

Postup v terapii obtížně léčitelné revmatoidní artritidy

prof. MUDr. Ladislav Šenolt, Ph.D. Revmatologický ústav a 1. LF UK, Praha

Souhrn: Léčba revmatoidní artritidy (RA) zaznamenala v posledních letech významný pokrok. Tomuto úspěchu pomohly zejména včasná diagnostika a strategie léčby k cíli ve snaze navodit remisi nebo alespoň nízkou aktivitu onemocnění, ale také nové léčivé přípravky s různým mechanismem účinku. Přestože většina pacientů již dosahuje léčebného cíle, nemalá část jich zůstává symptomatická, i když byla léčena podle současných doporučených postupů a vystřídala již několik biologických a cílených syntetických léčivých přípravků. Pracovní skupina Evropské aliance revmatologických asociací (EULAR) nedávno vypracovala novou definici „obtížně léčitelné“ RA, která má často více různých příčin, někdy bývá označována jako refrakterní, rezistentní, perzistující, vysoce aktivní, progresivní nebo těžká. Obtížně léčitelná RA je definována příznaky aktivního nebo progresivního onemocnění po selhání metotrexátu (pokud k němu nebyla kontraindikace) a alespoň dvou biologických nebo cílených syntetických léků s různým mechanismem účinku. Léčba musí být zároveň vnímána revmatologem nebo pacientem jako problematická. Nedávno pracovní skupina EULAR vydala tzv. body ke zvážení v terapeutickém přístupu k léčbě obtížně léčitelné formy RA, které budou předmětem diskuse tohoto souhrnného článku.

Klíčová slova: revmatoidní artritida, obtížně léčitelné onemocnění, chorobu modifikující antirevmatické léky, terapeutické přístupy, multimorbidita

Revmatoidní artritida (RA) je chronické autoimunitní revmatické onemocnění, které působí progresivní zánět synoviální tkáně, přispívá k rozvoji kloubních destrukcí a deformit, zhoršuje kvalitu života a může být provázeno častějším výskytem mimokloubních projevů a přítomností přidružených komorbidit, nejčastěji kardiovaskulárních (KV) a plicních [1, 2]. Většinou vzniká v produktivním věku a postihuje téměř 1 % populace, zhruba 3× častěji ženy než muže.

Podstatné zlepšení v léčbě RA nastalo počátkem nového tisíciletí a stojí za ním tři hlavní aspekty [3–5]:

- ▶ včasná diagnostika onemocnění;
- ▶ správně zvolená léčebná strategie uplatňující princip léčby k cíli, tedy snahu navodit remisi nebo nízkou aktivitu onemocnění;
- ▶ rozšiřující se počet účinných léčivých přípravků – biologických a cílených syntetických léků, inhibitorů Janus kináz.

Část pacientů však zůstává navzdory tomuto pokroku symptomatická i po nasazení nebo změně několika léčivých přípravků, většinou hovoříme o refrakterním průběhu onemocnění nebo rezistenci k chorobu modifikující antirevmatické léčbě (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARD).

Obtížně léčitelné onemocnění je v současné době charakterizováno jako selhání dvou a více biologických nebo cílených syntetických DMARD za splnění dalších podmínek [6, 7]. Tento stav je často spjat s aktivním onemocněním, špatnou kvalitou života, nutností častějších ambulantních kontrol nebo hospitalizací, přítomností přidružených onemocnění a vyšších ekonomických nákladů. V tomto přehledovém článku budou popsány definice, příčiny, prevalence a možnosti léčby obtížně léčitelné RA.

Definice obtížně léčitelné revmatoidní artritidy

Charakterizovat obtížně léčitelnou RA představuje komplexní a často složitější pohled na onemocnění jako celek. V minulosti

jsme nejčastěji používali pojmy jako rezistentní nebo refrakterní, perzistující, vysoce aktivní, progresivní nebo těžké onemocnění provázené polyartritidou, rozvojem kloubních erozí a deformit, invaliditou a ztrátou nezávislosti, často také zvýšenou morbiditou a mortalitou [8].

Navzdory nejmodernějším léčebným postupům se můžeme s obtížně léčitelnou formou onemocnění setkávat i v současné době. Tento stav může být také podmíněn špatnou compliance pacienta, výskytem nežádoucích příhod (NÚ) nebo komorbidit, ale kvalitu života může někdy limitovat, a přispívat tak k obtížné léčitelnosti, i refrakterní synovitida méně kloubů, nejčastěji velkých.

Na podkladě mezinárodního dotazníkového šetření mezi 410 revmatology (téměř 50 z ČR) se více než 60 % vyslovilo pro charakteristiku obtížně léčitelného onemocnění při selhání alespoň dvou biologických nebo cílených syntetických DMARD [9]. Na základě tohoto šetření se pracovní skupina Evropské aliance revmatologických asociací (European Alliance of Associations for Rheumatology, EULAR) snažila sjednotit terminologii a definovat obtížně léčitelnou RA [7].

Pro obtížně léčitelné onemocnění byla nakonec schválena tři povinná kritéria (tab. 1). Příznaky aktivního nebo progresivního onemocnění po selhání metotrexátu (pokud k němu není kontraindikace) a alespoň dvou biologických nebo cílených syntetických léků s různým mechanismem účinku. Definice je navíc postavena na problematickém vnímání léčby revmatologem nebo pacientem. Aktivní nebo progresivní onemocnění bylo definováno jako alespoň jedno z uvedených kritérií:

- ▶ středně aktivní onemocnění podle validovaných indexů aktivity nemoci (např. DAS 28-ESR > 3,2 nebo CDAI > 10);
- ▶ příznaky (včetně reaktantů akutní fáze a zobrazovacích metod) nebo symptomy svědčící o aktivním onemocnění (související s klouby nebo jiné);

Tabulka 1 Definice obtížně léčitelné revmatoidní artritidy podle EULAR. Upraveno podle [7].

1. Léčba podle doporučení EULAR a selhání ≥ 2 b/tsDMARDs*
2. Znamky aktivního/progresivního onemocnění
Alespoň středně aktivní onemocnění (podle validovaných indexů, např. DAS 28-ESR $> 3,2$ nebo CDAI > 10)
Příznaky (včetně reaktantů akutní fáze a zobrazovacích metod) nebo symptomy svědčící o aktivním onemocnění (související s klouby nebo jiné)
Neschopnost snížit léčbu glukokortikoidy (pod 7,5 mg denně prednisonu nebo ekvivalentní dávku).
Rychlá radiografická progresse (s nebo beze známek aktivního onemocnění) [†]
Dobře kontrolované onemocnění podle výše uvedených indexů, ale přetrvávají příznaky RA, které způsobují snížení kvality života
3. Léčba příznaků nebo symptomů je vnímána revmatologem nebo pacientem jako problematická

* S různým mechanismem účinku a po selhání csDMARD (pokud není kontraindikace) a pokud není přístup k léčbě omezen socioekonomickými faktory.

[†] Rychlá radiografická progresse: změna modifikovaného Sharpova skóre podle van der Heijde ≥ 5 bodů po 1 roce

Všechna tři kritéria musejí být přítomna pro splnění definice obtížně léčitelné RA.

b – biologický lék; CDAI – index klinické aktivity onemocnění; cs – konvenční syntetický lék; DAS 28-ESR – skóre aktivity onemocnění hodnotící 28 kloubů pomocí rychlosti sedimentace erytrocytů; DMARD – chorobu modifikující antirevmatický lék; RA – revmatoidní artritida; ts – cílený syntetický lék

- ▶ neschopnost snížit léčbu glukokortikoidy pod 7,5 mg denně prednisonu nebo ekvivalentní dávku;
- ▶ rychlá radiografická progresse (a to i beze známek aktivního onemocnění);
- ▶ přetrvávají příznaky nemoci působící snížení kvality života při dobře kontrolovaném onemocnění podle výše uvedených indexů.

Mezi opravdové výzvy obtížně léčitelné RA patří onemocnění refrakterní k mnoha různým biologickým a cíleným syntetickým lékům, často probíhá jako perzistentní zánětlivá refrakterní RA (PIRRA) [10]. Je třeba odlišit perzistentní nezánětlivou refrakterní RA (NIRRA), která je typicky zprostředkována probíhající bolestí a výsledky hlášenými pacientem; přičemž bolest může být navozena mechanismy autoimunitní a neuroinflamatorní dráhy, které jsou nezávislé na zánětu kloubů.

Prevalence obtížně léčitelné revmatoidní artritidy

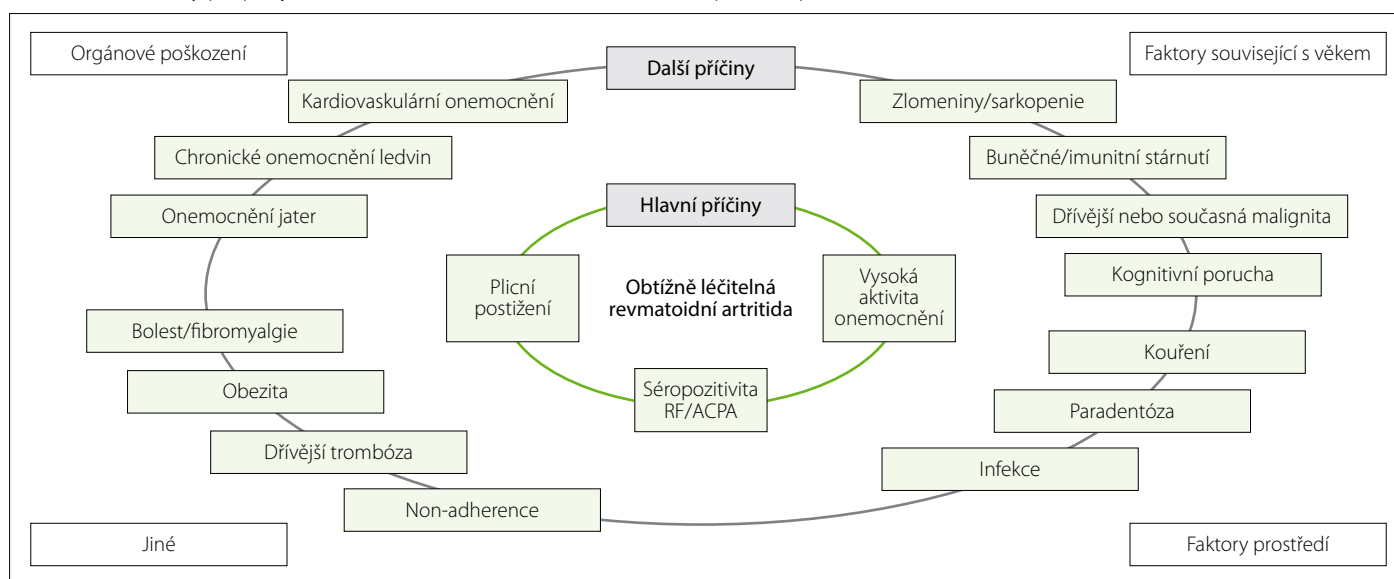
Výskyt obtížně léčitelné RA byl původně odhadován na méně než 10 % pacientů [8], ale na podkladě výstupů několika mezinárodních kohortových studií bylo prokázáno, že výskyt obtížně léčitelné RA se pohybuje v širším rozmezí 5–20 % (shrnutí v [11]). Lze konstatovat, že šance dosáhnout léčebného cíle, tedy remise nebo nízké aktivity, je u těchto pacientů malá. V běžné klinické praxi bude nezbytné tuto definici používat jako zdůvodnění nemožnosti dosažení léčebného cíle, který je podmínkou úhrady téměř všech moderních biologických a cílených syntetických léčivých přípravků. V ČR je v registru ATTRA necelých 10 % pacientů s RA, kteří splňují podmínky obtížně léčitelného onemocnění. To však nezahrnuje všechny pacienty s aktivním onemocněním, kteří např. nemají biologickou nebo cílenou syntetickou léčbu z důvodu multimorbidity nebo nedostupnosti biologické léčby.

Příčiny obtížně léčitelné revmatoidní artritidy

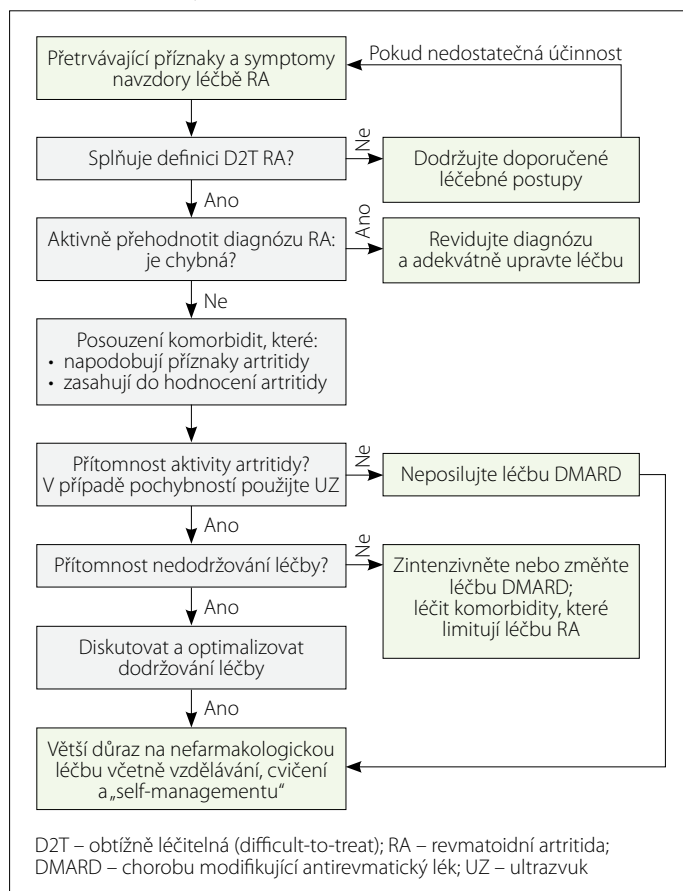
Příčin obtížně léčitelné RA je několik, léčba je často ovlivněna řadou faktorů, které se u pacientů liší (obr. 1). Obtížně léčitelné onemocnění může provázet perzistentní synoviální zánět, ale může být i bez jeho přítomnosti nebo jen s malými známkami zánětlivé aktivity.

Léčebnou odpověď může ovlivnit imunologický profil synoviální tkáně, např. difúzně-myeloidní tkáň bohatá na makrofágy předurčuje většinou dobrou léčebnou odpověď, lymfo-myeloidní typ je častěji provázen nutností posílit léčbu o biologickou terapii

Obrázek 1 Faktory přispívající k obtížně léčitelné revmatoidní artritidě. Upraveno podle [11].



Obrázek 2 Algoritmus postupu při terapii obtížně léčitelné revmatoidní artritidy. Upraveno podle [15].



a fibroblastický pauci imunní typ předurčuje horší odpověď na TNF blokující léčbu [12].

Rezistence k léčbě může být navozena farmakogenetickými aspekty nebo imunogenicitou biologických přípravků, kdy tvorba protilátek proti biologickému léku může přispívat ke ztrátě účinku nebo rozvoji NÚ [13]. Teoreticky je možné považovat za jednu z příčin obtížně léčitelného onemocnění kouření, protože kuřáci vykazují horší odpověď na léčbu, což je pravděpodobně podmíněno epigenetickými změnami s aktivací T lymfocytů a se zvýšenou tvorbou prozánětlivých cytokinů [14].

Mezi další příčiny obtížně léčitelného onemocnění patří nadhodnocené posouzení aktivity onemocnění, které může být nepříznivě ovlivněno negativními následky RA, nejčastěji nevratným poškozením kloubů, které není přímo spojeno se zánětlivou aktivitou revmatického onemocnění. V tomto ohledu působí podobně přítomnost osteoartrózy, obezity, fibromyalgie a depresivního syndromu, eventuálně dalších komorbidit [6–11]. Nezanedbatelný podíl na nedostatečném účinku léčivých přípravků má non-compliance pacientů. Příčinou obtížně léčitelného onemocnění může být výskyt NÚ při podávání chorobu modifikujících přípravků.

Léčebný postup obtížně léčitelné revmatoidní artritidy

Nedávno byly pracovní skupinou EULAR pro terapii obtížně léčitelné RA navrženy body ke zvážení, které budou diskutovány níže

a jsou shrnuty v obr. 2 [15]. Základní podmínkou je splnit definici obtížně léčitelného onemocnění (viz výše) při dodržování doporučených postupů pro léčbu RA [16, 17] a stanovení přítomnosti či nepřítomnosti zánětlivé aktivity jako návodu pro farmakologickou a nefarmakologickou intervenci.

Při podezření na obtížně léčitelné onemocnění je v první řadě třeba vždy zvážit možnost chybné diagnózy nebo přítomnost souběžného napodobujícího onemocnění, kterým mohou být fibromyalgie, osteoartróza, paraneoplastický syndrom nebo jiné systémové onemocnění pojiva. Pokud existují pochybnosti o klinických známkách zánětlivé aktivity, lze provést ultrazvukové vyšetření kloubů. V případě přítomnosti komorbidit, zejména obezity nebo fibromyalgie, je nezbytné kompozitní indexy a klinické vyšetření interpretovat s opatrností, protože mohou vést k nadhodnocení aktivity onemocnění. Míra nedodržování léčebného režimu je u pacientů s RA, obzvláště u těch s obtížně léčitelnou formou nemoci, vysoká. Proto je vždy nezbytné s pacienty diskutovat adherenci k léčbě.

Pokud již nastalo selhání minimálně druhého biologického a cíleného syntetického léku, zejména pak po selhání dvou TNF inhibitorů, měla by se zvážit léčba přípravkem s jiným mechanismem účinku. Při selhání třetího a dalšího přípravku by se měla také zvážit maximální dávka přípravku, která byla v příslušných klinických testech shledána jako účinná a bezpečná. Obecně se totiž snižuje účinnost při selhání většího počtu biologických léků, přičemž tato tendence není tak zřejmá u vyšších dávek tocilizumabu (8 mg/kg i. v.) nebo u JAK inhibitorů. Pečlivě by měly být zváženy a léčeny komorbidity, které často ovlivňují kvalitu života samostatně nebo omezují možnosti léčby RA. Nejčastěji se jedná o infekce, malignity, KV onemocnění, deprese a další choroby vnitřních orgánů.

Kromě farmakologické léčby by měly být u všech pacientů s obtížně léčitelnou RA zváženy nefarmakologické postupy – cvičení, psychologická podpora, edukace a programy „self-managementu“, které mohou optimalizovat zvládání funkčního postižení, bolesti a únavy. Pacientům by měla být nabídnuta vhodná edukace a podpora, např. využívání aplikací a patientských portálů, aby se mohli přímo rozhodovat o cílech a způsobu léčby a byli schopni sebevědomě zvládat své onemocnění. Důležité je s pacienty diskutovat adherenci k léčbě a ochotu změnit faktory životního stylu.

Léčba revmatoidní artritidy v případě vážných komorbidit

U pacientů s aktivním onemocněním a se souběžným výskytem HBV/HCV infekce je třeba zvážit biologickou a cílenou syntetickou léčbu a souběžnou antivirovou profylaxi v úzké spolupráci s hepatologem. V případě anamnézy závažné infekce v posledních 12 měsících při pokračující střední až vysoké aktivitě onemocnění je Americkou revmatologickou asociací (American College of Rheumatology, ACR) doporučeno spíše přidat konvenční DMARD než biologický či cílený syntetický lék nebo než zahájit či eskalovat léčbu glukokortikoidy, které je doporučeno podávat v nejnižší možné dávce nebo nejlépe postupně ukončit [18]. V případě nutnosti nasazení biologické léčby je při anamnéze závažné infekce dávána přednost abataceptu před ostatními biologickými a cílenými syntetickými DMARD [19].

Pokud je obtížně léčitelné onemocnění dáno anamnézou nebo rozvojem vážného srdečního selhávání (NYHA III nebo IV), je doporučeno přidat nebo změnit na jiný biologický lék než TNF inhibitor [20]. U starších pacientů, kuřáků a hlavně v případě anamnézy závažného KV onemocnění nebo tromboembolické příhody není na podkladě současných znalostí vhodné podávat JAK inhibitory [21].

Při léčbě aktivní RA s anamnézou lymfoproliferativního onemocnění je dávána přednost rituximabu. Je třeba zmínit, že kromě kožních nádorů včetně melanomu není při nasazení biologické léčby riziko recidivy nebo vzniku nového nádoru u RA pacientů proti nepodávání biologické léčby zvýšené [22]. Naopak je ale třeba zvýšené opatrnosti při anamnéze malignit v případě léčby JAK inhibitory, a to zejména u starších pacientů s KV rizikem [23].

Závěr

Terapie RA pacientů s obtížně léčitelným onemocněním by měla být individualizovaná, ale zároveň komplexní a měla by začít pečlivým zhodnocením příznaků zánětlivé aktivity [10], v některých případech i za využití artrosonografického vyšetření. Při nedostatečné léčebné odpovědi je třeba zvažovat i možnost chybné diagnózy.

Aktivitu onemocnění je třeba interpretovat s opatrností, protože může být nepříznivě ovlivněna přítomností komorbidit, které také mohou limitovat potřebnou terapeutickou dávku léčivého přípravku. Nezbytné je diskutovat s pacienty o významu léčebné strategie a o jejich přáních, nastavit si reálné cíle a podpořit adherenci pacientů k léčbě, vybrat správný farmakologický postup, včetně využití nefarmakologických postupů.

Snahou léčby RA je navození remise, která je spjata s lepší kvalitou života, prevencí strukturálního poškození a zachováním funkčních schopností. V řadě případů se dosažení tohoto stavu ale nedaří a léčba onemocnění se někdy stává obtížnou. V ideálním případě by bylo vhodné pacienty ve zvýšeném riziku vývoje obtížně léčitelného onemocnění včas identifikovat a vývoji tohoto stavu předcházet. Na podkladě několika studií bylo nedávno charakterizováno několik faktorů [11], které riziko vývoje obtížně léčitelné RA předurčují – např. opožděné nasazení iniciační léčby, ženské pohlaví, vysoká aktivita onemocnění nebo vysoká pozitivita revmatoidních faktorů či přítomnost komorbidit, zejména plicního postižení.

Literatura na www.actamedicinae.cz/literatura

Kontakt: prof. MUDr. Ladislav Šenolt, Ph.D. | Revmatologický ústav | Na Slupi 4, 128 00 Praha 2 | e-mail: senolt@revma.cz



WWW.PRACHENSKEMUZEUM.CZ

PRÁCHEŇSKÉ MUZEUM V PÍSKU VÁS ZVE NA VÝSTAVU

POJĎME MEZI LIDI

PORTRÉT V ČESKÉM UMĚNÍ ZE SBÍREK JIŘÍHO HOŘAVY

GALERIE MUZEA 14. 9. – 19. 11. 2023 / VERNISÁŽ 13. 9. 2023

Záštitu nad výstavou převzal senátor MUDr. Marek Slabý

Navštívit můžete i stálé expozice muzea a další výstavy:

8. 9. – 29. 10. Petr Brukner / Úplně obyčejný fotky
Výstava píseckého rodáka, herce divadla Jára Cimrmana

20. 9. – 29. 10. Písecké DEVADESÁTKY / Výstava fotografií
přibližuje atmosféru první porevoluční dekády



