedyncze lub mnogie i występują one w 20-40 % przypadków, zaś u pacjentów z chorobą jelita grubego w 50-80%. Wśród przetok wewnętrznych najczęstsze są połączenia między jelitem cienkim a kątnicą, inną pętlą jelita cienkiego, esicą, pęcherzem moczowym i pochwą. Powstają one przede wszystkim u osób operowanych wcześniej z powodu choroby jelita cienkiego. Przetoki zewnętrzne najczęściej umiejscowione są w okolicy okołodbytniczej. Oprócz przetok, dochodzi do tworzenia otorbionych ropni oraz do znacznego zwężenia światła jelita z objawami niepełnej niedrożności. Natomiast ostra niedrożność jelit, masywny krwotok lub wolna perforacja prowadząca do rozlanego zapalenia otrzewnej jest powikłaniem rzadkim. U 30 % chorych w badaniu wyczuwalny jest guz w miejscu

zmian patologicznych, który najczęściej jest zlokalizowany w okolicy prawego dołu biodrowego. Ponieważ w chL-C może dojść do zmian chorobowych w innych niż jelita częściach przewodu pokarmowego niekiedy obserwuje się zaburzenia połykania, a zajęcie żołądka i/lub dwunastnicy imitują objawy owrzodzenia tych narządów lub zwężenie odźwiernika.

Przebieg chL-C jelita cienkiego i/lub grubego jest wybitnie przewlekły, wieloletni. W większości przypadków choroba przebiega z okresami zaostrzeń i remisji. Tylko u 5% pacjentów występuje jeden rzut choroby z długotrwałą remisją. Niestety czasami choroba przybiera przewlekłą agresywną postać wymagającą stałej intensywnej terapii i licznych zabiegów operacyjnych, co może prowadzić do znacznego inwalidztwa.

Czynniki prognostyczne przemawiające za ciężkim przebiegiem choroby to: znaczna utrata masy ciała (BMI < 18) wczesne pojawienie się przetok, zapalenie naczyń, zapalenie naczyńniówki oka, zajęcie stawów, wtórna skrobiawica, kacheksja, wysokie stężenie biochemicznych markerów stanu zapalnego takich jak białko C-reaktywne (CRP) oraz wysokie OB.

Klasyfikacja ch L-C opracowana przez grupę ekspertów na Światowym Kongresie Gastroenterologii w Wiedniu 1998 r. bierze pod uwagę wiek pacjenta, lokalizację choroby oraz, co chyba jest najbardziej istotne sposób przebiegu choroby. Wyróżnia się tu przebieg nie powodujący przewężeń, lub zmian drażących, przebieg z przewężeniami oraz z tendencją do drażenia. Ma to znaczenie rokownicze oraz jest pomocne przy kwalifikacji chorych do leczenia zachowawczego, lub chirurgicznego.

Epidemiologia

ChL-C występuje przede wszystkim w wysoko rozwiniętych krajach Europy Zachodniej i Ameryki Północnej. W latach 70. i 80. ubiegłego wieku obserwowano wyraźny wzrost zapadalności, który dotyczył głównie postaci z zajęciem jelita grubego. Aktualnie zachorowalność w krajach Unii Europejskiej wynosi 5 nowych przypadków na 100.000 ludności rocznie. W Polsce sytuacja epidemiologiczna nie jest dokładnie znana, ale wydaje się, że ch L-C występuje rzadziej. Dotyczy ona głównie ludzi młodych, zarówno kobiet jak i mężczyzn w wieku 20-40 lat. Ostatnie szacunki podają liczbę 4-5 tysięcy chorych w Polsce.

Opis programu

Program obejmuje leczenie przeciwciałami monoklonalnymi: infliksymabem lub adalimumabem, a także budesonidem chorych z powodu ciężkich i czynnych postaci ch L-C, u których dotychczas stosowane leczenie okazało się nieskuteczne, lub wystąpiły objawy nietolerancji dotychczas stosowanych leków. Oceny stanu chorego i skuteczności leczenia dokonuje się w oparciu o Wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego - Crohna (CDAI). Jest to system oceny aktywności ch L-C używany od 1970 roku w badaniach klinicznych prowadzonych u chorych za pomocą 8 zmiennych, w tym 2 dotyczących subiektywnych odczuć. Liczba luźnych wypróżnień jest podstawowym elementem w ocenie. Ponadto zawiera parametry takie jak obecność bólów brzucha, ogólne samopoczucie, masa ciała, obecność namacalnego guza w brzuchu, konieczność stosowania leków przeciwbiegunkowych, hematokryt, OB, poziom albumin. Dodatkowo uwzględnia występowanie innych dolegliwości jak bóle stawów lub zapalenie stawów, zapalenie tęczówki lub naczyńniówki, rumień guzowaty, *pyoderma gangrenosum* lub wrzodzące zmiany błon śluzowych, szczelina odbytu, przetoka lub ropień, inne przetoki, gorączka przez ostatni tydzień. Są one określane w skali stopniowej sumarycznie od 0 do 600. Wskaźnik poniżej 150 świadczy o remisji, a ponad 450 o ciężkim nasileniu choroby.

Opis działania leków

1. Infliximab

Inflixymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF α - tumour necrosis factor) ale nie wiążącym się z limfotoksyną.

Inflixymab hamuje funkcjonalną aktywność TNF. Inflixymab szybko tworzy stabilne kompleksy z ludzkim TNF α co jest równoznaczne z utratą aktywności biologicznej przez ten czynnik.

Histologiczna ocena wycinków okrężnicy, pobieranych przed i 4 tygodnie po podaniu inflixymabu, wykazała znaczne zmniejszenie oznaczalnego TNF α . Dodatkowe badania histologiczne udowodniły, że leczenie inflixymabem zmniejsza napływ komórek zapalnych do obszarów jelit dotkniętych chorobą oraz obecność wskaźników stanu zapalnego w tych miejscach.

Dawkowanie leku

inflixymab należy podać w dawce 5 mg/kg mc w infuzji dożylniej trwającej ponad 2 godziny w dniach 0*, 14 i 42.

2. Adalimumab

Adalimumab jest to rekombinowane ludzkie przeciwciało monoklonalne uzyskiwane przez ekspresję w komórkach jajnika chomika chińskiego. Wiąże się swoiście z ludzkim czynnikiem martwicy nowotworów (TNF α) i hamuje jego aktywność poprzez blokowanie jego wiązania z receptorami TNF α - p55 i p75 - na powierzchni komórki. Adalimumab wpływa również na odpowiedź biologiczną wywoływaną lub regulowaną przez TNF α , w tym zmiany stężenia cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiedzialnych za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1). Zwykle po podaniu leku występuje również poprawa parametrów hematologicznych przewlekłego procesu zapalnego.

Dawkowanie leku

adalimumab należy podać we wstrzyknięciu podskórnym, w dawce 80 mg w dniu 0* a następnie w dawce 40 mg po każdym kolejnych 14 dniach do 12 tygodnia włącznie.

3. Budesonid

Syntetyczny glikokortykosteroid niehalogenowy o bardzo silnym miejscowym działaniu przeciwalergicznym i przeciwzapalnym. Wpływa objawowo na rozwój zapalenia, nie działając na przyczynę. Zmniejsza gromadzenie się leukocytów i ich adhezję do śródbłonka, hamuje proces fagocytozy i rozpad lizosomów, zmniejsza liczbę limfocytów, eozynofili, monocytów, blokuje wydzielanie histaminy i leukotrienów zależne od IgE. Hamuje syntezę i uwalnianie cytokin: interferonu gamma, interleukin IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF-a, GM-CSF. Hamując aktywność fosfolipazy A₂ poprzez lipokortynę, nie dopuszcza do uwalniania kwasu arachidonowego, a w konsekwencji do syntezy mediatorów zapalenia (leukotrienów i prostaglandyn). Hamuje przepuszczalność naczyń kapilarnych, zmniejsza obrzęk.

Dawkowanie leku

budesonid w aktywnej fazie choroby należy podawać doustnie w dawce 3 mg trzy razy na dobę (rano, w południe i wieczorem). Leczenie trwa maksymalnie 56 dni. Lek należy odstawić stopniowo zmniejszając dawkę w ciągu 60 dni. Przez pierwsze 30 dni należy podawać 6 mg dziennie, a przez kolejne 30 dni 3 mg dziennie.

budesonid o przedłużonym uwalnianiu w aktywnej fazie choroby należy podawać doustnie w dawce 9 mg raz na dobę, przez maksymalnie 56 dni. Lek należy odstawić stopniowo

* data podania pierwszej dawki leku.

zmniejszając dawkę w ciągu 60 dni. Przez pierwsze 30 dni należy podawać 6 mg dziennie, a przez kolejne 30 dni 3 mg dziennie.

budezonid o przedłużonym uwalnianiu w okresie remisji u pacjentów steroidozależnych należy podawać doustnie w dawce 6 mg raz na dobę przez 180 dni. Po zakończeniu leczenia należy rozpocząć 60 dniowy proces odstawiania leku, przy zredukowanym dawkowaniu do 3 mg dziennie.

Kryteria włączenia do programu:

Do programu mogą być włączeni chorzy z powodu ch L-C w wieku powyżej 18 roku życia, u których stwierdzono ciężką lub umiarkowaną czynną postać choroby, utratę masy ciała ($BMI < 18 \text{ kg/m}^2$), CDAI > 240 punktów oraz wielokrotne, niekontrolowane oddawanie stolca w ciągu dnia, w tym również chorzy z przetokami. U pacjentów kwalifikowanych obecne są czynniki prognostyczne przemawiające za ciężkim przebiegiem choroby takich jak: wczesne pojawienie się przetok, zapalenie naczyń, zapalenie naczyńówki oka, zajęcie stawów, wtórna skrobiawica, kacheksja, wysokie stężenie biochemicznych markerów stanu zapalnego takich jak białko C-reaktywne (CRP) oraz wysokie OB. Pacjenci ci nie reagują na dotychczasowe leczenie, bądź jest ono u nich przeciwwskazane i/lub u których występują przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego.

W przypadku kobiet w okresie rozrodczym konieczne jest wyrażenie zgody na świadomą kontrolę urodzeń do 5 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki adalimumabu i do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki infliksymabu.

Do programu kwalifikowani są też pacjenci w wieku powyżej 18 lat z aktywną chorobą Leśniowskiego-Crohna, umiejscowioną w końcowym odcinku jelita krętego i/lub w prawej połowie okrężnicy, o łagodnym lub umiarkowanym przebiegu, u których stwierdzono brak skuteczności terapii mesalazyną lub lekami immunosupresyjnymi,

Do przedłużenia leczenia choroby Leśniowskiego – Cohna o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu z zajęciem jelita krętego i/lub w prawej połowy okrężnicy w okresie remisji kwalifikują się pacjenci w wieku powyżej 18 roku życia, ze steroidozależną postacią choroby, u których uzyskano remisję choroby, po uprzedniej maksymalnie 56 dniowej terapii budezonidem w wybranej postaci.

Kryteria wyłączenia z programu:

Z leczenia w ramach programu wyłączeni są chorzy, u których stwierdzono: nadwrażliwość na leki stosowane w programie, ciężkie zakażenia wirusowe, grzybicze lub bakteryjne, umiarkowana i ciężka niewydolność mięśnia sercowego, niestabilna choroba wieńcowa, przewlekła niewydolność oddechowa, przewlekła niewydolność nerek, przewlekła niewydolność wątroby, zespół demielinizacyjny lub objawy przypominające ten zespół, choroba alkoholowa, poalkoholowe uszkodzenie wątroby oraz każda czynna postępująca choroba wątroby. Przeciwwskazaniem jest także ciąża i okres karmienia piersią, a także rozpoznanie stanów przednowotworowych lub nowotworów złośliwych w ciągu 5 lat poprzedzających moment kwalifikowania do programu.

Nie należy włączać do programu w przypadku powikłań wymagających innego postępowania (np. leczenia operacyjnego).

Zakończenie leczenia w ramach programu następuje w przypadku uzyskania remisji choroby* (CDAI <150), oraz w przypadku braku efektów leczenia**

Monitorowanie programu

Obejmuje badanie podmiotowe i przedmiotowe wykonane w czasie ambulatoryjnej wizyty u lekarza leczącego, wykonanie co 30 dni następujących badań laboratoryjnych : morfologii krwi z rozmazem, OB, stężenia AspAT, AlAT, hematokrytu, poziomu albumin, stężeń CRP, poziomu kreatyniny i badania ogólnego moczu , a po 2 miesiącach od rozpoczęcia leczenia ew. dokonanie oceny badaniem endoskopowym.

Po rozpoczęciu leczenia (do 14 dni) i po zakończeniu leczenia w ramach programu należy przesłać do OW NFZ wypełnioną Kartę monitorowania, której wzór załączony jest do programu.

Warunki Realizacji Programu:

Program może być realizowany w warunkach oddziału szpitalnego z poradnią gastroenterologii, zatrudniających lekarzy z specjalizacją w dziedzinie gastroenterologii, posiadających doświadczenie w leczeniu pacjentów z ChLC, z zapewnionym dostępem do diagnostyki laboratoryjnej, endoskopowej i obrazowej.

* Nie dotyczy remisji uzyskanej podczas leczenia budezonidem aktywnej fazy choroby Leśniowskiego-Crohna, umiejscowionej w końcowym odcinku jelita krętego i/lub prawej połowie okrężnicy, o łagodnym lub umiarkowanym przebiegu , w przypadku steroidozależnej postaci choroby.

** Brak efektów leczenia oznacza nieuzyskanie adekwatnej odpowiedzi na leczenie, to znaczy brak zmniejszenia wskaźnika CDAI o mniej niż 100 punktów w podanym czasie:
infliksymab po 14 dniach leczenia (od podania pierwszej dawki leku) w przypadku braku przetok;
Budezonid po maksymalnie 56 dniach terapii (od podania pierwszej dawki leku) w przypadku steroidozależności.