



**Agencja Oceny Technologii Medycznych
i Taryfikacji**

Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Ebetrexat, Metex (metotreksat)
w leczeniu chorób
autoimmunizacyjnych innych niż
określone w ChPL.**

Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie
oceny zasadności finansowania ze środków publicznych
leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce
produktu leczniczego

Raport Nr: AOTM-OT-434-34/2014

Warszawa, 8 stycznia 2015 r.

Zastosowane skróty:

ANCA – ang. *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies* – przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilów
anty-GBM przeciwciała – przeciwciała przeciw błonie podstawnej
anty-Tg – przeciwciała przeciwko tyreoglobulinie
Anty-TPO – przeciwciała przeciwko tyreoperoksydazie
AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych
APLA – ang. *antiphospholipid antibodies* – przeciwciała antyfosfolipidowe
APS – ang. *antiphospholipid syndrome* – zespół antyfosfolipidowy
AZA – azatiopryna
AZT – autoimmunologiczne zapalenie trzustki
AZW – autoimmunologiczne zapalenie wątroby
bDMARD – ang. *biologic disease-modifying antirheumatic drugs* – biologiczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby
BSPAR – British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology
ChLC – choroba Leśniowskiego-Crohna
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego
DDD – ang. *defined daily dose* – dobowy dawkę leku
DM – zapalenie skórno-mięśniowe
DMARD – ang. *disease-modifying antirheumatic drugs* – przeciwreumatyczne leki modyfikujące przebieg choroby
ECCO – European Crohn's and Colitis Organisation
EMA – ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja ds. Leków
EULAR – ang. *European League Against Rheumatism* - Europejska Liga Przeciw Reumatyzmowi
GBS – ang. Guillain-Barré syndrome – zespół Guillaina-Barrego
GKS – glikokortykosteroidy
HBV – ang. *hepatitis B virus* – wirus zapalenia wątroby typu B
HCV – ang. *hepatitis C virus* – wirus zapalenia wątroby typu C
IBD – ang. *inflammatory bowel disease* – nieswoiste zapalenie jelit
is – istotne statystycznie na poziomie 5%
ITP – pierwotna małopłytkowość immunologiczna
LMPCh – leki modyfikujące przebieg choroby
ŁZS – łuszczycowe zapalenie stawów
m.c./c.c. – masa ciała/ciężar ciała
MD – ang. *mean difference* – średnia różnica
MG – łac. *myasthenia gravis* - miastenia
MIZS – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
MTRAC – Midlands Therapeutics Review & Advisory Committee
MTX - metotreksat
MZ – Ministerstwo Zdrowia
NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia
NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne
ns – nieistotne statystycznie na poziomie 5%
OUN – ośrodkowy układ nerwowy
PM – zapalenia wielomięśniowe
PMŻW – pierwotna marskość żółciowa wątroby
PSC – ang. *primary sclerosing cholangitis* – pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych
PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
RCT - randomizowane badanie z próbą kontrolną
RK – Rada Konsultacyjna
RP – Rada Przejrzystości

RR – ang. *relative risk* – ryzyko względne

RTC – ang. *randomized controlled trial* – randomizowane badanie kliniczne

RZS – reumatoidalne zapalenie stawów

rż. – rok życia

SLE – ang. *systemic lupus erythematosus* – toczeń rumieniowaty układowy

SM – łac. *sclerosis multiplex* – stwardnienie rozsiane

SMC - Scottish Medicines Consortium

TNF α – ang. *tumor necrosis factor alpha* – czynnik martwicy guza A (alfa)

TSHR – białko błony komórkowej tyreocyty

ustawa o refundacji - ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej - ustawa z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

WHO – ang. *World Health Organization* – Światowa Organizacja Zdrowia

WZJG – wrzodziejące zapalenie jelita grubego

ZZSK – zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Problem decyzyjny	7
2.1. Problem zdrowotny.....	7
2.2. Interwencje oceniane i komparatory	9
2.2.1. Interwencje oceniane	9
2.2.1.1. Zagadnienia rejestracyjne	9
2.2.1.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	11
2.2.2. Komparatory	11
2.2.2.1. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.....	11
3. Opinie ekspertów	13
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	15
4.1. Rekomendacje kliniczne	15
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	43
5. Finansowanie ze środków publicznych	44
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	44
5.2. Stan finansowania ocenianej technologii ze środków publicznych w innych krajach	46
6. Wskazanie dowodów naukowych.....	48
6.1. Analiza kliniczna	48
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej.....	48
6.1.2. Wyniki analizy klinicznej	48
6.1.3. Bezpieczeństwo	52
7. Podsumowanie	56
7.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu	56
8. Załączniki.....	58
8.1. Strategia wyszukiwania publikacji	58
9. Diagram Prisma.....	60
10. Piśmiennictwo.....	61

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RRRR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

2014-12-18

MZ-PLA-4610-474/ISU/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Metex, Ebetrexat (Methotrexatum)– choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL.

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Typ zlecenia: art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) – wydanie z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 roku, Nr 45, poz. 271, z późn. zm.).

Wnioskowana technologia medyczna:

Zgodnie z pismem MZ z dnia 18.12.2014 r. znak: MZ-PLA-4610-474/ISU/14 przedmiot oceny stanowią wybrane produkty lecznicze zawierające substancję czynną metotreksat tj. Metex i Ebetrexat. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 1 Produkty lecznicze Metex i Ebetrexat, których dotyczy zlecenie MZ

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Zawartość opakowania	Kod EAN	Podmiot odpowiedzialny
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz. (0,375 ml)	5907626701852	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz. (0,5 ml)	5907626701913	
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz. (0,75 ml)	5907626702033	
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz. (1 ml)	5909990735235	
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz. (1,25 ml)	5909990735266	
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz. (1,5 ml)	5909990735297	
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz. a 0,15 ml	5909990791286	medac Gesellschaft fur klinische Specialpräparate mbH
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz. a 0,2 ml	5909990791309	
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz. a 0,2 ml	5909990791347	
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz. a 0,3 ml	5909990791361	
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz. a 0,3 ml	5909990791392	
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz. a 0,4 ml	5909990791446	
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz. a 0,4 ml	5909990791477	
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml	5909990791491	
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz. a 0,5 ml	5909990791521	
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz. a 0,6 ml	5909990928125	

Źródło: korespondencja MZ, http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2014/45/akt.pdf

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 18.12.2014 r. znak MZ-PLA-4610-474/ISU/14 Minister Zdrowia przekazał AOTM zlecenie dotyczące przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 roku, Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) w zakresie leków wymienionych w przedmiotowym piśmie. Jednocześnie Minister Zdrowia zlecił Prezesowi AOTM przygotowanie materiałów analitycznych w przedmiotowym zakresie zgodnym z wytycznymi HTA.

Zlecenie przekazano w trybie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w związku z art. 31 n pkt 5 oraz art. 31 s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.).

Niniejsze opracowanie dotyczy **produktów leczniczych zawierających substancję czynną metotreksat tj. Metex i Ebetrexat we wskazaniu choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL** (szczegóły dotyczące poszczególnych produktów leczniczych znajdują się w tabeli nr 1).

Termin wydania opinii Rady Przejrzystości MZ wskazał jako **12 stycznia 2015 r.**

Źródło: korespondencja MZ

Ponieważ w 2012 i 2013 roku przeprowadzono ocenę dla m.in. metotreksatu w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych w niniejszym opracowaniu przypomniano wyniki tych raportów oraz przeprowadzono ich aktualizację.

2.1. Problem zdrowotny

Autoimmunizacja to odpowiedź immunologiczna przeciwko własnemu antygenowi lub antygenom. Choroba autoimmunizacyjna to uszkodzenie tkanek bądź zaburzenie czynności fizjologicznej wskutek odpowiedzi autoimmunologicznej. [Senatorski 2009]

Choroby autoimmunizacyjne charakteryzują się przewlekłym przebiegiem z okresami zaostrzeń i remisji. W wielu przypadkach prowadzą one do trwałego inwalidztwa, a nawet zgonu. Nieodłącznym elementem tej grupy schorzeń jest obecność antygenów będących integralnymi komponentami komórek własnych i produkowanych w celu eliminacji autoprzeciwciał. Choroba autoimmunizacyjna stanowi specyficzny, nieprawidłowy rodzaj odpowiedzi immunologicznej organizmu, skierowanej przeciwko antygenom własnego organizmu. [Gutkowski 2008]

Choroby autoimmunizacyjne mogą dotyczyć każdego narządu ludzkiego ciała, chociaż niektóre układy wydają się szczególnie podatne (np. gruczoły wydzielania wewnętrznego). Choroby autoimmunizacyjne były dzielone na zaburzenia narządowo-swoiste i układowe.

Choroby autoimmunizacyjne narządowo-swoiste - dotyczą zwykle pojedynczego narządu, a odpowiedź autoimmunologiczna jest skierowana przeciwko wielu antygenom w obrębie tego narządu (najczęściej jest to gruczoł endokryny). Obiektami antygenowymi reakcji autoimmunizacyjnych mogą być cząsteczki powierzchniowe żywych komórek (w szczególności receptory hormonów) lub cząstki wewnątrzkomórkowe, zwłaszcza enzymy wewnątrzkomórkowe.

Układowe choroby autoimmunizacyjne – zaburzenia układowe dotyczą wielu narządów i zwykle są związane z odpowiedzią autoimmunizacyjną przeciwko własnemu cząsteczkom szeroko rozmieszczanym w obrębie całego organizmu, a w szczególności z cząsteczkami wewnątrzkomórkowymi zaangażowanymi w transkrypcję i translację kodu genetycznego.

Choroby autoimmunizacyjne dotyczą ok. 30% populacji. Uważa się, że wiele głównych przyczyn przewlekłej niepełnosprawności, dotykających ludzi w wieku produkcyjnym, to choroby o podłożu autoimmunizacyjnym. Należą do nich stwardnienie rozsiane, reumatoidalne zapalenie stawów i cukrzyca insulinozależna. Choroby autoimmunizacyjne rzadko występują w dzieciństwie z wyjątkiem cukrzycy insulinozależnej u dzieci.

Choroby autoimmunizacyjne częściej występują u kobiet, w niektórych przypadkach nawet ośmiokrotnie częściej. Wyjątkiem jest zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. Obserwuje się tendencję wzrostową

częstości występowania chorób autoimmunizacyjnych wraz ze wzrostem szerokości geograficznej i prawdopodobnie wraz ze wzrostem przemysłowienia.

Odpowiedzi autoimmunologiczne są bardzo podobne do odpowiedzi immunologicznych na obce antygeny. Oba rodzaje odpowiedzi są wywołane przez antygen, angażują te same rodzaje komórek i wywołują uszkodzenie tkanek w tych samych mechanizmach efektorowych. Jednak rozwój autoimmunizacji pociąga za sobą niewydolność prawidłowych mechanizmów regulacyjnych.

W wywoływaniu chorób autoimmunizacyjnych decydujące są interakcje pomiędzy czynnikami genetycznymi a środowiskowymi.

Sposoby leczenia chorób autoimmunizacyjnych są obecnie niesatysfakcjonujące. Dwie główne strategie polegają albo na supresji odpowiedzi immunologicznej, albo na zastąpieniu czynności uszkodzonego narządu.

Zastąpienie czynności jest najczęściej stosowanym trybem postępowania w endokrynnych chorobach autoimmunizacyjnych, które zwykle objawiają się w okresie nieodwracalnej niewydolności dotkniętego narządu. Zastąpienie funkcji jest leczeniem satysfakcjonującym w takich chorobach jak: niedoczynność tarczycy. Najlepszą opcją leczenia jest supresja odpowiedzi autoimmunizacyjnej, zanim uszkodzenie tkanek będzie nieodwracalne, ale uchwycenie przedklinicznej autoimmunizacji endokryennej stanowi duże wyzwanie.

W wielu chorobach autoimmunizacyjnych takich jak: SLE, RZS i autoimmunologiczne choroby nerek, immunosupresja może być jedynym sposobem zapobiegania ciężkiej niesprawności lub śmierci. [Senatorski 2009]

Obecnie znanych jest **ponad 70 jednostek chorobowych** o podłożu autoimmunizacyjnym. Szacuje się, że dotyczą one ok. 5% światowej populacji ludności, a prawie 80% pacjentów ze schorzeniami autoimmunologicznymi stanowią kobiety. Obecność autoprzeciwciał niekoniecznie świadczy o istnieniu choroby, gdyż w niektórych przypadkach mogą one być obecne u osób zdrowych lub wyprzedzać – nawet o kilka lat – kliniczne ujawnienie się choroby, np. obecność przeciwciał przeciwjądrowych w toczniu rumieniowatym rozsianym. Obecnie, w przeważającym odsetku dokonano już identyfikacji autoantygenów, przeciwko którym kierowana jest odpowiedź immunologiczna, ale mimo to nieustannie definiowane są kolejne autoantygeny stanowiące cele ataku własnego układu immunologicznego.

W świetle współczesnej wiedzy wydaje się, że choroby autoimmunizacyjne są wynikiem wzajemnych interakcji pomiędzy czynnikami wywołującymi, autoantygenami, predyspozycją genetyczną, zaburzeniem procesu tolerancji antygenów własnych i mechanizmów apoptozy.

Schorzenia o podłożu autoimmunizacyjnym obejmują wiele układów. Do najczęściej występujących należą:

- zapalenie tarczycy typu Haschimoto,
- choroba Gravesa-Basedowa,
- cukrzyca typu 1,
- choroba Addisona,
- autoimmunologiczne zapalenie błony śluzowej żołądka,
- autoimmunologiczne zapalenie wątroby,
- pierwotna marskość żółciowa wątroby,
- pierwotne stwardniejące zapalenie dróg żółciowych,
- niedokrwistość złośliwa,
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego,
- choroba Leśniowskiego-Crohna,
- niedokrwistość autoimmunohemolityczna,
- małopłytkowość idiopatyczna,
- reumatoidalne zapalenia stawów,
- stwardnienie rozsiane,
- zespół Guillaina-Barrego,
- miastenia,
- zespół Goodpasture'a,
- twardzina układowa,
- zapalenie skórno-mięśniowe,

- pęcherzyca zwykła,
- bielactwo,
- toczeń rumieniowaty układowy,
- zespół Sjögrena [Gutkowski 2008].

Ze względu na fakt, iż zlecenie nie precyzuje jakich chorób o podłożu autoimmunizacyjnym ma dotyczyć opinia Rady Przejrzystości i ze względu na obszerność zagadnienia (ponad 70 jednostek chorobowych) w poniższym dokumencie wzięto pod uwagę jedynie te najczęściej występujące schorzenia (wymienione powyżej).

2.2. Interwencje oceniane i komparatory

2.2.1. Interwencje oceniane

W poniższej tabeli zebrano podstawowe informacje odnośnie poszczególnych substancji czynnych będących przedmiotem zlecenia.

Tabela 2. Oceniane interwencje

	Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna	Mechanizm działania
metotreksat	L01BA01	leki przeciwnowotworowe; antymetabolity; analogi kwasu foliowego.	Metotreksat jest analogiem kwasu foliowego, który jako antymetabolit należy do związków cytotoksycznych. Jego działanie polega na kompetycyjnym hamowaniu reduktazy dihydrofolianu i w konsekwencji prowadzi do zahamowania syntezy DNA. Dotychczas nie wyjaśniono, czy skuteczność metotreksatu w leczeniu łuszczycy, łuszczycowego zapalenia stawów i przewlekłego zapalenia wielostawowego wynika z działania przeciwzapalnego, czy immunosupresyjnego oraz w jakim stopniu mechanizm ten zależy od zwiększenia pozakomórkowego stężenia adenozyiny.

Zgodnie z ChPL produkty lecznicze Metex i Ebetrexat służą do podawania parenteralnego: **podskórnio, dożylnie, domięśniowo.**

Źródło: ChPL Metex Ebetrexat

2.2.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

W poniższej tabeli zebrano podstawowe informacje dotyczące zagadnień rejestracyjnych.

Tabela 3. Zestawienie informacji dotyczących rejestracji produktów leczniczych Ebetrexat i Metex na terenie Polski

Substancja czynna	Nazwa Handlowa	Podmiot odpowiedzialny	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Wskazanie zarejestrowane	Źródło informacji o leku
methotrexatum	Metex	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	15.06.2010	<ul style="list-style-type: none"> - czynne, reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych - wielostawowe postacie ciężkiego, czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, jeżeli odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) jest niewystarczająca - ciężka, oporna na leczenie łuszczycy, w której nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi po zastosowaniu fototerapii, terapii PUVA i retinoidów oraz ciężkie łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych pacjentów 	ChPL Metex
	Ebetrexat	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG	7.10.2009	<ul style="list-style-type: none"> - czynne reumatoidalne zapalenie stawów u pacjentów dorosłych. - wielostawowe postacie ciężkiego czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, jeśli leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) okazało się nieskuteczne. - ciężka, oporna na leczenie, prowadząca do niesprawności łuszczycy, u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na inne rodzaje leczenia, takie jak fototerapia, fotochemioterapia (PUVA) i retinoidy oraz ciężka łuszczycy stawowa (łuszczycowe zapalenie stawów). 	ChPL Ebetrexat

2.2.1.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Zastosowanie metotreksatu w leczeniu chorób o podłożu autoimmunizacyjnym było już dwukrotnie przedmiotem obrad Rady Przejrzystości tj. w 2012 i 2013 roku.

Pismem z dnia 9 lutego 2012 r. znak: MZ-PLR-460-14222-1/JA/12 „na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w związku z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 roku, Nr 164, poz. 1027, z późn.zm.)”, Ministerstwo Zdrowia (MZ) zleciło „Radzie Przejrzystości przygotowanie, w terminie 14 dni, opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (...)” m.in. w zakresie „**leków stosowanych w chorobach z autoagresji zawierających substancje czynne: metotreksat**, chlorochina, sulfasalazyna, cyklosporyna A oraz cyklofosfamid – dla których wydano decyzje o objęciu refundacją, o której mowa w ustawie z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.”

Ponieważ cyklofosfamid uzyskał negatywną decyzję o objęciu refundacją, prace AOTM dotyczące leków stosowanych w chorobach o podłożu autoimmunizacyjnym prowadzono dla pozostałych czterech substancji czynnych tj. **metotreksatu**, chlorochiny, sulfasalazyny i cyklosporyny A.

Uwzględniając informacje zawarte w opracowaniu nr AOTM-OT-434-4/2012 „Leki stosowane w chorobach o podłożu autoimmunizacyjnym zawierające substancje czynne: metotreksat, chlorochina, sulfasalazyna, cyklosporyna A” Rada Przejrzystości wydała opinię nr 6/2012 z dnia 15 lutego 2012 wskazując na zasadność objęcia refundacją przedmiotowych technologii medycznych (uzupełnienie opinii Uchwała Rady Przejrzystości nr 199 z dnia 16 lipca 2012 r.). Źródło: Opracowanie AOTM-OT-434-4/2012

Dnia 06.03.2013 r. pismem znak MZ-PL-460-14444-33/GB/13 Minister Zdrowia przekazał AOTM zlecenie dotyczące wydania opinii Prezesa Agencji poprzedzonej opinią Rady Przejrzystości odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), w oparciu o ponowną, pogłębioną analizę wskazań pozarejestrycyjnych dotychczas objętych refundacją dla produktów leczniczych zawierających **metotreksat we wskazaniu - choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL**. Rada Przejrzystości wydała opinię nr 311/2013 z dnia 18 listopada 2013 r., w której uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, **metotreksat**, prednizolon, prednizon, sulfasalazyna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Szczegóły dokumentów Rady Przejrzystości znajdują się tabeli w rozdziale 2.2.2.1. *Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.*

2.2.2. Komparatory

2.2.2.1. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Tabela 4. Opinie/uchwały Rady Przejrzystości AOTM dotyczące ocenianych leków.

Data i nr stanowiska/uchwały	Leki	Wskazanie	Uzasadnienie
Opinia Rady Przejrzystości nr 6/2012 z dnia 15 lutego 2012 r.	metotreksat, chlorochina, sulfasalazyna, cyklosporyna A	W sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w zakresie leków stosowanych w chorobach autoagresji.	Rada uważa za zasadne objęcie refundacją w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, leków stosowanych w chorobach z autoagresji, zawierających substancje czynne: metotreksat , chlorochina, sulfasalazyna, cyklosporyna, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją, pod warunkiem stosowania ww. w oparciu o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne i dyrektywy etyczne międzynarodowych medycznych organizacji i towarzystw naukowych.
Uchwała Rady Przejrzystości nr 199 z dnia 16 lipca 2012 ws. uzasadnienia opinii nr 6/2012 z dnia 15 lutego 2012			Leki zawierające substancje czynne metotreksat , chlorochina, sulfasalazyna, cyklosporyna A zgodnie z opiniami krajowych ekspertów z dziedziny hematologii, dermatologii, gastroenterologii, immunologii klinicznej, reumatologii, neurologii oraz według informacji zaczerpniętych z piśmiennictwa znajdują zastosowanie w leczeniu szeregu chorób z autoagresji. Z tego powodu winny być objęte refundacją w zakresie wskazań do stosowania, sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Warunkiem jest jednak stosowanie ich w poszczególnych chorobach z autoagresji w oparciu o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne międzynarodowych organizacji medycznych i towarzystw naukowych.
Opinia Rady Przejrzystości AOTM nr 311/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.	azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, metotreksat, prednizolon, prednizon, sulfasalazyna i takrolimus	w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, metotreksat, prednizolon, prednizon, sulfasalazyna i takrolimus w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, metotreksat , prednizolon, prednizon, sulfasalazyna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. (...) Uzasadnienie Wymienione substancje czynne były wielokrotnie pozytywnie opiniowane przez Radę Przejrzystości, a opinie Rady pozostają spójne w tym zakresie i jednoznacznie rekomendują finansowanie ww. produktów leczniczych. Aktualne dowody naukowe oraz wytyczne międzynarodowych organizacji medycznych wskazują na istotne zastosowanie kliniczne produktów leczniczych zawierających ww. substancje czynne w zakresie wskazań do stosowania, sposobu podawania odmiennych niż te określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Ponadto analizując opinie konsultantów krajowych w dziedzinie gastroenterologii oraz reumatologii, oraz dane statystyczne dotyczące pacjentów z chorobami o podłożu autoimmunizacyjnym, w opinii Rady Przejrzystości nie jest możliwe precyzyjne określenie populacji docelowej pacjentów dla tej grupy leków. Ponadto odnaleziono szereg rekomendacji klinicznych dotyczących zastosowania ww. substancji czynnych poza wskazaniami rejestracyjnymi. Odnaleziono rekomendacje refundacyjne dla metotretksatu i chlorochiny.

Źródło: http://www.aotm.gov.pl/assets/files/Rada/Opinie_Rady/2012/Opinia_RP_6_2012.pdf

http://www.aotm.gov.pl/assets/files/Rada/Opinie_Rady/2012/U_17_199_RP_20120716_opinia_6_off_label_autoagresja_UZUPELNIENIE.pdf

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/025/ORP/U_35_544_131118_opinia_311_autoimmunizacyjne_dalsza_ref_off-label.pdf

3. *Opinie ekspertów*

W trakcie opracowywania niniejszego dokumentu Agencja wystąpiła do 9 Konsultantów Krajowych z różnych dziedzin medycyny oraz do 1 eksperta wskazanego przez Konsultanta Krajowego. Do dnia 8.01.2015 r. otrzymano 3 stanowiska. Poniżej przypomniano jeszcze stanowisko Prof. Grażyny Rydzewskiej Konsultanta Krajowego w dziedzinie gastroenterologii uzyskane w trakcie prac nad opracowaniem AOTM-OT-0434-4/2012, które odnosiło się do podawania podskórnego metotrekstatu.

Stanowisko Prof. Witolda Tłustochowicza, Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii

„W odpowiedzi na pismo AOTM-OT-434-43(2)/Ach/2014 z dnia 29.12.2014. dotyczące przygotowania opinii eksperckiej w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej metotrexatum we wskazaniu choroby autoimmunizacyjnej inne niż określone w ChPL (leków Metex i Ebetrexat) informuję że obecnie metotreksat jest lekiem podstawowym w większości chorób z autoimmunizacją (reumatologicznych, pulmonologicznych, dermatologicznych, gastrologicznych itp.). Lek ten po podaniu doustnym jest dobrze wchłaniany do dawki 15 mg/tydz., powyżej tej dawki wchłanianie przebiega różnie u różnych chorych, a wady tej pozbawiony jest lek podawany podskórnym. Stąd w postaci podskórnej jest rekomendowany w przypadku niepełnej skuteczności leku doustnego. Drugim wskazaniem jest nietolerancja leku doustnego (dolegliwości gastryczne). Rodzaj działań niepożądanych jak i ich ilość nie zmieniają się i zwiększają istotnie po zastosowaniu tej formy podania.

Ponieważ ChPL odzwierciedla bardzo stare dane, w których metotreksat stosowano bardzo wąsko, rozszerzenie zakresu refundacji o choroby autoimmunizacyjne uważam za jak najbardziej uzasadnione. Zastosowanie tej formy leczenia pozwala na znaczne zmniejszenie ilości chorych wymagających w innym przypadku bardziej agresywnych i drogich metod leczenia.”

Źródło: Tłustochowicz_stanowisko

Stanowisko Dr hab. n. med. Joanna Maj, prof. nadzw. UM, Konsultanta Krajowego w dziedzinie dermatologii i wenerologii

„Metotreksat (Mtx) jest antymetabolitem kwasu foliowego, wykazującym działanie immunomodulujące. Mtx jest od lat z powodzeniem stosowany w leczeniu szeregu schorzeń autoimmunizacyjnych. Mtx traktowany jest jako alternatywa dla pacjentów ze schorzeniami autoimmunizacyjnymi, którzy nie odpowiadają na standardowe leczenie (zazwyczaj na terapię kortykosteroidami), chociaż jest to leczenie nie w pełni zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi leku. Z uwagi na udowodnioną skuteczność, łatwość stosowania (raz w tygodniu) i dobrą tolerancję, z reguły uznawany jest w tych schorzeniach za terapię drugiego rzutu, zaraz po lekach zatwierdzonych do stosowania w schorzeniach autoimmunizacyjnych. Biorąc pod uwagę powyższe zalety trudno go zastąpić innym lekiem. Do wskazań pozarejestracyjnych, w których moim zdaniem zasadne jest stosowanie metotrekstatu, należą m.in. toczeń rumieniowaty układowy (1), toczeń rumieniowaty skórny (2,3), zapalenie skórno-mięśniowe (4), zespół Sjögrena (1), twardzina ograniczona (5), liszaj twardzinowy (6), inne choroby tkanki łącznej, zapalenia naczyń (7-9), choroba Behceta, liszaj płaski (10), atopowe zapalenie skóry (11,12) oraz zapalenia błony naczyniowej oka (13). Ze wszech miar jest słuszne refundowanie Mtx dla tych chorych, przy czym należy zaznaczyć, że Mtx powinien być stosowany tak długo, jak długo pozostaje skuteczny i dobrze tolerowany przez pacjenta.

Ostatnio dużą popularność zyskuje podskórna droga podania Mtx z uwagi na ograniczenie działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego oraz wygodę dla pacjenta. Dawka Mtx podawana podskórnym jest równa dawce stosowanej doustnie, chociaż dane z piśmiennictwa wskazują na większą biodostępność podawanego podskórnym Mtx oraz bardziej przewidywalny profil stężenia leku w organizmie (14). Mając powyższe na uwadze uważam, że w pełni uzasadnionym jest refundowanie Mtx w formie iniekcji podskórnych z budżetu państwa. Lek w tej formie powinien pozostać za odpłatnością ryczałtową we wskazaniu choroby autoimmunizacyjnej.

Piśmiennictwo

1. Winzer M, Aringer M. Use of methotrexate in patients with systemic lupus erythematosus and primary Sjögren's syndrome. Clin Exp Rheumatol. 2010;28(5 Suppl 61):S156-9.
2. Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Cutaneous lupus erythematosus: update of therapeutic options part II. J Am Acad Dermatol. 2011 Dec;65(6):e195-213.
3. Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Cutaneous lupus erythematosus: update of therapeutic options part I. J Am Acad Dermatol. 2011 Dec;65(6):e179-93.
4. Lam C, Vleugels RA. Management of cutaneous dermatomyositis. Dermatol Ther 2012;25:112-34

5. Koch SB, Cerci FB, Jorizzo JL, Krowchuk DP. Linear morphea: a case series with long-term follow-up of young, methotrexate-treated patients. *J Dermatolog Treat.* 2013 Dec;24(6):435-8.
6. Kreuter A, Tigges C, Gaifullina R, Kirschke J, Altmeyer P, Gambichler T. Pulsed high-dose corticosteroids combined with low-dose methotrexate treatment in patients with refractory generalized extragenital lichen sclerosus. *Arch Dermatol.* 2009 Nov;145(11):1303-8.
7. Spies CM, Burmester GR, Buttgereit F. Methotrexate treatment in large vessel vasculitis and polymyalgia rheumatica. *Clin Exp Rheumatol.* 2010 Sep-Oct;28(5 Suppl 61):S172-7.
8. Reinhold-Keller E, de Groot K. Use of methotrexate in ANCA-associated vasculitides. *Clin Exp Rheumatol.* 2010 Sep-Oct;28(5 Suppl 61):S178-82.
9. 1: Faurischou M, Westman K, Rasmussen N, de Groot K, Flossmann O, Höglund P, Jayne DR; European Vasculitis Study Group. Brief Report: long-term outcome of a randomized clinical trial comparing methotrexate to cyclophosphamide for remission induction in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012 Oct;64(10):3472-7.
10. Kanwar AJ, De D. Methotrexate for treatment of lichen planus: old drug, new indication. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013 Mar;27(3):e410-3.
11. Tsakok T, Flohr C. Methotrexate vs. ciclosporin in the treatment of severe atopic dermatitis in children: a critical appraisal. *Br J Dermatol.* 2014 Mar;170(3):496-8
12. Deo M, Yung A, Hill S, Rademaker M. Methotrexate for treatment of atopic dermatitis in children and adolescents. *Int J Dermatol.* 2014 Aug;53(8):1037-41.
13. Rathinam SR, Babu M, Thundikandy R, Kanakath A, Nardone N, Esterberg E, Lee SM, Enanoria WT, Porco TC, Browne EN, Weinrib R, Acharya NR. A randomized clinical trial comparing methotrexate and mycophenolate mofetil for noninfectious uveitis. *Ophthalmology.* 2014 Oct;121(10):1863-70.
14. Pichlmeier U, Heuer KU. Subcutaneous administration of methotrexate with a prefilled autoinjector pen results in a higher relative bioavailability compared with oral administration of methotrexate. *Clin Exp Rheumatol.* 2014 Jul-Aug;32(4):563-71."

Źródło: Maj_stanowisko

Stanowisko Prof. dr hab. n med. Danuty Ryglewicz Konsultanta Krajowego w dziedzinie neurologii

„W zakresie neurologii metotreksat jako substancja medyczna stosowany jest w wybranych chorobach nerwowo – mięśniowych przeważnie doustnie. Jako postać roztworu do wstrzykiwań oprócz wymienionych preparatów na rynku jest produkt leczniczy pn. Methotrexat-Ebewe istotnie tańszy niż Metex.”

Źródło: Ryglewicz_stanowisko

Stanowisko Prof. Grażyny Rydzewskiej Konsultanta Krajowego w dziedzinie gastroenterologii (AOTM-OT-0434-4/2012)

„**Metotreksat** stosowany jest w postaci iniekcji podskórnych w dawce od 15 go 25 mg na tydzień u pacjentów zarówno z:

1. chorobą Leśniowskiego-Crohna jak i rzadziej
2. wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Nie jest on pierwszą linią stosowanej immunosupresji, wybierany jest raczej jako alternatywa u pacjentów, którzy nie tolerują i/lub wykazują nieskuteczność działania azatiopryny/merkaptopuryny, które to preparaty są lekami z wyboru w immunosupresji w chorobach zapalnych jelit. W związku z tym poza wskazaniami rejestracyjnymi metotreksat powinien być dostępny i refundowany także w nieswoistych zapalnych chorobach jelit, takich jak choroba Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Jest to zawarte we wszystkich europejskich i krajowych wytycznych, cytowanych poniżej (wytyczne ECCO, wytyczne grupy roboczej Konsultanta Krajowego).

Leczenie immunosupresyjne metotreksatem u tych pacjentów jest w niektórych przypadkach konieczne i stanowi bądź alternatywę bądź uzupełnienia leczenia biologicznego.”

Źródło: Rydzewska_stanowisko

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

Na potrzeby identyfikacji rekomendacji klinicznych oraz przeglądów systematycznych dotyczących postępowania terapeutycznego w najczęściej występujących chorobach o podłożu autoimmunizacyjnym przeprowadzono wyszukiwanie w bazach informacji medycznej, które było aktualizacją wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby opracowania AOTM-OT-434-36/2013 „Azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, metotreksat, prednizon, prednizolon, sulfasalazyna i takrolimus w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych”.

Przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach informacji:

- PubMed
- EMBASE
- Cochrane Collaboration.

Przy wyszukiwaniu i selekcji publikacji kierowano się następującymi kryteriami:

Populacja: poszukiwano wytycznych oraz przeglądów systematycznych dotyczących leczenia pacjentów z następującymi jednostkami chorobowymi:

- choroba Gravesa-Basedowa,
- cukrzyca typu 1,
- choroba Addisona,
- autoimmunologiczne zapalenie błony śluzowej żołądka,
- autoimmunologiczne zapalenie wątroby,
- pierwotna marskość żółciowa wątroby,
- pierwotne stwardniejące zapalenie dróg żółciowych,
- niedokrwistość złośliwa,
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego,
- choroba Leśniowskiego-Crohna,
- niedokrwistość autoimmunohemolityczna,
- małopłytkowość idiopatyczna,
- stwardnienie rozsiane,
- zespół Guillaina-Barrego,
- miastenia,
- zespół Goodpasture'a,
- twardzina układowa,
- zapalenie skórno-mięśniowe,
- pęcherzyca zwykła,
- bielactwo,
- toczeń rumieniowaty układowy,
- zespół Sjögrena.

Nie wyszukiwano informacji dla reumatoidalnego zapalenia stawów ze względu na fakt, iż jest to wskazanie zarejestrowane dla przedmiotowej technologii medycznej.

Interwencja: metotreksat,

Komparator: nie ograniczono,

Punkty końcowe: nie ograniczono,

Dodatkowe ograniczenia:

Zastosowano uproszczony filtr identyfikujący rekomendacje oraz opracowania wtórne.

W ramach opracowania przeprowadzono wyszukiwanie będące uaktualnieniem raportu AOTM-OT-434-36/2013 „Azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, metotreksat, prednizon, prednizolon, sulfasalazyna i takrolimus w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych”. Ze względu na ograniczenia czasowe opisano

przeglądy systematyczne oraz wytyczne praktyki klinicznej, które ukazały się od czasu ostatniego wyszukiwania (28.10.2013 r.). Wyszukiwano publikacji w języku polskim i angielskim.

Istotnym ograniczeniem niniejszego opracowania, było przeprowadzenie selekcji publikacji przez wyłącznie jedną osobę (ACh).

W poniższej tabeli przypomniano informacje dotyczące postępowania klinicznego w najczęściej występujących schorzeniach o podłożu autoimmunizacyjnym w świetle podręczników medycznych, wytycznych klinicznych (źródło: AOTM-OT-434-36/2013) oraz dopisano odnalezione w trakcie aktualizacji 3 wytyczne postępowania klinicznego: 2 dotyczące choroby Leśniowskiego-Crohna i 1 dotyczącą miastonii ocznej.

Tabela 5 Postępowanie kliniczne w najczęściej występujących schorzeniach o podłożu autoimmunizacyjnym w świetle podręczników medycznych oraz wytycznych klinicznych (informacje z opracowanie AOTM-OT-434-36/2013).

Schorzenie	Obraz kliniczny	Leczenie/Wytyczne	Rokowanie	Metotreksat/Źródło
Zapalenie tarczycy typu Hashimoto Przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie tarczycy określane również mianem limfocytowego, to zapalenie związane z obecnością przeciwciał anty-TPO i anty-Tg oraz naciekami limfocytowymi tarczycy, które może przebiegać z eutyreozą lub prowadzić do niedoczynności tarczycy.	Wole lub prawidłowa objętość tarczycy lub jako postać zan kowa. Wszystkie postaci choroby mogą przebiegać z niedoczynnością tarczycy, subkliniczną lub jawną klinicznie.	Nie ma leczenia przyczynowego autoimmunologicznego zapalenia tarczycy. Stosowanie GSK lub leków immunosupresyjnych jest nieskuteczne. U osób z niedoczynnością tarczycy obowiązuje leczenie substytucyjne L-T4.	Przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie tarczycy prowadzi często do trwałej niedoczynności tarczycy.	[Lewiński 2013]
Choroba Gravesa-Basedowa Choroba autoimmunologiczna tarczycy, w której autoantygenem jest receptor TSHR. Przeciwciała przeciwko TSHR pobudzają czynność komórek pęcherzykowych, co prowadzi do objawów nadczynności tarczycy.	U chorych w wieku 20-50 lat częściej obserwuje się pełnoobjawowy obraz hipertyreozы, a u osób starszych objawy mogą być słabiej wyrażone (objawy ze strony serca: napadowe lub utrwalone migotanie przedsionków, zaostrzenie istniejącej choroby niedokrwiennej czy niewydolności serca). Także u nastolatków objawy mogą być nietypowe. Może także wystąpić wole naczyniowe, wytrzeszcz, obrzęk przedgoleniowy i akropachia tarczycowa	Nie ma leczenia przyczynowego, lecz się objawy: nadczynność tarczycy i orbitopatię. Stosuje się: 1.β-blokery 2.leki przeciwtrwarcycowe (tiamazol) – hamują wytwarzanie hormonów tarczycowych i mają działanie immunosupresyjne - ↓stężenie przeciwciał anty TSHR 3.leczenie jodem promieniotwórczym 4.leczenie operacyjne	W zejściowej fazie może doprowadzić do trwałej niedoczynności tarczycy.	[Jarzab 2013]
Cukrzyca typu 1 Grupa chorób metabolicznych charakteryzująca się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania lub działania insuliny. Cukrzyca typu 1 spowodowana jest zniszczeniem komórek β trzustki przez proces immunologiczny lub nieustalony (idiopatyczna), co zwykle prowadzi do bezwzględnej niedoboru insuliny.	Objawy zależą od tempa utraty komórek β. Początek może być bardzo nagły: kwasica, śpiączka ketonowa. U dorosłych początek nie jest dynamiczny, objawy narastają wolno (cechy odwodnienia, zmniejszenie masy ciała, zanik tkanki podskórnej) i choroba nie rozpoczyna się zwykle śpiączką ketonową choć wyraźnie pojawiają się objawy kwasicy ketonowej.	1. Edukacja terapeutyczna 2. Leczenie dietetyczne 3. Wysiłek fizyczny 4. Leczenie farmakologiczne: insulinoterapia 5. Zwalczanie czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej (zwłaszcza nadciśnienia tętniczego i zaburzeń gospodarki lipidowej) 6. Leczenie pow kłań cukrzycy.	Istotne znaczenie ma dynamika rozwoju powikłań przewlekłych. Przeżywalność zmniejszają głównie: Neuropatia wegetatywna sercowo-naczyniowa- w ciągu 3 lat umiera ok. 50% chorych. Nefropatia ze schyłkową niewydolnością nerek – rocznie umiera ok. 30% chorych. Rokowanie odnośnie inwalidztwa jest niekorzystne w retinopatii cukrzycowej i zespole stopy cukrzycowej.	[Sieradzki 2013]
	Cukrzyca typu 1 jest chorobą autoimmunologiczną Leczenie cukrzycy typu 1 – Chorzy na cukrzycę typu 1 bezwzględnie wymagają leczenia insulinią. Nawet w okresie remisji choroby insulinoterapia powinna być utrzymywana.			[PTD_2011]

Schorzenie	Obraz kliniczny	Leczenie/Wytyczne	Rokowanie	Metotreksat/Źródło
	<p>– Zalecanym modelem leczenia jest intensywna funkcjonalna insulinoterapia przy zastosowaniu wielokrotnych, podskórnych dawek insuliny lub ciągłego podskórnego wlewu insuliny prowadzonego za pomocą osobistej pompy insulinowej. Warunkiem skutecznego leczenia jest prawidłowo prowadzona edukacja, umożliwiająca choremu samodzielną modyfikację dawek insuliny na podstawie systematycznie prowadzonej samokontroli stężenia glukozy we krwi za pomocą glukometru.</p> <p>– Przy nawracających incydentach hipoglikemii „ciężkiego” stopnia lub dużych dobowych wahaniami stężenia glukozy we krwi zachodzą wskazania do zastosowania systemu ciągłego monitorowania glikemii (CGM).</p> <p>Cele leczenia cukrzycy typu 1</p> <p>Celem leczenia cukrzycy typu 1 jest dobra kontrola metaboliczna z utrzymaniem w granicach normy stężenia glukozy we krwi, wartości HbA1c (< 6,5%), ciśnienia tętniczego, gospodarki lipidowej i masy ciała, przy równoczesnym unikaniu hipoglikemii. Tyko taki sposób postępowania może zapobiec występowaniu ostrych i przewlekłych powikłań oraz umożliwić prowadzenie normalnego, aktywnego życia rodzinnego, zawodowego i społecznego.</p>			
<p>Pierwotna niedoczynność kory nadnerczy (choroba Addisona)</p> <p>Zespół objawów klinicznych wywołanych długotrwałym niedoborem hormonów kory nadnerczy, przede wszystkim kortyzolu, wskutek bezpośredniego uszkodzenia kory nadnerczy. Obecnie najczęstszą (70-90% przypadków) przyczyną choroby Addisona jest autoimmunizacja.</p>	<p>Stale osłabienie ze skłonnością do okresowych zapaści (wskutek hipotensji ortostatycznej lub hipoglikemii), łatwa męczliwość, zła tolerancja wysiłku fizycznego i sytuacji stresowych, chudnięcie, brak apetytu, nudności (rzadziej wymioty), chęć spożywania słonych pokarmów, luźne stolce, ból mięśni i stawów. Objawy często pojawiają się po zakażeniach, ciężkich urazach i w innych sytuacjach stresowych. W postaci subklinicznej choroby Addisona epizody osłabienia, braku apetytu i bólu mięśni występują tylko przejściowo, w sytuacjach stresowych, zwłaszcza po dużym wysiłku fizycznym.</p> <p>Ciemnienie skóry, szczególnie w okolicach eksponowanych na światło słoneczne, z brunatnym przebarwieniem łokci, linii zgięć na dłoniach i grzbiecie rąk, otoczek brodawek sutkowych oraz blizn, a także w części przypadków brązowe plamy na błonie jamy ustnej.</p> <p>Niskie ciśnienie krwi i hipotensja ortostatyczna.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Substytucja gl kortykosteroidowa: hydrokortyzon 2. Substytucja mineralokortykosteroidowa: fludrokortyzon 3. Substytucja androgenowa: dehydroepiandrosteron 	<p>Przy właściwym leczeniu substytucyjnym choroba Addisona nie ma wpływu na długość życia. Nieleczona choroba Addisona nieuchronnie prowadzi do zgonu.</p>	[Kasperlik-Załużka 2013]
<p>Autoimmunologiczne zapalenie błony śluzowej żołądka</p> <p>Przewlekły proces zapalny błony śluzowej żołądka, z krążącymi we krwi autoprzeciwciałami przeciwko komórkom oślazynowym i przeciwko czynnikowi wewnętrznemu.</p> <p>Autoimmunologiczne zapalenie żołądka towarzyszy czasem innym chorobom z autoimmunizacji, takim jak zapalenie tarczycy, choroba Addisona, zespół</p>	<p>Pojawiają się gdy rozwija się niedokrwistość megaloblastyczna. Nim to nastąpi, nawet zupełny zanik błony śluzowej z metaplastją jelitową ma przebieg bezobjawowy.</p>	<p>Polega na suplementacji witaminy B12 w razie niedokrwistości. Leczenie immunosupresyjne nie jest skuteczne.</p>		[Marlicz 2013]

Schorzenie	Obraz kliniczny	Leczenie/Wytyczne	Rokowanie	Metotreksat/Źródło
Sjögrena, reumatoidalne zapalenie stawów.				
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AZW) AZW jest przewlekłym, nieustępującym samoistnie procesem martwiczo-zapalnym tkanki wątrobowej o nieznannej etiologii, zlokalizowanym głównie w okolicy okołowrotnej zrazika, związanym ze zwiększonym stężeniem γ -globulin w osoczu i obecnością krążących autoprzeciwciał tkankowych.	Przebieg może być bezobjawowy a bo odpowiadać ostremu bądź przewlekłemu zapaleniu wątroby. Żaden objaw nie jest charakterystyczny dla AZW. Objawem dominującym i czasami jedynym jest znużenie. Rzadko AZW ma przebieg piorunujący, z objawami ostrej niewydolności wątroby. W przypadkach objawowych AZW cechuje żółtaczką o zmiennym nasileniu ; w 25% AZW przebiega bez żółtaczki. Niekiedy stwierdza się objawy endokrynopatii, a część chorych w chwili rozpoznania ma objawy marskości.	Glikokortykosterydy same lub z AZA Prednizolon, prednizon Budezonid Przeszczepienie wątroby.	W przypadku rozpoznania choroby przed rozwinięciem się marskości – po osiągnięciu remisji objawy kliniczne, w tym zmęczenie zwykle ustępują i możliwy jest powrót do pełnej aktywności życiowej, a spodziewana długość życia jest zbliżona do przeciętnej. Odsetek przeżyć 10-letnich wśród właściwie leczonych chorych (także z marskością wątroby wynosi >90%). W przypadku marskości wątroby lub niewystąpienia remisji po 2 latach rokowania są niepewne. W ciągu 5 lat u większości takich chorych dojdzie do niewydolności wątroby. Rokowanie znacznie się poprawiło dzięki przeszczepom wątroby.	[Juszczak 2013_AZW]
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AZW) u dzieci	Pierwszoplanowym celem leczenia dzieci z AZW jest zahamowanie aktywności choroby (normalizacja ALAT, stężenia IgG i gammaglobulin). Długofalowym celem leczenia jest uzyskanie regresji zmian zapalnych i zatrzymanie postępu zmian włóknistych w wątrobie. Cele te można uzyskać u większości pacjentów stosując leczenie przeciwzapalne i immunosupresyjne. Standardowy sposób leczenia W większości przypadków w chwili rozpoznania AZW włącza się leczenie skojarzone: – Encorton w dawce 2 mg/kg max 60 mg/d, w dwóch dawkach dobowych w stosunku 2: 1; – AZA 1–2 mg/kg w jednej lub 2 dawkach dobowych. Po 10–14 dniach leczenia wskazane jest skontrolowanie morfologii krwi (ocena mielotoksyczności azathiopryny) i aktywności ALAT (ocena skuteczności terapii). Leczenie takie prowadzi się przez okres 4–6 tygodni po czym rozpoczyna się redukcję dawki encortonu o 5 mg co tydzień obniżając naprzemiennie dawkę wieczorną i ranną, do osiągnięcia dawki dobowej 5–15 mg (rano); ilość encortonu zależy od wagi i wieku pacjenta. Jeżeli aktywność ALAT jest prawidłowa takie podawanie leku utrzymujemy przez 3 kolejne miesiące. Następnie o ile nie doszło do zaostrzenia choroby można zredukować glikokortykosteroidy i podawać je co drugi dzień. Jeżeli nie występują zaburzenia w obrazie krwi a aktywność ALAT jest prawidłowa to nie ma potrzeby modyfikowania początkowej dawki AZA.			[AZW_dzieci_CZD]
Autoimmunologiczne zapalenie trzustki (AZT)	Nie odnaleziono żadnych wytycznych dotyczących leczenia tej jednostki chorobowej w populacji dzieci. Odnaleziono artykuł poglądowy dotyczący pacjentów dorosłych, w którym wspomina się o występowaniu tej jednostki chorobowej			[AZT_2007]

Schorzenie	Obraz kliniczny	Leczenie/Wytyczne	Rokowanie	Metotreksat/Źródło
	u dzieci („choroba występuje najczęściej u osób starszych, ze średnią wieku ok. 55 lat, choć w ostatnich latach opisywane są przypadki rozpoznania choroby u osób młodszych, nawet u dzieci.”). Jako podstawowe leczenie wskazywana jest steroidoterapia i podawanie prednizolonu.			
Pierwotna marskość żółciowa wątroby (PMŻW) PMŻW to przewlekła choroba wątroby o etiologii autoimmunologicznej przebiegającej z cholestazą spowodowaną niszczeniem drobnych przewodów ków żółciowych wewnątrzwątrobowych.	Przewlekłe zmęczenie często jedyny objaw. Występuje u ok. 60% chorych. Świąd skóry może wystąpić na wiele miesięcy lub lat przed innymi objawami. Występuje u ok. 50% . Inne: suchość w jamie ustnej i spojówek, stały lub okresowy niezbyt nasilony ból w prawej okolicy podżebrowej, powiększenie wątroby (<30%), żółtaki, zwiększona pigmentacja skóry, w zaawansowanym stadium żółtaczką oraz objawy wynikające z marskości wątroby i i nadciśnienia wrotnego (żylaki przełyku i żołądka, wodobrzusze, zaniki mięśni).	Leczenie farmakologiczne: spowolnienie progresji PMŻW (kwas ursodeoksycholowy), leczenie świądu, leczenie przewlekłego zmęczenia. Przeszczepienie wątroby.	U pacjentów bez klinicznych oraz u tych, u których chorobę rozpoznano we wczesnej fazie rozwoju (I lub II faza zaawansowania w badaniu histologicznym) i równocześnie wdrożono leczenie UDCA, średni okres przeżycia jest zbliżony do populacji ogólnej. 95% chorych dobrze odpowiadających na UDCA przeżywa 14 lat bez konieczności przeszczepienia wątroby. U pozostałych chorych rokowanie jest gorsze i trudne do przewidzenia. Średni czas przeżycia chorych z utrzymującą się hiperbilirubinemią nie przekracza 5 lat, a odsetek 5-letnich przeżyć po przeszczepieniu wątroby sięga ok. 85%.	[Juszczak 2013_PMWŻ]
Niedokrwiistość złośliwa (choroba Addisona-Birmera) Przyczyną niedoboru witaminy B12 są zaburzenia jej wchłaniania spowodowane obecnością autoprzeciwciał przeciwko czynnikowi wewnętrznemu Castle'a (intrinsic factor - IF) oraz zanikowym zapaleniem błony śluzowej żołądka z autoimmunizacji, przebiegającym z achlorhydrią i zmniejszeniem wydzielania IF. Autoprzeciwciała przeciwko IF mogą blokować wiązanie witaminy B12 z IF lub blokują przyłączenie kompleksu IF-wit. B12 do receptora w jelicie.	Ogólne objawy niedokrwiistości, objawy ze strony przewodu pokarmowego (utrata czucia smaku, pieczenie języka, cechy zapalenia, utrata łaknienia, chudnięcie, nudności, zaparcia/biegunka), objawy neurologiczne (parestezje rąk i stóp, objaw Lhermitte'a, drętwienie kończyn, utrata czucia wibracji i czucia głębokiego, niestabilność chodu, zaburzenia mikcji, osłabienie wzroku, wzmożone lub osłabione odruchy ścięgniaste i pozapiramidowe, osłabienie odruchów i hipotonia mięśni), objawy psychiatryczne (zaburzenia funkcji poznawczych, depresja, mania, zmienność nastroju, urojenia, a u osób starszych głównym objawem może być zespół otępienny), inne objawy (przedwczesne siwienie,	Podawanie witaminy B12.	Niedokrwiistość jest w pełni odwracalna. Często nieodwracalne jest zwyrodnienie sznurów tylnych i bocznych rdzenia kręgowego, zwłaszcza gdy utrzymują się ponad rok. U chorych na chorobę Addisona i Birmera zwiększone jest 2-3 krotnie ryzyko zachorowania na raka żołądka. Niedobór witaminy B12 (lub kwasu foliowego) może doprowadzić do hiperhomocysteinemii,	[Podolak-Dawdziak 2013_Addison]

Schorzenie	Obraz kliniczny	Leczenie/Wytyczne	Rokowanie	Metotreksat/Źródło
	nieznaczne zażółcenie powłok skóry, nabyte bielactwo, rzadziej plamica małopłytkowa, niepłodność, zakrzepica).		sprzyjającej rozwojowi miazdżycy.	
<p>Niedokrwistość hemolityczna autoimmunologiczna Niedokrwistość hemolityczną autoimmunologiczną wywołują przeciwciała typu ciepłego lub zimnego skierowane przeciwko własnym erytrocytom.</p> <p>Niedokrwistość hemolityczna z przeciwciałami typu ciepłego W ok. 50% przypadków są to przeciwciała pierwotne, a pozostałe powstają w przebiegu chorób układowych tkanki łącznej, zakażeń lub stosowania leków (np. metyldopy, fludarabiny), limfoproliferacji, niedoborów odporności, po przeszczepieniu narządu i po allotransplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych, po przetoczeniu KKCz.</p> <p>Niedokrwistość hemolityczna z przeciwciałami typu zimnego Przeciwciała typu zimnego skierowane przeciwko erytrocytom należą do klasy IgM (rzadko IgA). Mogą być monoklonalne (np. w przewlekłej białaczce limfocytowej, chłoniakach złośliwych, makroglobulinemii Waldenströma) lub poliklonalne (np. w mononukleozie zakaźnej lub zapaleniu płuc wywołanym przez <i>M. pneumoniae</i>). Przeciwciała aktywują dopełniacz co prowadzi do rozpadu erytrocytów.</p>	<p>Objawy dla niedokrwistości, żółtaczka o różnym nasileniu, powiększenie wątroby, śledziony. Objawy zależne są od miana przeciwciał. W ciężkiej niedokrwistości występują objawy niedotlenienia tkanek. Jeśli leczenie nie zostanie natychmiast podjęte może dojść do zgonu wskutek obrzęku płuc, zawału serca lub ciężkich zaburzeń rytmu serca.</p> <p>Jak w ww. niedokrwistości hemolitycznej oraz objawy wynikające towarzyszące zakażeniom mononukleozie zakaźnej lub zapaleniu płuc wywołanym przez <i>M. pneumoniae</i>, objawy aglutynacji erytrocytów (purpurowe zabarwienie koniuszka nosa i uszu, dalszych części palców i palucha, ból i dyskomfort przy polykaniu zimnych pokarmów i napojów).</p>	<p>Leczenie choroby podstawowej jeśli niedokrwistość ma charakter wtórny.</p> <p>Leczenie farmakologiczne Glikokortykosteroidy (prednizon), inne leki immunosupresyjne w przypadku oporności na GSK (azatiopryna, cyklofosfamid, winkrystyna, cyklosporyna, mykofenolan mofetylu), przeciwciała monoklonalne, danazol.</p> <p>Leczenie niefarmakologiczne: splenektomia, podawanie immunoglobulin, przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych.</p> <p>Leczenie choroby podstawowej, unkanie ekspozycji na zimno, leki immunosupresyjne i cytostatyczne (cyklofosfamid, chlorambucyl), rytuksymab, plazmafereza.</p>		[Podolak-Dawdziak 2013_NHA]
<p>Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP) Nabyta choroba immunologiczna charakteryzująca się izolowaną małopłytkowością, bez znanych czynników</p>	ITP objawia się najczęściej krwawieniami o różnym nasileniu. Mogą to być krwawienia z nosa, dziąseł, obfite i przedłużające się krwawienia miesiączkowe u kobiet albo wybroczyny skórne/na błonach śluzowych oraz zwiększona skłonność do powstawania	<p>Leczenie farmakologiczne</p> <ol style="list-style-type: none"> Glikokortykosteroidy (prednizon, deksametazon, metyloprednizolon) Immunoglobuliny dożyłne Leki immunosupresyjne: cyklofosfamid, 		[Zawilska 2013]

Schorzenie	Obraz kliniczny	Leczenie/Wytyczne	Rokowanie	Metotreksat/Źródło
wywołujących małopłytkowość i/lub zaburzeń przebiegających z małopłytkowością.	podbiegnięć krwawych. Krwotoki z przewodu pokarmowego i do ośrodkowego układu nerwowego zdarzają się rzadko.	azatiopryna, cyklosporyna, mykofenolan mofetylu 4. Rytuksymab 5. Agoniści receptora trombopoetyny 6. Inne leki: danazol, dapson, alkaloidy Vinca, leczenie skojarzone (cyklofosfamid, prednizon, winkrynstyna, azatiopryna, etopozyd), alemtuzumab Splenektomia		
	Immunoglobuliny dożyłne (prednizon w profilaktyce zdarzeń alergicznych i neurologicznych) Terapia sterydami (nie jest zalecana jako stałe leczenie podtrzymujące w przewlekłej ITP z powodu znacznych krótko- i długoterminowych skutków ubocznych) Splenektomia			[De Mattia 2010].
Stwardnienie rozsiane (SM) SM jest przewlekłą, demielizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego o nieznanej etiologii. Postacie SM: Nawracająco-zwalniająca – przebiegająca z rzutami Wtórnie postępująca – początkowo występują rzuty, później obserwuje się stopniowe i stałe pogarszanie stanu neurologicznego Pierwotnie postępująca – od początku obserwuje się stopniowe pogarszanie stanu neurologicznego Postępującą z nakładającymi się rzutami – ubytki neurologiczne od początku narastają stopniowo, ale zdarzają się również rzuty.	Cechą charakterystyczną jest lokalizacyjne i czasowe rozsianie objawów. Najczęstsze objawy początkowe to: 1. Zaburzenia czucia w obrębie ≥ 1 kończyny (u 33%) 2. Zaburzenia równowagi i chodu (18%) 3. Utrata wzroku w jednym oku (17%) 4. Podwójne widzenie (13%) 5. Postępujące osłabienie (10%) 6. Ostre zapalenie rdzenia kręgowego (6%) 7. Objaw Lhermitte'a (3%) – uczucie przechodzenia prądu wzdłuż kręgosłupa przy pochyleniu głowy do przodu 8. Zaburzenia czucia w obrębie twarzy (3%) 9. Dolegliwości bólowe o różnym umiejscowieniu (2%). Objawy piramidowe: niedowład kończyn (ok. 90%), wzmożone napięcie mięśni typu spastycznego (ok. 50%), wygórowane odruchy ścięgniste (u ok. 90%), objawy patologiczne (odruch Babińskiego). Objawy mózdkowe: ataksje, drżenie głowy, dyzartria, nieukładowe zawroty głowy, oczopląs. Zaburzenia czucia: parestezje Ból	Leczenie obejmuje: Leczenie objawowe – baklofen, tizanidyna, diazepam, klonazepam, tetrazepam, dantrolen, toksyna botulinowa, kanabinoidy, leczenie inwazyjne spastyczności, leczenie p/bólowe, p/padaczkowe, p/depresyjne, leczenie zaburzeń pęcherza moczowego, zaporć, zaburzeń seksualnych Leczenie rzutów choroby: GKS: metyloprednizolon, prednizon; leczenie immunomodulujące: interferon β i octan glatirameru, natalizumab, fingolimod, leki immunosupresyjne: mitoksantron, cyklofosfamid, metotreksat , azatiopryna.	Rokowanie jest trudne i często niepewne. Najlepsze jest u osób, u których początkowe objawy były przemijające i mało nasilone, a do wystąpienia następnych objawów upłynęło dużo czasu. Niepomyślnie jest natomiast rokowanie w postaciach pierwotnie i wtórnie postępujących. W przypadku wystąpienia rzutu SM poprawę udaje się uzyskać u 85% chorych wykazujących przebieg nawracająco-zwalniający i 50% w postępującej fazie choroby. Czynniki pogarszające to: płeć męska, zachorowanie po 40 rż, wystąpienie najpierw objawów ruchowych, przewlekłe postępująca postać choroby, duża częstość rzutów w ciągu pierwszych 2 lat choroby.	Metotreksat (nie podano drogi podania MTX) [Członkowska 2013]

Schorzenie	Obraz kliniczny	Leczenie/Wytyczne	Rokowanie	Metotreksat/Źródło
	Zaburzenia czynności poznawczych, zaburzenia psychiczne, zmęczenie, zaburzenia oddawania moczu i stolca, zaburzenia czynności seksualnych.		Po 15 latach trwania choroby ok. 60% pacjentów porusza się samodzielnie, a prawie połowa może pracować. W 10-30% przypadków choroba przebiega łagodnie.	
	Leki I linii w leczeniu immunomodulującym: interferon beta-1a i 1b, naturalny interferon beta-1b, octan glatirameru. Leki II linii w leczeniu immunomodulującym: natalizumab, fingolimod. Leki III linii w leczeniu immunomodulującym: mitoksantron.			[Bartosik-Psujek 2012]
Zespół Guillaina-Barrego (ostra zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna) GBS GBS jest nabytą chorobą nerwów obwodowych o nieustalonej jednoznacznie przyczynie, powstającą z udziałem mechanizmów autoimmunologicznych.	Około 2/3 chorych podaje w wywiadzie przebycie choroby zakaźnej na 1-6 tygodni przed wystąpieniem objawów neurologicznych. Pierwszymi objawami są parestezje stóp, bóle korzeniowe, niedowłady wiotkie o charakterze wstępującym. Odruchy głębokie są zniesione lub osłabione. Często pojawiają się silne bóle korzeniowe, czuciowe objawy ubytkowe, zaburzenia czucia głębokiego i wibracji. U 50% chorych występuje obustronny, obwodowy niedowład mięśni twarzy, rzadziej niedowłady nerwów gałko-ruchowych. W przypadkach o ciężkim przebiegu występują zaburzenia gryzienia i połykania oraz mowy, w najcięższych zaburzenia oddychania wymagające sztucznej wentylacji. Zaburzenia czynności układu krążenia.	Plazmafereza Immunglobuliny dożylnie Nie zaleca się stosowania GKS.	Niekiedy choroba przechodzi w fazę przewlekłą, u ok. 30% chorych pozostają trwałe ubytki neurologiczne, 5-15% umiera z powodu zachyłkowego zapalenia płuc, zatorowości płucnej lub wegetatywnych zaburzeń układu krążenia.	[Zwolińska 2013_GB]
Miastenia Miastenia jest nabytą chorobą autoimmunologiczną cechującą się występowaniem autoprzeciwciał przeciw białkom złącza nerwowo-mięśniowego – receptorowi acetylocholino i receptorowej kinazie tyrozynowej swoistej dla mięśni. Choroba przebiega z samoistnymi rzutami i remisjami, może wystąpić przełom miasteniczny, a w czasie leczenia inhibitorami cholinesterazy – przełom cholinergiczny.	Pierwsze objawy dotyczą mięśni gałek ocznych – występuje podwójne widzenie, opadanie powiek, zaburzenia ruchów gałek ocznych. Zajęcie mięśni opuszkowych powoduje cichą mowę z przydźwiękiem nosowym, pojawiają się trudności w gryzieniu i połykaniu. Chory ma smutny wyraz twarzy, uśmiech Giocondy, opadanie głowy i zuchwy. Występują trudności w unoszeniu kończyn górnych, chodzeniu po schodach, podnoszeniu się z pozycji leżącej bez pomocy rąk, wstawaniu z pozycji kucznej. Bardzo charakterystyczne jest pogarszanie się objawów w miarę wysiłku fizycznego i nasilanie się w ciągu dnia.	Zalecenia ogólne: leczenie współistniejących chorób autoimmunologicznych i zakażeń, unikanie nadmiernego wysiłku, przeciwwskazane jest przyjmowanie niektórych leków takich jak np.: blokujących przewodzenie nerwowo-mięśniowe, antybiotyków, stabilizujących błonę komórkową; ostrożność w zalecaniu szczepień. Leczenie swoiste: inhibitory cholinesterazy (np. pirydostygmina), leczenie immunosupresyjne: AZA, prednizon, cyklofosfamid, cyklosporynę, metotreksat , mykofenolan mofetylu.	U ok. 15% chorych występuje samoistna remisja. Najlepiej rokują przypadki miastonii ocznej. Przyczynami zgonów są niewydolność oddechowa w przebiegu przełomu miastenicznego lub cholinergicznego oraz powikłania leczenia GSK lub immunosupresyjnego.	(nie podano drogi podania MTX) [Zwolińska 2013_MG]

Schorzenie	Obraz kliniczny	Leczenie/Wytyczne	Rokowanie	Metotreksat/Źródło
	<p>W odnalezionej rekomendacji po ustaleniu diagnozy należy rozpocząć leczenie inh bitorem cholinesterazy (np. pirydostygmina). U pacjentów z grasiczakiem należy usunąć grasiczak. U pacjentów z uogólnioną postacią miastonii i dodatnimi przeciwciałami AChR i niewystarczającą odpowiedzią na leczenie pirydostygmina należy rozważyć wycięcie grasicy, najlepiej w ciągu 1 roku od zachorowania.</p> <p>Leki immunosupresyjne należy rozważyć u wszystkich chorych z objawami progresywnej miasteni. Z leków immunosupresyjnych zalecany jest prednizolon i AZA. U pacjentów którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub u pacjentów nietolerujących tego leczenia, należy rozważyć zastosowanie innych leków immunosupresyjnych.</p>			[Skeie 2010]
	<p>Rekomendacja dotycząca postaci ocznej miastonii.</p> <p>Małe badanie, z pojedynczym zaślepieniem porównujące metotreksat względem azatiopryny wykazało, że stosowanie metotreksatu ma podobną skuteczność i tolerancję jak AZA i jest lekiem skutecznym (dowody klasa III, dobra praktyka). Autorzy rekomendacji zwrócili uwagę na konieczność dalszych badań leków immunosupresyjnych.</p>			[Kerty 2014]
<p>Wrzodzące zapalenie jelita grubego</p> <p>WZJG jest rozlanym nieswoistym procesem zapalnym błony śluzowej i okrężnicy, prowadzącym w części przypadków do powstania owrzodzenia.</p>	<p>WZJG zaczyna się podstępnie lub nagle. Pierwszymi, a zarazem najczęstszymi objawami jest biegunka i domieszka krwi w kale. W aktywnym zapaleniu całej okrężnicy krwawienie jest znaczne, a liczba wypróżnień może sięgać 20 na dobę. Pacjenci ze zmianami ograniczonymi do odbytnicy mogą mieć prawidłowy rytm wypróżnień, a nawet zaparcie stolca. Jedynym objawem jest wówczas krwawienie.</p> <p>W ciężkich przypadkach mogą występować cechy odwodnienia, gorączka, tachykardia, obrzęki oraz rozlana lub miejscowa bolesność uciskowa jamy brzusznej. WZJG przebiega najczęściej w postaci rzutów przedzielonych okresami pełnej remisji.</p> <p>Powikłania: polipowatość zapalna, ostre rozdzęcie okrężnicy, rak jelita grubego.</p>	<p>Leczenie farmakologiczne (w zależności od ciężkości rzutu i umiejscowienia zmian):</p> <p>Aminosalicylany (5-ASA, mesalazyna, olsalazyna);</p> <p>Glikokortykosteroidy, kortykosterydy</p> <p>Antybiotyki</p> <p>Infliksymab</p> <p>AZA, 6-MP</p> <p>Leczenie chirurgiczne: ok. 20% pacjentów</p>	<p>W ostatnich kilkudziesięciu latach doszło do znacznego obniżenia ogólnej śmiertelności z powodu WZJG. Jest to jednak nadal poważna choroba o niekiedy trudnym do przewidzenia przebiegu i niepewnym rokowaniu.</p>	[Bartnik 2007]
<p>Choroba Leśniowskiego-Crohna</p> <p>ChLC jest pełnościennym, odcinkowym procesem zapalnym, który może dotyczyć każdego odcinka przewodu pokarmowego- od jamy ustnej do odbytu. Choroba występuje najczęściej u młodych ludzi, a szczyt zachorowań przypada między 16. a 25. r. ż.</p>	<p>Objawy zależą od lokalizacji, rozległości i stopnia zaawansowania zmian w przewodzie pokarmowym. Zajęcie przełyku wywołuje dysfagię; żołądka i/lub dwunastnicy imituje wrzód trawienny lub zwężenie odźwiernika. Klasyczna postać z zajęciem końcowego odcinka jelita krętego zaczyna się zwykle skrycie. U większości pacjentów z chorobą jelita cienkiego dominują bóle brzucha i biegunka, domieszka krwi występuje rzadko ale mogą wystąpić nawet smoliste stolce.</p> <p>Inne objawy to : biegunka o charakterze tłuszczowym, niedokrwistość, hipoproteinemia,</p>	<p>Leczenie farmakologiczne</p> <p>Budezonid</p> <p>Sterydy (w dawce odpowiadającej 0,75-1 mg/kg mc prednizonu)</p> <p>Leki immunosupresyjne tiopurynami: AZA, 6-MP</p> <p>Leki anty-TNF (infliksymab, adalimumab)</p> <p>MTX</p> <p>5-ASA</p> <p>Leczenie chirurgiczne: postacie o ciężkim przebiegu oraz w razie powikłań.</p>		Metotreksat (podawany im) [Bartnik 2007, Bartnik 2012]

Schorzenie	Obraz kliniczny	Leczenie/Wytyczne	Rokowanie	Metotreksat/Źródło
	<p>awitaminoza, zaburzenia elektrolitowe, spadek masy ciała, wyniszczenie, obrzęki.</p> <p>Cechą charakterystyczną ChLC jest samoistne tworzenie się przetok (zewnątrzne, wewnętrzne, pojedyncze, mnogie). Pow kłaniem miejscowym może być także tworzenie otorbionych ropni międzypętlowych i znaczne zwężenie światła jelita z objawami niepełnej niedrożności.</p> <p>Objawy przy zajęciu jelita grubego: biegunka, bóle brzucha, zmiany w okolicach odbytu: owrzodzenia, szczeliny, ropnie i przetoki.</p> <p>ChLC jelita cienkiego i/lub grubego ma przebieg wybitnie przewlekły, wieloletni. Wprawdzie w wielu przypadkach obserwuje się okresy dłuższej poprawy, ale niekiedy objawy występują stale, powodując znaczne inwalidztwo.</p>			
	<p>Rzopoczęcie leczenia metotrexatem podawanym jednocześnie z kortykosterydami u pacjentów z umiarkowanie ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna może być jedną z rozważanych strategii leczenia.</p> <p>W leczeniu podtrzymującym remisję zastosowanie metotreksatu jest korzystniejsze niż zastosowanie innych nieimmunomodulujących terapii.</p> <p>Dostępne dane wskazują, że metotreksat podawany parenteralnie może wykazywać wyższość nad metotrexatem podawanym p.o.</p> <p>Niska jakość dowodów dotyczących skuteczności i niemal całkowity brak danych dotyczących bezpieczeństwa prowadzi do znacznej niepewności co do bilansu korzyści i ryzyka terapii.</p>			<p>(nie podano drogi podania MTX) [Terdiman 2013]</p>
	<p>W przypadku metotreksatu nie ma klinicznie mocnych dowodów na wpływ leku na zamykanie przetok.</p>			<p>(nie podano drogi podania MTX) [Gecse_20114]</p>
<p>Choroba Goodpasture'a</p> <p>Choroba związana z przeciwciałami anti-GBM jest zapaleniem naczyń zajmującym włóscizki kłębuszków nerkowych i/lub płuc, w którym dochodzi do odkładania się przeciwciał anti-GBM w błonie podstawowej. Zajęcie płuc powoduje krwawienie pęcherzykowe, a zapalenie nerek – zapalenie kłębuszków z martwicą i tworzenie półksiężyców.</p>	<p>Objawy ogólne: grypopodobne (złe samopoczucie, gorączka, ból stawów), ubytek masy ciała</p> <p>Zmiany w płucach: duszność, kaszel, krwioplucie, osłuchowo trzeszczenia u podstawy płuc</p> <p>Zmiany w nerkach: rozwijają się kłębuszkowe zapalenie nerek (powodujące obrzęki obwodowe), nadciśnienie tętnicze</p> <p>Inne objawy: nudności, wymioty, biegunka</p>	<p>W ostrym okresie zwykle konieczne jest wspomaganie oddychania i wykonywanie hemodializ. Podstawą leczenia są plazmaferezy w skojarzeniu z GKS (np. prednizon lub metyloprednizolon) i cyklofosfamidem, ew. pulsy metyloprednizolonu, jeśli plazmafereza nie jest dostępna.</p>	<p>Ostrą fazę choroby przeżywa 60-90% chorych właściwie leczonych. 30-50% chorych wymaga przewlekłego leczenia nerkozastępczego.</p>	<p>[Musiał 2013 a]</p>

Schorzenie	Obraz kliniczny	Leczenie/Wytyczne	Rokowanie	Metotreksat/Źródło
<p>Twardzina układowa</p> <p>Układowa choroba tkanki łącznej, która charakteryzuje się postępującym włóknieniem skóry i narządów wewnętrznych, prowadzącym do ich niewydolności, zaburzeniami morfologii i funkcji naczyń krwionośnych oraz nieprawidłowościami układu immunologicznego.</p> <p>Zapadalność 4-12/mln/rok. Ocenia się, że w Polsce choruje ok. 10 000 osób.</p>	<p>Objawy ogólne: zmęczenie, świąd skóry.</p> <p>Objaw Raynauda.</p> <p>Zmiany skórne: obrzęk, stwardnienie, zanik, hiperpigmentacja, teleangiektazje, zwapnienia w skórze.</p> <p>Objawy stawowe: ból, sztywność poranna, krótkotrwały obrzęk, ograniczenie ruchomości, tarcie.</p> <p>Objawy mięśniowe: ból i osłabienie.</p> <p>Objawy ze strony przewodu pokarmowego: zanik brodawek językowych, objawy choroby refluksowej przełyku, dysfagia, wzdęcia, bóle brzucha, naprzemiennie biegunka i zatwardzenie, krwawienia, objawy pierwotnej marskości żółciowej wątroby.</p> <p>Objawy ze strony układu oddechowego: duszność, przewlekły suchy kaszel, ból opłucnowy i tarcie opłucnowe, trzeszczenia.</p> <p>Objawy ze strony serca: zaburzenia rytmu i przewodzenia, objawy tętniczego nadciśnienia płucnego, objawy dysfunkcji lewej komory, objawy choroby niedokrwiennej serca, objawy choroby osierdzia, objawy zapalenia mięśnia sercowego (rzadko).</p> <p>Objawy ze strony nerek: zwykle skąpie i mało charakterystyczne, twardzinowy przełom nerkowy.</p>	<p>Nie ma leczenia przyczynowego ani leków skutecznie hamujących lub opóźniających postęp choroby.</p> <p><u>Leczenie narządowośwoiste</u></p> <p>W przypadku śródmiąższowej choroby płuc cyklofosfamid co 30 dni przez 6 m-cy, później w zależności od odpowiedzi na leczenie.</p> <p>W przypadku zmian wielostawowych metotreksat, początkowo glikokortykosteroidy (GKS).</p> <p>W przypadku zapalenia mięśni o niewielkim lub średnim nasileniu leczenie rozpoczyna się azatiopryną lub metotreksatem w połączeniu z GKS.</p> <p>Metotreksat podawany i.m. w dawce 15 mg/tydzień przez 6 m-cy i doustnie w dawce 10 mg/tydzień przez 12 m-cy zmniejszał zakres zmian skórnych w porównaniu do placebo. Zgodnie z rekomendacjami EULAR MTX można rozważyć w leczeniu zmian skórnych u chorych z wczesnym okresem uogólnionej postaci twardziny układowej, u których prawdopodobieństwo skuteczności leczenia wydaje się najwyższe. Podejmując decyzję o leczeniu MTX, należy uwzględnić to, że nie wykazano jego korzystnego wpływu na inne powikłania narządowe, a odsetek chorych którzy rezygnowali z leczenia MT, głównie z powodu jego nieskuteczności, sięgał 34% i był zbliżony jak w grupie placebo.</p> <p>Nie należy stosować cyklosporyny.</p>	<p>Ponad połowa zgonów chorych jest związana z manifestacją choroby, tj. włóknieniem płuc, tętnicznym nadciśnieniem płucnym i zajęciem serca. Pozostałe przyczyny zgonu to przede wszystkim zakażenia, nowotwory i powikłania sercowo-naczyniowe. Chorzy z zajęciem serca przeżywają średnio 9 lat od rozpoznania. Z zajęciem płuc, ale bez zmian w sercu i nerkach, 10 lat przeżywa ok. 60%, a bez zajęcia żadnego z tych narządów ok. 75%.</p>	<p>Metotreksat (podawany im i po)</p> <p>[Kowal-Bielecka 2010, Sierakowski 2013 a]</p>
	<p>Rekomendacja EULAR</p> <p>Tętnicze nadciśnienie płucne w przebiegu twardziny układowej</p> <p>Dwa badania z randomizacją wykazały, że metotreksat poprawia wskaźnik zmian skórnych we wczesnym postaci uogólnionej. Nie stwierdzono pozytywnych efektów w stosunku do innych manifestacji narządowych. W leczeniu zmian skórnych u chorych z wczesną postacią uogólnioną można brać pod uwagę metotreksat.</p>			<p>Metotreksat (postać po i im)</p> <p>[Kowal-Bielecka 2009]</p>
<p>Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC)</p> <p>Przewlekła, cholestatyczna choroba wątroby o złożonej etiologii, prowadząca do uszkodzenia wewnątrzwątrobowych</p>	<p>U 15-45% chorych przebiega bezobjawowo. Najczęstsze objawy: przewlekłe zmęczenie, świąd skóry, zmniejszenie masy ciała. Epizody żółtaczk, gorączki i bólu w okolicy podżebrowej prawej mogą świadczyć o nawracającym</p>	<ol style="list-style-type: none"> Leczenie farmakologiczne: kwas ursodeoksycholowy, kortykosteroidy, antybiotykoterapia Leczenie emdoskopowe Leczenie operacyjne 	<p>PSC jest przewlekłą, postępującą chorobą mogącą prowadzić do marskości i niewydolności wątroby.</p>	<p>[Milkiewicz 2013]</p>

Schorzenie	Obraz kliniczny	Leczenie/Wytyczne	Rokowanie	Metotreksat/Źródło
i zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych.	zapaleniu dróg żółciowych. W badaniu przedmiotowym, poza zażółceniem skóry i błon śluzowych oraz licznych przeczosów na skórze, często nie stwierdza się istotnych odchyleń.	4. Przeszczepienie wątroby.		
Zapalenie wielomięśniowe i skórno-mięśniowe Zapalenie mięśniowe jest nabytym, idiopatycznym, przewlekłym zapaleniem mięśni. Zapalenie skórno-mięśniowe jest postacią zapalenia mięśni z towarzyszącym zapaleniem skóry. W obu chorobach mogą wystąpić zmiany zapalne w sercu, tkance śródmiąższowej płuc i naczyniach krwionośnych.	Objawy ogólne: osłabienie, wzrost temperatury ciała, zmniejszenie masy ciała. Objawy zęcia mięśni: na ogół symetryczne osłabienie mięśni obręczy barkowej, obręczy biodrowej oraz karku i grzbietu. Zmiany skórne: m.in. rumień w kształcie okularów wokół oczu o fiołkowym zabarwieniu, rumień dekoltu w kształcie V, rumień karku i barków, grudki Gottrona, w wałkach paznokciowych niekiedy występuje rumień z obrzękiem, wybroczyny, teleangiektazje, zawały, tzw. ręce mechanika, owrzodzenie troficzne. Zmiany w sercu: tachykardia lub bradykardia. Zmiany w płucach: objawy śródmiąższowej choroby płuc, zachtystowe zapalenie płuc u chorych z dysfagią. Zmiany w przewodzie pokarmowym: objawy zaburzonej motoryki przełyku, żołądka i jelit, w tym refluksu żołądkowo-przełykowego. Zmiany stawowe Zwapnienia Objaw Raynauda	Leczenie farmakologiczne: glikokortykosteroidy (prednizon, metyprednizolon). W skojarzeniu z glikokortykosteroidami można zastosować: metotreksat (po, im, sc) , azatioprynę, cyklosporynę, cyklofosfamid, mykofenolan mofetylu, hydroksychlorochinę, immunoglobulinę ludzką, inne leki: np. rytuksymab, takrolimus, leki anty-TNF.	Przy prawidłowym leczeniu odsetek przeżyć 1-roczych wynosi 95-97%, - letnich 88-93%, 10-letnich 83-88%. Rokowanie pogarszają: starszy wiek w chwili zachorowania, współistnienie nowotworu złośliwego, zajęcie narządów wewnętrznych, zwłaszcza układu oddechowego, obecność przeciwciał anty-SRP.	Metotreksat (postać po i im, sc) [Chwalińska-Sadowska 2013]
Pęcherzyca zwykła Jest to najczęstsza odmiana pęcherzycy w której pęcherze występują na skórze oraz na błonach śluzowych, głównie jamy ustnej. Zmiany śluzówkowe zwykle poprzedzają objawy skórne, rzadziej występują równocześnie.	Na ogół choroba rozpoczyna się nadżerkami na błonach śluzowych jamy ustnej, niekiedy zmiany pęcherzowe powstają również w obrębie spojówek, jamy nosowo-gardłowej, strun głosowych, przełyku. W razie rozległych nadżerek w jamie ustnej bolesność zwłaszcza przy spożywaniu pokarmów może utrudniać odżywianie, a nadżerki w gardle i na strunach głosowych mogą powodować bezgłos. Przebieg przewlekły, bezgorączkowy.	Podstawą leczenia jest stosowanie kortykosteroidów (prednizon) w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi: głównie cyklofosfamidem, małymi dawkami metotreksatu , AZA. U pacjentów z licznymi powikłaniami można stosować dożylnie immunoglobuliny, cyklosporynę A, mykofenolan mofetylu. Można jako leczenie eksperymentalne zastosować takrolimus.	-	Metotreksat (nie podano drogi podania MTX) [Jabłońska_PZWL]
Bielactwo nabyte Są to zazwyczaj liczne, odbarwione plamy, różnego kształtu i wielkości, nie wykazujące	Ostro odgraniczone odbarwienia z przebarwieniami na obwodzie. Przebarwienia w otoczeniu białych plam mogą być tak rozległe,	Nie ma dotychczas całkowicie skutecznego leczenia przyczynowego. Żaden z przedmiotowych leków nie jest wymieniany	-	[Jabłońska_PZWL]

Schorzenie	Obraz kliniczny	Leczenie/Wytyczne	Rokowanie	Metotreksat/Źródło
objawów zapalnych ani zaniku, otoczone przebarwioną obwódka.	że niekiedy istnieją trudności oceny, czy ogniska odbarwione nie są w istocie zdrową skórą, a proces chorobowy polega na przebarwieniu.	jako opcja terapeutyczna.		
Toczeń rumieniowaty układowy Choroba autoimmunologiczna rozwijająca się wskutek złożonych zaburzeń układu odpornościowego, prowadzących do przewlekłego procesu zapalnego w wielu tkankach i narządach.	Objawy ogólne: osłabienie, łatwa męczliwość, stan podgorączkowy lub gorączka, utrata masy ciała. Zmiany skórne i w błonach śluzowych: rumień (najczęściej na twarzy w kształcie motyla) pojawiający się często po ekspozycji na światło słoneczne, zmiany przybierające postać pierścieniowatych, często uniesionych wykwitów z przejaśnieniem w środku lub złuszczonej postaci wykwitów grudkowych, zmiany o charakterze rumieniowo-naciekowym z rogowaceniem mieszkowym, łysienie i ścieńczenie włosów, liszaj śluzowaty, plackowaty zanik skóry, osutka krostkowa, zmiany pochodzenia naczyniowego (objaw Raynauda, siność siatkowata, owrzodzenia, martwica, pokrzywka, rumień dłoniowy, teleangiektazje wałów paznokciowych, erytromelalgia, mikrozakrzepy, guzki Oslera, objaw Janeway'a). Zmiany w układzie ruchu: ból stawów i mięśni, objawy zapalenia stawów i/lub mięśni (rzadko), objawy zapalenia ścięgien i pochwów ścięgniastych. Zmiany w nerkach: nefropatia toczniowa. Zmiany w układzie oddechowym: suche lub wysiękowe zapalenie opłucnej, rozlane krwawienie pęcherzykowe, przewlekłe śródmiąższowe włóknienie płuc, nadciśnienie płucne, rzadko ostre limfocytowe śródmiąższowe zapalenie płuc. Zmiany w układzie krążenia: wysiękowe zapalenia osierdzia, zmiany zastawkowe z umiarkowaną dysfunkcją zastawek oraz nieinfekcyjne zapalenie wsierdzia, zapalenie mięśnia sercowego (rzadko), nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa. Zmiany w układzie nerwowym: często - incydenty naczyniowo-mózgowe, napady drgawkowe; rzadko - ciężkie zaburzenia czynności poznawczych, depresja, ostre	Wyróżnia się leczenie indukujące i podtrzymujące. Glikokortykosteroidy (prednizon, prednizolon, metyloprednizolon) Po uzyskaniu poprawy rozpoczyna się jednoczesne leczenie cyklofosfamidem, który po uzyskaniu remisji można zastąpić azatiopryną, cyklosporyną, mykofenolanem mofetylu. W fazie eksperymentu pozostają próby przeszczepiania komórek macierzystych lub komórek mezenchymalnych czy podawania belimumabu. W leczeniu zmian skórnych stosuje się miejscowo maści i kremy zawierające glikokortykosteroidy lub inhibitory kalcyneuryny (np. takrolimus), leki przeciwmalaryczne (chlorochina, mepakryna), metotreksat , retinoidy (np. izotretynoinę), talidomid, dapson, mykofenolan mofetylu, azatopinę, immunoglobuliny i leki biologiczne (np. rituksymab).	Przy właściwym rozpoznaniu i leczeniu 10 lat przeżywa 80% chorych, a 20 lat 65%. Jednak u ponad połowy chorych dochodzi do trwałego uszkodzenia narządów.	Metotreksat (nie podano drogi podania MTX) [Musiał_2013 b]

Schorzenie	Obraz kliniczny	Leczenie/Wytyczne	Rokowanie	Metotreksat/Źródło
	<p>zaburzenia świadomości i zmiany w obwodowym układzie nerwowym; bardzo rzadko – objawy psychotyczne, mielopatie, płasawica, neuropatie nerwów czaszkowych, w tym zapalenie i niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego, jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.</p> <p>Objawy hematologiczne: powiększenie węzłów chłonnych, powiększenie śledziona, wtórna zakrzepowa plamica małopłytkowa (rzadko).</p> <p>Zmiany w układzie pokarmowym: zaburzenia połykania, ból brzucha, powiększenie wątroby.</p>			
<p>Zespół Sjögrena</p> <p>Przewlekła choroba zapalna o podłożu autoimmunologicznym, w której dochodzi do powstania nacieków z limfocytów w obrębie gruczołów wydzielania zewnętrznego i upośledzenia ich czynności, a także do zmian zapalnych w wielu układach i narządach.</p> <p>Rozróżnia się dwie postaci zespołu Sjögrena: pierwotną i wtórną – w przebiegu innych chorób.</p> <p>Częstość występowania 0,5-5% w populacji ogólnej. Ponad 90% chorych to kobiety, a szczyt zachorowań przypada na wiek ok. 50 lat. Postać pierwotna stanowi 40% przypadków. Zespół Sjögrena uważa się za drugą co do częstości występowania (po RZS) chorobę autoimmunologiczną.</p>	<p>Objawy związane ze zmianami w gruczołach łzowych: suchość rogówki i spojówek, odczuwane jako obecność piasku pod powiekami, pieczenie, drapanie oraz nadwrażliwość na światło, wiatr czy dym z papierosów, przekrwienie spojówek.</p> <p>Objawy związane ze zmianami w gruczołach ślinowych: uczucie suchości w jamie ustnej, trudności w żuciu i połykaniu pokarmów, utrudnienie mowy, utrata smaku, szybko postępująca próchnica, trudności w używaniu protez zębowych, powiększenie gruczołów ślinowych, przyusznych i podżuchwowych, zmiany zapalne błony śluzowej jamy ustnej.</p> <p>Objawy pozagruczołowe: ból lub zapalenia stawów, objaw Raynauda, powiększenie węzłów chłonnych, zmiany w płucach zwykle skąpoobjawowe lub bezobjawowe, zmiany w nerkach głównie zapalenie śródmiąższowe, zapalenie trzustki, plamica, pokrzywka, owrzodzenia.</p>	<p>Leczenie pierwotnego zespołu: ochrona narządu wzroku, cyklosporyna w kroplach, preparaty „sztucznej śliny” i bezcukrowe gumy do żucia, pilokarpina/acylocysteina (u chorych z zachowaną resztkową funkcją ślinianek), elektrostimulacja w jamie ustnej, hydroksychlorochina lub chlorochina, w pozagruczołowych manifestacjach glikokortykosteroidy, leki immunosupresyjne oraz, zwłaszcza w opornych przypadkach, rytuksymab.</p> <p>We wtórnym zespole Sjögrena podstawowe znaczenie ma leczenie jednostki podstawowej.</p> <p>Puszczewicz M. et al. 2010 wymienia metotreksat po.</p>	<p>Rokowanie co do życia wiąże się z zagrożeniem powstania chłoniaków oraz nasileniem zmian zapalnych. Ryzyko rozwoju chłoniaków nieziarniczych u chorych z zespołem Sjögrena jest większe w porównaniu z populacją ogólną (4-44%).</p>	<p>Metotreksat po</p> <p>[Puszczewicz 2010 a, Zimmermann-Górska 2013]</p>

W poniższej tabeli przypomniano informacje dotyczące innych jednostek chorobowych o podłożu autoimmunizacyjnym wskazanych przez Prof. Witolda Tłustochowicza w trakcie prac nad opracowaniem AOTM-OT-434-6/2012 do których również może odnosić się zlecenie MZ.

Tabela 6. Podstawowe informacje odnośnie jednostek chorobowych będących przedmiotem raportu AOTM-OT-434-6/2012

Schorzenie/ Epidemiologia	Obraz kliniczny	Leczenie	Rokowanie	Metotreksat/Źródło
<p>Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS)</p> <p>Przewlekła choroba stawów u chorych na łuszczycę, zaliczana do spondyloartropatii.</p> <p>Częstość występowania łuszczycy ok. 2%, a zapalenie stawów stwierdza się u 5-30% chorych na łuszczycę.</p>	<p>Zapalenie stawów obwodowych: ból obrzęk, ocieplenie, wyraźna sztywność poranna.</p> <p>Zmiany skórne i paznokci m.in. wykwity łuszczycowe.</p> <p>Postać osiowa (niesymetryczne zapalenie stawów kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych): zapalny ból pleców, ograniczenie ruchomości w odcinku szyjnym, piersiowym lub lędźwiowym.</p> <p>Zapalenie palców (proces zapalny obejmuje wszystkie i pochwki ścięgien palca z zaczerwienieniem, obrzękiem i bólem całego palca tzw. palec kielbaskowaty).</p> <p>Zapalenie przyczepów ścięgniastych (ból i obrzęk, bolesność podczas palpacji lub ucisku w miejscu przyczepu ścięgna, więzadła lub torebki stawowej, często obejmujący ścięgno Achillesa).</p> <p>Inna zmiany: zapalenie naczyń, uczucie znużenia, zaburzenia nastroju, depresja, wady zastawki aortalnej.</p>	<p>Postać lekka: NLPZ, glikokortykosteroidy dostawowo, jeśli nie uzyskuje się poprawy LMPCh tak jak w postaci umiarkowanej lub ciężkiej.</p> <p>Postać umiarkowana lub ciężka: LMPCh (sulfasalazyna, leflunomid, metotreksat, cyklosporyna), leki biologiczne (etanercept, infliksymab, adalimumab).</p> <p>Leczenie postaci osiowej z zajęciem kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych: NLPZ, jeśli przez 3 m-ce nie ma odpowiedzi na oddzielnie stosowane dwa leki z tej grupy wprowadza się lek z grupy inhibitorów TNF-α.</p> <p>Leczenie postaci z zajęciem stawów obwodowych: NLPZ, jeśli nie ma odpowiedzi podaje się LMPCh : sulfasalazynę, metotreksat, cyklosporynę. Jeśli jest ono nieskuteczne podaje się leki biologiczne: infliksymab, etanercept, adalimumab, golimumab.</p> <p>Leczenie postaci z rozległymi zmianami skórnymi: leczenie dermatologiczne, retinoidy, psoraleny, fototerapię.</p>	<p>W przypadkach o ciężkim przebiegu, szczególnie przy współistnieniu postaci obwodowej i osiowej już po kilku latach dochodzi do zniekształcenia stawów i niesprawności. W łagodniejszym przebiegu obserwuje się okresy zaostrzeń i częściowych remisji, przy narastającym ograniczeniu ruchomości stawów.</p> <p>W ŁZS dochodzi do znacznego upośledzenia jakości życia, które z powodu współistnienia zmian skórnych i zmian stawowych może być większe niż w RZS.</p>	<p>Metotreksat (nie podano drogi podania MTX),</p> <p>[Przepiera-Będzak 2010a, Zimmermann-Górska 2013 a]</p>

<p>Reaktywne zapalenie stawów (zespół Reitera, zespół Fieissingera i Leroya)</p> <p>Jest asymetrycznym, jałowym zapaleniem kilku stawów, głównie kończyn dolnych, i przyczepów ścięgniastych, poprzedzone zakażeniem, najczęściej przewodu pokarmowego lub narządów płciowych (reaktywne zapalenie stawów wywołane zakażeniem przenoszonym drogą płciową).</p> <p>Na świecie częstość występowania szacuje się na 30-200/100 000; jest różna w poszczególnych krajach.</p>	<p>Choroba może być poprzedzona skąpyimi objawami zakażenia (przez około 4 tyg. przed pojawieniem się objawów stawowych).</p> <p>Objawy ogólne: u niektórych chorych - złe samopoczucie, osłabienie i gorączka.</p> <p>Układ ruchu: zwykle ból i obrzęk pojedynczego stawu lub kilku stawów, najczęściej kończyn dolnych; ból pleców krzyża i pośladków; ból pięt, czasami obrzęk, trudności w chodzeniu.</p> <p>Układ moczowo-płciowy: pęcherzyki, nadżerki lub plamki, głównie w ujściu cewki moczowej, na żołądki lub trzonie prącia; wyciek z cewki moczowej i bolesne oddawanie moczu; objawy zapalenia szyjki macicy lub zapalenie pochwy;</p> <p>Skóra i błony śluzowe: wykwity grudkowo-łuskowate z nadmiernym rogowaceniem podeszwy i powierzchni stóp; zmiany na paznokciach (np. żółtawe lub szare przebarwienia); rumień guzowaty; niebolesne błyszczące afty na podniebieniu, języku, błonie śluzowej policzków i warg;</p> <p>Narząd wzroku: zapalenie spojówek; ostre zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka</p> <p>Inne objawy: zmiany w sercu (m.in. niedomykalność zastawki aortalnej); zapalenie błon surowiczych; mikroskopowe zapalenie jelit, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (rzadko).</p>	<p>Zapalenie stawów i przyczepów ścięgniastych</p> <p>Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ).</p> <p>Glikokortykosteroidy (GKS prednizon).</p> <p>Leki modyfikujące przebieg choroby – w przypadku nieskuteczności NLPZ i GKS: sulfasalazyna, metotreksat, azatiopryna, sole złota</p> <p>Leki biologiczne (anty TNF-α: infliksymab, etanercept)</p>	<p>Rokowanie jest na ogół dobre.</p> <p>W większości przypadków choroba ustępuje nawet u chorych z ciężkimi zmianami. Zgony są niezwykle rzadkie i związane z zajęciem serca lub wtórną skrobiawicą. U około 15% wskutek agresywnego przebiegu choroby z zajęciem stawów kończyn dolnych, stawów krzyżowo-biodrowych lub stawów kręgosłupa, dochodzi do niepełnosprawności ruchowej. Wskutek nieodpowiedniego leczenia lub nawracającego ostrego zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej, (rzadko) rozwija się zaćma i ślepotą.</p>	<p>Metotreksat (nie podano drogi podania MTX)</p> <p>[Kwiatkowska 2013]</p>
<p>Zesztywniające Zapalenie Stawów Kręgosłupa (ZZSK)</p> <p>Jest przewlekłą, postępującą układową chorobą o nieznanym etiologii, o charakterze zapalno-kostniejącym.</p> <p>Częstość występowania w populacji polskiej nie została określona.</p> <p>Częstość występowania ZZSK ocenia się na 0,1-1,4% populacji; w Europie Środkowej 0,3-0,5%. Zapadalność roczna 0,5-14 na 100 000.</p>	<p>Obejmuje stawy krzyżowo-biodrowe i stawy kręgosłupa, w tym stawy żebrowo-kręgowe i stawy żebrowo-poprzeczne oraz stawy obwodowe i przyczepy ścięgniaste.</p> <p>Objawy pozaszkieletowe: nawracające, ostre zapalenie tęczówki, objawy sercowo-naczyniowe (zaburzenia przewodnictwa i rytmu, zapalenie części wstępującej aorty), zmiany w płucach (w szczytach płuc torbielowate zmiany włókniste), zmiany w nerkach (niewydolność nerek, nefropatie, kłębuszkowe zapalenie nerek), osteoporoza, powikłania neurologiczne.</p>	<p>Leczenie farmakologiczne:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). 2. Leki p/bólowe 3. GI kokortykosteroidy (ostre zapalenie tęczówki, dostawowo). 4. LMPCh – Nie ma udowodnionej skuteczności podawania metotreksatu i sulfasalazyny w postaci osiowej. Sulfasalazynę można zapobiegać nawrotom zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej oka w przebiegu ZZSK. 5. Leki biologiczne. 	<p>Pierwsza dekada choroby jest szczególnie ważna dla dalszego rokowania – często następuje wówczas upośledzenie sprawności chorych i zmian radiologicznych w obrębie kręgosłupa.</p> <p>Czas przeżycia chorych na ZZSK jest krótszy niż w ogólnej populacji w związku z powikłaniami – skrobiawicą, złamaniami kręgosłupa i zmianami narządowymi.</p> <p>10-30% chorych rezygnuje z pracy zawodowej po 10 latach trwania choroby.</p>	<p>Brak udowodnionej skuteczności metotreksatu.</p> <p>[Przepiera-Będzak 2010 b, Wiland 2008, Zimmermann-Górska 2013 b]</p>

<p>Spondyloartropatie w przebiegu nieswoistych chorób zapalnych jelit</p> <p>Są to zapalenia stawów należące do spondyloartropatii seronegatywnych występujących w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) i choroby Lesniowskiego-Crohna (ChLC).</p> <p>Zapalenia stawów obwodowych w przebiegu nieswoistych zapaleń jelit występują od 2 do 20%. Szczyt zachorowań przypada na okres 25-44 rż.</p>	<p>1. Postać obwodowa: zapalenie stawów obwodowych zwykle towarzyszy zaostrzeniom WZJG/ChLC. Częściej dochodzi do zajęcia dużych stawów kończyn dolnych (kolanowego i skokowego). Charakterystyczna jest nieobecność czynnik reumatoidalnego, najczęściej nie stwierdza się nadżerek ani zniekształcenia stawów.</p> <p>2. Postać osiowa.</p>	<p>Leczenie farmakologiczne:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Paracetamol, tramadol. 2. Sulfasalazyna. 3. Gl kortykosteroidy. 4. Leki anty-TNF. <p>Podkreśla, że brak jest miarodajnych wyników badań dotyczących metotreksatu i azatiopryny oraz że brak jest skuteczności leczenia sulfasalazyną w postaci z zajęciem stawów krzyżowo-biodrowych i kręgosłupa.</p>	<p>Postać osiowa prowadzi do niepełnosprawności i pogorszenia jakości życia.</p>	<p>Brak udowodnionej skuteczności dla metotreksatu.</p> <p>[Przepiera-Będzak 2010 c, Zimmermann-Górska 2013 c]</p>
<p>Młodzieńczy toczень rumieniowaty uogólniony</p> <p>Schorzenie może wystąpić w każdym wieku, ale szczyt zachorowań przypada na 15-45 lat.</p> <p>Występuje z częstością < 1/100 000 osób.</p>	<p>Objawy skórne: rumień na twarzy w kształcie motyla, siność siatkowata, wypadanie włosów. Zapalenie lub bóle stawów, zapalenie błon surowiczych, zaburzenia wentylacji typu restrykcyjnego, zapalenie osierdzia, toczniowe zapalenie nerek, zaburzenia neurologiczne, zaburzenia hematologiczne: anemia hemolityczna i leukopenia.</p>	<p>W aktywnym okresie gl kortykosteroidy podawane metodą pulsacyjną.</p> <p>W ciężkich postaciach z zajęciem nerek lub/i ośrodkowego układu nerwowego należy dołączyć cyklofosfamid we wlewach dożylnych.</p> <p>W toczniu o umiarkowanej aktywności podaje się glikokortykosteroidy, a jeśli nie nastąpi poprawa należy zastosować cyklosporynę lub metotreksat.</p> <p>W przypadkach z dominującymi zmianami skórnymi oprócz gl kortykosteroidów podaje się hydroksychlorochinę, chlorochinę.</p>	<p>Przebieg i rokowanie w młodzieńczym toczniu rumieniowatym uogólnionym rokowanie jest trudne do przewidzenia. Rokowanie jest obecnie znacznie lepsze zarówno co do przebiegu, jak i czasu przeżycia. Wpłynęło na to wcześniejsze rozpoznawanie choroby, wprowadzenie leczenia pulsacyjnego mega dawkami glikokortykosteroidów oraz cyklofosfamidu. Najczęstszą przyczyną zgonów jest nefropatia toczniowa.</p>	<p>Metotreksat (nie podano drogi podania MTX)</p> <p>[Romicka 2009 a, Tuszkiewicz-Misztal 2010]</p>

<p>Młodzieńcze zapalenie skórno-mięśniowe</p> <p>Należy do grupy idiopatycznych zapalnych miopatii.</p> <p>Młodzieńcze zapalenie skórno-mięśniowe jest chorobą rzadką.</p>	<p>Objawy skórne m.in.: heliotropowy rumień powłok, okolicy nosa, fałdów nosowo-gardłowych i brody, czasami układający się w kształt motyla, rozległy rumień nad drobnymi stawami rąk i stóp, łokci, obrzęki skóry i tkanki podskórnej powiek, nasady nosa, wargi górnej oraz dystalnych odcinków kończyn.</p> <p>Wapnica: odkładanie soli wapnia w tkance podskórnej, mięśniach, ścięgnach i nerkach.</p> <p>Mięśnie: zajęcie procesem zapalnym mięśni międzyżebrowych i przepony może być przyczyną niewydolności oddechowej, a zajęcie mięśni gładkich gardła, krtani, przełyku może być przyczyną zaburzeń mowy i połykania.</p> <p>Stawy: bóle stawów, ograniczenie ruchomości, przykurcze.</p> <p>Przewód pokarmowy: zmiany zapalne w naczyniach powodują mikrozawaly, owrzodzenia, perforacje w obrębie przewodu pokarmowego i narządach wewnętrznych.</p> <p>Układ krążenia: tachykardia, skurcze dodatkowe.</p> <p>Układ oddechowy: niewydolność oddechowa na skutek osłabienia mięśni oddechowych, zachłystowe zapalenie płuc.</p>	<p>W aktywnym okresie gl kortykosteroidy podawane metodą pulsacyjną, pomiędzy kolejnymi podaniami glikokortykosteroidy podawane doustnie.</p> <p>Przy braku poprawy: metotreksat lub cyklosporyna, a w przypadkach zagrażających życiu szczególnie przy powikłaniach infekcyjnych wskazane jest stosowanie wlewów z immunoglobulin.</p>	<p>Naturalny przebieg młodzieńczego zapalenia skórno-mięśniowego jest trudny do przewidzenia. U większości dzieci obserwuje się przebieg monocykliczny, w którym po ostrym początku dochodzi do złagodzenia i stopniowego ustąpienia objawów choroby. Remisje lub stan znacznej poprawy obserwuje się u 70% dzieci. Zgony najczęściej stwierdza się w pierwszym roku choroby o ostrym początku, a ich przyczyną jest najczęściej niewydolność krążeniowo-oddechowa.</p>	<p>Metotreksat (nie podano drogi podania MTX)</p> <p>[Romicka 2009 b]</p>
<p>Młodzieńcza twardzina</p> <p>Rzadko występującą chorobą tkanki łącznej charakteryzującą się postępującym twardnieniem i zwłóknieniem skóry i narządów wewnętrznych. Przebiega pod dwiema postaciami: układową i ograniczoną. Twardzina układowa u dzieci występuje rzadko, częściej występuje twardzina ograniczona.</p>	<p>Typy twardziny ograniczonej: płytkowa, lin jna, pierwotnie zanikowa.</p> <p>Występują zmiany skórne twardzinowe które mogą mieć kształt pasmowaty:</p> <ul style="list-style-type: none"> - linijny, lub postać „cięcia szablą” – wtedy obejmuje twarz i owłosioną skórę głowy, może przebiegać z połowicznym zanikiem twarzy, padaczką, porażeniem nerwu okoruchowego oraz zapaleniem błony naczyniowej oka; - plackowaty, płytkowaty – stwardniałe, wyraźnie odgraniczone ogniska barwy woskowożółtej lub porcelanowej. <p>W twardzinie ograniczonej stwierdza się zmiany w narządach wewnętrznych takich jak: przełyk, płuca, serce.</p> <p>Może dochodzić do przykurczów i zaburzeń wzrostu kości.</p> <p>Często pierwszym objawem jest zespół Raynauda. Ponadto ból stawów, wapnica.</p>	<p>W okresach postępujących czynnych zmian zapalnych obejmujących również tkankę podskórną wskazane jest włączenie glikokortykosteroidów, a niekiedy również cytostatyków. W łagodniejszych postaciach stosuje się D-penicylamine oraz leki przeciwalaryczne, leki rozszerzające naczynia.</p>	<p>W przypadkach rozległych zmian skórnych z zajęciem układu ruchu może doprowadzić do ciężkiego kalectwa bez zmian w narządach wewnętrznych.</p>	<p>[Romicka 2009 c]</p>

Układowe zapalenia naczyń				
<p>Heterogenna grupa chorób, w których różne postaci leukocytów naciekają ścianę naczyń i powodują jej uszkodzenie, co może prowadzić do krwawienia oraz ograniczenia przepływu krwi, a w konsekwencji do niedokrwienia i martwicy zaopatrywanych tkanek.</p> <p>Choroby te są stosunkowo rzadkie, a częstość występowania zależy od płci, wieku i rasy: plamica Henocha i Schönleina, choroba Kawasaki występują u dzieci, choroba Takayasu – głównie u młodych kobiet i częściowej w krajach azjatyckich, choroba Behçeta głównie w Turcji, a ołbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic – niemal wyłącznie po 50 r.ż. [Musiał 2013 b]</p>				
<p>Ziarniniakowość z zapaleniem naczyń (Wegenera)</p> <p>Martwicze zapalenie ziarniniakowe zwykle zajmujące górne i dolne drogi oddechowe oraz martwicze zapalenie naczyń zajmujące małe i średnie naczynia (tj. włosniczki, żyłki, tętniczki, tętnice i żyły). Często przebiega z martwiczym kłębuszkowym zapaleniem nerek, zapaleniem naczyń oka, zapaleniem włosniczek płucnych z krwawieniem pęcherzykowym oraz ziarniniakowym i niezziarniniakowym zapaleniem toczącym się poza naczyniami krwionośnymi.</p> <p>Częstość występowania w Europie 25-150/mln, roczna zapadalność 5-10/mln. Najczęściej chorują osoby w średnim wieku, rzadko dzieci.</p>	<p>Zmiany w górnych drogach oddechowych: ograniczenie drożności przewodów nosowych, owrzodzenia błony śluzowej, obfita ropna lub ropno-krwista wydzielina lub krwawienia z nosa, przebiecie przegrody nosa, i destrukcja chrząstki z wytworzeniem nosa siodełkowatego, ból lub tkliwość okolicy zatok, chrypka, objawy niedrożności górnych dróg oddechowych, ciężkie zapalenia ucha środkowego</p> <p>Zmiany w płucach: kaszel, krwioplucie, duszność, ból opłucnowy</p> <p>Zmiany w nerkach: rozwija się kłębuszkowe zapalenie nerek, często bezobjawowe.</p> <p>Zmiany oczne: zapalenie nadtwardówki i twardówki, spojówek, błony naczyniowej i przewodów łzowych, guz rzekomy oczodołu z wytrzeszczem gałki ocznej i podwójnym widzeniem (rzadko), zapalenie nerwu wzrokowego, zapalenie naczyń oka.</p> <p>Zmiany skórne: najczęściej plamica uniesiona, rzadziej grudki ulegające owrzodzeniu i guzki podskórne, rzadko martwica.</p> <p>Zmiany w układzie ruchu: dominuje ból mięśni i stawów, rzadziej inne objawy zapalenia stawów.</p> <p>Zmiany w układzie nerwowym: najczęściej mononeuropatia wieloogniskowa, rzadziej symetryczna polineuropatia obwodowa, sporadycznie objawy zajęcia ośrodkowego układu nerwowego – neuropatii nerwów czaszkowych, udaru mózgu, krwawienia wewnątrzczaszkowego, uszkodzenia substancji białej.</p> <p>Zmiany w układzie pokarmowym: ból brzucha, biegunka, krwawienie (z owrzodzeń); często bez objawów.</p> <p>Zmiany w układzie moczowo-płciowym: krwawienia z owrzodzeń.</p> <p>Zmiany w sercu: najczęściej wysiękowe zapalenie osierdzia, rzadko dławica piersiowa, zapalenie wsierdzia lub mięśnia sercowego.</p>	<p>Leczenie w ostrej fazie (indukcja remisji): cyklofosfamid, glikokortykosteroidy (GKS; prednizon lub inny w równoważnej dawce; w ciężkich przypadkach metyloprednizolon), plazmafereza.</p> <p>Postać ograniczona i wczesna układowa: metotreksat łącznie z GKS.</p> <p>Postać oporna na leczenie: immunoglobuliny, rytuksymab, infliksymab, mykofenolan mofetylu, globulina antytymocytowa.</p> <p>Schyłkowa niewydolność nerek: leczenie nerkozastępcze.</p> <p>Leczenie podtrzymujące: azatiopryna, metotreksat po lub leflunomid. GKS w stopniowo zmniejszanej dawce.</p>	<p>Leczenie cyklofosfamidem zapewnia remisję > 90% pacjentów, a 80% przeżywa 8 lat. Przyczyną zgonu jest zwykle powikłanie choroby (niewydolność nerek lub oddechowa) lub leczenia (ciężkie zakażenie).</p>	<p>Metotreksat po</p> <p>[Musiał 2013 c]</p>

<p>Mikroskopowe zapalenie naczyń</p> <p>Martwicze zapalenie naczyń, w którym złogi immunologiczne są skąpe lub ich nie ma, głównie zajmuje małe naczynia (tj. włosniczki, żyłki, tętniczki), może obejmować tętnice małego i średniego kalibru.</p> <p>Częstość występowania w Europie 65/mln, roczna zapadalność 3-11/mln. Występuje zwykle po 40 r.ż.</p>	<p>Objawy ogólne: gorączka, ubytek masy ciała, ból stawów i mięśni.</p> <p>Zmiany w nerkach: u ⅓ chorych rozwija się niewydolność nerek.</p> <p>Zmiany w płucach: umiarkowana duszność i krwioplucie.</p> <p>Zmiany skórne: najczęściej plamica uniesiona.</p>	<p>Stosuje się takie samo leczenie, jak w ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (Wegenera).</p>	<p>Ryzyko zgonu jest największe przy współistnieniu zmian nerkowych i płucnych. Przewlekłej dializoterapii wymaga 25-45% chorych.</p>	<p>Metotrexat po</p> <p>[Musiał 2013 d]</p>
<p>Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (zespół Churga i Strauss)</p> <p>Martwicze zapalenie ziarniniakowe z obfitym naciekiem eozynofilowym w różnych tkankach i narządach, często zajmujące drogi oddechowe, i martwicznym zapaleniem głównie małych i średnich naczyń z astmą i eozynofilią.</p> <p>Częstość występowania w Europie 2-38/mln, roczna zapadalność 0,5-4/mln. Średni wiek wystąpienia astmy w tym zespole to 35 lat.</p>	<p>Objawy ogólne: gorączka, osłabienie, utrata łaknienia, chudnięcie.</p> <p>Zmiany w układzie oddechowym: astma, alergiczny nieżyt nosa, ostry lub przewlekły ból lub tkliwość zatok przynosowych, wysięk opłucnowy, krwioplucie.</p> <p>Zmiany w układzie nerwowym: mononeuropatia wieloogniskowa, polineuropatia symetryczna, zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym – neuropatia nerwów czaszkowych, zawał mózgu, krwotok mózgowy, drgawki, śpiączka.</p> <p>Zmiany w nerkach: kłębuszkowe zapalenie nerek.</p> <p>Zmiany w układzie krążenia: zapalenie wsierdzia i mięśnia sercowego, zapalenie naczyń wieńcowych, wysiękowe lub zaciskające, ostre lub przewlekłe zapalenie osierdzia, nadciśnienie tętnicze.</p> <p>Zmiany skórne: plamica uniesiona, rzadziej guzki podskórne, pokrzywka, siność siatkowata, grudki ulegające owrzodzeniu.</p> <p>Zmiany w przewodzie pokarmowym: eozynofilowe zapalenie żołądka i jelit, niedokrwienie, martwica i przebicie jelit wskutek zapalenia naczyń.</p> <p>Inne: uropatia zaporowa, ból i osłabienie mięśni, ból stawów, zapalenie naczyń.</p>	<p>Stosowanie gl kortykosteroidów w monoterapii (w postaciach łagodniejszych) lub w skojarzeniu z cyklofosfamidem (w postaciach ciężkich) wg takich samych zasad jak w ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (Wegenera).</p>	<p>5 lat przeżywa ok. 80% chorych. Przyczyną zgonów są najczęściej powikłania sercowe (niewydolność lub zawał serca, nagłe zatrzymanie krążenia), rzadziej krwotok, niewydolność nerek, powikłania ze strony przewodu pokarmowego (perforacja lub krwotok), niewydolność oddechowa.</p>	<p>[Musiał 2013 e]</p>

<p>Choroba związana z przeciwciałami przeciwko błonie podstawowej (choroba Goodpasture'a)</p> <p>Choroba związana z przeciwciałami anti-GBM (przeciwciała przeciw błonie podstawowej) jest zapaleniem naczyń zajmującym włóscizki kłębuszków nerkowych i/lub płuc, w którym dochodzi do odkładania się przeciwciał anti-GBM w błonie podstawowej.</p> <p>Zapadalność roczna w populacji ogólnej 1-2/mln. Chorują głównie młodzi mężczyźni rasy białej.</p>	<p>Objawy ogólne: grypopodobne (złe samopoczucie, gorączka, ból stawów), ubytek masy ciała. Zmiany w płucach: duszność, kaszel, krwioplucie, osłuchowo trzeszczenia u podstawy płuc. Zmiany w nerkach: rozwija się kłębuszkowe zapalenie nerek, obrzęki obwodowe, nadciśnienie tętnicze (rzadko). Inne objawy: nudności, wymioty, biegunka.</p>	<p>W ostrym okresie zwykle konieczne jest wspomaganie oddychania i wykonywanie hemodializ. Podstawą leczenia są plazmaferesy w skojarzeniu z glikokortykosteroidami (prednizon, metyloprednizolon) i cyklofosfamidem, ewentualnie pulsy metyloprednizolonu, jeśli plazmaferesa nie jest dostępna.</p>	<p>Ostrą fazę choroby przeżywa 60-90% chorych właściwie leczonych. 30-50% chorych wymaga ostatecznie przewlekłego leczenia nerkozastępczego.</p>	<p>[Musiał 2013 f]</p>
<p>Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń skóry (zapalenie małych naczyń skóry)</p> <p>Izolowane zapalenie naczyń skóry bez zajęcia narządów wewnętrznych.</p> <p>Częstość występowania ok. 40/mln.</p>	<p>Objawy ogólne: gorączka, ból stawów i mięśni, złe samopoczucie. Zmiany skórne głównie na kończynach i pośladkach, w miejscach urazu pod obcisłym ubraniem: osutka plamisto-grudkowa, plamica uniesiona, pęcherzyki, pokrzywka, grudki ulegające owrzodzeniu.</p>	<p>Utrzymywanie zajętej okolicy w cieple, unkanie zimna i promieniowania słonecznego i ograniczanie aktywności fizycznej – takie postępowanie często wystarcza. Leczenie farmakologiczne: Dolegliwości ze strony zmian skórnych lub bólu stawów – leki przeciwhistaminowe, NLPZ. Przewlekające się, rozległe, bolesne zmiany skórne lub utrzymujące się dolegliwości stawowe – kolchicyna lub/i dapson. Ciężkie zmiany skórne – glikokortykosteroidy. W razie nieskuteczności leczenia – azatiopryna.</p>	<p>Postać pierwotna ustępuje samoistnie w ciągu kilku tygodni lub miesięcy. U ok. 10% chorych nawraca po kilku miesiącach lub latach. Przebieg wtórnego zapalenia małych naczyń skóry zależy od choroby podstawowej. Zwykle ustępuje po usunięciu czynnika sprawczego.</p>	<p>[Musiał 2013 g]</p>
<p>Zapalenie naczyń związane z IgA (plamica Henocha i Schönleina)</p> <p>Zapalenie naczyń, w którym w małych naczyniach (głównie włóscizkach, żyłkach i tętniczkach) stwierdza się złogi immunologiczne, głównie IgA1.</p> <p>Zapadalność roczna dzieci ok. 140/mln, u dorosłych ok. 13/mln.</p>	<p>Zmiany skórne: osutka plamista lub pokrzywka przechodząca w plamicę uniesioną. Zmiany stawowe: ból stawów. Zmiany w przewodzie pokarmowym: ból brzucha, niekiedy krwista biegunka. Zmiany w nerkach: krwimocz. Zmiany w płucu: krwioplucie. Zmiany w układzie nerwowym: ból głowy, drgawki.</p>	<p>Leczenie farmakologiczne: Glikokortykosteroidy, dapson. W cięższych przypadkach: glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne (azatiopryna, cyklofosfamid, mykofenolan mofetilu), plazmaferезę lub immunoglobuliny.</p>	<p>Rokowanie na ogół dobre.</p>	<p>[Musiał 2013 h]</p>

<p>Pokrzywkowe zapalenie naczyń z hipokomplementemią (zapalenie naczyń związane z anty-C1q)</p> <p>Zapalenie naczyń, które zajmuje małe naczynia (tj. włosniczki, żyłki i tętniczki), z towarzyszącą pokrzywką i hipokomplementemią oraz obecnością przeciwciał anty-C1q.</p> <p>Stanowi ok. 1% przypadków idiopatycznej pokrzywki przewlekłej.</p>	<p>Zmiany skórne: wykwity pokrzywkowe utrzymujące się > 24 h i plamica uniesiona. Zmiany w układzie ruchu: ból mięśni i stawów. Inne: dolegliwości żołądkowo-jelitowe, objawy płucne, objawy neurologiczne, nerkowe, oczne.</p>	<p>Leczenie w zależności od ciężkości choroby: leki przeciwhistaminowe, NLPZ, glikokortykosteroidy, dapson, kolchicynę, hydroksychlorochinę. Niekiedy stosuje się leki immunosupresyjne: metotreksat, azatiopryna, cyklofosfamid.</p>	<p>Przebieg jest nieprzewidywalny; może ustąpić a bo nawracać przez wiele lat.</p>	<p>Metotreksat (nie podano drogi podania MTX)</p> <p>[Musiał 2013]</p>
<p>Zapalenie naczyń związane z krioglobulinemią</p> <p>Zapalenie naczyń charakteryzujące się odkładaniem złogów krioglobulin w małych naczyniach (głównie włosniczkach, żyłkach, lub tętniczkach) i ich obecnością we krwi.</p> <p>Nie ma danych dotyczących postaci idiopatycznej. W większości przypadków zapalenie ma charakter wtórny. Ok. 80% związane jest z zakażaniem HCV, inne z chorobami limfoproliferacyjnymi lub autoimmunologicznymi.</p>	<p>Zmiany ogólnoustrojowe: m.in. zmęczenie, stan podgorączkowy. Zmiany skórne: plamica uniesiona, objaw Raynauda. Zmiany w nerkach: kłębuszkowe zapalenie nerek. Zmiany w układzie nerwowym: polineuropatia obwodowa, zajęcie nerwów czaszkowych, zapalenie naczyń OUN. Zmiany w układzie ruchu: ból stawów i mięśni. Inne (rzadsze): powiększenie węzłów chłonnych, wątroby, śledziony, dolegliwości żołądkowo-jelitowe. Objawy choroby podstawowej.</p>	<p>Leczenie choroby podstawowej. W postaci samoistnej leczenie jak w innych zapaleniach małych naczyń.</p>	<p>Choroba często przebiega pod postacią zaostrzeń trwających zwykle 1-2 tyg., po których następuje remisja trwająca od kilku dni do kilku miesięcy. Z czasem choroba doprowadza do pogłębiającej się niewydolności nerek.</p>	<p>metotreksat (?)</p> <p>[Musiał 2013]</p>

<p>Guzkowe zapalenie tętnic</p> <p>Martwicze zapalenie średnich lub małych tętnic, bez zajęcia tętniczek, włosniczek i żyłek oraz bez kłębuszkowego zapalenia nerek, niezwiązane z obecnością przeciwciał ANCA.</p> <p>Częstość występowania 2-30/mln, a roczna zapadalność 5-9/mln. Postać wtórna w > 10% przypadków związana jest z zakażeniem HBV lub HCV.</p>	<p>Objawy ogólne: osłabienie, ból mięśni i stawów, ubytek masy ciała, gorączka.</p> <p>Zmiany skórne: plamica uniesiona, siność siatkowata, owrzodzenia, guzki podskórne.</p> <p>Zmiany w układzie nerwowym: najczęściej mononeuropatia wieloogniskowa, rzadziej symetryczna polineuropatia obwodowa.</p> <p>Zmiany w nerkach: nadciśnienie tętnicze naczynionerkowe, objawy niewydolności nerek, rzadko zawał nerki z silnym, nagłym bólem w okolicy lędźwiowej.</p> <p>Zmiany w przewodzie pokarmowym: ból brzucha, rzadko dochodzi do martwicy i perforacji jelita.</p> <p>Inne: zanik mięśni, ból jąder.</p>	<p>Leczenie jak przy ziarniniakowości Wegenera.</p> <p>W postaci związanej z zakażeniem HBV stosuje się początkowo duże dawki glikokortykosteroidów, stopniowo zmniejszane, w połączeniu z plazmaferezą, a następnie leczenie przeciwwirusowe. Intensywne leczenie nadciśnienia tętniczego.</p>	<p>Bez leczenia choroba szybko prowadzi do zgonu, zwykle w ciągu 1-2 lat; 5 lat przeżywa 13%. Dzięki właściwemu leczeniu 5 lat przeżywa do 80% chorych.</p>	<p>Metotreksat po</p> <p>[Musiał 2013 k]</p>
<p>Choroba Kawasaki</p> <p>Zapalenie tętnic związane ze zmianami skórnymi, zajęciem błon śluzowych i powiększeniem węzłów chłonnych, które zajmuje głównie średnie i małe tętnice, w tym często tętnice wieńcowe. Może także obejmować aortę i duże tętnice.</p> <p>Chorują głównie dzieci do 5 r.ż., bardzo rzadko dorośli. Zapadalność największa u Azjatów ok. 1/1000 rocznie; u rasy białej ok. 9/100 000</p>	<p>Zapalenie wsierdza, mięśnia sercowego i osierdza, powstawanie tętniaków tętnic wieńcowych.</p> <p>Inne objawy to: gorączka, obecność ≥ 4 z objawów: zmiany skórne na kończynach, polimorficzna osutka, zaczerwienienie spojówki gałkowej bez wysięku, zmiany na wargach i w jamie ustnej, powiększenie szyjnych węzłów chłonnych.</p>	<p>Leczenie farmakologiczne: kwas acetylosalicylowy, immunoglobuliny, metyloprednizolon.</p> <p>U osób, u których powstały tętniaki tętnic wieńcowych leczenie zapobiegające zakrzepicy, niedokrwieniu i zawałowi serca – ASA w małej dawce, czasem z kłopidogrelem, heparyną lub doustnym antykoagulantem.</p>		<p>[Musiał 2013 l]</p>

<p>Zapalenie naczyń w chorobie Behçeta</p> <p>Choroba charakteryzująca się nawracającymi aftowymi owrzodzeniami jamy ustnej i/lub narządów płciowych, którym towarzyszą zmiany zapalne w skórze, oku, stawach, przewodzie pokarmowym i/lub ośrodkowym układzie nerwowym. W jej przebiegu mogą wystąpić: zapalenie małych naczyń, zapalenie tętnic, tętniaki, zmiany zakrzepowe oraz zakrzepowo-zapalne tętnic i żył.</p> <p>Występuje głównie w Turcji (zapadalność 380/100 000), na Bliskim Wschodzie i w krajach basenu Morza Śródziemnego. W Wielkiej Brytanii i USA zapadalność 1-2/100 000 rocznie. Chorują zwykle osoby w wieku 20-40 lat, częściej mężczyźni.</p>	<p>Bolesne afy w jamie ustnej, obecność ≥ 2 z następujących objawów: nawracające owrzodzenia narządów płciowych, zapalenie błony naczyniowej przedniego i tylnego odcinka oka lub zapalenia naczyń siatkówki, zmiany skórne, patergia. Ponadto może występować: zapalenie stawów bez nadżerek, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN; ból głowy, cechy uszkodzenia pnia mózgu i dróg korowodzeniowych, aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zaburzenia nastroju, otępienie), objawy ze strony przewodu pokarmowego (ból brzucha, biegunka), wędrujące zapalenie żył powierzchownych, zakrzepica żył głębokich.</p>	<p>Leczenie zmian skórnych: glikokortykosteroidy (GKS), takrolimus, antybiotyki miejscowo, kolchicina, dapson, przy ciężkich zmianach IFN-α, metotreksat, talidomid.</p> <p>Przy zajęciu narządów wewnętrznych i zapobieganiu ślepotcie –GKS, IFN-α, azatiopryna, cyklosporyna, cyklofosfamid, infliksymab.</p>	<p>Rokowanie na ogół dobre. Przyczyną zgonu może być zajęcie OUN lub płuc.</p>	<p>Metotreksat (nie podano drogi podania MTX)</p> <p>[Swarowska-Knap 2010, Musiał 2013 m]</p>
<p>Zespół antyfosfolipidowy (APS)</p> <p>Choroba spowodowana działaniem autoprzeciwciał skierowanych przeciwko kompleksom białkowo-fosfolipidowym, objawiająca się zakrzepicą żylną lub tętniczą, a także niepowodzeniami położniczymi.</p> <p>Brak danych epidemiologicznych.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Objawy związane z zakrzepicą naczyń kończyn (głównie zakrzepica żył głębokich). 2. Objawy związane z zakrzepicą naczyń narządów wewnętrznych (płuc, serca, nerek, narządów jamy brzusznej). 3. Objawy ze strony układu nerwowego i narządów zmysłów (udar niedokrwienny, napady przemijającego niedokrwienia mózgu). 4. Niepowodzenia położnicze. 5. Objawy ze strony układu ruchu. 6. Zmiany skórne. 7. Katastrofalny APS. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. U chorych z obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych (APLA) i objawami zakrzepicy żyłnej lub tętniczej – leczenie przeciwzakrzepowe. 2. Gl kokortykosteroidy w przypadku chorób tkanki łącznej. 3. Hydroksychlorochina. <p>Ostane L. et al. 2010 w przypadku małopłytkowości w APS wymienia gl kokortykosteroidy, wspomina również, że „leczenie immunosupresyjne w zespole antyfosfolipidowym nie jest wskazane, należy je rozważyć u chorych z toczniem rumieniowatym układowym i zespołem antyfosfolipidowym lub w stanach zagrożenia życia”.</p>	<p>Rokowanie zależy od umiejscowienia, rozległości i częstości występowania zmian zakrzepowych oraz ich powikłań. Bezpośrednie zagrożenie życia wiąże się głównie z katastrofalnym APS. We wtórnej postaci APS rokowanie zależy od choroby podstawowej. Wpływ na rokowanie ma wczesne podjęcie właściwego leczenia.</p>	<p>[Zimmermann-Górska 2013 d , Ostane L. 2010]</p>

<p>Rozlane zapalenie powięzi z eozynofilią</p> <p>Przewlekła choroba cechująca się stwardnieniem powłok przypominającym drewno i eozynofilia krwi obwodowej.</p> <p>Dotychczas opisano nieco ponad 1000 przypadków. Chorują głównie osoby dorosłe, z przewagą mężczyzn.</p>	<p>Początek dość nagły: ból stawów, skóry i mięśni z obrzękiem rąk, przedramion, stóp i podudzi.</p> <p>Z czasem rozwija się twardnienie skóry i tkanki podskórnej kończyn górnych i dolnych. Zajęcie kończyn zwykle symetryczne. Ograniczenie ruchomości i przykurcze, objaw skórki pomarańczowej i bruzdy. Dość często zespół cieśni nadgarstka. Dolegliwościom bólowym zwykle towarzyszy stan podgorączkowy.</p>	<p>Leczenie farmakologiczne: Glikokortykosteroidy (GKS), hydroksychlorochina lub chlorochina. Przy braku poprawy metotreksat lub azatiopryna, rzadziej cyklosporyna lub psolaren w połączeniu z ekspozycją na światło ultrafioletowe A.</p> <p>Kowal K. et al. 2010 z leków będących przedmiotem wniosku we wskazaniu wymienia glikokortykosteroidy (prednizon), metotreksat, cyklofosamid, azatioprynę.</p>	<p>Rokowanie pomyślne. U części chorych występują nawroty lub niepowodzenia utrzymania poprawy przy zmniejszeniu dawki GKS. Często nie udaje się znieść powstałych przykurczów.</p> <p>Rokowanie jest gorsze w przypadku współistnienia innych chorób autoimmunologicznych, zespołów mielodysplastycznych lub nowotworów.</p>	<p>Metotreksat (nie podano drogi podania MTX)</p> <p>[Sierakowski 2013 b, Kowal 2010]</p>
<p>Zapalenie wielomięśniowe i skórno-mięśniowe</p> <p>Zapalenie mięśniowe jest nabytym, idiopatycznym, przewlekłym zapaleniem mięśni. Zapalenie skórno-mięśniowe jest postacią zapalenia mięśni z towarzyszącym zapaleniem skóry. W obu chorobach mogą wystąpić zmiany zapalne w sercu, tkance śródmiąższowej płuc i naczyniach krwionośnych.</p> <p>Zapadalność < 1-8/mln/rok.</p>	<p>Objawy ogólne: osłabienie, wzrost temperatury ciała, zmniejszenie masy ciała.</p> <p>Objawy zajęcia mięśni: na ogół symetryczne osłabienie mięśni obręczy barkowej, obręczy biodrowej oraz karku i grzbietu.</p> <p>Zmiany skórne: m.in. rumień w kształcie okularów wokół oczu o fioletowym zabarwieniu, rumień dekoltu w kształcie V, rumień karku i barków, grudki Gottrona, w wałkach paznokciowych niekiedy występuje rumień z obrzękiem, wybroczyny, teleangiektazje, zawały, tzw. ręce mechanika, owrzodzenie troficzne.</p> <p>Zmiany w sercu: tachykardia lub bradykardia.</p> <p>Zmiany w płucach: objawy śródmiąższowej choroby płuc, zachłystowe zapalenie płuc u chorych z dysfagią.</p> <p>Zmiany w przewodzie pokarmowym: objawy zaburzonej motoryki przełyku, żołądka i jelit, w tym refluksu żołądkowo-przełykowego.</p> <p>Zmiany stawowe Zwapnienia Objaw Raynouda</p>	<p>Leczenie farmakologiczne: glikokortykosteroidy (prednizon, metyloprednizolon).</p> <p>W skojarzeniu z glikokortykosteroidami można zastosować: metotreksat, azatioprynę, cyklosporynę, cyklofosamid, mykofenolan mofetylu, hydroksychlorochinę, immunoglobulinę ludzką, inne leki: np. rytuksymab, takrolimus, leki anty-TNF.</p>	<p>Przy prawidłowym leczeniu odsetek przeżyć 1-roczych wynosi 95-97%, - letnich 88-93%, 10-letnich 83-88%.</p> <p>Rokowanie pogarszają: starszy wiek w chwili zachorowania, współistnienie nowotworu złośliwego, zajęcie narządów wewnętrznych, zwłaszcza układu oddechowego, obecność przeciwciał anti-SRP.</p>	<p>Metotreksat (w postaci po, im, sc)</p> <p>[Chwalińska-Sadowska 2013 a]</p>

<p>Mieszana choroba tkanki łącznej i zespoły nakładania</p> <p>Przewlekła układowa choroba zapalna przebiegająca z objawami tocznia rumieniowatego układowego, twardziny układowej, zapalenia wielomięśniowego, skórno-mięśniowego i reumatoidalnego zapalenia stawów.</p> <p>Są one skojarzone z występowaniem w dużym mianie przeciwciał przeciwko rybonukleoproteinie jądrowej bogatej w urydynę (anty-U1-RNP).</p> <p>Zespoły nakładania stwierdza się u 25% chorych na układowe choroby tkanki łącznej.</p> <p>Zapadalność u dzieci do 15 r.ż. ocenia się na ok. 0,1/100 000 na rok; u dorosłych nieznana.</p>	<p>Objaw Raynauda.</p> <p>Obrzęk rąk i palców przypominający palce kielbaskowate.</p> <p>Objawy zapalenia stawów najczęściej o charakterze artropatii Jaccouda.</p> <p>Objawy zapalenia mięśni.</p> <p>Zmiany skórne podobne jak w toczniu i twardzinie układowej.</p> <p>Typowe dla twardziny układowej objawy zajęcia przewodu pokarmowego.</p> <p>Objawy ze strony układu oddechowego (choroba śródmiąższowa płuc, zapalenie opłucnej, nadciśnienie płucne).</p> <p>Objawy zajęcia układu nerwowego, nerek.</p> <p>Zespół Sjögrena.</p>	<p>Leczenie w zależności od występujących objawów – leczenie chorób wchodzących w skład mieszanej choroby tkanki łącznej.</p> <p>Puszczewicz M. et al. 2010 wymienia, metotrexat po i im.</p>	<p>Rokowanie lepsze niż w przypadku tocznia rumieniowatego układowego i twardziny układowej. U części chorych przebieg jest łagodny i następuje remisja, u innych chorobę udaje się kontrolować wieloletnim leczeniem immunosupresyjnym; czasem prowadzi do śmiertelnych pow. kł. Głów. przyczyną zgonu chorych dorosłych jest nadciśnienie płucne, a także zakażenia i zapalenie mięśnia sercowego.</p>	<p>Metotrexat (w postaci po, im)</p> <p>[Chwalińska-Sadowska 2013 b, Puszczewicz 2010 b]</p>
<p>Nawracające zapalenie chrząstek</p> <p>Układowa choroba tkanki łącznej o nieznannej etiologii charakteryzująca się ostrym zapaleniem i postępującym niszczeniem tkanki chrząstki. Dotyczy głównie chrząstek uszu, nosa, tchawicy i oskrzeli. Może obejmować także gałki oczne, serce, naczynia krwionośne oraz ucho wewnętrzne.</p> <p>Rzadka (3,5/mln), układowa choroba tkanki łącznej o nieznannej etiologii.</p>	<p>Objawy zapalenia chrząstek: zapalenie chrząstki ucha zewnętrznego (ostry ból, tkliwość, obrzęk, ucieplenie z zaczerwienieniem w obrębie obu małżowin usznych, destrukcja ucha zewnętrznego), zapalenie chrząstki nosa (ból, tkliwość, nieznaczny obrzęk, zaczerwienienie grzbietu, wyciek, krwawienie z nosa), zapalenie chrząstek krtani, tchawicy i oskrzeli (chrypka, afonia, ból w obrębie szyi, duszność), zapalenie chrząstek żeber (ból klatki piersiowej), inne objawy (zapalenia błony maziowej stawów, nawracające zapalenie ciała rzęskowego, zapalenie nadtwardówki i twardówki, zapalenie spojówek, zajęcie narządu słuchu może doprowadzić do jego utraty, afty, guzki, krostki, kłębuszkowe zapalenie nerek, neuropatia nerwów czaszkowych lub obwodowych, porażenie połowicze, padaczka).</p>	<p>Nie istnieją zalecane schematy postępowania.</p> <p>W przypadku małej aktywności choroby: NLPZ, kolchicina lub dapson.</p> <p>W przypadku dużej aktywności choroby, jej ciężkiego przebiegu glikokortykosteroidy (prednizon).</p> <p>W przypadku braku odpowiedzi preparaty immunosupresyjne: najczęściej metotrexat, w dawce 0,3 mg/kg/tydz, cyklofosfamid, azatiopryna, chlorambucyl, mykofenolan mofetilu, cyklosporyna A.</p> <p>Oporne na tradycyjne leczenie przypadki można leczyć stosując blokery TNF-α (infliksymab).</p>	<p>Przeżycie 5-letnie chorych wynosi 74%, zaś 10 letnie 55%. Złe rokowniczo jest współwystępowanie zakażeń oraz cech układowego zapalenia naczyń. Około 15% chorych umiera z powodu pow. kł. ze strony układu krążenia lub układu oddechowego. Poprawa opieki medycznej oraz nowe metody lecznicze doprowadziły do wydłużenia życia chorych. Współczynnik przeżycia szacuje się obecnie na 94%.</p>	<p>Metotrexat (nie podano drogi podania MTX)</p> <p>[Puszczewicz 2009, Maciżek-Chyra 2010]</p>

<p>Choroba Stilla u dorosłych</p> <p>Układowa postać młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) przebiegająca z gorączką, osutką, powiększeniem węzłów chłonnych i śledziony oraz zapaleniem błon surowiczych i wielu narządów.</p> <p>Zapadalność roczna 0,1-1,0 na 100 000 osób w wieku 16-35 lat.</p>	<p>Gorączka, zwykle > 39 °C, najczęściej w godzinach wieczornych lub 2-krotnie w ciągu doby, ból gardła z objawami zapalenia, osutka plamista lub plamisto-grudkowa o zabarwieniu łososiowym, ból mięśni i stawów, nasilone wypadanie włosów, utrata masy ciała, powiększenie węzłów chłonnych, powiększenie śledziony, powiększenie wątroby, objawy zapalenia opłucnej lub osierdzia.</p> <p>Inne: zespół Sjögrena, jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, neuropatia obwodowa, skrobiawica, podostre kłębuszkowe i śródmiąższowe zapalenie nerek, niedokrwistość hemolityczna, zespół rozsialego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego, zespół aktywacji makrofagów, zaćma, zapalenie narządu wzroku, zaburzenia słuchu.</p>	<p>Leczenie w ostrej fazie: NLPZ, jeśli nie nastąpi poprawa glikokortykostreoidy.</p> <p>Leczenie podtrzymujące: przy utrzymywaniu się objawów zapalenia wielostawowego leczenie podobne jak w RZS. Najczęściej metotreksat, w opornych przypadkach inhibitory TNF lub anakinrę. Ostatnio uzyskano częstą remisję po zastosowaniu kanakinumabu.</p>	<p>Zapalenie wielu stawów, a także dużych stawów (ramienny, biodrowy) na początku choroby wiąże się ze złym rokowaniem i skłonnością do przejścia choroby w stan przewlekły. 5 lat przeżywa 90-95% chorych. Przyczyna zgonu to najczęściej zakażenie, niewydolność wątroby, skrobiawica, niewydolność oddechowa i serca, DIC. Nie ma dowodów na to, że choroba Stilla sprzyja rozwojowi chorób limfoproliferacyjnych.</p>	<p>Metotreksat (nie podano drogi podania MTX)</p> <p>[Zimmermann-Górska 2013 e, Puszczewicz 2010 c]</p>
<p>Zapalenie błony naczyniowej oka</p> <p>Jest powikłaniem chorób reumatycznych i dotyczy np. 30% pacjentów ze skąpo stawową postacią MIZS. W ok. 10% przypadków zapalenie poprzedza zapalenie stawów, jednak w przypadku dzieci rozwija się w pierwszych 5-7 latach od wystąpienia objawów. W przypadku dorosłych może wystąpić w przebiegu np. ZZSK. Występuje w ok. 20-30%. Może być pierwszym objawem rozpoczynającej się choroby.</p>	<p>Silny ból gałki ocznej. Nadwrażliwość na światło. Zaczerwienienie spojówek.</p>	<p>Glikokortykosteroidy, leki rozszerzające źrenicę. W cięższych postaciach systemowe GKS, czasami cyklosporynę, ewentualnie leki biologiczne.</p>	<p>Może prowadzić do ślepoty.</p>	<p>[Smolewska 2010]</p>

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniu 7 stycznia 2015 r. przeprowadzono aktualizacyjne wyszukiwanie na stronach agencji HTA i organizacji działających w ochronie zdrowia z użyciem nazw angielskich substancji czynnych i nazw handlowych ocenianych produktów leczniczych, tj.: *methotrexate*, Ebetrexat, Metex. Nie odnaleziono rekomendacji finansowych dla produktów leczniczych Metex i Ebetrexat w przedmiotowym wskazaniu.

Odnaleziono 1 nową pozytywną rekomendację HAS dotyczącą metotreksatu podawanego parenteralnie ale dla innego produktu leczniczego niż oceniane, a mianowicie METHOTREXATE SANDOZ i w zarejestrowanych a nie wnioskowanych wskazaniach.

W trakcie oceny wyszukiwania przeprowadzonego w 2013 roku odnaleziono pięć rekomendacji refundacyjnych, przy czym cztery (PTAC 2012, SMC 2011, SMC 2009 i SMC 2006) dotyczyły metotreksatu w postaci roztworu w ampułko-strzykawkach, jedna (MTRAC 1997) ogólnie metotreksatu bez wskazania drogi podania. Trzy z nich odnosiły się do produktu leczniczego Meteobject, który nie stanowi przedmiotu wniosku. Wszystkie rekomendacje dotyczące metotreksatu były pozytywne i dotyczyły zarejestrowanych wskazań.

W odniesieniu do substancji czynnej metotreksat należy mieć na uwadze fakt, iż jest to lek od dłuższego czasu dostępny są w obrocie i brak rekomendacji finansowych może wynikać właśnie z tego faktu.

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W niniejszym podrozdziale zostaną przedstawione informacje dotyczące aktualnego sposobu finansowania produktów leczniczych Metex i Ebetrexat, dla których źródłem jest Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.80).

W ramach środków publicznych finansowany jest jeszcze produkt leczniczy zawierający substancję czynną metotreksat, a mianowicie Methotrexat - Ebewe (kod EAN 5909990333936). Lek ten finansowany jest w ramach katalogu chemioterapii i nie stanowi przedmiotu wniosku.

Dane te przedstawia poniższa tabela.

Tabela 7. Finansowanie produktów leczniczych Ebetrexat i Metex w ramach obowiązującego obwieszczenia MZ (grupa limitowa 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego, odpłatność ryczałtowa)

Nazwa	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań off label objętych refundacją	Dopłata pacjenta
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	5907626701852	20,16	21,17	26,85	26,85	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	-	3,2
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	5907626701913	26,89	28,23	34,96	34,96		-	3,2
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	5907626702033	40,33	42,35	51,08	51,08		-	3,2
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	5909990735235	53,77	56,46	66,61	66,61		-	3,2
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	5909990735266	67,23	70,59	82,15	82,15		-	3,2
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	5909990735297	80,67	84,7	97,43	97,43		-	3,2
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	5909990791286	241,92	254,02	272,87	272,87		-	3,84
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	5909990791309	30,82	32,36	39,09	35,8		Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	6,49
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	5909990791347	322,56	338,69	359,66	359,66		-	5,12
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	5909990791361	45,14	47,4	56,13	53,7		Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	5,63
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	5909990791392	483,84	508,03	533,23	533,23		-	7,68
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	5909990791446	58,59	61,52	71,67	71,6		Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	3,27
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	5909990791477	645,12	677,38	706,81	706,81		-	10,24
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	5909990791491	72,04	75,64	87,2	87,2		Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	3,2
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	5909990791521	806,4	846,72	880,39	880,39		-	12,8
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	5909990928125	967,68	1016,06	1053,96	1053,96		-	15,36

5.2. Stan finansowania ocenianej technologii ze środków publicznych w innych krajach

W trakcie prac nad opracowaniem Agencja wystąpiła do podmiotów odpowiedzialnych dla poszczególnych produktów leczniczych z prośbą o przedstawienie danych dotyczących finansowania leków w innych krajach. Poniżej przedstawione zostaną uzyskane informacje.

Produkt leczniczy **Metex** (methotrexatum, ampułko-strzykawki 50 mg/ml) nie jest zarejestrowany w innych krajach we wskazaniach odmiennych od zatwierdzonego w Polsce. Refundacja we wskazaniach choroby autoimmunizacyjnej i choroby autoimmunizacyjnej inne niż określone w ChPL możliwa jest tylko w Holandii. W Hiszpanii refundacja możliwa jest w indywidualnych przypadkach.

Tabela 8. Warunki finansowania produktów leczniczych Metex (methotrexatum) ze środków publicznych

Państwo	Cena zbytu netto w PLN					Rejestracja off-label	Refundacja off-label
	0,15 ml	0,2 ml	0,3 ml	0,4 ml	0,5 ml		
Austria	nie ma w sprzedaży	67,38	77,34	89,12	103,82	nie	nie
Belgia	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie dotyczy	nie dotyczy
Bułgaria	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	51,06	57,40	60,02	71,82	80,48	nie	nie
Dania	84,09	90,90	97,72	109,65	112,49	nie	nie
Estonia	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	55,60	58,86	63,78	77,00	82,12	nie	nie
Francja	52,97	52,97	65,26	72,67	84,75	nie	nie
Grecja	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie dotyczy	nie dotyczy
Hiszpania	52,55	61,02	66,32	80,30	85,81	nie	w indywidualnych przypadkach
Holandia	52,97	47,21	70,85	94,41	118,06	nie	tak
Irlandia	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie dotyczy	nie dotyczy
Łotwa	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie dotyczy	nie dotyczy

Państwo	Cena zbytu netto w PLN					Rejestracja off-label	Refundacja off-label
	0,15 ml	0,2 ml	0,3 ml	0,4 ml	0,5 ml		
Malta	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	54,20	63,52	73,48	88,61	121,32	nie	nie
Norwegia	51,98	55,38	66,86	77,80	82,08	nie	nie
Portugalia	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	50,30	52,90	nie ma w sprzedaży	73,66	86,50	nie	nie
Słowacja	46,61	50,85	68,99	86,79	95,81	nie	nie
Słowenia	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	67,96	71,42	82,36	92,22	103,96	nie	nie
Szwecja	66,07	71,88	73,44	79,86	84,85	nie	nie
Węgry	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie dotyczy	nie dotyczy
Wielka Brytania	67,06	69,05	74,83	80,56	83,45	nie	nie
Włochy	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie ma w sprzedaży	nie dotyczy	nie dotyczy
Izrael	niedostępna	niedostępna	niedostępna	niedostępna	niedostępna	nie	nie
Meksyk	niedostępna	niedostępna	niedostępna	niedostępna	niedostępna	nie	nie
Włochy	niedostępna	niedostępna	niedostępna	niedostępna	niedostępna	nie	nie

Źródło: korespondencja z medac GmbH Sp. z o.o.

Podmiot odpowiedzialny dla produktu leczniczego Ebetrexat przekazał informacje odnośnie refundacji ale w zarejestrowanych w ChPL wskazaniach. Ponieważ nie stanowią one przedmiotu opracowania nie umieszczono tych danych w opracowaniu.

Źródło: korespondencja z Sandoz Sp. z o.o.

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Informacje dotyczące metodologii przyjętej przy zbieraniu danych dotyczących zastosowania przedmiotowych substancji czynnych opisano w rozdziale 4. *Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej.*

6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

W trakcie aktualizacji odnaleziono 3 publikacje spełniające kryteria włączenia. Zostały one dopisane do odnalezionych wcześniej przeglądów.

Dodatkowo ponieważ opracowanie z 2013 dotyczyło metotreksatu podawanego zarówno doustnie jak i parenteralnie, w niniejszym opracowaniu przytoczono informacje tylko dla metotreksatu podawanego parenteralnie lub jeśli na podstawie tekstu nie można było wskazać drogi podania MTX podkreślano taką informację.

Tabela 9 Odnalezione przeglądy systematyczne dotyczące zastosowania przedmiotowych technologii medycznych w chorobach autoimmunizacyjnych

Schorzenie	Metodyka	Wyniki	Metotreksat/Źródło
Cukrzyca typu 1	Odnaleziony przegląd systematyczny nie uwzględnia metotreksatu podawanego parenteralnie zatem w opracowaniu nie opisano jego wyników.		[Gandhi 2008]
Nieswoiste zapalenie jelita grubego – IBD (wrzodziejące zapalenie jelita grubego WZJG, choroba Leśniowskiego-Crohna ChLC)	<p>Metodyka odnalezionego źródła wtórnego:</p> <p>Przeгляд systematyczny literatury</p> <p>Cel opracowania:</p> <p>Efektywność immunosupresyjnej terapii w indukcji remisji oraz zapobieganiu nawrotom wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz choroby Leśniowskiego-Crohna.</p> <p>Przeszukane bazy:</p> <p>MEDLINE (1966-12.2010), EMBASE (1984-12.2010), Cochrane Central Register of Controlled Trials (12.2010), Cochrane Inflammatory Bowel Disease Group Specialized Trials Register.</p> <p>Włączone badania:</p> <p>Badania RCT z grupami równoległymi lub z I fazy badań cross-over w populacji pacjentów dorosłych IBD (WZJG lub ChLC) stosujących leki immunosupresyjne (AZA, 6-MP, cyklosporynę, TAC, MTX) w przez co najmniej 14 dni i do 17 tygodni dla aktywnej choroby lub co najmniej 6 miesięcy w fazie remisji. Grupę kontrolną mieli stanowić pacjenci otrzymujący PLC.</p>	<p>ChLC aktywna postać (1 badanie MTX po i 1 MTX im)</p> <p><u>MTX im– indukcja remisji</u></p> <p>RR 0,75 [95% CI 0,61; 0,93] is</p> <p><u>MTX vs PLC (2 RCT; N=193 po i im) – indukcja remisji</u></p> <p>RR 0,82 [95% CI 0,65; 1,03] ns</p> <p>ChLC nieaktywna postać</p> <p><u>MTX im vs PLC (1 RCT; N=76) – zapobieganie nawrotom</u></p> <p>RR 0,57 [95% CI 0,35; 0,94] is</p> <p>WZJG aktywna postać</p> <p>Włączono 1 badanie ale dla MTX po</p> <p>WZJG nieaktywna postać</p> <p>Włączono 2 badania ale dla MTX po</p>	Metotreksat po i im [Khan 2011]
Wrzodziejące Zapalenie Jelita Grubego (WZJG)	Odnaleziony przegląd systematyczny nie uwzględnia metotreksatu, nie opisano zatem jego wyników.		[Baggenstos 2013]
	Odnaleziony przegląd systematyczny nie uwzględnia metotreksatu podawanego parenteralnie zatem w opracowaniu nie opisano jego wyników.		[Chande 2014]
Wrzodziejące Zapalenie Jelita Grubego (WZJG)	Odnaleziony przegląd systematyczny nie uwzględnia metotreksatu, nie opisano zatem jego wyników.		[Baggenstos 2013]
Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC)	Odnaleziony przegląd systematyczny nie uwzględnia metotreksatu, nie opisano zatem jego wyników.		[Chande 2013]
	<p>Metodyka odnalezionego źródła wtórnego:</p> <p>Przeгляд systematyczny</p> <p>Cel opracowania:</p> <p>Określenie roli leczenia immunomodulującego i TNF-α względem siebie w indukcji oraz leczeniu podtrzymującym</p>	<p>Indukcja remisji</p> <p><u>MTX vs PLC</u></p> <p>Do przeglądu włączono te same badania co w przypadku przeglądu systematycznego Khan 2011 opisanego wcześniej.</p> <p><u>MTX vs tiopuryny</u></p>	Metotreksat (nie wskazano drogi podania) [Dassopoulos 2013]

Schorzenie	Metodyka	Wyniki	Metotreksat/Źródło
	<p>remisje u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.</p> <p>Przeszukane bazy:</p> <p>MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Cochrane Methodology Register, i HTA Database.</p>	<p>W porównaniu do tiopuryn nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w indukcji remisji w trakcie 24 do 36 tygodni (RR, 1,17 95% CI, 0.82-1.67).</p> <p>Podtrzymanie remisji</p> <p><u>MTX vs PLC</u></p> <p>W dwóch RCT wykazano istotną statystycznie różnicę po zastosowaniu MTX u pacjentów w remisji. Analiza wykazała, że leczenie MTX wiązało się z mniejszą liczbą nawrotów (RR 0,74 [95% CI, 0.54-1.0]. Ogólna jakość dowodów została oceniona nisko z powodu pośredniości i niedokładności.</p> <p><u>MTX vs tiopuryny</u></p> <p>W dwóch RCT (n=50) porównywano stosowanie MTX z tiopurynami w podtrzymaniu remisji. Pacjentów, którzy uzyskali remisję kliniczną w fazie indukcji, następnie obserwowano przez okres do 38 do 76 tygodni dla pierwszorzędowego punktu końcowego nawrotu choroby. Wyniki nie wykazały ani nie wykluczyły korzystniejszego wpływu MTX względem tiopuryn (RR 0,53; 95% CI: 0.22-1.27).</p>	
Stwardnienie rozsiane (MS)	<p>Odnaleziony przegląd systematyczny nie uwzględnia metotreksatu podawanego parenteralnie zatem w opracowaniu nie opisano jego wyników.</p>		[Filippini 2013]
Zespół Guillaina-Barrego	<p>Odnaleziony przegląd systematyczny nie uwzględnia metotreksatu, nie opisano zatem jego wyników.</p>		[Hughes 2007]
Przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna	<p>Odnaleziony przegląd systematyczny nie uwzględnia metotreksatu podawanego parenteralnie zatem w opracowaniu nie opisano jego wyników.</p>		[Mahdi-Rogers 2010]
Pierwotna marskość żółciowa wątroby	<p>Metodyka odnalezionego źródła wtórnego:</p> <p>Przegląd systematyczny, The Cochrane Collaboration</p> <p>Cel opracowania:</p> <p>Ocena korzystnego i szkodliwego działania metotreksatu u pacjentów z pierwotną marskością żółciową wątroby.</p> <p>Przeszukane bazy:</p> <p>The Cochrane Hepato-Biliary Group Controlled Trials Register, The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) w The Cochrane Library, MEDLINE, and</p>	<p>Uwzględniono 5 RCT. Cztery (n=370) porównały MTX z PLC lub brakiem interwencji Nie osiągnięto statystycznie istotnego wpływu metotreksatu na śmiertelność (RR 1,32, 95% CI: 0,66 do 2,64) oraz m.in. na śmiertelność lub transplantację wątroby w połączeniu; świąd, zmęczenie, powłknięcie wątrobowe, lub działania niepożądane. Natężenie świądu (MD - 0,17, 95% CI - 0,25 do -0,09) było istotnie niższe u pacjentów przyjmujących metotreksat. Natomiast znacząco pogorszył się czas protrombinowy w tej grupie pacjentów (MD 1,60 s, 95% CI: 1,18 do 2,02).</p> <p>Jedno badanie (n=85) porównywało metotreksat kolchicyną. Metotreksat, w porównaniu do kolchicyny, nie wpływa znacząco m.in. na śmiertelność, zmęczenie, działania niepożądane. Metotreksat znacznie zmniejsza natężenie świądu (MD - 0,68, 95% CI - 1,11 do - 0,25), zmniejsza poziom fosfatazy alkalicznej (MD - 0,41 U/l, 95% CI - 0,70 do - 0,12), oraz immunoglobuliny M (MD - 0,47 mg / dl, 95% CI - 0,74 do - 0,20) w</p>	<p>Metotreksat (nie wskazano drogi podania)</p> <p>[Gi jaca 2010 a]</p>

Schorzenie	Metodyka	Wyniki	Metotreksat/Źródło
	EMBASE (od ich powstania aż do 09.2009). Włączone badania: RCT porównujące metotreksat z placebo, brakiem interwencji, lub innym lekiem, niezależnie od z zaślepienia, języka, roku wydania, lub statusu publikacji.	porównaniu z kolchicyną. W innych punktach końcowych nie wykazano istotności statystycznej. Konkluzja autorów przeglądu: stosowanie metotreksatu nie miało statystycznie istotnego wpływu na śmiertelność u chorych z pierwotną żółciową marskością wątroby ani nie wpływało na konieczność przeprowadzenia transplantacji wątroby. Mimo, że zastosowanie metotreksatu może przynieść korzyści w zakresie innych punktów końcowych (zmniejszenia świądu, poprawa wyników fosfatazy alkalicznej, stężenia immunoglobuliny M) to nie ma wystarczających dowodów na poparcie zastosowania metotreksatu u chorych z pierwotną żółciową marskością wątroby.	
Myasthenia gravis (MG)	Odnaleziony przegląd systematyczny nie uwzględnia metotreksatu, nie opisano zatem jego wyników.		[Hart 2007]
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AZW)	Odnaleziony przegląd systematyczny nie uwzględnia metotreksatu, nie opisano zatem jego wyników.		[Lamers 2010]
Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych	Odnaleziony przegląd systematyczny nie uwzględnia metotreksatu, nie opisano zatem jego wyników.		[Giljaca 2010 b]
Zapalenie skórno-mięśniowe	Odnaleziony przegląd systematyczny nie uwzględnia metotreksatu podawanego parenteralnie zatem w opracowaniu nie opisano jego wyników.		[Gordon 2012]
Pecherzyca zwykła	Odnaleziony przegląd systematyczny nie uwzględnia metotreksatu, nie opisano zatem jego wyników.		[Martin 2011]
Zespół Sjögrena	Odnaleziony przegląd systematyczny nie uwzględnia metotreksatu, nie opisano zatem jego wyników.		[Ramos-Casals 2010].
Toczeń rumieniowaty układowy (SLE)	Metodyka odnalezionego źródła wtórnego: Przegląd systematyczny Cel opracowania: Ocena efektywności i bezpieczeństwa niebiologicznych leków immunosupresyjnych w leczeniu toczenia rumieniowatego układowego. Przeszukane bazy: Medline od 1961 do października 2011, Embase od 1980	U pacjentów z pozanerkowymi objawami SLE z aktywną postacią choroby pomimo leczenia prednizonem, dołączenie MTX (15-20 mg / dobę) zmniejsza w krótkim okresie (6 miesięcy) ogólną, skórą, stawową aktywność choroby. U pacjentów z umiarkowaną aktywnością i pozanerkowymi objawami SLE mimo podawania prednizonu, NLPZ i leków przeciwmalarycznych, leczenie MTX (20 mg / dobę) zmniejsza w średnim okresie (12 miesięcy), aktywność choroby.	Metotreksat (1 RCT p.o., pozostałe bez określenia drogi podania) [Pego-Reigosa 2013]

Schorzenie	Metodyka	Wyniki	Metotreksat/Źródło
	do października 2011, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials do października 2011. Włączono 7 publikacji dotyczących zastosowania MTX w SLE, przy czym jedynie 2 były to RCT podwójnie zaślepienie z kontrolą PLC. W jednym z badań RCT określono, iż MTX podawany był p.o. natomiast w drugim nie podano takiej informacji.		
	<p>Metodyka odnalezionego źródła wtórnego: Przeгляд systematyczny,</p> <p>Cel opracowania: Ocena dowodów naukowych dotyczących skuteczności metotreksatu w leczeniu tocznia rumieniowatego układuowego.</p> <p>Przeszukane bazy: Medline, Embase, Cochrane Controlled Trials.</p> <p>Włączono 9 badań przy czym nie podano informacji na temat dróg podania MTX.</p>	<p>Na podstawie wyników 5 badań klinicznych wykazano istotne statystycznie zmniejszenie aktywności SLE zgodnie ze wskaźnikiem aktywności choroby (SLEDAI) wśród pacjentów leczonych MTX w porównaniu z grupą kontrolną (w dwóch badaniach leki antymalaryczne, w 3 PLC) OR 0,444, [95% CI 0,279; 0,707].</p> <p>Wykazano również istotne statystycznie zmniejszenie dawki kortykosteroidów przy stosowaniu MTX w porównaniu z grupą kontrolną (OR 0,335, [95% CI 0,202; 0,558].</p> <p>Wniosek autorów przeglądu systematycznego: stosowanie MTX jest związane ze znaczącym spadkiem w SLEDAI i zmniejszeniem średniej dawki kortykosteroidów u dorosłych pacjentów z SLE</p>	<p>Metotreksat (bez określenia drogi podania) [Sakthiswar 2014]</p>

6.1.3. Bezpieczeństwo

Ze względu na ograniczenia czasowe w opracowaniu części dotyczącej bezpieczeństwa metotreksatu wykorzystano informacje znajdujące się w charakterystykach produktów leczniczych.

Tabela 10 Bezpieczeństwo stosowania metotreksatu na podstawie ChPL

Układ	Metotreksat
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo rzadko: Posocznica, zakażenia oportunistyczne (mogą być śmiertelne w niektórych przypadkach), zakażenia wywołane wirusem cytomegalii. Ponadto notowano nokardiozę, histoplazmozę i kryptokokozę oraz rozsiane zakażenie wirusem opryszczki zwykłej.
Zaburzenia serca	Rzadko: Zapalenie osierdzia, wysięk osierdziowy, tamponada osierdzia
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często: Leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość. Niezbyt często: Pancytopenia, agranulocytoza, zaburzenia krwiotworzenia.

Układ	Metotreksat
	Rzadko: Niedokrwistość megaloblastyczna. Bardzo rzadko: Ciężkie zahamowanie czynności szpiku, niedokrwistość aplastyczna. Limfadenopatia, choroby limfoproliferacyjne (częściowo odwracalne), eozynofilia i neutropenia. Pierwszymi objawami zagrażających życiu powikłań mogą być: gorączka, ból gardła, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, dolegliwości grypopodobne, silne wyczerpanie, krwawienie z nosa i krwotok skóry. Jeśli liczba krwinek znacząco się zmniejszy, stosowanie metotreksatu należy niezwłocznie przerwać.
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często: Reakcje alergiczne, wstrząs anafilaktyczny. Bardzo rzadko: Immunosupresja, niedobór gamma-globulin we krwi, alergiczne zapalenie naczyń
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:	Niezbyt często: Cukrzyca
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często: Depresja Rzadko: Wahania nastroju. Bardzo rzadko: Bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Często: Ból głowy, uczucie zmęczenia, senność. Niezbyt często: Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, dezorientacja, napady drgawek. Bardzo rzadko: Ból, osłabienie mięśni lub parestezje w kończynach, zaburzenia smaku (metaliczny posmak), ostre jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych z odczynem oponowym (porażenie, wymioty).
Zaburzenia oka:	Rzadko: Ciężkie zaburzenia widzenia. Bardzo rzadko: Zapalenie spojówek, retinopatia
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Niezbyt często: Pojedyncze przypadki chłoniaka złośliwego, który u wielu pacjentów ustępował po przerwaniu stosowania metotreksatu. W najnowszym badaniu nie ustalono związku między leczeniem metotreksatem a zwiększoną częstością chłoniaków.
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często: Zapalenie naczyń krwionośnych (jako objaw ciężkiej toksyczności). Rzadko: Niedociśnienie tętnicze, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (w tym zakrzepica tętnic i naczyń mózgu, zakrzepowe zapalenie żył, zakrzepica żył głębokich, zakrzepica naczyń siatkówki, zatorowość płucna).
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często: Powikłania płucne spowodowane śródmiąższowym zapaleniem pęcherzyków płucnych lub zapaleniem tkanki płucnej z wysiękiem oraz zgon związany z tymi powikłaniami (niezależnie od dawki i czasu trwania leczenia metotreksatem). Najczęstszymi objawami są: ogólne złe samopoczucie; suchy, drażniący kaszel; skrócenie oddechu przechodzące w duszność spoczynkową, ból w klatce piersiowej, gorączka. Powikłania płucne spowodowane śródmiąższowym zapaleniem pęcherzyków płucnych lub zapaleniem tkanki płucnej z wysiękiem oraz zgon związany z tymi powikłaniami (niezależnie od dawki i czasu trwania leczenia metotreksatem). Najczęstszymi objawami są: ogólne złe samopoczucie; suchy, drażniący kaszel; skrócenie oddechu przechodzące w duszność spoczynkową, ból w klatce piersiowej, gorączka. Podejrzenie wystąpienia tych powikłań wymaga natychmiastowego przerwania leczenia metotreksatem i wykluczenia zakażenia (w tym zapalenia płuc). Niezbyt często: Zwłóknienie płuc.

Układ	Metotreksat
	Rzadko: Zapalenie gardła, bezdech, reakcje przypominające astmę oskrzelową z kaszlem i zmianami patologicznymi w badaniach czynności płuc. Bardzo rzadko: Zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis carinii</i> i inne zakażenia płuc, przewlekła obturacyjna choroba płuc. Wyсіk opłucnowy.
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często: Utrata apetytu, nudności, wymioty, ból brzucha, zapalenie i owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła (zwłaszcza w pierwszych 24-48 godzinach po podaniu metotreksatu). Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność. Często: Biegunka (zwłaszcza w pierwszych 24-48 godzinach po podaniu metotreksatu). Niezbyt często: Owrzodzenia i krwawienia z przewodu pokarmowego. Rzadko: Zapalenie jelit, smoliste stolce, zapalenie dziąseł, zespół złego wchłaniania. Bardzo rzadko: Krwawe wymioty, toksyczne zapalenie okrężnicy z poszerzeniem jej światła
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często: Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT, fosfatazy zasadowej) i stężenia bilirubiny. Niezbyt często: Rozwój stłuszczenia, zwłóknienia i marskości wątroby (występuje często mimo regularnego monitorowania i prawidłowych aktywności enzymów wątrobowych); zmniejszenie stężenia albumin w surowicy. Rzadko: Ostre zapalenie wątroby i toksyczne działanie na wątrobę. Bardzo rzadko: Reaktywacja przewlekłego zapalenia wątroby, ostre zwyrodnienie wątroby, niewydolność wątroby. Ponadto obserwowano zapalenie wątroby wywołane przez Herpes simplex z niewydolnością wątroby.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często: Wysypka, rumień, świąd. Niezbyt często: Pokrzywka, uczulenie na światło, zwiększona pigmentacja skóry, utrata włosów, zaburzenia gojenia się ran, powiększenie guzków reumatycznych, półpasek, bolesność zmian łuszczycowych (zmiany łuszczycowe mogą się zaostrzyć na skutek naświetlania promieniami UV podczas leczenia metotreksatem); ciężkie reakcje toksyczne: zapalenie naczyń, opryszczkopodobne wykwity na skórze, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (zespół Lyella). Rzadko: Nasilenie zmian pigmentacyjnych paznokci, trądzik, wybroczyny, krwawe wylewy, rumień wielopostaciowy, rumieniowe wysypki skórne. Bardzo rzadko: Ostra zanokcica, czyraczność, teleangiektazja. Ponadto zgłaszano występowanie nokardiozy, histoplazmy i grzybicy kryptokokowej oraz rozsialego zakażenia wirusem opryszczki zwykłej. Alergiczne zapalenie naczyń, zapalenie gruczołów potowych.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często: Ból stawów, ból mięśni, osteoporoza. Rzadko: Złamania z przeciążenia.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często: Zapalenie i owrzodzenie błony śluzowej pęcherza moczowego (może być z krwiomoczem), bolesne oddawanie moczu. Rzadko: Niewydolność nerek, skąpomocz, bezmocz, azotemia. Bardzo rzadko: Białkomocz.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu	Niezbyt często: Po domięśniowym podaniu metotreksatu mogą wystąpić miejscowe działania niepożądane (uczucie pieczenia) lub uszkodzenia tkanki (powstanie

Układ	Metotreksat
podania	jałowego ropnia, zanik tkanki tłuszczowej) w miejscu podania. Bardzo rzadko: Gorączka. Podskórne podanie metotreksatu było dobrze tolerowane. Obserwowano tylko lekkie reakcje skórne, a ich liczba zmniejszała się podczas trwania leczenia.
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyst często: Zapalenie i owrzodzenia błony śluzowej pochwy. Rzadko: Oligospermia, zaburzenia miesiączkowania. Bardzo rzadko: Zan k popędu płciowego, impotencja, upławy, niepłodność, ginekomastia.

Wystąpienie i nasilenie działań niepożądanych zależy od dawki i częstości podawania metotreksatu. Jednak ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych nawet po zastosowaniu małych dawek, konieczne jest systematyczne monitorowanie stanu pacjentów przez lekarza w krótkich odstępach czasu. Metotreksat podawany podskórnie jest miejscowo dobrze tolerowany. Obserwowano jedynie łagodne miejscowe reakcje skórne, ustępujące podczas terapii.

Źródło: ChPL Ebetrexat, Metex

7. Podsumowanie

7.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 18.12.2014 r. znak MZ-PLA-4610-474/ISU/14 Minister Zdrowia przekazał AOTM zlecenie dotyczące przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 roku, Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) w zakresie leków wymienionych w przedmiotowym piśmie. Jednocześnie Minister Zdrowia zlecił Prezesowi AOTM przygotowanie materiałów analitycznych w przedmiotowym zakresie zgodnym z wytycznymi HTA.

Zlecenie przekazano w trybie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w związku z art. 31 n pkt 5 oraz art. 31 s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.).

Niniejsze opracowanie dotyczy **produktów leczniczych zawierających substancję czynną metotreksat tj. Metex i Ebetrexat we wskazaniu choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL.**

Termin wydania opinii Rady Przejrzystości MZ wskazał jako **12 stycznia 2015 r.**

Ponieważ w 2012 i 2013 roku przeprowadzano ocenę dla m.in. metotreksatu w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych w niniejszym opracowaniu przypomniano wyniki tych raportów oraz przeprowadzono ich aktualizację.

Problem zdrowotny

Choroby autoimmunizacyjne charakteryzują się przewlekłym przebiegiem z okresami zaostrzeń i remisji. W wielu przypadkach prowadzą one do trwałego inwalidztwa, a nawet zgonu. Nieodłącznym elementem tej grupy schorzeń jest obecność antygenów będących integralnymi komponentami komórek własnych i produkowanych w celu eliminacji autoprzeciwciał. Choroba autoimmunizacyjna stanowi specyficzny, nieprawidłowy rodzaj odpowiedzi immunologicznej organizmu, skierowanej przeciwko antygenom własnego organizmu.

Choroby autoimmunizacyjne mogą dotyczyć każdego narządu ludzkiego ciała, chociaż niektóre układy wydają się szczególnie podatne (np. gruczoły wydzielania wewnętrznego).

Ze względu na fakt, iż zlecenie nie precyzowało jakich chorób o podłożu autoimmunizacyjnym ma dotyczyć opinia Rady Przejrzystości i ze względu na obszerność zagadnienia (ponad 70 jednostek chorobowych) w poniższym dokumencie wzięto pod uwagę jedynie te najczęściej występujące schorzenia:

- zapalenie tarczycy typu Haschimoto,
- choroba Gravesa-Basedowa,
- cukrzyca typu 1,
- choroba Addisona,
- autoimmunologiczne zapalenie błony śluzowej żołądka,
- autoimmunologiczne zapalenie wątroby,
- pierwotna marskość żółciowa wątroby,
- pierwotne stwardniejące zapalenie dróg żółciowych,
- niedokrwistość złośliwa,
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego,
- choroba Leśniowskiego-Crohna,
- niedokrwistość autoimmunohemolityczna,
- małopłytkowość idiopatyczna,
- reumatoidalne zapalenia stawów,
- stwardnienie rozsiane,
- zespół Guillaina-Barrego,
- miastenia,

- zespół Goodpasture'a,
- twardzina układowa,
- zapalenie skórno-mięśniowe,
- pęcherzyca zwykła,
- bielactwo,
- toczeń rumieniowaty układowy,
- zespół Sjögrena.

Wyniki analizy klinicznej i odszukanych rekomendacji klinicznych

Na potrzeby identyfikacji rekomendacji klinicznych oraz przeglądów systematycznych dotyczących postępowania terapeutycznego w najczęściej występujących chorobach o podłożu autoimmunizacyjnym przeprowadzono wyszukiwanie w bazach informacji medycznej.

Ze względu na ograniczenia czasowe opisano przeglądy systematyczne oraz wytyczne praktyki klinicznej, które ukazały się od czasu ostatniego wyszukiwania (28.10.2013 r.).

Ponadto korzystano z uzyskanych stanowisk eksperckich, wcześniejszych dokumentów Agencji i podręczników medycznych.

Na podstawie odnalezionych źródeł należy stwierdzić, iż metotreksat ma swoje zastosowanie w leczeniu chorób o podłożu autoimmunizacyjnym, szczególnie dotyczy to jednostek chorobowych znajdujących się w kręgu reumatologii. Bardzo często zachodzi jednak sytuacja w której nie jest wskazana droga podania leku.

Rekomendacje refundacyjne

W trakcie wyszukiwania aktualizacyjnego nie odnaleziono rekomendacji finansowych dla produktów leczniczych Metex i Ebetrexat w przedmiotowym wskazaniu. Odnaleziono 1 nową pozytywną rekomendację HAS dotyczącą metotreksatu podawanego parenteralnie ale dla innego produktu leczniczego niż oceniane, a mianowicie METHOTREXATE SANDOZ i w zarejestrowanych, a nie wnioskowanych wskazaniach.

W trakcie oceny wyszukiwania przeprowadzonego w 2013 roku odnaleziono pięć rekomendacji refundacyjnych, przy czym cztery (PTAC 2012, SMC 2011, SMC 2009 i SMC 2006) dotyczyły metotreksatu w postaci roztworu w ampułko-strzykawkach, jedna (MTRAC 1997) ogólnie metotreksatu bez wskazania drogi podania. Trzy z nich odnosiły się do produktu leczniczego Meteoject, który nie stanowi przedmiotu wniosku. Wszystkie rekomendacje dotyczące metotreksatu były pozytywne i dotyczyły zarejestrowanych wskazań.

W odniesieniu do substancji czynnej metotreksat należy mieć na uwadze fakt, iż jest to lek od dłuższego czasu dostępny są w obrocie i brak rekomendacji finansowych może wynikać właśnie z tego faktu.

Stanowiska eksperckie

W trakcie opracowywania niniejszego dokumentu Agencja wystąpiła do 9 Konsultantów Krajowych z różnych dziedzin medycyny oraz do 1 eksperta wskazanego przez Konsultanta Krajowego. Do dnia 8.01.2015 r. otrzymano 3 stanowiska popierające finansowanie postaci parenteralnych metotreksatu w chorobach o podłożu autoimmunizacyjnym. Ponadto stanowisko Prof. Grażyny Rydzewskiej Konsultanta Krajowego w dziedzinie gastroenterologii uzyskane w trakcie prac nad opracowaniem AOTM-OT-0434-4/2012, odnosiło się do podawania podskórnego metotrekstatu i również wskazywało na konieczność finansowania tych postaci metotreksatu.

8. Załączniki

8.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (PubMed) wraz z liczbą odnalezionych publikacji na dzień 2.01.2015 r. dla zagadnienia chorób autoimmunizacyjnych.

#2	Search "Autoimmune Diseases"[Mesh]	385544
#4	Search "Thyroiditis, Autoimmune"[Mesh]	7754
#5	Search (thyroiditis OR thyroiditides) AND autoimmune	9497
#7	Search "Graves Disease"[Mesh]	14363
#8	Search (graves OR basedow) AND disease	17609
#10	Search "Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh]	61472
#11	Search "diabetes mellitus" AND autoimmune	9497
#13	Search "Addison Disease"[Mesh]	4144
#14	Search "addison disease" OR "addison's disease"	4998
#15	Search "gastritis OR gastritides" AND autoimmun*	971
#17	Search "Anemia, Pernicious"[Mesh]	5307
#18	Search (pernicious OR addison OR addison's) AND anemia	6618
#20	Search "Colitis, Ulcerative"[Mesh]	27610
#21	Search "ulcerative colitis"	36122
#23	Search "Crohn Disease"[Mesh]	30638
#24	Search "Crohn's disease"	30297
#26	Search "Anemia, Hemolytic, Autoimmune"[Mesh]	5004
#27	Search "autoimmune hemolytic anemia"	2459
#29	Search "Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh]	4582
#30	Search "Idiopathic Thrombocytopenic Purpura"	4059
#32	Search "Multiple Sclerosis"[Mesh]	44844
#33	Search "multiple sclerosis"	59333
#35	Search "Guillain-Barre Syndrome"[Mesh]	3411
#36	Search "Guillain-Barre Syndrome"	7084
#38	Search "Myasthenia Gravis"[Mesh]	13010
#39	Search "Myasthenia Gravis"	15166
#41	Search "Anti-Glomerular Basement Membrane Disease"[Mesh]	1808
#42	Search "Anti-Glomerular Basement Membrane Disease"	1877
#44	Search "Scleroderma, Systemic"[Mesh]	16745
#46	Search "Dermatomyositis"[Mesh]	6426
#48	Search "Pemphigus"[Mesh]	6997
#50	Search "Albinism"[Mesh]	2963
#52	Search "Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh]	49040
#54	Search "Sjogren's Syndrome"[Mesh]	10362
#56	Search "Hepatitis, Autoimmune"[Mesh]	2504
#58	Search "Liver Cirrhosis, Biliary"[Mesh]	6944
#60	Search "Cholangitis, Sclerosing"[Mesh]	2932
#61	Search #2 or #4 or #5 or #7 or #8 or #10 or #11 or #13 or #14 or #15 or #17 or #18 or #20 or #21 or #23 or #24 or #26 or #27 or #29 or #30 or #32 or #33 or #35 or #36 or #38 or #39 or #41 or #42 or #44 or #46 or #48 or #50 or #52 or #54 or #56 or #58 or #60	503822
#63	Search "Methotrexate"[Mesh]	32019
#64	Search methotrexate	43858
#65	Search #63 or #64	43858
#74	Search #61 AND #65 AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR systematic[sb]) AND ("2013/10/28"[PDAT] : "2015/01/02"[PDAT]))	117

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (Ovid) wraz z liczbą odnalezionych publikacji na dzień 2.01.2015 r. dla zagadnienia chorób autoimmunizacyjnych.

#1	"Guillain Barre syndrome".af.	10684
#2	Guillain Barre syndrome/	9167
#3	"Myasthenia Gravis".af.	12894
#4	myasthenia gravis/	11946
#5	glomerulonephritis.af.	31539
#6	"systemic sclerosis".af.	16961
#7	dermatomyositis.af.	9487
#8	pemphigus.af.	7406
#9	albinism.af.	3951
#10	"systemic lupus erythematosus".af.	56786
#11	"Sjogren syndrome".af.	14099
#12	"autoimmune hepatitis".af.	8116

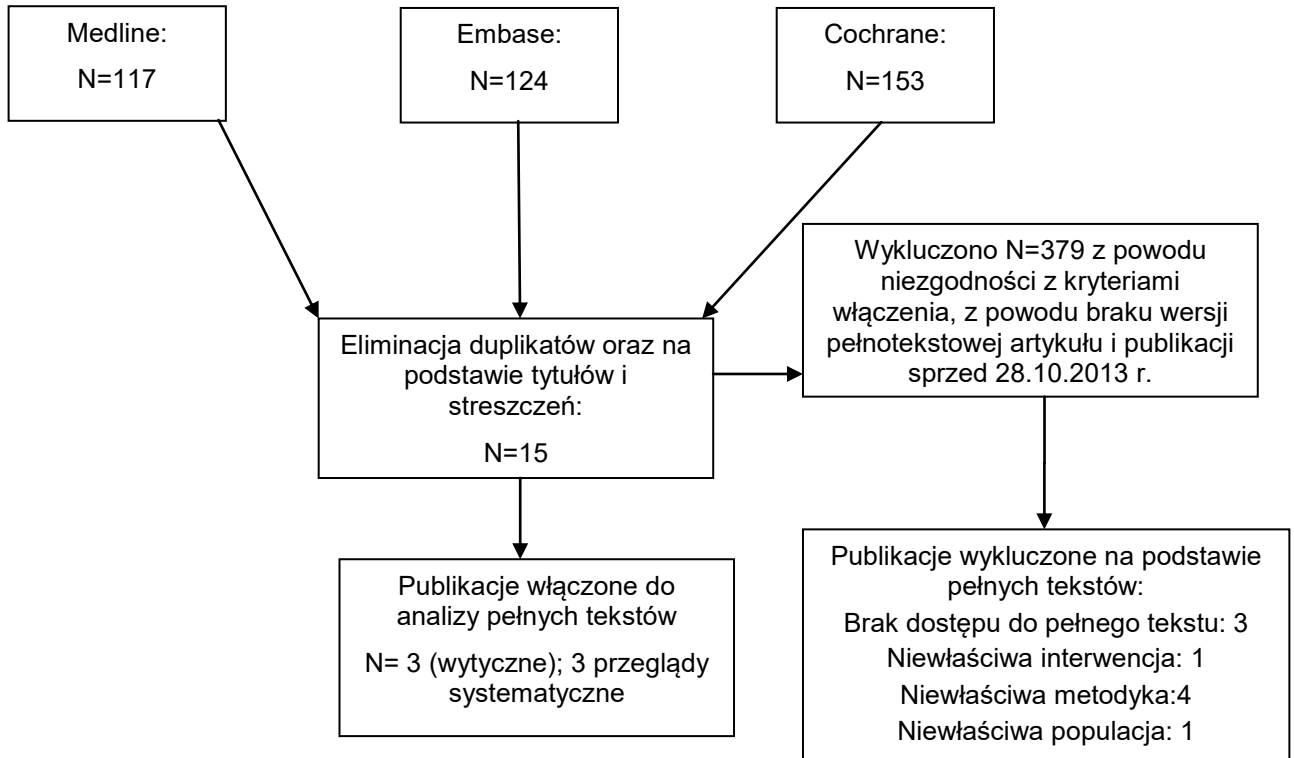
#13	"biliary cirrhosis".af.	10905
#14	"sclerosing cholangitis".af.	8159
#15	((gastritis or gastritides) and autoimmun*).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	1458
#16	"Addison disease".af.	2724
#17	"insulin dependent diabetes mellitus".af.	204652
#18	"Graves disease".af.	14543
#19	"autoimmune thyroiditis".af.	4781
#20	"autoimmune disease".af.	72177
#21	"multiple sclerosis".af.	79865
#22	"idiopathic thrombocytopenic purpura".af.	9569
#23	"autoimmune hemolytic anemia".af.	5078
#24	"Crohn disease".af.	52336
#25	"ulcerative colitis".af.	43543
#26	"pernicious anemia".af.	2332
#27	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26	585128
#28	methotrexate.af.	114298
#29	27 and 28	15833
#30	limit 29 to (human and yr="2013 -Current")	2469
#31	limit 30 to (meta analysis or "systematic review")	101
#32	limit 30 to clinical trial	23
#33	31 or 32	124

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library wraz z liczbą odnalezionych publikacji na dzień 2.01.2015 r. dla zagadnienia chorób autoimmunizacyjnych.

#1	MeSH descriptor: [Anemia, Pernicious] explode all trees	18
#2	(pernicious or addison or addison's) and anemia	48
#3	MeSH descriptor: [Colitis, Ulcerative] explode all trees	934
#4	"ulcerative colitis"	1167
#5	MeSH descriptor: [Crohn Disease] explode all trees	1007
#6	"Crohn's disease"	1575
#7	MeSH descriptor: [Anemia, Hemolytic, Autoimmune] explode all trees	5
#8	"autoimmune hemolytic anemia"	18
#9	MeSH descriptor: [Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic] explode all trees	152
#10	"Idiopathic Thrombocytopenic Purpura"	217
#11	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees	1861
#12	"multiple sclerosis"	4279
#13	MeSH descriptor: [Guillain-Barre Syndrome] explode all trees	41
#14	"Guillain-Barre Syndrome"	237
#15	MeSH descriptor: [Myasthenia Gravis] explode all trees	116
#16	"Myasthenia Gravis"	271
#17	MeSH descriptor: [Anti-Glomerular Basement Membrane Disease] explode all trees	4
#18	MeSH descriptor: [Scleroderma, Systemic] explode all trees	304
#19	MeSH descriptor: [Dermatomyositis] explode all trees	35
#20	MeSH descriptor: [Pemphigus] explode all trees	45
#21	MeSH descriptor: [Albinism] explode all trees	6
#22	"Albinism"	20
#23	MeSH descriptor: [Lupus Erythematosus, Systemic] explode all trees	528
#24	MeSH descriptor: [Sjogren's Syndrome] explode all trees	142
#25	MeSH descriptor: [Hepatitis, Autoimmune] explode all trees	14
#26	MeSH descriptor: [Liver Cirrhosis, Biliary] explode all trees	236
#27	MeSH descriptor: [Cholangitis, Sclerosing] explode all trees	72
#28	"gastritis OR gastritides" and autoimmun*	1
#29	MeSH descriptor: [Addison Disease] explode all trees	30
#30	"addison disease" or "addison's disease"	58
#31	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 1] explode all trees	3242
#32	"diabetes mellitus" and autoimmun*	354
#33	(graves or basedow) and disease	1122
#34	MeSH descriptor: [Graves Disease] explode all trees	329
#35	MeSH descriptor: [Thyroiditis, Autoimmune] explode all trees	76
#36	(thyroiditis or thyroiditides) and autoimmun*	128
#37	MeSH descriptor: [Autoimmune Diseases] explode all trees	11362
#38	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37	18775
#39	methotrexate	5866
#40	#38 and #39 Publication Year from 2013 to 2015	153

9. Diagram Prisma

Diagram włączenia publikacji do analizy dla technologii we wnioskowanym wskazaniu na podstawie abstraktów i pełnych tekstów



10. Piśmiennictwo

AOTM-OT-434-4/2012	AOTM-OT-434-4/2012 „Leki stosowane w chorobach o podłożu autoimmunizacyjnym zawierające substancje czynne: metotreksat, chlorochina, sulfasalazyna, cyklosporyna A”
AOTM-OT-434-6/2012	AOTM-OT-434-6/2012 „Leki stosowane w schorzeniach reumatologicznych poza wskazaniami objętymi Charakterystyką Produktu Leczniczego: azatiopryna, metotreksat, chlorochina, sulfasalazyna, cyklofosfamid
AZT_2007	A.Kosmowska, Autoimmunologiczne zapalenie trzustki. Gastroenterologia Polska 2007, 14 (3): 203-208
AZW_dzieci_CZD	Standard leczenia autoimmunologicznego zapalenia wątroby u dzieci w Instytucie Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka. Woźniak M., Woynarowski M., Socha J. 960.indexcopernicus.com/fulltxt.php ICID=902236
Baggenstos 2013	Baggenstos,B.R.H. (2013): Treatment of ulcerative colitis in the elderly: A systematic review. Clinical Medicine Insights: Geriatrics, 6 , 2013. Date of Publication:2013
Bartnik 2007	Bartnik W. Wytoczne postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. Gastroenterologia Polska 2007, 14, supl. 1; 3-13
Bartnik 2012	Bartnik W. Wytoczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z Chorobą Leśniowskiego-Crohna. Prz Gastroenterol 2012; 7 (6): 317-338.
Bartosik-Psujek 2012	H. Bartosik-Psujek. Algorytmy diagnostyczne i kryteria kwalifikacji do leczenia immunomodulacyjnego w stwardnieniu rozsianym. Polski Przegląd Neurologiczny, 2012, tom 8, nr 2
Chande 2013	Chande,N., Tsoulis,D.J., and MacDonald,J.K. (2013): Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst.Rev., 4:CD000545
Chande 2014	Chande,N.W. (2014): Methotrexate for induction of remission in ulcerative colitis. The Cochrane database of systematic reviews, 8:2014
ChPL Ebetrexat	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ebetrexat
ChPL Metex	Charakterystyka Produktu Leczniczego Metex
Chwalińska-Sadowska 2013	H. Chwalińska-Sadowska, P. Mielnik, Zapalenie mięśniowe i skórno-mięśniowe, [w.:] P. Gajewski (red.), <i>Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013</i> , Medycyna Praktyczna, Kraków 2013, str. 1871-1875
Chwalińska-Sadowska 2013 a	H. Chwalińska-Sadowska, P. Mielnik, Zapalenie mięśniowe i skórno-mięśniowe, [w.:] P. Gajewski (red.), <i>Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013</i> , Medycyna Praktyczna, Kraków 2013, str. 1871-1875
Chwalińska-Sadowska 2013 b	H. Chwalińska-Sadowska, M. Olesińska, Mieszana choroba tkanki łącznej i zespoły nakładania, [w.:] P. Gajewski (red.), <i>Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013</i> , Medycyna Praktyczna, Kraków 2013, str. 1875-1879
Członkowska 2013	A.Członkowska, Stwardnienie rozsiane, [w.:] P. Gajewski (red.), <i>Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013</i> , Medycyna Praktyczna, Kraków 2013, str. 2130-2134
Dassopoulos 2013	Dassopoulos,T.S. (2013): American gastroenterological association institute technical review on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF-alpha biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease. Gastroenterology, 145:1464-1478
De Mattia 2010	De Mattia,D.D., V (2010): Management of chronic childhood immune thrombocytopenic purpura: AIEOP consensus guidelines. Acta Haematologica, 123:96-109
Filipowicz-Sosnowska 2013	A. Filipowicz-Sosnowska, Reumatoidalne zapalenie stawów, [w.:] P. Gajewski (red.), <i>Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013</i> , Medycyna Praktyczna, Kraków 2013, str. 1833-1846
Filippini 2013	Filippini,G., Del,G.C., Vacchi,L., D'Amico,R., Di,P.C., Beecher,D., and Salanti,G. (2013): Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst.Rev., 6:CD008933
Gandhi 2008	Gandhi GY et al. Immunotherapeutic agents in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Clin Endocrinol (Oxf). 2008 Aug;69(2):244-52. Epub 2008 Jan 10.
Gecse_20114	Gecse,K.B.B. (2014): A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's disease. Gut, 63:1381-1392.
Gi jaca 2010 a	Giljaca V et al. Methotrexate for primary biliary cirrhosis. Cochrane Database Syst Rev. 2010 May 12;(5):CD004385.
Gi jaca 2010 b	Giljaca,V., Poropat,G., Stimac,D., and Gluud,C. (2010): Glucocorticosteroids for primary sclerosing cholangitis. Cochrane Database Syst.Rev., CD004036
Gordon 2012	Gordon,P.A., Winer,J.B., Hoogendjk,J.E., and Choy,E.H. (2012): Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. Cochrane Database Syst.Rev., 8:CD00364
Gutkowski 2008	Gutkowski K et al. Choroby o podłożu autoimmunizacyjnym. Przew Lek 2008; 6: 82-88
Hart 2007	Hart IK. Immunosuppressive agents for myasthenia gravis. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Oct 17;(4):CD005224.

Hughes 2007	Hughes,R.A.C. (2007): Immunotherapy for Guillain-Barre syndrome: A systematic review. <i>Brain</i> , 130:2245-2257.
Jabłońska_PZWL	S. Jabłońska et al. Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową. Wydawnictwo PZWL
Jarząb 2013	B. Jarząb, E. Placzkiewicz-Jankowska, Choroby tarczycy, [w:] P. Gajewski (red.), <i>Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013</i> , Medycyna Praktyczna, Kraków 2013, str. 1201-1205
Juszczak 2013_AZW	J. Juszczak et al, Choroby wątroby, [w:] P. Gajewski (red.), <i>Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013</i> , Medycyna Praktyczna, Kraków 2013, str. 1063-1067
Juszczak 2013_PMWŻ	J. Juszczak et al, Choroby wątroby, [w:] P. Gajewski (red.), <i>Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013</i> , Medycyna Praktyczna, Kraków 2013, str. 1067-1070
Kasperlik-Zaluska 2013	A. Kasperlik-Zaluska, Choroby kory nadnerczy, [w:] P. Gajewski (red.), <i>Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013</i> , Medycyna Praktyczna, Kraków 2013, str. 1257-1261
Kerty 2014	Kerty E.Elsais (2014): EFNS/ENS Guidelines for the treatment of ocular myasthenia. <i>European Journal of Neurology</i> , 21:687-693.
Khan 2011	Khan KJ et al. Efficacy of immunosuppressive therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. <i>Am J Gastroenterol</i> . 2011 Apr;106(4):630-42. Epub 2011 Mar 15.
Kowal 2010	Kowal K et al. Eozynofilowe zapalenie powięzi. [w] Puszczewicz M (red). <i>Reumatologia (Wielka Interna)</i> . Warszawa: Medical Tribune Polska, 2010. Str. 142-147.
Kowal-Bielecka 2009	O Kowal-Bielecka et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). <i>Ann Rheum Dis</i> 2009;68:620-628 http://www.mp.pl/artykuly/49724
Kowal-Bielecka 2010	O. Kowal-Bielecka et al. Twardzina układowa. [w] Puszczewicz M (red). <i>Reumatologia (Wielka Interna)</i> . Warszawa: Medical Tribune Polska, 2010. Str. 127-141.
Kwiatkowska 2013	Kwiatkowska B. Reaktywne zapalenie stawów. [w] Szczeklika A (red) <i>Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010</i> . Medycyna Praktyczna, Kraków 2010. Str. 1913-1917
Lamers 2010	Lamers,M.M., van Oijen,M.G., Pronk,M., and Drenth,J.P. (2010): Treatment options for autoimmune hepatitis: a systematic review of randomized controlled trials. <i>J.Hepatol.</i> , 53:191-198.
Lewiński 2013	A. Lewiński, Choroby tarczycy, [w:] P. Gajewski (red.), <i>Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013</i> , Medycyna Praktyczna, Kraków 2013, str. 1220-1222
Maciżek-Chyra 2010	Maciżek-Chyra B et al. Nawracające zapalenie chrząstek. [w] Puszczewicz M (red). <i>Reumatologia (Wielka Interna)</i> . Warszawa: Medical Tribune Polska, 2010. Str. 231-238.
Mahdi-Rogers 2010	Mahdi-Rogers M. et al. Immunomodulatory treatment other than corticosteroids, immunoglobulin and plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2010 Nov 10;(11):CD003280.
Marlicz 2013	K. Marlicz, Choroby żołądka i dwunastnicy, [w:] P. Gajewski (red.), <i>Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013</i> , Medycyna Praktyczna, Kraków 2013, str. 909
Martin 2011	Martin LK. A systematic review of randomized controlled trials for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2011 May;64(5):903-8. Epub 2011 Feb 25.
Milkiewicz 2013	P. Milkiewicz, Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, [w:] P. Gajewski (red.), <i>Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013</i> , Medycyna Praktyczna, Kraków 2013, str. 1027-1029
MTRAC 1997	Midlands Therapeutics Review & Advisory Committee, <i>Methotrexate Summary Sheet</i> , 1997
Musiał 2013 a	J. Musiał, A. Szczeklika et al., Zapalenia naczyń, [w:] P. Gajewski (red.), <i>Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013</i> , Medycyna Praktyczna, Kraków 2013, str. 1889-1890
Musiał 2013 b	J. Musiał, A. Szczeklika et al., Zapalenia naczyń, [w:] P. Gajewski (red.), <i>Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013</i> , Medycyna Praktyczna, Kraków 2013, str. 1879-1894
Musiał 2013 c	J. Musiał, A. Szczeklika et al., Zapalenie naczyń, [w:] P. Gajewski (red.), <i>Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013</i> , Medycyna Praktyczna, Kraków 2013, str. 1884-1887
Musiał 2013 d	J. Musiał, A. Szczeklika et al., Zapalenie naczyń, [w:] P. Gajewski (red.), <i>Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013</i> , Medycyna Praktyczna, Kraków 2013, str. 1883-1884
Musiał 2013 e	J. Musiał, A. Szczeklika et al., Zapalenie naczyń, [w:] P. Gajewski (red.), <i>Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013</i> , Medycyna Praktyczna, Kraków 2013, str. 1887-1888
Musiał 2013 f	J. Musiał, A. Szczeklika et al., Zapalenie naczyń, [w:] P. Gajewski (red.), <i>Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013</i> , Medycyna Praktyczna, Kraków 2013, str. 1889-1890
Musiał 2013 g	J. Musiał, A. Szczeklika et al., Zapalenie naczyń, [w:] P. Gajewski (red.), <i>Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013</i> , Medycyna Praktyczna, Kraków 2013, str. 1894-1895
Musiał 2013 h	J. Musiał, A. Szczeklika et al., Zapalenie naczyń, [w:] P. Gajewski (red.), <i>Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013</i> , Medycyna Praktyczna, Kraków 2013, str. 1891-1892
Musiał 2013 i	J. Musiał, A. Szczeklika et al., Zapalenie naczyń, [w:] P. Gajewski (red.), <i>Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013</i> , Medycyna Praktyczna, Kraków 2013, str. 1892-1893
Musiał 2013 j	J. Musiał, A. Szczeklika et al., Zapalenie naczyń, [w:] P. Gajewski (red.), <i>Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013</i> , Medycyna Praktyczna, Kraków 2013, str. 1890-1891

Musiał 2013 k	J. Musiał, A. Szczekliki et al., Zapalenie naczyń, [w:] P. Gajewski (red.), <i>Interna Szczekliki. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013</i> , Medycyna Praktyczna, Kraków 2013, str. 1880-1882
Musiał 2013 l	J. Musiał, A. Szczekliki et al., Zapalenie naczyń, [w:] P. Gajewski (red.), <i>Interna Szczekliki. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013</i> , Medycyna Praktyczna, Kraków 2013, str. 1882-1883
Musiał 2013 m	J. Musiał, A. Szczekliki et al., Zapalenie naczyń, [w:] P. Gajewski (red.), <i>Interna Szczekliki. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013</i> , Medycyna Praktyczna, Kraków 2013, str. 1893-1894
Musiał_2013 b	J. Musiał, Toczeń rumieniowaty układowy, [w:] P. Gajewski (red.), <i>Interna Szczekliki. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013</i> , Medycyna Praktyczna, Kraków 2013, str. 1849-1856
OstaneK 2010	OstaneK L. Zespół antyfosfolipidowy. [w] Puszczewicz M (red). Reumatologia (Wielka Interna). Warszawa: Medical Tribune Polska, 2010. Str. 114-126.
Pego-Reigosa 2013	Pego-Reigosa, J.M.C. (2013): Efficacy and safety of nonbiologic immunosuppressants in the treatment of nonrenal systemic lupus erythematosus: A systematic review. <i>Arthritis Care and Research</i> , 65:1775-1785.
Podolak-Dawidziak 2013 Addison	M. Podolak-Dawidziak, Niedokrwistości, [w:] P. Gajewski (red.), <i>Interna Szczekliki. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013</i> , Medycyna Praktyczna, Kraków 2013, str. 1621-1624
Podolak-Dawidziak 2013_NHA	M. Podolak-Dawidziak, Niedokrwistości, [w:] P. Gajewski (red.), <i>Interna Szczekliki. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013</i> , Medycyna Praktyczna, Kraków 2013, str. 1632-1634
Przepiera-Będzak 2010 a	Przepiera-Będzak H. Łuszczycowe zapalenie stawów. [w] Puszczewicz M (red). Reumatologia (Wielka Interna). Warszawa: Medical Tribune Polska, 2010. Str. 259-264
Przepiera-Będzak 2010 b	Przepiera-Będzak H. et al. Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa. [w] Puszczewicz M (red). Reumatologia (Wielka Interna). Warszawa: Medical Tribune Polska, 2010. Str. 249-254
Przepiera-Będzak 2010 c	Przepiera-Będzak H. et al. Zapalenie stawów w przebiegu nieswoistych chorób zapalnych jelit. [w] Puszczewicz M (red). Reumatologia (Wielka Interna). Warszawa: Medical Tribune Polska, 2010. Str. 265-267
PTAC 2011	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee, Rheumatology Subcommittee minutes for web publishing, 2011
PTAC 2012	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee, PTAC meeting held 16 & 17 February 2012 (minutes for web publishing), 2012
PTD_2011	Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. <i>Diabetologia doświadczalna i kliniczna</i> . 2011, tom 11, supl. A
Puszczewicz 2009	Puszczewicz M. Nawracające zapalenie chrząstek. Zimmermann-Górska I. (red). Reumatologia kliniczna. PZWL Warszawa 2009. Str. 713-718.
Puszczewicz 2010 a	Puszczewicz M. Zespół Sjögrena. [w] Puszczewicz M (red). Reumatologia (Wielka Interna). Warszawa: Medical Tribune Polska, 2010. Str. 163-171
Puszczewicz 2010 b	Puszczewicz M. Mieszana choroba tkanki łącznej. [w] Puszczewicz M (red). Reumatologia (Wielka Interna). Warszawa: Medical Tribune Polska, 2010. Str. 157-162
Puszczewicz 2010 c	Puszczewicz M. Choroba Still'a. [w] Puszczewicz M (red). Reumatologia (Wielka Interna). Warszawa: Medical Tribune Polska, 2010. Str. 239-243.
Ramos-Casals 2010	Ramos-Casals M. Treatment of primary Sjögren syndrome: a systematic review. <i>JAMA</i> . 2010 Jul 28;304(4):452-60
Romicka 2009 a	Romicka A. M. et al. Choroby reumatyczne w wieku rozwojowym. [w] Zimmermann-Górska I. (red). Reumatologia kliniczna. PZWL Warszawa 2009. Str. 531-534
Romicka 2009 b	Romicka A. M. et al. Choroby reumatyczne w wieku rozwojowym. [w] Zimmermann-Górska I. (red). Reumatologia kliniczna. PZWL Warszawa 2009. Str. 534-536.
Romicka 2009 c	Romicka A. M. et al. Choroby reumatyczne w wieku rozwojowym. [w] Zimmermann-Górska I. (red). Reumatologia kliniczna. PZWL Warszawa 2009. Str. 538-540.
Romicka 2010	Romicka AM et al, Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów – obraz kliniczny, przebieg i leczenie. <i>Standardy medyczne, Pediatria</i> , 2010, 7, 2:189-193.
Rutkowska-Sak 2009	Rutkowska-Sak L. et al. Stanowisko Zespołu Ekspertów ds. Reumatologii Dziecięcej przy Konsultancie Krajowym w Dziedzinie Reumatologii dotyczące terapii biologicznej w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. <i>Reumatologia</i> 2009; 47, 3:111-115
Sakthiswary 2014	Sakthiswary, R.S. (2014): Methotrexate in systemic lupus erythematosus: A systematic review of its efficacy. <i>Lupus</i> , 23:225-235
Senatorski 2009	Senatorski G. Choroby autoimmunizacyjne. [w] Chapel H et al. Immunologia kliniczna. Wydawnictwo Czelej Sp. z o.o. Lublin 2009 str. 103-117
Sieradzki 2013	J. Sieradzki, Cukrzyca i zespół metaboliczny, [w:] P. Gajewski (red.), <i>Interna Szczekliki. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013</i> , Medycyna Praktyczna, Kraków 2013, str. 1347-1394
Sierakowski 2013 a	S. Sierakowski, M. Sierakowska, Twardzina układowa, [w:] P. Gajewski (red.), <i>Interna Szczekliki. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013</i> , Medycyna Praktyczna, Kraków 2013, str. 1861-1868
Sierakowski 2013 b	S. Sierakowski, M. Sierakowska, Rozlane zapalenie powięzi z eozynofilią, [w:] P. Gajewski (red.), <i>Interna Szczekliki. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013</i> , Medycyna Praktyczna, Kraków 2013, str. 1869-1871

Skeie 2010	Skeie,G.O.A. (2010): Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. <i>European Journal of Neurology</i> , 17:893-902.
SMC 2006	Scottish Medicines Consortium, methotrexate injection 10mg/ml, (Metoject®) pre-filled syringes 7.5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg (No. 332/06), 2006
SMC 2009	Scottish Medicines Consortium, methotrexate 50mg/ml (Metoject®) pre-filled syringes 7.5mg, 10mg, 15mg, 20mg, 25mg (No: 573/09), 2009
SMC 2011	Scottish Medicines Consortium, methotrexate 50mg/mL solution for injection (Metoject®) prefilled syringes 12.5mg, 17.5mg, 22.5mg, 27.5mg and 30mg (No: 724/11), 2011
Smolewska 2010	Smolewska E. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. [w] Puszczewicz M (red). <i>Reumatologia (Wie ka Interna)</i> . Warszawa: Medical Tribune Polska, 2010. Str. 89-98.
Smolewska 2010	Smolewska E. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. [w] Puszczewicz M (red). <i>Reumatologia (Wie ka Interna)</i> . Warszawa: Medical Tribune Polska, 2010. Str. 89-98.
Swarowska-Knap 2010	Swarowska-Knap J. et al 2010 Zapalenia dużych naczyń. [w] Puszczewicz M (red). <i>Reumatologia (Wie ka Interna)</i> . Warszawa: Medical Tribune Polska, 2010. Str. 178-183
Terdiman 2013	Terdiman,J.P., Gruss,C.B., Heidelbaugh,J.J., Sultan,S., and Falck-Ytter,Y.T. (2013): American Gastroenterological Association Institute guideline on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF-alpha biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease. <i>Gastroenterology</i> , 145:1459-1463.
Tlustochowicz 2008	Tlustochowicz W. et. al. Stanowisko Zespołu Ekspertów Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii w sprawie diagnostyki i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów. <i>Reumatologia</i> 2008; 46/3.
Trefler 2007	Trefler J et. al. Rola cyklofosfamidu w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i jego powikłań. <i>Pol. Merk. Lek.</i> , 2007, XXII, 132, 566.
Tuszkiewicz-Misztal 2010	Tuszkiewicz-Misztal E. Postępy w reumatologii wieku rozwojowego w 2009 r. <i>Medycyna Praktyczna</i> 2010/05 (http://www.mp.pl/artykuly/index.php?aid=53904&_tc=B4A2EDB6016B6D9AC643EB32D686E948).
Wiland 2008	Wiland P. et ok. Rekomendacje w postępowaniu diagnostycznym i terapeutycznym u chorych na zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa. Opracowane przez Zespół Konsultanta Krajowego z dziedziny Reumatologii. <i>Reumatologia</i> 2008; 4: 191-197.
Zawilska 2013	K. Zawilska, Skazy krwotoczne płytkowe, [w.:] P. Gajewski (red.), <i>Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013</i> , Medycyna Praktyczna, Kraków 2013, str. 1744-1748
Zimmermann-Górska 2013	I. Zimmermann-Górska, Zespół Sjögrena, [w.:] P. Gajewski (red.), <i>Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013</i> , Medycyna Praktyczna, Kraków 2013, str. 1898-1901
Zimmermann-Górska 2013 a	Zimmermann-Górska I. et ok. Zapalenia stawów z zajęciem kręgosłupa. [w] P. Gajewski (red.), <i>Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013</i> , Medycyna Praktyczna, Kraków 2013, str. 1902-1918
Zimmermann-Górska 2013 b	Zimmermann-Górska I. et ok. Zapalenia stawów z zajęciem kręgosłupa. [w] P. Gajewski (red.), <i>Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013</i> , Medycyna Praktyczna, Kraków 2013, str. 1902-1918
Zimmermann-Górska 2013 c	Zimmermann-Górska I. et al. Zapalenia stawów z zajęciem kręgosłupa. [w] Szczekliki A (red) <i>Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010</i> . Medycyna Praktyczna, Kraków 2010, str. 1917-1919.
Zimmermann-Górska 2013 d	I. Zimmermann-Górska, J. Musiał et al., Zespół antyfosfolipidowy, [w.:] P. Gajewski (red.), <i>Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013</i> , Medycyna Praktyczna, Kraków 2013, str. 1857-1861
Zimmermann-Górska 2013 e	I. Zimmermann-Górska, Choroba Stilla u dorosłych, [w.:] P. Gajewski (red.), <i>Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013</i> , Medycyna Praktyczna, Kraków 2013, str. 1847-1848
Zwolińska 2013_GB	G. Zwolińska, Choroby układu nerwowo-mięśniowego, [w.:] P. Gajewski (red.), <i>Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013</i> , Medycyna Praktyczna, Kraków 2013, str. 2137-2138
Zwolińska 2013_MG	G. Zwolińska, Choroby układu nerwowo-mięśniowego, [w.:] P. Gajewski (red.), <i>Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013</i> , Medycyna Praktyczna, Kraków 2013, str. 2139-2141