

Léčba polymorbidního pacienta s revmatoidní artritidou v kazuistikách a možnosti uplatnění nového inhibitoru IL-6

prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc. Revmatologický ústav, Praha

Souhrn: Jsou prezentovány dvě kazuistiky pacientů s aktivní refrakterní revmatoidní artritidou a přítomností dalších komorbidit. U obou došlo nejprve k selhání metotrexátu (MTX) a ve druhé linii i k selhání kombinace MTX a anti-TNF preparátu. Po selhání první linie biologické léčby anti-TNF preparáty byl jako výhodný preparát vybrán nový IL-6R inhibitor sarilumab. Jako nejvhodnější varianta byl vybrán z následujících důvodů: oba pacienti měli po selhání anti-TNF vysokou aktivitu a zvláště vysoké CRP; měli rychlou rentgenovou progresi a nepříznivé prognostické faktory; měli významné komorbidity, které nepříznivě ovlivňovaly kvalitu jejich života (únavnost, deprese, anemie). Ve studiích bylo prokázáno, že sarilumab má výrazný efekt na ovlivnění těchto komorbidit, zvláště bolesti, únavnosti, anemie a deprese. Jsou dostupné dva preparáty, které blokují IL-6R. Sarilumab je plně humánní monoklonální protilátka, což může vést k menší imunogenicitě a výskytu protilátek proti léku. Dále je výhodná jeho forma aplikace každý druhý týden. Bezpečnostní profil sarilumabu je srovnatelný jako u tocilizumabu.

Klíčová slova: revmatoidní artritida, biologická léčba, sarilumab

Kazuistika 1


David je 55letý bankovní manažer, kuřák. Nemá rodinnou anamnézu revmatoidní artritidy (RA). Trpí CHOPN, 6 měsíců má příznaky suchých očí, dále se léčí pro syndrom úzkosti. Navštíví praktického lékaře pro bolesti malých kloubů na rukou a v obou loktech. Dále má bolesti I. MTP na nohách, které způsobují kulhání. Pociťuje silnou únavu, celkovou slabost, nespavost a bolesti svalů. Praktický lékař odesílá Davida k revmatologovi. Ten zjišťuje zvýšené reaktanty akutní fáze, pozitivitu revmatoidních faktorů a ACPA protilátek a stanovuje diagnózu RA. Je zahájena léčba 15 mg prednisonu, 15 mg MTX *per os* týdně a 5 mg kyseliny listové týdně.

Po třech měsících léčby MTX téměř nedošlo ke zlepšení. David chce být ale ve formě a fit a nechce předčasně stárnout. Má však


stále bolesti kloubů, někdy obtížně zavazuje tkaničky, zapíná knoflíky či zdvíná předměty ze země. Je stále unavený a trpí poruchami spánku. Lékař nachází 14 bolestivých kloubů, 9 oteklých, FW 35/hod a CRP 15 mg/l. DAS 28 skóre je 5,8. Na RTG jsou již patrná zúžení kloubních štěrbin na RC kloubech a erozivní změny na RC a MCP kloubech rukou. Lékař hodnotí stav jako vysokou aktivitu, nedostatečný efekt MTX a rychlou rentgenovou progresi. Tolerance MTX je hraniční a neumožňuje zvýšit dávku. Po diskuzi s pacientem je zahájena léčba etanerceptem v dávce 50 mg týdně s. c. v kombinaci s 15 mg MTX.

Po šesti měsících došlo ke zlepšení, David se cítí lépe, ale dál má bolesti ramenních kloubů. Chce pokračovat v léčbě etanerceptem. Lékař hodnotí stav jako nízkou aktivitu (DAS 28 3,2), ale remise nebylo dosaženo.

Obrázek 1 Kazuistika 1; aktuální léčba: metotrexát 15 mg týdně (*p. o.*), kyselina listová 5 mg denně po tři dny v týdnu (*p. o.*).

	<p>Jak se Davidovi daří?</p> <p>Po třech měsících léčby toleruje metotrexát (žádné vedlejší účinky zaznamenány nebyly), což ale nevedlo k žádnému zmírnění symptomů a příznaků RA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ne vždy se mu daří zavázat tkaničky, upravit knoflíky a zvednout předměty ze země • Pociťuje bolest kloubů • Je stále unavený a trpí poruchami spánku 	<p>Laboratorní nálezy</p> <ul style="list-style-type: none"> • RF a ACPA pozitivní • ANA negativní • ESR 35 mm/h; CRP 15 mg/l • Celkový krevní obraz je normální včetně lipidů • Funkce jater, ledvin je normální • Hladina kyseliny močové je normální • Žádné rizikové faktory tuberkulózy • Testy na latentní infekci: negativní
	<p>Co je pro Davida nejdůležitější v tuto chvíli?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Být „fit“ a ve formě • Nechce stárnout předčasně 	<p>Radiografie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rentgenové vyšetření ukázalo zúžení kloubních štěrbin na obou zápěstích a erozivní změny na obou zápěstích, pravé MCP 2 a 3 a obě nohy MTP 4 • Ultrasonografie prokázala aktivní synoviální zánět (PD stupeň 2)
	<p>Vyšetření</p> <ul style="list-style-type: none"> • 14 bolestivých kloubů; 9 oteklých kloubů • Globální hodnocení zdravotního stavu pacientem na vizuální analogové škále: 30 mm • DAS 28: 5,8 • Závěr: selhání léčby metotrexátem, nepříznivé prognostické faktory, rychlá rentgenová progresie 	<p>ACPA – anticitrulinované peptidové protilátky; ANA – antinukleární protilátky; BMI – index tělesné hmotnosti; CRP – C-reaktivní protein; ESR – rychlost sedimentace erytrocytů; MCP – metakarpofalangeální; MTP – metatarzofalangeální; PD – Power Doppler; p. o. – perorální podání; RA – revmatoidní artritida; RF – revmatoidní faktor; VAS – vizuální analogová stupnice</p>

Obrázek 2 Kazuistika 1; aktuální léčba: metotrexát 15 mg týdně (p. o.), etanercept (s. c.).



Jak se Davidovi daří?

- Cítí se vyčerpaně
- Pravé rameno a obě kolena jsou zvláště bolestivá
- Má potíže ujít více než 1 km
- S. c. injekce stále zvládá dobře

Terapie etanerceptem v kombinaci s perorálním metotrexátem nevedla k žádným vedlejším účinkům

Vyšetření

- 8 oteklých kloubů; 3 bolestivé klouby
- Celkový zdravotní stav dle vizuální analogové škály: 20 mm
- DAS 28: 4,9
- **Závěr: selhání léčby etanerceptem v kombinaci s metotrexátem, vysoká aktivita onemocnění, switch na druhý bDMARD**

Laboratorní nálezy

- ESR 40 mm/h; CRP 16 mg/l
- Krevní obraz je normální včetně hladin lipidů
- Funkce jater, ledvin je normální

Radiografie

- Rentgenové vyšetření ukázalo zúžení kloubních štěrbin na obou zápěstích a erozivní změny na obou zápěstích, pravé MCP 2 a 3 a obě nohy MTP 4
- Ultrasonografie prokázala aktivní synoviální zánět (PD stupeň 2)

BMI – index tělesné hmotnosti; CRP – C-reaktivní protein; ESR – rychlost sedimentace erytrocytů; p. o. – perorální podání; s. c. – subkutánní podání; VAS – vizuální analogová stupnice

Po devíti měsících léčby se stav zhoršuje. Davida trápí bolesti obou ramenních kloubů a obou kolen, má obtíže ujít více než 1 km. Cítí se vyčerpaně. Lékař nachází 8 oteklých kloubů a 3 bolestivé. CRP je 16 mg/l a FW 40/hod. Aktivita onemocnění je hodnocena již jako středně závažná (DAS 28 4,9). Lékař hodnotí stav jako selhání léčby kombinací etanerceptu s MTX. Vzhledem ke komorbiditám a vysoké aktivitě onemocnění (vysoké CRP) se rozhoduje pro léčbu inhibitorem IL-6. Lékař popsal pacientovi dostupné inhibitory IL-6 a formu jejich aplikace. Pacient se rozhodl pro formu subkutánní každé 2 týdny, tzn. preparát Kevzara.

Kazuistika 2

Marie je 66letá zdravotní sestra v důchodu. Ráda pracuje na zahrádce, maluje a šije. Nedávno se stala babičkou. Nemá rodinnou anamnézu RA. Má četné komorbidity – hypotyreózu (užívá levotyroxin), depresi (fluoxetin), anemii (preparáty železa) a historii bazaliomu před osmi lety.

RA byla diagnostikována před třemi lety. Byla zahájena léčba glukokortikoidy v dávce 15 mg s postupnou redukcí a 15 mg MTX týdně. Příznaky RA prakticky vymizely a v léčbě pokračovala dalšího více než 2,5 roku. Pak se stav zhoršil a Marie začala mít obtíže


při vykonávání běžných činností. Perorální MTX byl zaměněn za subkutánní (25 mg s. c. týdně).

Po dalších třech měsících se však stav nezlepšil. Marie má bolesti kloubů, cítí se unavená a deprimovaná. Vadí jí, že se nemůže věnovat koníčkům (zahradničení, malování) a nemůže ani pochovat svoji vnučku. Lékař nachází 10 citlivých a 5 oteklých kloubů, FW je 52/hod., CRP 25 mg/l, Hb 107. Je pozitivní na revmatoidní faktory a ACPA protilátky. Na RTG jsou eroze na levém 5 MCP a pravém 4 PIP a MTP 2 a 3 bilaterálně. DAS 28 skóre je 5,7. Pacientka zhubla 5 kg, má anemii a chronickou únavu. Po diskuzi souhlasí se zahájením biologické léčby v kombinaci s MTX. Konkrétně je zahájena léčba infliximabem *i. v.* v dávce 3 mg/kg podle obvyklého schématu.

Po třech měsících došlo k částečnému zlepšení zdravotního stavu, zlepšila se také anemie. Marie je ochotná pokračovat v léčbě infliximabem v kombinaci se s. c. MTX i přesto, že aktivita je lékařem vyhodnocena jako středně těžká – DAS 28 je 4,7. Lékař plánuje provedení RTG snímku po dalších třech měsících.

Po dalších třech měsících se stav nezlepšil, Marie má bolesti kloubů rukou a vadí jí i otoky. Snaží se chodit na vycházky, ale činí jí to obtíže. Je unavená až letargická. Lékař nachází 6 citlivých

Obrázek 3 Kazuistika 2; aktuální léčba: metotrexát 15 mg týdně (s. c.), kyselina listová 5 mg denně po tři dny v týdnu (p. o.).



Jak se Marii daří?

- Cítí se unaveně
- Pociťuje bolesti kloubů a má otoky v prstech
- Ztráta hmotnosti (5 kg za poslední tři měsíce)
- Cítí se deprimovaně

Co je pro Marii nejdůležitější v tuto chvíli?

- Schopnost pochovat svoji vnučku
- Ráda by se věnovala svým koníčkům (zahradničení, malování, šití)

Vyšetření

- 10 citlivých kloubů; 5 oteklých kloubů
- Stisk rukou také snížen
- Také pociťuje bolest v kyčlích a v MTP kloubech 2 a 3
- Vizuální analogová škála celkového zdravotního stavu: 35 mm
- Krevní tlak normální
- Další ztráta hmotnosti (3 kg) během posledních tří měsíců; BMI: 20,0
- **DAS 28 5,7**
- **Zahájení biologické léčby metotrexátem a infliximabem**

Laboratorní nálezy


- Přítomnost RF a ACPA protilátek
- ESR: 52 mm/h; CRP: 25 mg/l
- Hemoglobin 10,7 g/dl; jinak krevní obraz normální, včetně lipidů
- Funkce jater, ledvin normální
- Hladina kyseliny močové normální
- Žádné rizikové faktory tuberkulózy a test na latentní infekci negativní

Radiografie

- Eroze v levém MCP 5, v pravém PIP 4a, a v MTP 2 a 3 (v obou nohách)
- Plicní RTG normální

ACPA – anticitrulinované peptidové protilátky; BMI – index tělesné hmotnosti; CRP – C-reaktivní protein; ESR – rychlost sedimentace erytrocytů; MCP – metakarpofalangeální; MTP – metatarzofalangeální; PIP – proximální interfalangeální; p. o. – perorální podání; s. c. – subkutánní podání; RF – revmatoidní faktor; VAS – vizuální analogová stupnice

Obrázek 4 Kazuistika 2; aktuální léčba: infliximab *i. v.* a metotrexát 15 mg týdně *s. c.*



Jak se Marii daří?

- Pořad je unavená a letargická
- Snaží se chodit na pravidelné vycházky
- Bolesti kloubů a otoky v prstech jsou stále přítomné
- Znovu získala určité funkční schopnosti v prstech
- Začala užívat ibuprofen z vlastní iniciativy (tříkrát denně)
- Pocituje se stále v depresi

Vyšetření

- 6 citlivých kloubů; 2 oteklé klouby
- Stále má bolesti v kyčlích
- VAS celkový zdravotní stav skóre: 30 mm
- Krevní tlak normální
- BMI 20,5
- DAS 28: 4,6
- **Selhání léčby metotrexátem a infliximabem**
- **Switch na druhý bDMARD**

Laboratorní nálezy

- ESR: 30 mm/h; CRP: 17 mg/l
- Celkový krevní obraz normální, včetně lipidů
- Funkce jater, ledvin normální

Radiografie

- RTG ukázal erozi v levém MCP 5, PIP 3 na obou rukou, IP v pravém palci, MTP 2 a 3 na obou nohách
- Sonografie ukázala aktivní synoviální zánět (PD stupeň 3)

BMI – index tělesné hmotnosti; CRP – C-reaktivní protein; ESR – rychlost sedimentace erytrocytů; IP – interfalangeální; MCP – metakarpofalangeální; MTP – metatarzofalangeální; PIP – proximální interfalangeální; PD – Power Doppler; *i. v.* – intravenózní podání; *s. c.* – subkutánní podání; VAS – vizuální analogová stupnice

a 2 oteklé klouby. Laboratoř ukazuje vyšší reaktanty akutní fáze, konkrétně FW 30/hod, a CRP 17 mg/l. Na sonografii je několik aktivních kloubů. Na RTG jsou eroze na MCP 5 vlevo a na PIP 3 bilaterálně, a MTP 2, 3 bilaterálně. DAS 28 skóre je 4,6. Lékař hodnotí stav jako selhání léčby kombinací MTX s infliximabem.

Lékař se rozhoduje o změně biologické léčbě. Vzhledem ke středně vysoké aktivitě RA, vysokému CRP a výrazně vyjádřené komorbiditě (únavnost) se rozhoduje pro IL-6 inhibitor. Marie netrpí komorbiditou, která by znemožňovala léčbu IL-6 (závažná infekce, onemocnění jater). Revmatolog pak popsal nemocné možnosti formy léčby anti-IL-6 (tocilizumab *i. v.* každý 1 měsíc, tocilizumab *s. c.* týdně, sarilumab *s. c.* každý druhý týden). Pacientka se rozhodla pro sarilumab (Kevzara).

Diskuze

RA je závažné chronické autoimunitní onemocnění, které výrazně zhoršuje kvalitu života nemocných s RA, vyvolává disabilitu, invaliditu a zkracuje i délku života nemocných. Základem léčby je aplikace tzv. chorobu modifikujících léků RA, známých pod zkratkou DMARD. Nově se DMARD dělí na konvenční syntetická DMARD (MTX, SAS, leflunomid), biologická DMARD (inhibitory TNF, IL-1, IL-6, rituximab, abatacept) a cílená syntetická DMARD (inhibitory Janus kináz) (tab. 1).

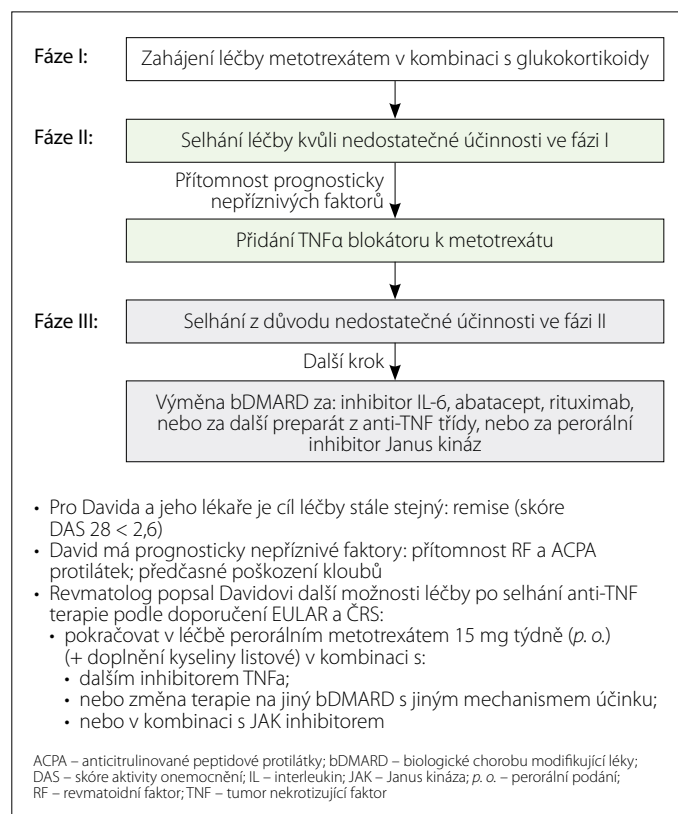
Tabulka 1 Rozdělení registrovaných chorobu modifikujících léků (DMARD) pro revmatoidní artritidu. Upraveno podle [13].

Syntetická DMARD		Biologické léky	
Konvenční csDMARD	Cílená tsDMARD	Originální boDMARD	Biosimilární bsDMARD
Např. metotrexát, leflunomid, sulfasalazin, hydroxychlorochin	Např. tofacitinib, baricitinib	Inhibitory TNFa: infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab	Etanercept, infliximab, adalimumab, rituximab
		S jiným mechanismem účinku: rituximab, abatacept, tocilizumab, anakinra	

Vysvětlení zkratk vycházejících z anglické nomenklatury: DMARD – disease-modifying antirheumatic drugs; csDMARD – conventional synthetic DMARD; tsDMARD – targeted synthetic DMARD; boDMARD – biological original DMARD; bsDMARD – biosimilar DMARD

Strategie léčby RA je vhodně prezentována v doporučeních EULAR [1] a ČRS [2]. U pacientů s aktivní RA je v první linii doporučován MTX a v případě jeho nesnášenlivosti nebo kontraindikací SAS nebo leflunomid (obr. 5). Výrazně je v tomto kroku doporučováno podání glukokortikoidů, ale s jejich detrakcí do šestého měsíce. Dle konceptu léčba k cíli by měl pacient do šesti měsíců docílit stavu remise či alespoň stavu nízké aktivity [3]. Pokud toto nenastane, je vhodné adjustovat léčbu. Zde záleží na přítomnosti tzv. negativních prognostických ukazatelů nemoci (vysoká aktivita, vysoké CRP, pozitivita RF a ACPA, rychlý funkční pokles, rychlý vývoj erozí). Pokud nejsou přítomny, lze změnit syntetické DMARD či použít jejich kombinaci. Pokud přítomny jsou, je indikována léčba biologickými léky nebo inhibitory Janus kináz.

Obrázek 5 Společné rozhodování ohledně určení nejlepší možnosti léčby: Doporučení EULAR a České revmatologické společnosti. Upraveno podle [1, 14, 15].



Pacient s RA může mít řadu tzv. komorbidit. Jde o onemocnění, jež přímo nesouvisí s mechanismem RA, ale která se u RA vyskytují častěji, nebo mohou mít závažnější průběh než v populaci bez RA. Mezi komorbiditami u RA řadíme: ischemickou chorobu srdeční, malignity, infekce, gastrointestinální onemocnění, osteoporózu, únavnost a deprese. Pacienti mají výrazně zhoršené všechny komponenty kvality života, ale i zvýšené riziko úmrtí proti běžné populaci, přičemž primárním důvodem jsou právě komorbiditami [3]. Například v nizozemské studii bylo zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění o 32 %, nádorů o 21 % a respiračních úmrtí o 12 % [4]. Jednou z nejčastějších komorbidit je deprese, která se vyskytuje např. v Německu u 22 %, ve Španělsku u 38 % a v Itálii u 42 % pacientů [5] a relativní riziko je 1,46 (95% CI: 1,35–1,58). Úbec nejčastějším symptomem však je únavnost, jež se vyskytuje až u 90 % nemocných s RA a má velký vliv na průběh onemocnění a velmi negativně ovlivňuje možnost dosažení remise či alespoň stavu nízké aktivity onemocnění.

V imunopatologickém mechanismu RA hraje významnou úlohu interleukin 6 (IL-6) [6]. IL-6 sérové hladiny u RA jsou zvýšené. IL-6 má mnohočetný efekt u RA. Významnou roli hraje při autoimunitní signalizaci, vzniku zánětu, resorpci kosti, ale ovlivňuje řadu systémových projevů RA, jako jsou syntéza reaktantů akutní fáze (CRP) v játrech, produkce hepcidinu, a tím vzniku anemie, únavnosti a deprese [7]. Existuje i evidence o tom, že IL-6 je zásadním centrálním i periferním mediátorem bolesti u RA.

Bolest, únavnost, ztuhlost, nevykonnost a deprese jsou nejvýznamnější příznaky obtěžující pacienty s RA. Úlevu od těchto symptomů považují pacienti za nejdůležitější cíl léčby. K hodnocení těchto subjektivních příznaků byla navržena a validizována řada

instrumentů, především dotazníků. Souhrnně tyto ukazatele označujeme názvem pacientem reportované ukazatele, z angličtiny vytvořenou zkratkou PRO (patient reported outcomes).

Sarilumab je plně humánní, monoklonální protilátka, jež blokuje membránově vázaný i volný IL-6 receptor. Plně humánní protilátky mají nižší riziko vzniku neutralizačních protilátek a alergických reakcí než humanizované protilátky. Sarilumab byl rozsáhle zkoušen ve fázi III klinického zkoušení u celého spektra RA. Ve studii MOBILITY byl zkoušen v kombinaci s MTX u nemocných se selháním MTX [8], ve studii TARGET se selháním anti-TNF léčby [9]. V přímé srovnávací studii pak byl účinnější v monoterapii než adalimumab [10]. Ve všech těchto studiích sarilumab výrazně zlepšoval PRO [11].

Závěr

Oba naši pacienti, David i Marie, mají silně aktivní a progredující RA. Mají i prognosticky nepříznivé faktory, jako jsou RF a ACPA pozitivita a vysoké CRP, a navíc ještě řadu komorbidit, jako např. únavnost, depresi a poruchy spánku. U obou dochází po selhání léčby MTX i k selhání anti-TNF. V této fázi onemocnění lze uvažovat o switchi na druhý anti-TNF nebo na biologický lék s jiným mechanismem účinku. Některé studie prokázaly, že může být výhodnější zvolit bDMARD s jiným mechanismem účinku, jako je např. inhibitor IL-6R [12].

Pacientům byla nabídnuta možnost aplikace inhibitoru IL-6, se kterou souhlasili. Byla diskutována forma aplikace léku jednou týdně (tocilizumab) nebo jednou za dva týdny (sarilumab) s. c. Pacienti dali přednost aplikaci jednou za dva týdny. Po třech měsících léčby bylo dosaženo stavu nízké aktivity při absenci nežádoucích účinků.

Literatura na www.actamedicinae.cz/literatura

Kontakt: prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc. | Revmatologický ústav, Praha | Na Slupi 4, 128 50 Praha 2 | e-mail: pavelka@revma.cz

NOVÉ KNIHY

Maxdorf: Edvard Ehler, Petr Ridzoň, Ivana Štětkářová a kol.

Neuromuskulární choroby v kazuistikách

Neuromuskulární choroby jsou poruchy periferního nervového systému, nervosvalového přenosu a kosterních svalů. Postihují řadu oblastí nervového systému, nervosvalovou ploténku i různé struktury kosterních svalů. Tyto choroby představují obtížnou, avšak klinicky velmi významnou oblast, se kterou se pravidelně setkává každý neurolog – ambulantní i pracující v lůžkovém zařízení. Výklad ve formě kazuistik dokáže tuto obtížnou problematiku dobře přiblížit a vysvětlit. Kazuistiky mají bohatou obrazovou dokumentaci – fotky, výsledky neurozobrazovacích vyšetření, genetické nálezy,



elektrofyzilogické charakteristiky. Kniha je určena pro neurology, dětské neurology, rehabilitační lékaře, ortopedy, neurochirurgy.

Maxdorf: Zuzana Vančíková

Respirační onemocnění u dětí

Akutní a chronická respirační onemocnění jsou nejčastějším problémem, se kterým se denně setkává každý dětský lékař. Kniha podává přehled diagnostiky a praktické léčby těchto nemocí v dětském věku a u dospívajících. Je zaměřena prakticky s důrazem na nejnovější poznatky medicíny založené na důkazech. Je určena hlavně pediatrům, pneumologům a alergologům, užitečná bude nepochybně i pro infekcionisty, intenzivisty či imunology.

