

NOVÁ DOPORUČENÍ ACR PRO LÉČBU REVMATOIDNÍ ARTRITIDY – CO PŘINÁŠEJÍ A JAK SE LIŠÍ OD DOPORUČENÍ EULAR PRO LÉČBU REVMATOIDNÍ ARTRITIDY

Jiří Vencovský/Ladislav Šenolt
Revmatologický ústav, Praha



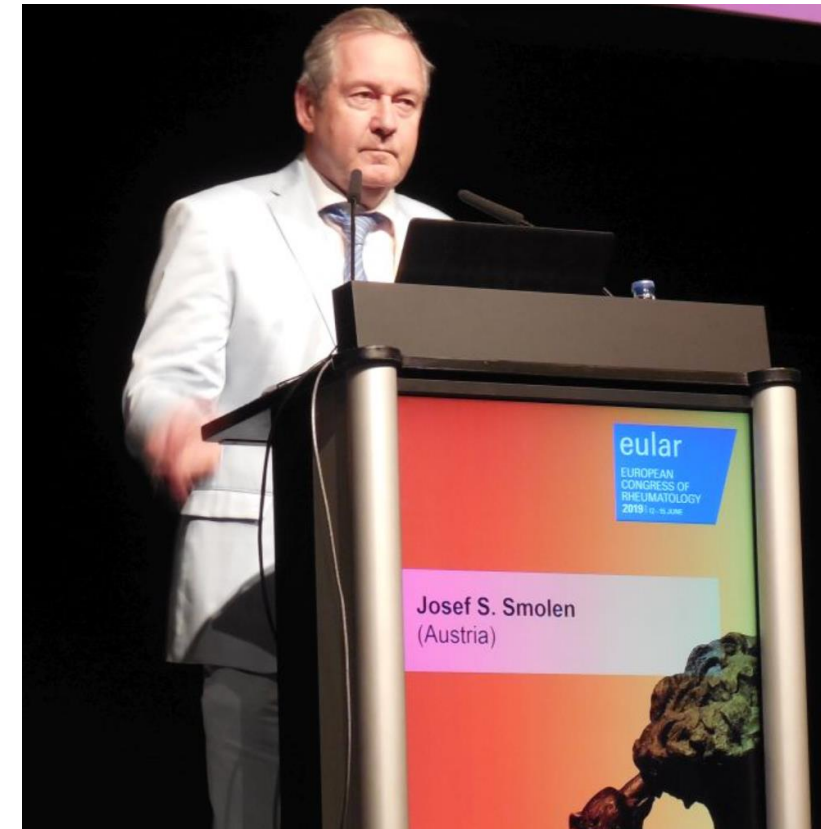
2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis

Liana Fraenkel,¹  Joan M. Bathon,² Bryant R. England,³  E. William St.Clair,⁴ Thurayya Arayssi,⁵ Kristine Carandang,⁶  Kevin D. Deane,⁷  Mark Genovese,⁸  Kent Kwas Huston,⁹ Gail Kerr,¹⁰ Joel Kremer,¹¹  Mary C. Nakamura,¹² Linda A. Russell,¹³ Jasvinder A. Singh,¹⁴  Benjamin J. Smith,¹⁵  Jeffrey A. Sparks,¹⁶  Shilpa Venkatachalam,¹⁷ Michael E. Weinblatt,¹⁶ Mounir Al-Gibbawi,¹⁸ Joshua F. Baker,¹⁹  Kamil E. Barbour,²⁰  Jennifer L. Barton,²¹ Laura Cappelli,²²  Fatimah Chamseddine,¹⁸ Michael George,²³  Sindhu R. Johnson,²⁴  Lara Kahale,¹⁸ Basil S. Karam,¹⁸ Assem M. Khamis,¹⁸  Iris Navarro-Millán,²⁵  Reza Mirza,²⁶ Pascale Schwab,²¹ Namrata Singh,²⁷ Marat Turgunbaev,²⁸ Amy S. Turner,²⁸  Sally Yaacoub,¹⁸  and Elie A. Akl¹⁸



EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update

Josef S Smolen ¹, Robert B M Landewé,^{2,3} Johannes W J Bijlsma,⁴
 Gerd R Burmester,⁵ Maxime Dougados,⁶ Andreas Kerschbaumer ,¹ Iain B McInnes,⁷
 Alexandre Sepriano ,⁸ Ronald F van Vollenhoven,⁹ Maarten de Wit ,¹⁰
 Daniel Aletaha,¹ Martin Aringer ,¹¹ John Askling,¹² Alejandro Balsa,¹³
 Maarten Boers,¹⁴ Alfons A den Broeder,¹⁵ Maya H Buch ,¹⁶ Frank Buttgereit,⁵
 Roberto Caporali,¹⁷ Mario Humberto Cardiel,¹⁸ Diederik De Cock,¹⁹
 Catalin Codreanu,²⁰ Maurizio Cutolo ,²¹ Christopher John Edwards,²²
 Yvonne van Eijk-Hustings ,²³ Paul Emery ,²⁴ Axel Finckh,²⁵ Laure Gossec ,²⁶
 Jacques-Eric Gottenberg,²⁷ Merete Lund Hetland,²⁸ Tom W J Huizinga ,²⁹
 Marios Koloumas,^{30,31} Zhanguo Li,³² Xavier Mariette,³³ Ulf Müller-Ladner,³⁴
 Eduardo F Mysler,³⁵ Jose A P da Silva ,³⁶ Gyula Poór,³⁷ Janet E Pope ,³⁸
 Andrea Rubbert-Roth ,³⁹ Adeline Ruysen-Witrand,⁴⁰ Kenneth G Saag,⁴¹
 Anja Strangfeld,⁴² Tsutomu Takeuchi,⁴³ Marieke Voshaar,⁴⁴ René Westhovens,¹⁹
 Désirée van der Heijde ²⁹





Nová ACR kritéria pro léčbu RA

- Důraz na optimalizaci iniciační léčby methotrexatem
- Minimalizace použití glukokortikoidů
- Léčba u specifické, vysoce rizikové populace

Nová EULAR doporučení

- Důraz na iniciační kombinaci MTX s krátkodobě podávaným glukokortikoidem.
- Prognostické faktory hrají roli při rozhodování o dalším postupu při selhání iniciační (první) léčebné strategie.
- Biologické a cílené syntetické DMARD postaveny na stejnou úroveň.
- Při selhání druhé léčebné strategie, předřazeno použití přípravku s jiným mechanismem účinku před použitím stejného léku.
- Možnost detrakce biologického i cíleného syntetické DMARD, pokud je stav setrvalé remise.

Zahájení léčby

DMARD naivní, střední – vysoká aktivita

- Monoterapie MTX, vůči:
 - HCQ, SAS
 - bDMARDs, tsDMARDs (monoterapie)
 - Kombinace MTX + non-TNFi bDMARDs nebo tsDMARDs
- Monoterapie MTX, vůči:
 - LEF
 - Dvoj-, či trojkombinaci csDMARDs
 - MTX + TNFi
- ● Zahájení csDMARD bez (<3 měs.) nebo (>3mės.) glukokortikoidů
- DMARD léčení (ne MTX) – stejný postup = monoterapie MTX

Zahájení léčby

DMARD naivní, nízká aktivita

- HCQ vůči ostatním csDMARDs
- SAS vůči MTX
- MTX vůči LEF

● Doporučení pro podávání MTX

- Zahájit perorální MTX > subkutánní MTX
- Zahájení/titrace MTX alespoň 15 mg týdně během 4 – 6 týdnů vůči < 15 mg
- U pacientů netolerujících MTX p.o. v jedné dávce, rozdělení dávky MTX p.o. do 24 hodin, nebo MTX s.c., a/nebo zvýšení dávky kys. listové > změna DMARD(s)
- U nemocných užívajících MTX a nedosahujících cíle, změna na MTX s.c. > přidání/změna alternativního DMARD(s)

Zahájení léčby v režii doporučení EULAR

- Terapie DMARD by měla být zahájen okamžitě při stanovení diagnózy RA.
- MTX představuje první léčebnou strategii.
- V případě kontraindikace (časné intolerance) MTX, by měl být zvážen LEF nebo SSZ.
- Antimalarika mají pouze slabý klinický účinek a chybí data o strukturálním efektu.
- Krátkodobé podání glukokortikoidů zvážit při zahájení nebo změně csDMARDs (různé dávky a způsobech podání), ukončit tak rychle, jak je to klinicky možné.

Doporučení pro podávání MTX (EULAR)

- Účinný v monoterapii i kombinacích.
- Důležité titrovat, a to ať již je podáván perorálně nebo subkutánně, na týdenní dávkování 0.3 mg/kg váhy během 4-6 týdnů.
- Optimální terapeutická dávka 20-25 mg / týden.
- Důraz kladen na edukaci o potenciálních nežádoucích účincích a rozdílech v porovnání s vysokými onkologickými dávkami MTX.

Modifikace léčby v případě nedosažení cíle

- Doporučení pro léčbu k cíli proti běžnému přístupu
 - U naivních na bDMARDs a tsDMARDs
 - U nedostatečného efektu bDMARDs nebo ts DMARDs
- Minimální iniciační léčebný cíl je nízká klinická aktivita > remise
- Pacienti na nejvyšší tolerovatelné dávce MTX a nedosahující cíle by měli dostat bDMARDs nebo tsDMARDs spíše než trojkombinaci
- Při nedosažení cíle je indikována změna na bDMARDs nebo tsDMARDs jiného mechanismu účinku
- Přidání či změna DMARDs > pokračování glukokortikoidů k tomu, aby se udržel efekt
- Přidání či změna DMARDs (s nebo bez IA GK) > samostatné použití IA GK u pacientů na DMARDs nedosahujících cíle k tomu, aby se udržel efekt

Modifikace léčby v případě nedosažení cíle

- Pokud není dosaženo cíle léčby po prvním csDMARD by **při absenci nepříznivých prognostických faktorů** měly být zváženy další csDMARD - změna nebo přidání. (dopor. č. 7, beze změny).
- Pokud není dosaženo léčebného cíle po prvním csDMARD, a jsou **přítomny nepříznivé prognostické faktory**, měl by být **přidán bDMARD nebo tsDMARD** (dopor. č. 8, změna).
 - ▶ Přetrvávající střední nebo vysoká aktivita onemocnění navzdory léčbě csDMARD
 - ▶ Vysoké hladiny reaktantů akutní fáze
 - ▶ Přítomnost RF nebo ACPA, zejména vysoké hodnoty
 - ▶ Vysoký počet oteklých kloubů
 - ▶ Přítomnost časných erozí
 - ▶ Selhání dvou nebo více csDMARDs

JAKi jsou postaveny na stejné úrovni jako TNFi

- Baricitinib a upadacitinib účinnější než adalimumab
 - Tofacitinib stejně účinný jako adalimumab
 - Upozornění na nežádoucí účinky JAKi (herpes zoster a TEN)
-
- Biologické léky a JAKi by měly být kombinovány s csDMARD; u pacientů, kteří nemohou užívat csDMARDs jako komedikaci, mohou mít inhibitory dráhy IL-6 a JAKi určitou výhodu ve srovnání s jinými biologiky.
(dopor. č. 9, beze změny).

Cíl léčby a náležitě hodnocení aktivity nemoci

- Remise podle ACR-EULAR definice (Boolean nebo index).
- Nízká aktivita podle validovaných kompozitních indexů zahrnujících hodnocení kloubů.

Opinion

EDITORIAL

Achieving Clinical Remission for Patients With Rheumatoid Arthritis

Daniel Aletaha, MD; Josef S. Smolen, MD

JAMA. 2019;321(5):457-458

- Patient must satisfy all of the following:
 - Tender joint count ≤ 1
 - Swollen joint count ≤ 1
 - C-reactive protein ≤ 1 mg/dl
 - Patient global assessment ≤ 1 (0-10 scale)
- Patient must have an SDAI score ≤ 3.3

Postup po selhání biologické nebo cílené syntetické léčby

- Pokud selhala léčba biologickým nebo cíleným syntetickým lékem, je možné použít léčbu pomocí jiných biologických nebo cílených syntetických DMARDs.
- Pokud je první selhaný TNFi, měli by pacienti dostat přípravek s jiným mechanismem účinku nebo druhý TNFi.
(dopor. č. 10, změna)

● Detrakce DMARDs (nejdříve po 6 měsících po dosažení cíle)

- Pokračování DMARDs ve stávající dávce > redukce dávky
- Snížení dávky > pozvolné vysazení DMARDs
- Pozvolné vysazení > náhlé vysazení
- Pozvolné vysazení SAS > pozvolné vysazení HCQ u nemocných na trojkombinaci, kteří si přejí ukončení DMARD
- Pozvolné vysazení MTX > pozvolné vysazení bDMARDs nebo tsDMARDs u pacientů na kombinaci MTX bDMARD nebo tsDMARD, kteří si přejí ukončení DMARD

Detrakce DMARDs podle EULAR

- Pokud je pacient v setrvalé remisi po vysazení léčby glukokortikoidy, lze zvážit redukci bDMARDs nebo tsDMARDs, zejména pokud je kombinována s csDMARD. (dopor. č. 11, změna)
- Pokud je pacient v setrvalé remisi, lze zvážit redukci léčby csDMARD. (dopor. č. 12, beze změny)
- Z důvodu ceny a bezpečnosti je stále doporučováno, aby se bDMARD a tsDMARD vysazovaly dříve než csDMARD.
- Vysazovat při „hluboké“ remisi, nejdříve po 6 měsících.

● Specifické populace pacientů

- MTX > jiné DMARDs u pacientů s podkožními uzly a střední - vysokou aktivitou
- Změna na non-MTX DMARD u progresivní nodulózy
- MTX > jiné DMARDs pro léčbu artritidy se střední - vysokou aktivitou u nemocných mírným a stabilním onemocněním plicního parenchymu
- Přidání non-TNFi nebo tsDMARD > přidání TNFi při srdečním selhávání s NYHA III nebo IV a neadekvátní odpovědí na csDMARDs
- Změna na non-TNFi bDMARD nebo tsDMARD > pokračování TNFi při vývoji srdečního selhání

Specifické populace pacientů

- Rituximab > jiné DMARDs pro léčbu střední – vysoce aktivní RA u anamnézy lymfoproliferativního onemocnění pro které je RTX indikován
- Podání profylaktické antivirové terapie > časté monitorování při zahájení rituximabu u pacientů anti-HBc pozitivních (nezávisle na HBsAg)
- Podání profylaktické antivirové terapie > časté monitorování u zahájení bDMARDs nebo tsDMARDs u pacientů anti-HBc a HBsAg pozitivních
- Časté monitorování > profylaktická terapie při zahájení bDMARDs jiných než RTX nebo tsDMARD u pacientů anti-HBc pozitivních a HBsAg negativních

● Specifické populace pacientů

- Methotrexat > jiné DMARDs pro léčbu střední – vysoce aktivní RA u nealkoholické steatohepatitidy, s norm. jaterními enzymy a funkčními testy, bez přítomnosti pokročilé jaterní fibrózy
- Při perzistující hypogamaglobulinemii bez infekcí, je doporučeno pokračování rituximabu proti změně na jiné bDMARD nebo tsDMARD
- Přidání csDMARD > bDMARD nebo tsDMARD v případě prodělané vážné infekce v posledních 12 měsících a pokračující střední – vysoké aktivitě
- Přidání/změna csDMARD > zahájení/eskalaci glukokortikoidů v případě prodělané vážné infekce v posledních 12 měsících a pokračující střední – vysoké aktivitě

● Specifické populace pacientů

- U nemocných s netuberkulózní mykobakteriální plicní infekcí použít co nejnižší dávku glukokortikoidů (nejlépe ukončení) > pokračování v léčbě GK
- Přidání csDMARD > přidání bDMARD nebo tsDMARD u nemocných s netuberkulózní mykobakteriální plicní pro léčbu střední – vysoké aktivity navzdory monoterapii csDMARD
- Abatacept > ostatní bDMARDs a tsDMARDs pro nemocné s netuberkulózní mykobakteriální plicní infekcí a střední – vysokou aktivitou navzdory monoterapii csDMARD



OPEN ACCESS

EULAR points to consider for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis

György Nagy ,^{1,2} Nadia M T Roodenrijs ,³ Paco M J Welsing,³
Melinda Kedves ,⁴ Attila Hamar ,⁵ Marlies C van der Goes,^{3,6} Alison Kent,⁷
Margot Bakkers,⁸ Polina Pchelnikova,⁸ Etienne Blaas,³ Ladislav Senolt,⁹
Zoltan Szekanecz ,⁵ Ernest H Choy ,¹⁰ Maxime Dougados,¹¹
Johannes WG Jacobs ,³ Rinie Geenen,¹² Johannes WJ Bijlsma ,³ Angela Zink,¹³
Daniel Aletaha ,¹⁴ Leonard Schoneveld,¹⁵ Piet van Riel,¹⁶ Sophie Dumas,¹⁷
Yeliz Prior ,¹⁸ Elena Nikiphorou ,^{19,20} Gianfranco Ferraccioli ,²¹
Georg Schett ,²² Kimme L Hyrich ,^{23,24} Ulf Mueller-Ladner,²⁵
Maya H Buch ,^{23,24,26} Iain B McInnes,²⁷ Désirée van der Heijde ,²⁸
Jacob M van Laar ,³

Zásadní rozdíly mezi návody ACR 2021 a doporučeními EULAR 2019

Klinický scénář	Návody ACR 2021	Doporučení EULAR 2019
První linie léčby	Nízká aktivita: hydroxychlorochin	Methotrexat (při absenci kontraindikací)
	Střední – vysoká aktivita: methotrexat	
Použití glukokortikoidů	Glukokortikoidy při zahájení csDMARDs nejsou doporučovány	Zvážit krátké podávání GK při zahájení csDMARDs nebo jejich změně
Nedostatečná odpověď na MTX	Přidat bDMARDs nebo tsDMARDs	Bez špatných prognostických faktorů*: zvážit jiné csDMARD.
		Přítomné špatné prognostické faktory: přidat bDMARDs nebo tsDMARDs
Snižování dávky u pacientů s perzistentní remisí	Pokračovat všechny DMARDs	Nejdříve snížit glukokortikoidy. Pak zvážovat snižování bDMARDs nebo tsDMARDs, potom csDMARDs.
	Pokud se zvažuje snižování dávky, pak snížit MTX, ne bDMARDs nebo tsDMARDs.	

*Špatné prognostické faktory:

Perzistentní střední nebo vysoká aktivita navzdory terapii csDMARD podle kompozitních ukazatelů zahrnujících počet postižených kloubů, vysoké hladiny proteinů akutní fáze, vysoký počet oteklých kloubů, přítomnost RF a/nebo ACPA, zejména ve vysokých hladinách, přítomnost časných erozí, selhání 2 nebo více csDMARDs.