

Nová evropská a česká doporučení pro léčbu revmatoidní artritidy

MUDr. Marta Olejárová

Revmatologický ústav Praha

Souhrn

Olejárová M. *Nová evropská a česká doporučení pro léčbu revmatoidní artritidy*. *Remedia* 2011; 21: 66–72.

Možnosti léčby revmatoidní artritidy (RA) se v posledním desetiletí zejména díky pokrokům biologické léčby významně rozšířily. Cílem terapie tohoto závažného onemocnění je v současnosti navození remise choroby nebo alespoň maximální možné snížení aktivity a zastavení nebo zpomalení jejího progresu. Strategie léčby, tj. výběr léčiv, jejich dávkování a kombinace stejně tak jako hodnocení aktivity, progresu a odpovědi na léčbu, kladou značné nároky na erudici ošetřujícího lékaře, a proto by terapii RA měl vést lékař specialista – revmatolog. Základem terapie RA jsou tzv. choroby modifikující léky – syntetické (např. methotrexát, sulfasalazin, soli zlata) nebo biologické (inhibitory TNF- α aj.), své místo v léčbě RA mají však stále v indikovaných případech i glukokortikoidy a nesteroidní antiflogistika. V červnu loňského roku byla publikována evropská mezinárodní doporučení pro strategii léčby RA, z nichž vycházejí i nová česká doporučení pro léčbu tohoto onemocnění.

Klíčová slova: revmatoidní artritida – choroby modifikující léky (DMARDs) – methotrexát – soli zlata – sulfasalazin – inhibitory TNF- α – rituximab – abatacept – tocilizumab – glukokortikoidy – nesteroidní antiflogistika – hodnocení aktivity.

Summary

Olejárová M. *New European and Czech recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis*. *Remedia* 2011; 21: 66–72.

The therapeutic options for rheumatoid arthritis (RA) have broadened considerably over the last decade mainly thanks to the advances in the biological therapy. The therapeutic goal in patients with this serious disease is currently to induce remission or at least to reduce as much as possible RA activity and to stop or slow down its progression. The therapeutic strategy, more precisely the choice of drugs, their dosage and combination, as well as the assessment of RA activity, progression and response to therapy present a substantial challenge to the skills of the attending physician who should be preferably a specialist in rheumatology. The mainstay of RA therapy are synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) such as methotrexate, sulfasalazine, gold salts, etc. or biologic drugs (e.g. TNF- α inhibitors); nevertheless, glucocorticosteroids and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) also continue to have their place in the treatment of RA when indicated. The new Czech recommendations for the treatment of RA have been derived from the European guidelines for therapeutic strategies in RA, issued in June 2010.

Key words: rheumatoid arthritis – disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) – methotrexate – gold salts – sulfasalazine – TNF- α inhibitors – rituximab – abatacept – tocilizumab – glucocorticosteroids – non-steroidal anti-inflammatory drugs – RA activity assessment.

Revmatoidní artritida (RA) je chronické systémové autoimunitní onemocnění s nepříznivou prognózou. Chronický zánět kloubů vede u neléčených nemocných k destrukci kloubních tkání a k rozvoji kloubních deformit, v jejichž důsledku pak dochází k omezení fyzických funkcí. Ze stejných důvodů má choroba zásadní vliv na pracovní schopnost i kvalitu života. Revmatoidní artritida sice nepředstavuje bezprostřední ohrožení pacienta na životě, ale chronický systémový zánět a přidružené komplikace prokazatelně zkracují život nemocných v průměru o 10 let. Moderní léčba RA a její pokroky v posledních deseti letech prognózu pacientů s RA významně zlepšily, nicméně nezbytným předpokladem úspěšné léčby je volba optimální terapeutické strategie s ohledem na stadium, aktivitu, rizikové faktory a souběžná onemocnění pacienta.

Terapie revmatoidní artritidy spočívá na několika principech. Základem léčby RA jsou v současnosti tzv. choroby modifikující léky (disease-modifying anti-rheumatic drugs – DMARDs) – syntetické a biologické, jež mohou v kombinaci s glukokortikoidy, nesteroidními antiflogistiky (NSA) a nefarmakologickými postupy (fyzioterapie, ergoterapie, psychoterapie) toto závažné

onemocnění úspěšně léčit. Názory na strategii léčby doznaly v posledních dvaceti letech významného vývoje. Původní strategie vycházela z doporučení zahájit léčbu NSA a teprve v případech jejich neúspěchu podávat léky s protizánětlivým účinkem druhé linie, tedy DMARDs, a rovněž začít od nejslabších látek s přechodem na účinnější teprve při nedostatečném účinku nebo intoleranci. S ohledem na skutečnost, že léčebný efekt DMARDs není okamžitý, ale nastupuje v průběhu týdnů až měsíců, byla tak část nemocných podána účinná léčba až s mnohaměsíčním zpožděním nebo v době, kdy už byly rozvinuty kloubní eroze. Poté co se pozornost odborné veřejnosti obrátila na problematiku časné revmatoidní artritidy a její léčby, bylo prokázáno, že čím dříve je RA úspěšně léčena, tím je její prognóza lepší [1]. Byla rovněž odhalena obecná rizika nepříznivé prognózy RA, která v klinické praxi pomáhají odhalit ty nemocné, kteří vyžadují intenzivní terapii již od samého počátku onemocnění.

Pohled na terapii RA se v klinické praxi liší i mezi jednotlivými specialisty – revmatology. Každým rokem přibývají desítky klinických studií s novými prostředky zejména biologické léčby a dosud neexistovala žádná mezinárodní doporučení, která by

složitou a nepřehlednou problematiku strategie léčby tohoto onemocnění na mezinárodní úrovni sjednotila.

Nová doporučení pro terapii RA byla vytvořena pracovní skupinou pověřenou EULAR (European League Against Rheumatism). Skupinu tvořilo celkem 25 členů, s převahou revmatologů, dále byli zastoupeni i pacienti a zdravotní ekonomové. Pracovní skupinu dotvářelo také několik postgraduálních studentů [2]. Výsledkem práce této skupiny jsou tři doporučení obecná a celkem patnáct doporučení pro strategii léčby revmatoidní artritidy.

Obecná doporučení EULAR

1. Primární péči o pacienta s revmatoidní artritidou vede lékař specialista – revmatolog.

Skutečnost, že pacienti s RA, kteří jsou v péči revmatologa, jsou v porovnání s jinými specialisty dříve diagnostikováni, dříve a častěji léčení DMARDs a mají lepší výsledky léčby ve smyslu snížení morfologické progresu a funkčního postižení, je dostatečně dobře známa a je i potvrzena řadou pozorování [3, 4]. Revmatologové pravidelně vyhodnocují aktivitu onemocnění, znají a používají příslušné nástroje pro hodnocení aktivity a funkce, jsou dob-

ře obeznámeni s indikacemi, kontraindikacemi i nežádoucími účinky DMARDs, včetně prostředků biologické léčby. Proto by pacienti s RA či podezřením na toto onemocnění měli být co nejdříve odesláni k revmatologickému vyšetření, neboť prodleva v diagnóze a zavedení adekvátní léčby může mít značně negativní dopad na vývoj a prognózu onemocnění.

2. Terapie a péče o pacienty s revmatoidní artritidou by měla být co nejlepší a měla by být založena na společném rozhodnutí pacienta a revmatologa.

Toto doporučení obsahuje dva důležité aspekty – „terapie by měla být co nejlepší“, což znamená, že i u komplikovaných a svízelných případů RA je třeba vyvinout maximální snahu ke zvládnutí choroby a zlepšení prognózy pacientů. Chorobu a problémy, které z ní vyplývají (funkční postižení, invalidita, deprese apod.), je třeba řešit komplexně. Druhým aspektem tohoto doporučení je nutnost „společného rozhodnutí lékaře i pacienta“, což v klinické praxi znamená nutnost dostatečné diskuse s pacientem o všech terapeutických možnostech a poskytnutí dostatečných a kvalitních informací o povaze onemocnění. Nejdůležitější a nejkvalitnější jsou vždy informace z úst ošetřujícího lékaře určené konkrétnímu pacientovi; nelze je nahradit informační brožurou ani nepřehlednými informacemi z internetu.

3. Revmatoidní artritida je nákladné onemocnění z hlediska nákladů na zdravotní péči i nákladů na produktivitu, je třeba, aby oba tyto aspekty revmatolog při volbě terapeutické strategie zohlednil.

Pracovní skupina se shodla v tom, že náklady RA, přímé i nepřímé, jsou velmi vysoké, zvláště v případech, kdy není choroba adekvátně léčena [5, 6]. Moderní terapeutické prostředky biologické léčby RA jsou na jednu stranu drahé, ale mohou významně snížit krátkodobé i dlouhodobé nepřímé náklady spojené s RA, což je třeba rovněž zohlednit při individuální ekonomické rozvaze a volbě terapie.

Doporučení EULAR pro strategii léčby

1. Léčbu syntetickými chorobu modifikujícími léky (DMARDs) je třeba zahájit neprodleně nebo co nejdříve po stanovení diagnózy revmatoidní artritidy.

U významné části pacientů dojde po zahájení léčby syntetickými DMARDs k poklesu aktivity choroby či přímo k navození remise [7–9]. Konkrétní indikace jednotlivých DMARDs jsou dále diskutovány v bodech 3–6. Praktickým problémem v klinické praxi však může být včasná diagnostika RA, neboť u řady nemocných se typický klinický obraz vyvine až po řadě týdnů či měsíců, což může vést ke značné prodlevě v zavedení adekvátní léčby.

Nová diagnostická doporučení EULAR a ACR (American College of Rheumatology) pro revmatoidní artritidu již tyto skutečnosti zohledňují a umožňují onemocnění diagnostikovat i v časných fázích [10].

2. Cílem léčby všech pacientů je navodit co nejdříve remisi onemocnění nebo snížit maximálně aktivitu nemoci. Po celou dobu až do dosažení tohoto cíle je třeba léčbu upravovat (v intervalech 1–3 měsíce) a důsledně monitorovat.

Je evidentní, že nejlepší výsledky přináší léčba, jejímž cílem je dosažení remise či alespoň maximální snížení aktivity, a čím dříve je tohoto cíle dosaženo, tím lépe [11]. Tohoto cíle je třeba dosáhnout optimálně do tří měsíců, maximálně do šesti. Z klinických studií nelze přesné intervaly vyvodit, nicméně expertní skupina se shodla v tom, že výsledky léčby v intervalu 3–6 měsíců od jejího zavedení mají prediktivní význam pro další vývoj nemoci v pozdějších stádiích. Proto by v prvních 6 měsících měli být pacienti kontrolováni častěji, alespoň v měsíčních intervalech, přičemž k hodnocení aktivity a terapeutické odpovědi je doporučen index Disease Activity Score pro 28 kloubů (DAS 28).

3. Methotrexát by měl být indikován u pacientů s aktivní revmatoidní artritidou hned v první terapeutické strategii.

Methotrexát (MTX) je vysoce účinnou látkou terapie RA, jejíž efekt byl prokázán řadou klinických studií [12]. Recentní studie ukazují, že vyšší dávky (20–30 mg týdně) jsou účinnější než dávky nižší (7,5–15 mg týdně) [13]. Methotrexát je proto lékem volby RA, a to nejen díky své účinnosti v monoterapii a díky příznivému bezpečnostnímu profilu, ale i pro svou schopnost potencovat efekt biologických léků, které je možné při nedostatečné účinnosti monoterapie k němu přidat. Toto doporučení zahrnuje ještě několik dalších aspektů – MTX je vhodné podat i pacientům, kteří byli dosud léčeni jinými DMARDs. Dalším aspektem je skutečnost, že je MTX indikován u pacientů s aktivní RA, proto pacienti s nízkou aktivitou nemusí být tímto lékem léčeni nutně v první linii. Doporučení se samozřejmě nevztahuje na pacienty s kontraindikacemi MTX.

4. Pokud je MTX kontraindikován nebo není tolerován, je třeba zvážit v první terapeutické strategii některý z následujících DMARDs: leflunomid, sulfasalazin, injekční zlato.

Dosud nebylo jednoznačně prokázáno, že by některý z těchto léků byl méně účinný než MTX [8, 14–16]. Nicméně s ohledem na účinnost a bezpečnostní profil MTX se doporučuje podat tato DMARDs až při kontraindikaci nebo intoleranci MTX, rovněž jako součást komplexní léčebné strategie (tedy v kombinaci s NSA, glukokortikoidy apod.). V posledních letech opomíjené parenterální soli zlata jsou díky vysoce

průkazné klinické účinnosti opět na jedné z předních příček mezi syntetickými DMARDs. U RA jsou mimo výše uvedené léky užívána ještě antimalarika – v monoterapii či v kombinaci s jinými DMARDs (MTX, sulfasalazin). Aditivní efekt antimalarik v kombinaci s jinými DMARDs však dosud nebyl jednoznačně prokázán. Antimalarika navíc, na rozdíl od MTX, sulfasalazinu či leflunomidu, nebrzdí dostatečně morfologickou progresi RA, proto nejsou v tomto doporučení zmíněna. Nicméně u části pacientů s mírně aktivní artritidou či kontraindikacemi ostatních léků mohou být antimalarika přínosem.

5. U pacientů dosud neléčených chorobu modifikujícími léky se doporučuje bez ohledu na souběžnou léčbu glukokortikoidy zahájit léčbu syntetickým DMARD v monoterapii spíše než v jejich kombinaci.

V posledních dvou dekádách byly intenzivně studovány různé kombinace DMARDs (nejčastěji kombinace s MTX) s cílem zvýšit jejich účinnost. Výsledky studií často aditivní efekt kombinace prokázaly, nicméně kritici těchto studií poukazují na metodologické chyby, např. chybění adekvátní kontrolní skupiny či odlišné dávkování glukokortikoidů ve studovaných skupinách. Další studie navíc prokázaly, že bez použití glukokortikoidů není úvodní kombinace DMARDs ani jejich postupné přidávání do kombinace účinnější než monoterapie [17, 18]. Dalším podstatným argumentem je skutečnost, že u pacientů dosud neléčených DMARDs se poměr dosažené účinnosti k toxicitě rovněž posouvá ve prospěch monoterapie MTX. Důležitým faktem z klinické praxe je též skutečnost, že při kombinaci léků nemůžeme hodnotit účinnost (či toxicitu) jednotlivých komponent léčby, a není tak jasné, u kterého z léků by mělo být podávání ukončeno, případně nahrazeno podáváním jiného léku. Experti se však shodli v tom, že účinnost DMARDs v obou případech (v monoterapii i kombinaci) zvyšují glukokortikoidy, nicméně přímé srovnání účinnosti glukokortikoidů s DMARDs v monoterapii a glukokortikoidů s kombinací DMARDs zatím chybí.

6. Glukokortikoidy v malých či středních dávkách přidané k léčbě choroby modifikujícími léky jsou přínosné v iniciální krátkodobé léčbě, ale je třeba co nejdříve ukončit jejich podávání, jakmile to klinicky stav dovolí.

Glukokortikoidy nemají u RA pouze symptomatický protizánětlivý účinek, mají i vlastnosti chorobu modifikujícího léku RA [19]. Aditivní efekt glukokortikoidů k monoterapii DMARDs byl prokázán v randomizovaných studiích [20, 21], nepřímě na něj ukazují i studie s kombinacemi DMARDs. Glukokortikoidy se obvykle přidávají k monoterapii DMARDs v malých dávkách (< 10 mg

prednisonu denně), přičemž rychlejšího a výraznějšího účinku lze dosáhnout krátkodobým podáním vyšších dávek. Vždy je však třeba pamatovat na nežádoucí účinky glukokortikoidů, proto by měly být podávány pouze krátkodobě, např. u aktivní RA do nástupu účinku DMARDs nebo na překlenutí akutní exacerbace artritidy apod.

7. Pokud není léčebného cíle dosaženo první léčebnou strategií a jsou-li přítomny negativní prognostické faktory, je třeba zvážit zavedení biologické léčby. Pokud nejsou nepříznivé prognostické faktory přítomny, doporučuje se pacienta převést na jiný syntetický DMARD.

Toto doporučení upozorňuje na význam negativních prognostických faktorů, jimiž jsou:

- a) přítomnost revmatoidních faktorů a/nebo protilátek proti citrulinovanému cyklickému peptidu (anti-CCP);
- b) vysoká aktivita nemoci hodnocená pomocí skóre DAS, DAS 28, počtu oteklých kloubů a reaktantů akutní fáze (sedimentace erytrocytů, sérová hladina C-reaktivního proteinu);
- c) časný rozvoj erozí [22, 23].

U pacientů, u nichž selhala první terapie syntetickými DMARDs, se další postup odvíjí právě od přítomnosti těchto faktorů. Pokud jsou tyto negativní prognostické faktory přítomny, je vhodné pacienta po selhání prvního DMARD převést rovnou na některý z inhibitorů TNF- α (tumor necrosis factor α). Pokud tyto faktory přítomny nejsou, shodla se pracovní skupina v tom, že je vhodné pacienta převést na jiný syntetický DMARD. Jak bylo diskutováno výše, kombinace syntetických DMARDs bez glukokortikoidů se na základě analyzovaných dat nejvíce jako účinnější než převedení na jiný syntetický DMARD. Podklady pro toto doporučení ve smyslu randomizované či observační klinické studie zatím ale dostupné nejsou.

8. Biologická léčba by měla být zahájena nejprve některým z inhibitorů TNF- α , pokud možno v kombinaci s MTX.

U pacientů s nedostatečnou odpovědí na MTX nebo jiný lék ze skupiny DMARDs (se souběžnou léčbou glukokortikoidy i bez ní) by měla být zahájena biologická léčba. Současná praxe doporučuje začít některým z inhibitorů TNF- α (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab), pokud možno v kombinaci s MTX; účinnost kombinační léčby se ukázala ve fázích III klinického zkoušení vyšší než monoterapie inhibitory TNF- α [24–26]. Rovněž u rituximabu a tocilizumabu je podle výsledků studií fáze II kombinace účinnější než monoterapie [27, 28].

Kromě inhibitorů TNF- α je jako první biologický prostředek terapie RA v Evropě registrován ještě tocilizumab, zatímco abatacept a rituximab jsou v současné době

určeny pro léčbu pacientů, u nichž terapie inhibitory TNF- α selhala. Lze předpokládat, že se bude toto spektrum indikací a doporučení v budoucnosti v souladu s poznatky klinického výzkumu upravovat a pravděpodobně rozšiřovat.

9. Pacientům s revmatoidní artritidou, u kterých selhala léčba prvním inhibitory TNF- α , se doporučuje podat jiný inhibitor TNF- α , abatacept, rituximab nebo tocilizumab.

Je prokázáno, že terapie některou z uvedených látek (abatacept, rituximab a tocilizumab) je dostatečně účinná i u pacientů, u kterých selhala předchozí terapie některým z inhibitorů TNF- α [29–31], stejně tak jako převedení na jiný inhibitor TNF- α [32]. Výsledky randomizovaných klinických studií podporují i výsledky observačních studií a data z registrů biologické léčby [33, 34]. Jelikož srovnávací studie dosud provedena nebyla, není možné stanovit preference jednotlivých látek.

10. U případů těžké refrakterní RA nebo při kontraindikaci biologické léčby nebo výše uvedených syntetických DMARDs je možné zvážit léčbu azathioprinem, cyklosporinem A, event. výjimečně cyklofosfamidem, a to v monoterapii nebo v kombinaci s některým z výše uvedených DMARDs.

I přesto, že současná léčba RA má k dispozici čtyři účinná DMARDs a devět biologických léčiv, mohou se stále vyskytnout případy refrakterní k terapii. Těmto nemocným je možné podat i některé další DMARD, např. azathioprin, cyklosporin A nebo cyklofosfamid, u nichž byla rovněž účinnost v léčbě RA prokázána. Nicméně jedná se o relativně toxické látky, a proto by měly být podávány skutečně pouze ve výjimečných situacích.

Řada dalších látek dříve užívaných v léčbě RA byla ze skupiny DMARDs již vyloučena pro nedostatečnou účinnost – jedná se o penicilamin, minocyklin, auranofin, takrolimus a chlorambucil.

11. Intenzivní terapeutickou strategií je třeba zvážit u všech pacientů, ačkoliv z ní mají největší přínos pacienti se špatnou prognózou.

Intenzivní terapeutický režim, např. kombinace MTX s glukokortikoidy nebo MTX s biologickou léčbou a rychlý přechod na jiný typ léčby při selhávání terapeutické odpovědi, je často jedinou možností úspěšné léčby pacientů se špatnou prognózou, zatímco pacienti s nízkou aktivitou a dobrou prognózou velmi dobře odpovídají i na monoterapii DMARDs.

12. U pacientů v setrvalé a dlouhodobé remisi je možné po ukončení léčby glukokortikoidy zvážit i ukončení biologické léčby, zejména pokud jsou současně podávány i syntetické choroby modifikující léky.

V současné době není jasné, jak pokračovat v terapii pacientů po dosažení remise. Z klinických studií se syntetickými DMARDs je známo, že po dosažení remise dojde k exacerbaci RA u třetiny pacientů, kteří v léčbě pokračují, a u dvou třetin pacientů, u kterých byla léčba ukončena [35]. Dosažení další remise bylo navíc u pacientů, kteří léčbu přerušili, podstatně komplikovanější [36].

Remise má být setrvalá, musí tedy trvat řádově alespoň měsíce. Většina autorů se shoduje v tom, že by remise měla trvat 12 měsíců. Pak je možné pomalu terapii redukovat, nejprve s opatrností ukončit podávání glukokortikoidů, poté je možné zvážit i postupné ukončování biologické léčby prodloužením intervalů mezi podáním nebo snížením dávky, přičemž podávání syntetického DMARD by mělo pokračovat.

13. U pacientů se setrvalou a dlouhodobou remisí je možné zvážit opatrnou sestupnou titraci dávky syntetického DMARD na základě společného rozhodnutí pacienta a revmatologa.

Také u pacientů léčených syntetickými DMARDs vyvstává po dosažení setrvalé remise otázka, jak v léčbě dál pokračovat. Neexistují žádná validní data, která by vedla k jednoznačnému doporučení, jak v tomto případě postupovat. Navíc je známo, že riziko exacerbace RA po ukončení léčby DMARDs dvojnásobně stoupá (viz výše). Po dosažení remise je možné po detraci glukokortikoidů u ukončení biologické léčby zvážit i možnost detrakce léčby DMARDs; tento postup však nelze v současné době jednoznačně doporučit, a proto je třeba v tomto případě konzultovat s pacientem možná rizika spojená s ukončením léčby, konečné rozhodnutí by tedy mělo být společné.

14. U pacientů, kteří dosud chorobu modifikující léky neužívali a mají špatné prognostické faktory, je možné zvážit kombinaci MTX s biologickou léčbou již v první terapeutické strategii.

Z výsledků klinických studií vyplývá, že odpověď na biologickou léčbu v kombinaci s MTX je lepší u pacientů dosud neléčených MTX než u pacientů, u kterých již MTX selhal. Faktorem je však i to, že značná část pacientů dosud neléčených by příznivě reagovala i na monoterapii MTX. Proto by tento postup neměl být běžnou klinickou praxí, ale lze ho zvážit u nemocných s velmi vysokou aktivitou choroby a kumulací negativních prognostických faktorů, včetně časného rozvoje erozí.

15. Při volbě terapie je třeba zohlednit mimo aktivitu onemocnění i další faktory – progresi strukturálního poškození, souběžná onemocnění a bezpečnost léčby.

U nemocných s komplikovaným průběhem onemocnění, s přidruženými chorobami a dalšími riziky je samozřejmě nut-

né vážit terapeutickou strategii i s ohledem na toxicitu a dlouhodobou bezpečnost léčby, ale na druhou miskú vah je třeba položit rizika spojená s vysokou aktivitou nemoci a rychlou strukturální progresí.

Doporučení České reumatologické společnosti

V návaznosti na evropská doporučení byla recentně vytvořena doporučení česká, která byla následně schválena Českou reumatologickou společností (ČRS) [37]. Spektrum léků i strategie léčby vychází v podstatě z evropských doporučení pro terapii RA. Algoritmus terapie RA je znázorněn na **obr. 1**.

V českých doporučeních jsou dále upřesněna kritéria aktivity artritidy a definovány nástroje pro jejich hodnocení, včetně indikací biologické léčby a vyhodnocení její účinnosti. Novinkou je snížení kritéria aktivity RA požadované pro indikaci biologické léčby, současně jsou však zpřísněna kritéria pro hodnocení její účinnosti.

Biologická léčba RA je podle doporučení ČRS indikována při selhání alespoň jednoho DMARD, přednostně MTX, v případě jeho kontraindikací pak sulfasalazinu či leflunomidu. Methotrexát by měl být podáván v dávce 20–30 mg týdně po dobu 3–6 měsíců. Selhání terapie je definováno podle nových doporučení jako přetrvávající aktivita RA podle skóre DAS 28 > 3,9 (místo dřívějších 5,1) nebo výskyt nežádoucích účinků s nutností ukončení léčby nebo podávání nízkých dávek s nedostatečným účinkem. Nutností je absence obecných kontraindikací léčby inhibitory TNF- α , včetně vyloučení latentní tuberkulózy v souladu s doporučením ČRS a sekce pro tuberkulózu České pneumologické a ftizeologické společnosti [38].

Česká doporučení upravují i dosavadní kritéria účinnosti biologické léčby. V původních doporučeních byl stanoven požadavek poklesu aktivity, resp. skóre DAS 28 o 1,2. V nových doporučeních je definován cíl léčby jako pokles skóre DAS 28 po 3 měsících na hodnoty nižší než 3,2 nebo po 6 měsících na hodnoty nižší než 2,6. U dlouhotrvající RA lze akceptovat pokles DAS 28 na hodnoty nižší než 3,2 i dlouhodobě. Pokud není stanoveného terapeutického cíle v daných intervalech dosaženo, je třeba léčbu upravit.

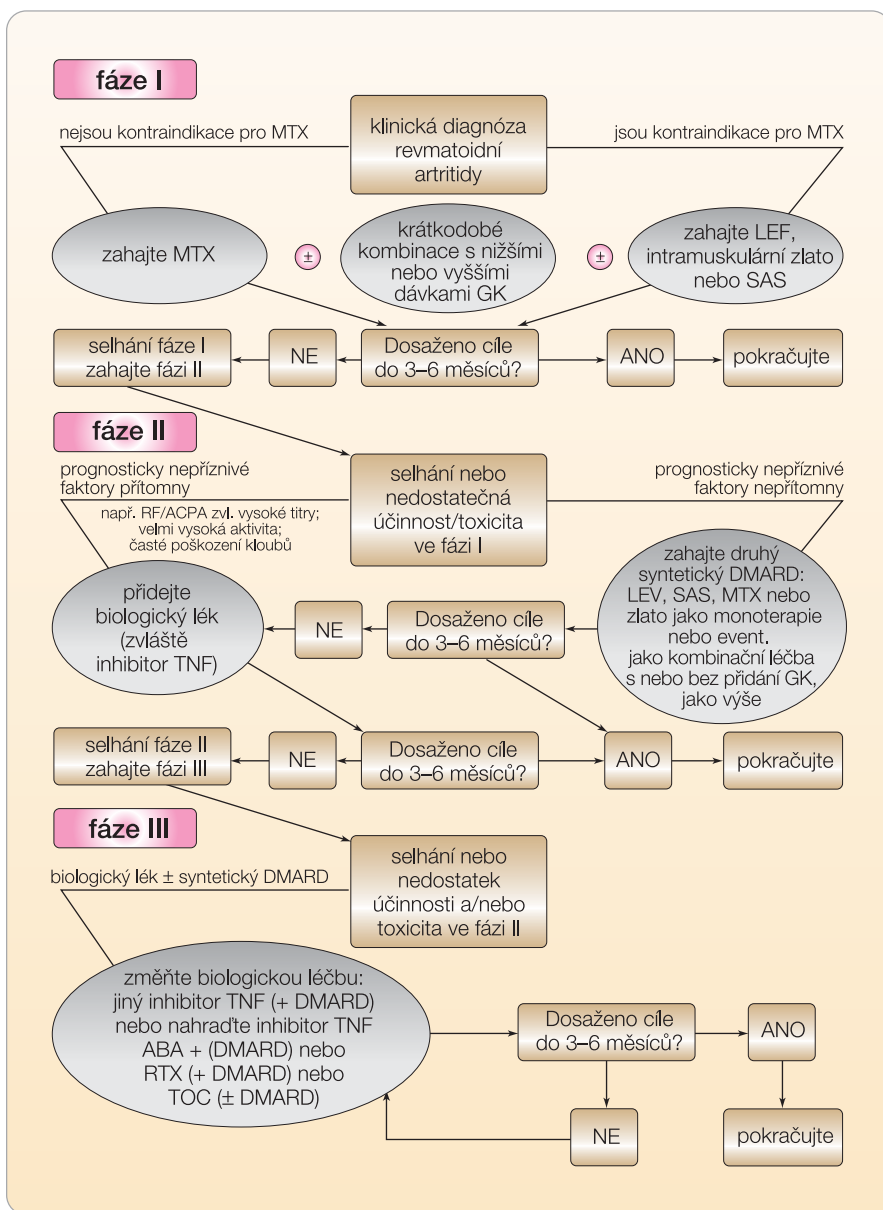
Biologické prostředky určené k terapii RA v první linii zahrnují inhibitory TNF- α (etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab) a tocilizumab. V případě selhání této léčby z důvodu nedostatečného účinku nebo nežádoucích účinků je možné zvolit jiný inhibitor TNF- α , tocilizumab nebo některý z prostředků druhé linie (rituximab, abatacept). K okolnostem, které mohou výběr prostředku druhé linie ovlivnit, patří:

- důvod přerušeni léčby prvním prostředkem,
- riziko infekce,
- malignita v anamnéze,
- další mimokloubní projevy v anamnéze (např. vaskulitida),
- další komorbidity,
- aplikace dalších léků včetně MTX,
- forma aplikace,
- přání pacienta.

Pro nedostatek klinických dat však nelze v současné době stanovit návod pro výběr prostředku biologické léčby první linie ani univerzální postup v případě selhání prvního prostředku [37].

Strategie ukončení léčby RA u pacientů v dlouhodobé remisi zatím není zcela jasná. Doporučení ČRS vychází z doporu-

čené strategie EULAR a v souladu s ní by se měla nejprve ukončit léčba glukokortikoidy, poté lze uvažovat o snížení intenzity či o ukončení biologické léčby. V první fázi se doporučuje snížit dávku (např. u infliximabu) nebo prodloužit interval podávání (u ostatních). Udržení trvalé remise po ukončení terapie biologickým lékem je však málo pravděpodobné, u většiny pacientů dojde k opětovnému vzplanutí artritidy. Lepších výsledků je dosaženo u pacientů s časnou artritidou oproti nemocným s pokročilou chorobou. Syntetická DMARDs se doporučuje snižovat, popřípadě tuto léčbu ukončovat jako poslední; s ohledem na riziko exacerbace se však většina autorů kloní k podávání alespoň malých, udržovacích dávek.



Obř. 1 Algoritmus strategie léčby revmatoidní artritidy; podle [37] – Pavelka, Vencovský. Doporučení České reumatologické společnosti 2010.

ABA – abatacept, GK – glukokortikoidy, DMARDs – chorobu modifikující léky, LEF – leflunomid, MTX – methotrexát, SAS – sulfasalazin, RTX – rituximab, TOC – tocilizumab, RF – revmatoidní faktory, ACPA – protilátky proti citrulinovaným proteinům

Literatura

- [1] Emery P, Breedveld FC, Dougados M, et al. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 290–297.
- [2] Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying drugs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 964–975.
- [3] Criswell LA, Such CL, Yelin EH. Differences in the use of second-line agents and prednisone for treatment of rheumatoid arthritis by rheumatologists and non-rheumatologists. *J Rheumatol* 1997; 24: 2283–2290.
- [4] Lacaille D, Anis AH, Guh DP, et al. Gaps in care for rheumatoid arthritis: a population study. *Arthritis Rheum* 2005; 48: 241–248.
- [5] Michaud K, Messer J, Choi HK, et al. Direct medical costs and their predictors in patients with rheumatoid arthritis: a three-year study of 7,527 patients. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2750–2762.
- [6] Yelin E, Wanke LA. An assessment of the annual and long-term direct costs of rheumatoid arthritis: the impact of poor function and functional decline. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1209–1218.
- [7] Emery P, Breedveld FC, Hall S, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomized, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet* 2008; 372: 375–382.
- [8] Dougados M, Emery P, Lemmel EM, et al. Efficacy and safety of leflunomide and predisposing factors for treatment response in patients with active rheumatoid arthritis: RELIEF 6-months data. *J Rheumatol* 2003; 30: 2572–2579.
- [9] Lard LR, Visser H, Speyer I, et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of the cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med* 2001; 111: 446–451.
- [10] Aletaha D, Neogi T, Silman A, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1580–1588.
- [11] Smolen JS, Han C, van der Heijde DM, et al. Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impact of remission and tumour necrosis factor blockage. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 823–827.
- [12] Weinblatt ME. Efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995; 34 (Suppl. 2): 43–48.
- [13] Aletaha D, Smolen JS. Effectiveness profiles and dose dependent retention of traditional disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis. An observational study. *J Rheumatol* 2002; 29: 1631–1638.
- [14] Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2008; 148: 124–134.
- [15] Rau R, Herborn G, Menninger H, et al. Radiographic outcome after three years of patients with early erosive rheumatoid arthritis treated with intramuscular methotrexate or parenteral gold. Extension of a one-year double-blind study in 174 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 196–204.
- [16] Weinblatt ME, Reda D, Henderson W, et al. Sulfasalazine treatment for rheumatoid arthritis: a metaanalysis of 15 randomized trials. *J Rheumatol* 1999; 26: 2123–2130.
- [17] Dougados M, Combe B, Cantagrel A, et al. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double blind 52 week clinical trial with sulphasalazine and methotrexate compared with the single components. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 220–225.
- [18] Haagsma CJ, van Riel PL, de Jong AJ, et al. Combination of sulphasalazine and methotrexate versus the single components in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double-blind, 52 week clinical trial. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 1082–1088.
- [19] Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoids Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 142–146.
- [20] Svensson B, Boonen A, Albertsson K, et al. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: a two year randomized trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3360–3370.
- [21] Wassenberg S, Rau H, Steinfeld P, et al. Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years: a multicenter, double-blind, placebo controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3371–3380.
- [22] Nell VP, Machold KP, Stamm TA, et al. Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1731–1736.
- [23] van der Heijde, van der Riel PL, van Leeuwen MA, et al. Prognostic factors for radiographic damage and physical disability in early rheumatoid arthritis. A prospective follow up study of 147 patients. *Br J Rheumatol* 1992; 31: 519–525.
- [24] Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 675–681.
- [25] Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early aggressive rheumatoid arthritis who had no previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 26–37.
- [26] Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1552–1563.
- [27] Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 2572–2581.
- [28] Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, et al. Double blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2817–2829.
- [29] Genovese MC, Becker JC, Schiff M, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumour necrosis factor alpha inhibitors. *N Engl J Med* 2005; 353: 1114–1123.
- [30] Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety in twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2793–2806.
- [31] Emery P, Keystone E, Tony HP, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: result from 24-week multicentre, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1516–1523.
- [32] Smolen JS, Kay J, Doyle MK, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomized, double-blind, placebo controlled, phase III trial. *Lancet* 2009; 374: 210–221.
- [33] Gomez-Reino JJ, Carmona L. Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R29.
- [34] Hyrich KL, Lund M, Watson KD, et al. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from large UK national cohort study. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 13–20.
- [35] ten Wolde S, Breedveld FC, Hermans J, et al. Randomised placebo-controlled study of stopping second-line drugs in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1996; 347: 347–352.
- [36] ten Wolde S, Hermans J, Breedveld FC, et al. Effect of resumption of second line drugs in patients with rheumatoid arthritis that flared up after treatment discontinuation. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 235–239.
- [37] Pavelka K, Vencovský J. Doporučení České revmatologické společnosti pro léčbu revmatoidní artritidy. *Čes Revmatol* 2010; 18: 182–191.
- [38] Vencovský J a výbor České revmatologické společnosti. Bezpečnost biologické léčby – doporučení České revmatologické společnosti. *Čes Revmatol* 2009; 17: 146–160.