

ALGORITMUS LÉČBY REVMATOIDNÍ ARTRITIDY

MUDr. David Suchý

Oddělení klinické farmakologie, Fakultní nemocnice Plzeň

Interní Med. 2007; 9(7–8): 358–361

Definice revmatoidní artritidy

Revmatoidní artritida (RA) je autoimunitní onemocnění neznámé etiologie, které postihuje 0,5–1 % populace. RA je ve většině případů charakterizována přítomností chronické, symetrické synovitidy, která vyvolává vznik kloubních erozí. Část pacientů má i mimokloubní příznaky.

Diagnóza

1) Kritéria Americké revmatologické společnosti (Arnettova kritéria): ranní ztuhlost > 1 hod., artritida 3 nebo více kloubních skupin, artritida kloubů rukou, symetrická artritida, revmatoidní uzle, sérový revmatoidní faktor, rentgenové změny. Pacient má RA, jestliže jsou pozitivní alespoň 4 kritéria, přičemž první čtyři kritéria musí trvat alespoň 6 týdnů.

2) U časných artritid většinou nejsou všechna kritéria splněna → doporučeno stanovit dg. zánětlivé artritidy, vyloučit jiné chorobné jednotky, stanovit rizikové faktory přechodu do perzistující, chronické destruktivní artritidy, tedy RA.

Faktory rizikové pro vývoj RA: revmatoidní faktory IgG, IgM, protilátky proti cyklickému citrulinovanému peptidu (anti CCP), vysoké hodnoty reaktantů akutní fáze, časná přítomnost erozí, počet oteklých a palpačně citlivých kloubů.

Rozdělení RA

Podle délky trvání: časná (do 2 let), etablovaná, pozdní.

Podle aktivity: remise, mírná, střední, aktivní, silně aktivní, refrakterní.

Podle progresu: neprogredující, mírně progredující, silně progredující.

Podle odpovědi na léčbu: reagující na léčbu, refrakterní.

Podle přítomnosti revmatoidních faktorů (RF): RF pozitivní, RF negativní. Obdobně lze hodnotit podle přítomnosti protilátek proti cyklickým citrulinovaným peptidům jako anti CCP pozitivní, anti CCP negativní.

Pro adekvátní léčbu RA je nutné

1. přesné a časně stanovení diagnózy
2. vyhodnocení prognostických faktorů negativního vývoje
3. vyhodnocení aktivity onemocnění a stávajícího stupně strukturálního poškození
4. pravidelné monitorování aktivity choroby a účinnosti léčby a ev. flexibilní změny terapeutické strategie
5. hodnocení funkčního stavu a rentgenové progresu

Hodnocení aktivity RA

Základ úspěchu cílené a individualizované léčby, doporučenou metodikou je tzv. DAS 28 skóre* (Disease Activity Score), které hodnotí počet oteklých a bolestivých kloubů, FW a bolest na vizuální analogové škále.

- remise onemocnění DAS 28 < 2,6
- nízká aktivita DAS 28 < 3,2
- vysoká aktivita DAS 28 > 5,1

Hodnocení RTG progresu metodou van der Heide modifikovaného Sharpova skóre.

Funkční schopnosti (HAQ) event. kvalita života (Euroqol).

Algoritmus léčby

Všichni pacienti s aktivní revmatoidní artritidou jsou indikováni k léčbě chorobu modifikujícími léky (DMARDs).

Nesteroidní antirevmatika: pouze symptomatický efekt, zmírňují bolest a ztuhlost, zvyšují kvalitu života, neovlivní progresi onemocnění.

Glukokortikoidy (GK): při podání v časných fázích onemocnění (do 2–3 let) pravděpodobně efekt na zpomalení progresu onemocnění, v pozdějších fázích k překlenutí období zvýšené aktivity onemocnění nebo období do nástupu efektu chorobu modifikujících léků (bridging). Aplikace systémová nebo lokální (intraartikulární). Systémově malé dávky kortikoidů ≤ 10 mg prednisonu nebo ekvivalentu denně, současně nezapomenout na užívání kalcia a vitamínu D.

Cíle podávání

Kontrola aktivity onemocnění (potlačení zánětu), zmírnění klinických obtíží (bolest, ztuhlost), zpomalení RTG progresu, udržení schopnosti vykonávat běžné denní aktivity, snaha o maximální kvalitu života pacienta. Optimum je dosažení remise (DAS 28 < 2,6).

Jako úspěch léčby (response) se považuje pokles DAS 28 > 1,2. Kromě poklesu DAS by v klinickém rozhodování revmatologa měla figurovat i absolutní hodnota DAS.

Běžně používaná DMARDS

Antimalarika (chlorochin, hydroxy chlorochin (HCQ), sulfasalazin (SAS), metotrexát (MTX), leflunomid (LEF)).

Méně častá: cyklosporin A (CSA), soli zlata, azathioprin (AZA), cyklofosfamid (CFA).

Strategie léčby etablované RA

Nízká aktivita, mono či oligoartritidy, nepřítomnost negativních prognostických faktorů. Léčba HCQ nebo SAS.

Dostatečný efekt → pokračovat v léčbě.

Nedostatečný efekt → zaměnit za MTX.

Střední aktivita: MTX, v případě intolerance LEF.

Vysoká aktivita: MTX vysoké dávky (20–25 mg týdně) nebo parenterální podání, LEF.

V případě nedostatečného efektu → kombinální léčba (MTX + HCQ + SAS, MTX + LEF, MTX + SAS, MTX + CSA) event. + glukokortikoid s postupnou detakcí.

Pozn. Ke kombinální léčbě není vhodný AZA ani soli zlata.

Principy strategie kombinované léčby DMARD

1. Paralelní léčba – pacient je kontinuálně léčen více DMARD.

2. Step-down – léčba sestupnými kroky. Pacientovi je nasazena kombinace DMARD a po dosažení klinického efektu jsou postupně jednotlivá DMARD vysazována.

3. Step-up – léčba vzestupnými kroky. Pacientovi je v úvodu nasazena monoterapie DMARD a v případě nedostatečného efektu je přidán další DMARD do kombinace.

Biologická léčba:

anti TNF alfa monoklonální protilátky: infliximab (REMICADE), adalimumab (HUMIRA), fuzický protein etanercept (ENBREL).

Významné ovlivnění průběhu RA – vedou ke snížení aktivity nemoci a ke zpomalení či zástavě RTG progresu. Etanercept a adalimumab mohou být indikovány v léčbě RA samostatně, infliximab pouze v kombinaci s MTX. Klinická hodnocení provedená s těmito léky však jednoznačně ukazují, že kombinace kteréhokoliv TNF blokujícího léku s MTX je účinnější než lék podaný samostatně.

Vyhrazena pro pacienty s aktivní RA (DAS > 5,1), kteří nedostatečně reagovali na MTX v max. dávce (25 mg) po dobu 6 měsíců i v případě intolerance nebo kontraindikací terapie MTX.

Selhání terapie SAS (3 g denně, 6 měsíců).

Nepoužíváme standardně jako léky první volby.

Vhodná kombinace s MTX, aditivní účinnost (v případě infliximabu nutnost).

Odpověď na léčbu:

DAS 28 klesne o 1,2 během 12 týdnů léčby.

Částečná odpověď na léčbu: úprava dávkování/zkrácení dávkovacího intervalu.

Indikace rituximabu u RA

Pokud má nemocný neadekvátní odpověď na léčbu pomocí blokády TNF (selhání léčby, nežádoucí účinky) → biologická léčba rituximabem. Aktivita choroby by měla být vysoká (pomocí DAS 28 skóre $\geq 5,1$).

Léčba je podávána v kombinaci s MTX.

Léčba etanerceptem by měla být ukončena 4 týdny před zahájením terapie rituximabem, v případě adalimumabu a infliximabu 8 týdnů.

Efektivita léčby by měla být dokumentována poklesem DAS 28 nejméně o 1,2 po 16 týdnech od první infuze. K redukci frekvence a závažnosti infuzních reakcí se doporučuje podávat 100 mg i. v. metylprednisolonu 30 minut před infuzí rituximabu.

Léčba časně RA

Antimalarika:

u pacientů s nižší aktivitou onemocnění s oligo- či monoartridou, s nepřítomností negativních prognostických faktorů.

SAS u pacientů se středně aktivní RA, bez přítomných kloubních erozí, kde není stanovena definitivní diagnóza RA, nepodáváme jej v případě diferenciálně diagnostické pochybnosti vůči SLE.

MTX u pacientů s vysokou aktivitou onemocnění, s polyartridou, s přítomností negativních prognostických faktorů a s rychlým rozvojem kloubních erozí. Většinou u pacientů s definitivní diagnózou RA. U těchto nemocných je často využívána možnost kombinovat MTX s jinými DMARD a s TNF alfa blokujícími léky.

LEF u pacientů s vysokou aktivitou onemocnění, zejména v přítomnosti negativních prognostických faktorů a s rychlým rozvojem kloubních erozí. LEF je vyhrazen pacientům s kontraindikací nebo intolerancí jiných DMARD (MTX a SAS).

Kombinální léčba (step-up, step-down).

GK v léčbě časně RA: snižují účinně aktivitu choroby, počet oteklých a bolestivých kloubů, dávku NSA. Kromě klinického efektu se při časně terapii GK uplatňuje i chorobu modifikující efekt se signifikantním ovlivněním RTG progresu. Kromě ojedinělých případů nelze doporučit léčbu GK v monoterapii, předpokládá se vždy kombinace s jedním nebo více DMARD.

Léčba RA s extraartikulárními projevy

Oční projevy: keratokonjunktivitida, skleritida

Plicní projevy: intersticiální plicní fibróza, pleuritida, bronchiolitis obliterans, Caplanův syndrom

Kardiální projevy: perikarditida, myokarditida, koronaritida, chlopenní vada

Hematologické: anémie, lymfopenie, trombocytóza, Feltyho syndrom, lymfadenopatie-vaskulitida-amyloidóza.

AZA nebo CFA v parenterální formě.

Většinou v kombinaci s glukokortikoidy.

Nefarmakologické postupy léčby RA

Edukace pacienta, metody fyzikální léčby, dlouhodobá rehabilitace, protetické pomůcky, sociální podpora.

Chirurgické metody.

Poznámky

DAS 28* (vychází z počtu oteklých kloubů, bolestivých kloubů, hodnoty FW, bolesti na VAS)

Kalkulace automaticky na: <http://www.das-score.nl/www.das-score-nl/DAS28calc.htm>

MUDr. David Suchý

Oddělení klinické farmakologie FN

E. Beneše 13, 305 99 Plzeň

e-mail: suchyd@fnplzen.cz