

Závěr

Revmatoidní anemie se vyskytuje přibližně u třetiny nemocných s RA, její hloubka je spojena se závažností a délkou trvání onemocnění. Rozvoji anemie chronických onemocnění u RA přispívají prozánětlivé cytokiny, do jisté míry tlumí i produkci erythropoetinu, ale zásadní roli má ovlivnění metabolismu železa. IL-6 hraje ústřední roli v patogenezi anemie chronických onemocnění, protože se podílí na zvýšené syntéze hepcidinu, čímž přispívá k akumulaci

železa v buňkách monocyto-makrofágového systému a snížené hladině sérového železa v průběhu chronického zánětu.

Cílená léčba blokující účinek IL-6 zlepšuje nejen klinické příznaky RA, ale pozitivně ovlivňuje anemický syndrom. Závěrem je možné konstatovat, že pacient s převažujícími systémovými projevy a zánětlivou aktivitou, který má navíc anemii chronických onemocnění, může více profitovat z léčby zaměřené proti signalizaci IL-6.

Literatura na www.actamedicinae.cz/literatura

Kontakt: prof. MUDr. Ladislav Šenolt, Ph.D. | Revmatologický ústav | Na Slupí 4, 128 50 Praha 2 | e-mail: senolt@revma.cz

Kazuistiky pacientů se spondyloartritidami

Konec dobrý, všechno dobré?

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

Souhrn: Spondyloartritidy (SpA) jsou chronická zánětlivá revmatická onemocnění postihující především páteř, periferní klouby, šlachové úpony a další perikloubní tkáně a mají také celou řadu extrasketálních manifestací, z nichž nejčastější jsou akutní přední uveitida, idiopatické střevní záněty a psoriáza. Časté jsou také komorbidity, přičemž častější výskyt infekcí a zvýšené kardiovaskulární riziko jsou také hlavními příčinami kratší střední délky života [1]. Z výše uvedené charakteristiky také vyplývá fenotypická pestrost SpA, která je jistě jednou z příčin problémů při diagnostice, prognostice a léčbě SpA. Jsou prezentovány kazuistiky tří pacientů s SpA, u nichž došlo k výraznému zpoždění v diagnóze a nasazení biologické léčby. U všech došlo k selhání první linie anti-TNF a efektu bylo dosaženo druhým anti-TNF, kterým byl ve všech případech biosimilární etanercept (Benepali).

Klíčová slova: spondyloartritida, SpA

V posledních dvaceti letech došlo k významnému pokroku v klasifikaci a diagnostice SpA [1]. Velkou úlohu v tom sehrála skupina ASAS složená ze špičkových odborníků mnoha zemí. Na základě striktního přístupu dle publikované evidence navrhla klasifikační kritéria pro axiální SpA [2] i periferní SpA [3].

Tato kritéria, původně zamýšlená jako klasifikační, používají zvláště specialisté s úspěchem jako diagnostická. Základními pilíři jsou magnetická rezonance SI kloubů, antigen HLA-B27 a nová definice zánětlivé bolesti v dolních zádech. Cílem tvorby těchto kritérií bylo především zlepšit časnou diagnostiku SpA, resp. zkrátit interval mezi prvními příznaky (bolest v zádech, otok kloubu atd.) a diagnózou. Ke zkrácení tohoto intervalu by měla přispívat i kritéria pro odeslání pacientů s chronickými bolestmi v zádech k revmatologům, publikovaná ve spolupráci mezi Českou revmatologickou společností ČLS JEP a Společností všeobecného lékařství ČLS JEP [4].

Zatím nebylo vyhodnoceno, nakolik jsou tato kritéria mezi praktickými lékaři, rehabilitačními lékaři a ortopedy rozšířená a zda to vedlo ke zkrácení intervalu od příznaků k diagnóze, který ještě před dvaceti lety činil až devět let.

Potřeba časně diagnostiky se stala zvláště naléhavou po zavedení biologické léčby SpA. Ukázalo se totiž, že léčba biologickými chorobu modifikujícími léky (bDMARD) je u SpA velmi účinná a značně zlepšuje kvalitu života nemocných [5]. Zároveň se také potvrdil fakt, podobný jako u revmatoidní artritidy, že účinnější je

podání bDMARD při kratším trvání nemoci a menším strukturálním poškození [6]. Toto je také reflektováno v nově publikovaných kritériích ČRS ČLS JEP pro léčbu SpA [7]. Byla také upravena kritéria pro biologickou léčbu tzv. non-radiografických forem.

Nicméně je známo, že diagnostika a léčba SpA jsou v běžné klinické praxi na všech úrovních problémem, a dokladem toho mohou být i následující kazuistiky.

Kazuistika 1

Je popsán případ 24letého muže. Jeho rodinná anamnéza byla negativní a v osobní anamnéze měl jen běžné dětské nemoci. První bolesti v dolních zádech měl již v 6 letech, což bylo vyhodnoceno jak vadné držení těla a v následujících letech byl občas léčen rehabilitací. Bolesti v dolních zádech se zhoršily v 15 letech, stejně tak bolesti v třísllech a přechodně též kulhání. Vyšetřen na ortopedickém oddělení, kdy uzavíráno jako m. Scheuermann a dysplastická koxartróza. Léčen nutričními doplňky, ale pro zhoršení klinických obtíží, bolestí v kyčlích a progresi morfologického nálezu na kyčelních kloubech mu byla v 23 letech indikována náhrada levého kyčelního kloubu s perspektivou náhrady kyčle i vpravo. TEP levého kyčelního kloubu necementovanou náhradou byla provedena ve 24 letech pacienta a po 12 měsících provedena i TEP pravého kyčelního kloubu.

Před operacemi byl pacient hospitalizován na lůžkovém oddělení Revmatologického ústavu. Při klinickém vyšetření bylo zjištěno,

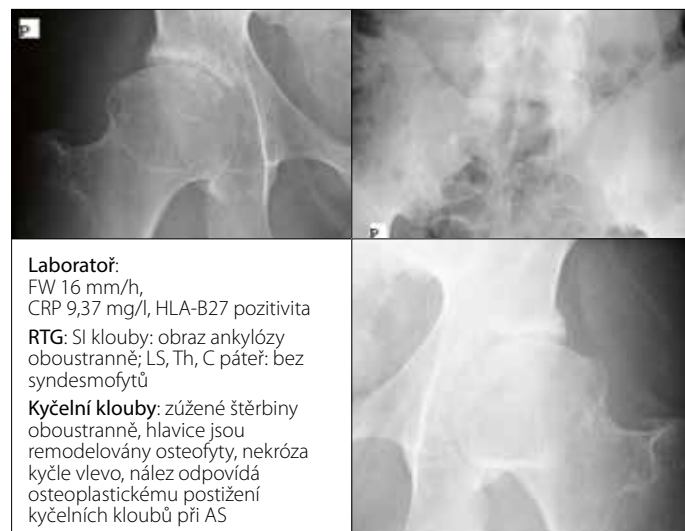
Obrázek 1 Kazuistika 1: hospitalizace v Revmatologickém ústavu v 3/2012. Zdroj: archiv autora.



že pacient má dlouhodobě tzv. zánětlivou bolest v dolních zádech (postupný začátek, budí ho v noci, ranní ztuhlost 60 minut, zlepšení po rozcvičení – obr. 1). Při objektivním vyšetření byla zjištěna zvýšená hrudní kyfóza, Schober 1 cm, Thomayer 20 cm, takže hodnoceno jako výrazné omezení hybnosti páteře (obr. 1). V laboratoři byly zjištěny vyšší reaktanty akutní fáze (CRP 9,37 mg/l) a pozitivita HLA-B27. Na rentgenovém snímku byla zjištěna ankylóza SI kloubů. Na LS, Th a C páteři nebyly syndesmofyty. Na RTG kyčelních kloubů byl nález: zúžení kloubní štěrbiny oboustranně, hlavice jsou remodelovány osteofyty, nekróza kyčle vlevo (obr. 2), nález odpovídá osteoplastickému poškození kyčelních kloubů při AS.

Byla stanovena diagnóza: juvenilní ankylozující spondylitida II. st., HLA-B27 pozitivní s poškozením kyčelních kloubů s vývojem do ankylozující spondylitidy. Aktivita byla hodnocena jako vysoká (BASDAI 7,2). Byl stanoven léčebný plán: náhrada levého kyčelního kloubu, rehabilitace, zahájení biologické léčby. Byl podán

Obrázek 2 Kazuistika 1: hospitalizace v Revmatologickém ústavu v 3/2012. Zdroj: archiv autora.



infiximab v dávce 400 mg *i. v.* v intervalech 0, 2, 4 týdny a dále po 6 týdnech. Efekt léčby byl velmi dobrý, výrazný pokles bolesti v zádech. K mírnému zhoršení bolesti a zvýšení aktivity došlo při dočasném přerušení léčby v kontextu operace pravého kyčle. Dlouhodobě je stav aktivity SpA nízký, blíží se remisi. Po osmi letech léčby infiximabem došlo ke vzplanutí aktivity nemoci, výraznější bolesti, nutnosti pravidelného podávání NSA a bylo zvýšeno CRP (23,5 mg/l). Hodnoceno jako sekundární selhání infiximabu a pacient byl převeden na biosimilární etanercept (Benepali). Je léčen doposud, aktivita nemoci je hodnocena jako nízká (BASDAI 1,6, ASDAS 1,0). Nízká aktivita se drží i při detrakci léčby (Benepali 50 mg každý druhý týden).

Kazuistika 2

Pacient nar. 1996, otec má ankylozující spondylitidu a je léčen anti-TNF léčbou. První obtíže se objevily v 7/2013 (ještě před 16. rokem věku). Byly zjištěny zánětlivá bolest v dolních zádech, bolesti v průběhu žeber, entezopatie a bolesti kolenních kloubů. Při hospitalizaci v RÚ v 8/2013 byla zjištěna objektivně výrazná gonitida entezopatie kostochondrálních spojení, mobilita páteře byla zatím v normě (Schober 4,5 cm, Fleche 0). Laboratorně: vysoké reaktanty akutní fáze (FW 51/79, CRP 66 mg/l). HLA-B27 pozitivní. V rámci diferenciální diagnostiky bylo pomýšeno i na reaktivní artritidu, ale mikrobiální agens i protilátky byly negativní. RTG SI kloubů normální. MRI SI kloubů: bilaterální sakroiliitida, zjištěny destukce. Diagnostický závěr: juvenilní idiopatická artritida, HLA-B27 pozitivní s možným vývojem do AS.

Byla zahájena léčba Salazopyrinem 2x 3 tbl. denně, diklofenakem 2x 75 mg denně, proveden opich kolenního kloubu (Depomedrol 40 mg *i. a.*). Po šesti měsících byl zjištěn nedostatečný efekt léčby (selhání léčby) a indikována léčba adalimumabem (Humira). V letech 2013–2017 byl pacient léčen kombinací sulfasalazinu a adalimumabu s velmi dobrým efektem. V roce 2017 došlo ke vzplanutí aktivity nemoci, zhoršení bolesti a vzniku polyartrity. Nemocný byl hospitalizován v Revmatologickém ústavu v Praze. V té době byly CRP 62,2 mg/l, BASDAI 7,6. Hodnoceno jako selhání anti-TNF léčby. Byl proveden opich aktivních kloubů, přechodně podán prednison (30 mg). Byl indikován switch biologické léčby a nasazen biosimilární etanercept (Benepali). Došlo k rychlému poklesu aktivity, který trvá dodnes (BASDAI 0,9). Aktuálně užívá Benepali 50 mg týdně, Salazopyrin 2 g denně, NSA neužívá. Žije normální život, rekreačně sportuje.

Je veden pod diagnózou juvenilní idiopatická artritida, HLA-B27 pozitivní, s možným vývojem do AS. Kontrolní MRI SI kloubů v roce 2021 však ukazuje normální nález (beze známek sakroiliitidy). Rovněž RTG páteře je normální a nejsou žádné známky SpA.

Kazuistika 3

Pacient nar. 1972, rodinná anamnéza negativní, osobní bezvýznamná. Trpěl intermitentními bolestmi v dolních zádech od 25 let věku, měly částečně zánětlivý charakter. Vyšetřen opakovaně (ale ne na revmatologickém pracovišti) s diagnózou funkčních bolestí v zádech. Byl léčen nepravidelně rehabilitací a občas užíval NSA. Ke zhoršení došlo v roce 2015, kdy byly výraznější bolesti

v zádech a bolesti kyčlí. Při objektivním vyšetření bylo zjištěno omezení rozvíjení páteře (Schober 3,5 cm, Thomayer 15 cm), jinak bez synovitidy, bolestivé rotace v kyčlích v krajních polohách, susp. entezopatie na trochanterech. V laboratoři byla zjištěna pozitivita HLA-B27, zvýšené reaktanty akutní fáze (CRP 11,15 mg/l). Na RTG kyčelních kloubů zjištěna bilaterální sakroiliitida II. st., dále malý syndesmoft na L1 a na TH-LS přechodu.

Byla stanovena diagnóza ankylozující spondylitidy IV. st. Interval mezi prvními příznaky a diagnózou AS činil 17 let.

Aktivita byla hodnocena jako vysoká (BASDAI 6,3). Dále byla podána NSA v maximální dávce na jeden měsíc (dvě různá) a při jejich selhání indikována dle kritérií ČRS biologická léčba.

Byl podán infliximab (Remsima) v dávce 400 mg *i. v.* každých 6 týdnů. Efekt léčby byl velmi dobrý, došlo k poklesu aktivity, CRP. Po 12 měsících léčby došlo k indukci palmoplantární pustulózy. Po konzultaci s dermatologem byla léčba infliximabem ukončena a byl nasazen biosimilární etanercept (Benepali) v dávce 50 mg *s. c.* týdně, který po čtyřech týdnech navodil stav nízké aktivity nemoci, který trvá dodnes. Pustulóza na dlaních odezněla a neopakovala se. Aktuálně jsou CRP 1,36 mg/l, BASDAI 2,1 a ASDAS 1,1. RTG páteře je bez nálezu syndesmoftů – hodnoceno jako non-progrese AS.

Diskuze

První dva diskutované případy mají společnou diagnózu, i když průběh každého byl jiný. První případ bohužel ukazuje absolutní neznalost revmatologické problematiky u ošetřujících nejprve dětských a později dospělých ortopedů a rehabilitačních lékařů a fakt, že revmatolog vůbec nebyl konzultován a příslušná vyšetření (RTG nebo MRI SI kloubů, laboratorní vyšetření včetně HLA-B27) nebyla provedena. Nesprávně byl také interpretován nálezný na kyčlích, kde osteoplastické postižení při AS bylo mylně interpretováno jako dysplastická koxartróza. Biologická léčba byla zavedena až po osmi letech od prvních příznaků.

Po iniciálním dobrém efektu infliximabu došlo k sekundárnímu selhání anti-TNF léčby. U části pacientů k tomu dochází při vzniku protilátek proti anti-TNF léku. Infliximab je potenciálně imunogenní i kvůli své myší části molekuly. V této situaci je vhodné provést switch na jiný bDMARD.

Shrnutí

U všech tří našich případů došlo k selhání prvního bDMARD a bylo nutné provést switch. V případě kazuistik I a II šlo o selhání léčby infliximabem. V případě I to bylo po osmi letech, v případě II po čtyřech letech léčby. V obou případech byl pacient switchován na biosimilární etanercept, tedy opět anti-TNF, i když s jiným preparátem. Klinické studie i praxe ukazují, že switch na druhý biologický preparát je účinný a řada studií prokázala účinnost druhého anti-TNF, i když tato účinnost může být mírně nižší než

Obrázek 3 Palmoplantární pustulóza. Zdroj: archiv autora.



u biologicky naivních pacientů [8]. Z určité logiky věci by vyplývalo použití jako druhý biologický lék s jiným mechanismem účinku, konkrétně u SpA, například inhibitor IL-17. Zatím ale nebylo prokázáno v randomizované kontrolované studii, že by byl switch na preparát s jiným mechanismem účinku bezpečnější či účinnější. Navíc u našich pacientů došlo ke switchi v době, kdy byly k dispozici pouze anti-TNF preparáty.

U pacienta III došlo rovněž k selhání léčby prvním anti-TNF, ale bezprostředním důvodem byl nežádoucí účinek, a to indukce palmoplantární pustulózy (obr. 3). Jde o poměrně málo frekventní nežádoucí účinek, který ale byl popsán opakovaně [9]. V této situaci je dobré konzultovat dermatologa a ve většině případů je doporučeno změnit anti-TNF preparát. Toto byl i náš případ, pustulóza odezněla a pacient je nadále úspěšně léčen etanerceptem.

Etanercept je v klinické praxi již dvacet let a za tu dobu prokázal velmi dobrou účinnost u celého spektra revmatologických, autoimunitních onemocnění. Zatímco adalimumab a infliximab jsou monoklonální protilátky, etanercept blokuje anti-TNFα odlišným způsobem. Jde o dimerizovaný fúzní protein, který váže dva TNFα receptory k Fc části IgG. Biosimilární etanercept (Benepali) byl uveden na základě úspěšných referenčních studií do klinické praxe v ČR před pěti lety [10]. Řada registrů od té doby prokázala naprosto srovnatelné výsledky s referenčním originálním lékem. Podstatným přínosem pak bylo zlevnění celé léčby a umožnění léčby širšímu spektru pacientů.

Závěr

A nyní k tomu – konec dobrý, všechno dobré. Finálně byla diagnóza u všech pacientů stanovena. Každý má aktuálně účinnou biologickou léčbu a je ve stavu nízké aktivity až remise. Nicméně velmi dlouhé zpoždění v diagnóze u dvou pacientů je stále zarazující. Z protokolu lze dále vysledovat, že princip léčba k cíli (T2T) nebyl vždy důsledně uplatňován. Necht' tyto kazuistiky slouží ke zlepšení péče o pacienty s SpA, a tím ke zlepšení kvality jejich života.

Literatura na www.actamedicinae.cz/literatura