

Biologická léčba juvenilní idiopatické artritidy

MUDr. Dana Němcová, doc. MUDr. Pavla Doležalová, CSc.

Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN Praha

Juvenilní idiopatická artritida (JIA) je systémové autoimunitní zánětlivé onemocnění vedoucí k progresivním změnám kloubů se snížením jejich pohyblivosti a omezením denní aktivity. Jsou uvedeny indikace a postupy k nasazení biologické léčby, další možnosti a doporučení léčby závažných forem JIA.

Klíčová slova: juvenilní idiopatická artritida, biologické léky, doporučení.

Biological treatment of juvenile idiopathic arthritis

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a systemic autoimmune inflammatory disease leading to progressive changes in the joints with a reduction of their mobility and limiting daily activities. They are listed indications and procedures for the deployment of biological treatment, other treatment options and recommendations severe forms of JIA.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, biological medicines, advice.

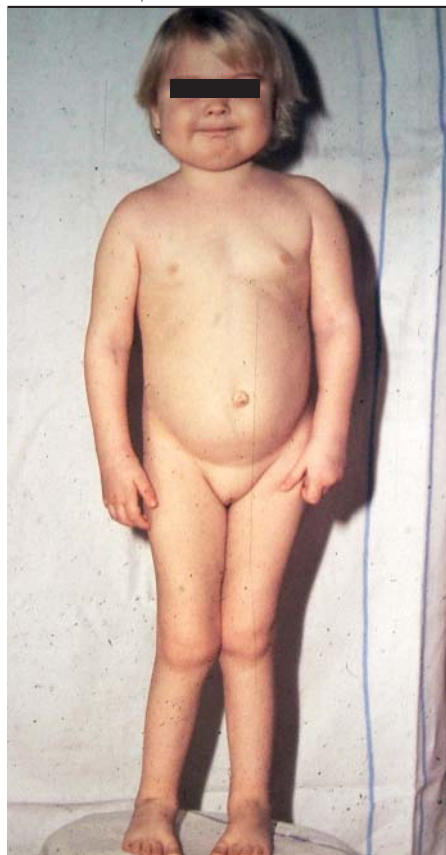
Pediatr. praxi 2012; 13(2): 80–82

Juvenilní idiopatická artritida je systémové autoimunitní zánětlivé onemocnění vedoucí k progresivním změnám kloubů se snížením jejich pohyblivosti a omezením denní aktivity, k bolesti a únavě. V roce 1897 byla poprvé popsána chronická artritida u dětí G. F. Stille. Později v letech 1977 až 1994 byly pro toto onemocnění používány dva názvy, juvenilní reumatoidní artritida a juvenilní chronická artritida. V roce 1994 pod záštitou **ILAR** (International League of Associations for Rheumatology) vznikla nová kritéria a jejich první revize byla publikována v roce 1997 jako Durban kritéria. V současné době je používána druhá revize těchto kritérií z Edmontonu (1–2).

Juvenilní idiopatická artritida (JIA) je nejčastější chronická zánětlivá artropatie v dětském věku. Rozlišujeme celkem 8 skupin s různým klinickým i laboratorním nálezem (3). Systémová forma JIA se nejčastěji vyskytuje ve věku kolem 3 let s převahou děvčat. Charakteristickým je výskyt vysokých kolísavých teplot doprovázených lososově růžovým exantémem a celkovou skleslostí dítěte, které se v afebrilním období cítí celkem dobře. Součástí klinického nálezu je hepatosplenomegalie, generalizovaná lymfadenopatie a celkový stav může doprovázet perikarditida, pleuritida nebo výpotek v dutině břišní. Artritida se může projevit v počátku onemocnění nebo v jeho dalším průběhu. Katarakta stejně jako malý vrůst (obrázky 1–4) vzniká v důsledku dlouhodobé kortikoterapie. Oligoartikulární forma perzistentní je charakteristická postižením jednoho nebo maximálně čtyř kloubů. Převažuje věk kolem 2–3 let s častou asociací chronické přední uveitidy. Tato se může objevit i před prvními projevy artritidy, nebo

současně s artritidou, ale i v průběhu choroby. Rozšířená oligoartritida zahrnuje postižení jak velkých, tak i malých kloubů. Většinou pozorujeme asymetrické rozložení postižených kloubů. Polyartikulární forma je rozlišovaná na séronegativní a séropozitivní. U starších dětí s převahou chlapců od 6ti let a pozitivitou HLA B27 se objevuje entezopatická forma JIA, která je charakteristická postižením velkých kloubů a projevů entezopatie. Častým nálezem

Obrázek 1. Systémová forma JIA u 3leté dívky nemocné od 1,5 roku



je postižení Achillovy šlachy, hlezna, kolenního nebo kyčelního kloubu. Velmi časté jsou bolesti lokalizované do tuberositas calcanei. Tato forma je asociovaná s akutní přední uveitidou. Od roku 1978 je mezi artritidu v dětském věku zařazována psoriatická forma s charakteristickým nálezem na nehtech a daktylitidou. Pro tuto formu je charakteristické lehké lividní zabarvení postiženého kloubu. V posledních letech je velmi diskutovaná poslední skupina,

Obrázek 2. Dívka z obrázku 1 ve věku 12 let ve srovnání s jinou dívkou stejného věku



Obrázek 3. JIA-perzistentní oligoartikulární forma, dívka 3 roky. Semiflekční postavení levého kolenního kloubu a přerůst končetiny



kteřá zahrnuje všechny artritidy před šestnáctým rokem věku, které se nemohou zařadit do předchozích forem pro splnění vyřazovacích kritérií, jsou tedy nezařaditelné.

Postup při vyšetření a léčbě

Spolupráci mezi rodičem, praktickým lékařem pro děti a dorost (PLDD) a dětským revmatologem považujeme za ideální. Do týmu dětského revmatologa patří revmatologická sestra, fyzioterapeut, ergoterapeut, psycholog a další odborníci, jako je oční lékař, ortoped a další (obrázek 8). Jak ukazuje schéma 2, je doporučeným lékem volby pro PLDD nesteroidní antirevmatikum, u nás nejčastěji ibuprofen (Brufen, Ibuprofen, Nurofen), pro nejmenší děti v sirupové formě. Dítě s artritidou patří do další péče dětského revmatologa. V doporučených schématech je léčba závažnějších forem juvenilní idiopatické artritidy zahájena lékem chorobu modifikujícím (DMARD) methotrexatem v dávce 15 mg/m²/týden. Čekáme tři měsíce na účinek methotrexatu s nutnou monitorací hodnot v krevním obraze, jaterních testů a močového sedimentu. U systémové formy JIA jsou lékem volby kortikoidy.

Biologická léčba a centra pro biologickou léčbu, indikace léčby

Pro nasazení biologické léčby jsou stanovena pravidla, kterými se řídíme v centrech pro biologickou léčbu dětí. Tato centra pracují od roku 2003 na dvou pracovištích v Praze,

Obrázek 5. JIA-polyartikulární forma se symetrickým postižením proximálních interfalangeálních kloubů



ve Fakultní nemocnici Motol, 2. LF UK Praha, a Klinice dětského a dorostového lékařství VFN, 1. LF UK Praha. Od roku 2010 pracuje další centrum při Pediatrické klinice Fakultní nemocnice v Brně. Všechny děti s biologickou léčbou jsou se souhlasem rodičům zařazeny do centrálního celorepublikového registru pacientů s biologickou léčbou s názvem **ATTRA**.

Do indikačních kritérií nasazení biologické léčby pro dětský věk patří JIA jakéhokoliv typu v počátku onemocnění s polyartikulárním průběhem a s aktivní synovitidou. Předpokládaný počet aktivních kloubů je minimálně pět, při méně jak pěti kloubech je nutno dokumentovat závažný dopad postižení na příklad tarzitudu nebo koxitudu, které neodpovídají na intrartikulární aplikaci kortikoidů. Podmínkou je nedostatečný efekt předchozí terapie methotrexatem v dávce 15 mg/m²/týden podkožně po dobu minimálně 3 měsíců nebo jeho intolerance

Obrázek 4. Osmnáctiletá dívka se systémovou formou JIA s malým věkem a polyartritidou, deformity hlezenních kloubů a osová deviace v kolenních kloubech



Obrázek 6. Rozšířená oligoartrtida s asymetrickým rozložením postižených kloubů



Obrázek 7. Postižení dolní čelisti v důsledku postižení TMK, mikrognatie



či nežádoucí účinky. Před nasazením léčby je nutno splnit i další podmínky léčby, jako je vyloučení imunodeficitu, hepatopatie, vyloučení latentní TBC a nepřítomnost malignity. Součástí podmínek nasazení léčby je souhlas rodičů a pacienta s léčbou a zadáváním klinických dat do národního registru ATTRA.

V současné době je v České republice možno léčit děti s JIA **TNF alfa blokátory – etanerceptem a adalimumabem**. Oba tyto léky jsou plně hrazeny pojišťovnami. Průběh léčby je zaznamenáván v protokolu s hodnocením antropometrických dat, počtem aktivních a omezených kloubů, globální hodnocení rodičem a lékařem, funkčním hodnocením CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire) a některými laboratorními parametry. Kontroly jsou prováděny v době nasazení, první, třetí a šestý měsíc léčby a dále v šestiměsíčních intervalech. Je sledovaná dávka léku vzhledem k hmotnosti dítěte, jsou sledovány i další léky, které dítě během biologické léčby dostává.

Od prvního měsíce je prováděno hodnocení odpovědi na léčbu dle pediatrických ACR (American College of Rheumatology) kritérií, tj. zlepšení nejméně o 30 (50, 70, 90) % ve 3 z 6 hodnocených bodů a zhoršení ne více než v jednom z nich. Jako relaps JIA je považováno minimálně tři měsíce trvající zhoršení onemocnění v průběhu léčby.

Podle posledních doporučení ACR pro léčbu JIA je přechod na jiný TNF α inhibitor doporučen pro pacienta 4 měsíce léčeného TNF α inhibitorem s přetrváváním **mírné nebo vysoké aktivity** choroby bez ohledu na závažnost prognostických faktorů. Switch na jiný TNF α inhibitor je také doporučen v případě léčby abataceptem, pokud **přetrvává vysoká aktivita** onemocnění (a jsou přítomné závažné prognostické faktory) a pro pacienty léčené abataceptem po dobu 6 měsíců s **přetrvávající aktivitou choroby** bez ohledu na závažné prognostické projevy.

Abatacept je doporučen jako léčba pro pacienty léčené 4 měsíce TNF α inhibitorem s **přetrváváním vysoké aktivity** choroby nebo se **závažnými prognostickými projevy choroby**. Lékem volby je Abatacept u pacientů léčených postupně více jak jedním TNF α inhibitorem a mají **mírnou nebo vysokou aktivitu** choroby bez ohledu na závažné prognostické projevy.

Přehled biologických léků v revmatologii

V současné době jsou v ČR pro léčbu JIA k dispozici TNF alfa blokátory etanercept (Enbrel) a adalimumab (Humira). Ve schvalovacím řízení je tocilizumab - blokátor IL-6, pro léčbu systémové formy JIA (sJIA).

Mezi biologiky II. linie by měl být v blízké době i u dětí zařazen abatacept – blokátor kostimulace. V režimu off label se u dětí s sJIA někdy používají i léky ze skupiny blokátorů IL-1, například Anakinra.

Závěr

Lze říci, že možnost biologické léčby je velkým přínosem pro děti s JIA. Před nástupem éry biologické léčby jsme pravidelně naše pacienty konzultovali s ortopedy a navrhovali i některé ortopedické operace včetně totálních endoprotéz kyčelních kloubů. Po zavedení biologické léčby a jednotného systému hodnocení léčby jsou naše konzultace více než sporadické. Prakticky více jak 10 roků nebyla plánovaná a provedená žádná totální endoprotéza u dítěte s JIA.

Naší prezentací se snažíme o spolupráci s praktickými lékaři pro děti a dorost tak, aby

byla zajištěna včasná a adekvátní léčba dětí s juvenilní idiopatickou artritidou a tyto pacienti byli včas posláni do péče revmatologického týmu.

Literatura

1. Petty RE, Southwood TR, Baum J, et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol*. 1998; 25: 1991–1994.
2. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International league of associations for rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004; 31: 390–392.
3. Woo P, Wederburn LR. Juvenile chronic arthritis. *Lancet* 1998; 351: 969–973.
4. Beukelmann T, Patkar NM, Saag KG, et al. American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and Safety Monitoring of Therapeutic Agents for the Treatment of Arthritis and Systemic Features. *Arthritis Care & Research*. 2011; 63 (4): 465–482 DOI: 10.1002/acr.20460.
5. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular – course juvenile rheumatoid arthritis: interim results from ongoing multicenter, open-label, extended – treatment trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 218–226.
6. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Adalimumab with or without Methotrexate in Children with Polyarticular Juvenile Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2007.
7. Yokota S, Miyamae T, Umagowa T, et al. Therapeutic efficacy of Humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic – onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Thein* 2005; 52: 818–825.

Článek doručen redakci: 29. 11. 2011

Článek přijat k publikaci: 20. 12. 2011

MUDr. Dana Němcová

Klinika dětského a dorostového
lékařství 1. LF UK a VFN Praha
Ke Karlovu 2, 121 09 Praha 2
dana.nemcova@vfn.cz
