2010

Revmatologie

Referátový výběr

2010 SVAZEK 50 ČÍSLO 4

NÁRODNÍ LÉKAŘSKÁ KNIHOVNA
ISSN 1214-5076

Referátový výběr z revmatologie

2010 SVAZEK 50 ČÍSLO 4

ISSN 1214-5076

Registrační číslo MK ČR 1420

Odborný redaktor: Prof. MUDr. Robert Bardfeld, CSc.

Do čísla 4/2010 přispěli Medicinae universae doctores:

Bardfeld
Čermák

Obsah

Seznam excerpovaných časopisů 2
A. Klinika 3
1. Artropatie (zánětlivé, degenerativní, infekční aj.) 3
2. Systémová onemocnění pojiva (SLE, DM, PM, SCL, PAN, vaskulitidy) 8
3. Dorzopatie (AS, spondylopatie, spondartritida, spondylóza aj.) 10
6. Jiná onemocnění svalů, kostí, pojiva (metabol., endokrin., nádory, neurovask., mimokloubní revmatismus) 11
B. Etiopatogeneze 14
D. Laboratorní vyšetření 17
1. Imunologie a imunogenetika 17
2. Hematologie 19
3. Biochemie 20
F. Terapie 22
2. Léky modifikující chorobu (DMARDs) 25
3. Kortikosteroidy 29
8. Fyzikální terapie a rehabilitace (vč. balneoterapie aj.) 30
9. Revmatochirurgie 32
10. Jiná léčba (biologická terapie aj.) 33

Seznam excerpovaných časopisů

Annals of the Rheumatic Diseases - Ann.Rheum.Dis.

Rheumatology - Rheumatology

A. Klinika

1. Artropatie (zánětlivé, degenerativní, infekční aj.)

RATERMAN, H.G., van EIJK, I.C., VOSKUYL, A.E. a ost.: ***Metabolický syndrom je více vyjádřen u pacientů s revmatoidní artritidou a hypotyreózou: průřezová studie****. /The metabolic syndrome is amplified in hypothyroid rheumatoid arthritis patients: cross-sectional study./ Ann.Rheum.Dis., 69, 2010, č. 1, s. 39-42.*

Revmatoidní artritida (RA) je chronické zánětlivé onemocnění postihující přibližně 1 % populace. K jejím projevům patří nejen symetrické postižení kloubů, ale také projevy některých průvodních onemocnění, např. osteoporózy, kardiovaskulárních chorob (Cardiovascular disease – CVD) nebo hypotyreózy. Podle posledních poznatků existuje u pacientů s RA spojitost s výskytem hypotyreózy a CVD. Zajímavým zjištěním je také častější výskyt metabolického syndromu (metabolic syndrome – MetS) u zánětlivých revmatických onemocnění – RA, systémového lupus erythematodes a ankylozující spondylitidy. MetS má navíc u pacientů s RA spojitost s výskytem aterosklerózy.

Cílem provedeného šetření bylo ověřit prevalenci MetS (ev. jeho jednotlivých složek) a výši Framinghamského rizikového skóre u pacientů s RA a hypotyreózou oproti pacientům s RA a eutyreózou.

Do studie bylo zařazeno 257 pacientů s RA (podle kritérií Americké revmatologické společnosti z r. 1987), u nichž dosud nebyly zjištěny projevy kardiovaskulární choroby. U 236 (91,8 %) pacientů byla funkce štítné žlázy normální, 21 (8,2 %) pacientů mělo hypotyreózu. Kromě odběru demografických údajů se všichni pacienti podrobili klinickému a laboratornímu vyšetření (rychlost sedimentace erytrocytů, hladina C-reaktivního proteinu, TSH, volný T4, glykemie, vyšetření spektra lipidů); u každého pacienta bylo propočteno 10leté riziko kardiovaskulární choroby pomocí Framinghamského skóre.

Výsledky: MetS byl zjištěn u 42,9 % pacientů s hypotyreózou oproti 19,9 % nemocných s normální funkcí štítné žlázy. Pacienti s hypotyreózou měli také častěji sníženou hladinu HDL-cholesterolu a vyšší hodnotu Framinghamského skóre (obojí v nesignifikantním pásmu). Signifikantně vyšší Framinghamské skóre měly ženy s RA a hypotyreózou (13 %) oproti eutyreoidním pacientkám s RA (9 %).

Závěr: Pacienti s RA a hypotyreózou, zejména ženy, mají oproti eutyreoidním pacientům s RA méně příznivý kardiovaskulární rizikový profil – svědčí o tom zvýšená prevalence MetS a vyšší Framinghamské skóre. Proto je nutné věnovat u těchto nemocných náležitou pozornost rizikovým faktorům kardiovaskulárních chorob.

Bardfeld

AHLMÉN, M., SVENSSON, B., ALBERTSSON, K. a ost.: ***Vliv pohlaví na hodnocení aktivity choroby a funkčního stavu při časné revmatoidní artritidě ve vztahu k rentgenovým známkám poškození kloubu****. /Influence of gender on assessment of disease activity and function in early rheumatoid arthritis in relation to radiographic joint damage./ Ann.Rheum.Dis., 69, 2010, č. 1, s. 230-233.*

Adekvátní zhodnocení aktivity choroby má u pacientů s revmatoidní artritidou (RA) zásadní význam pro volbu vhodné léčby. Autoři studie ověřovali, zda existují rozdíly v hodnocení aktivity choroby mezi ženami a muži postiženými RA.

Do studie bylo zařazeno 549 pacientů s časnou RA (trvání do jednoho roku), účastníků studie BARFOT (Better anti-Rheumatic Farmacotherapy). 343 žen (prům. věk 54 let) a 206 mužů (prům. věk 61 let) bylo při zahájení studie, po 1 roce, 2 a 5 letech podrobeno rtg vyšetření rukou, zápěstí a nohou a zhodnocení aktivity choroby a funkčního omezení. Rentgenové poškození kloubů bylo hodnoceno Sharpovou metodou v modifikaci van der Heijde (celkové Sharpovo skóre, skóre erozí a skóre zúžení kloubních štěrbin). Aktivita choroby byla zjišťována pomocí skóre DAS28 (disease activity score) a bolest byla bodována pomocí optické škály (visual analogue scale - VAS); stupeň invalidity byl určen pomocí dotazníku hodnotícího zdraví (Health assessment questionnaire – HAQ), funkční omezení pomocí skóre SOFI (Signals of functional impairment).

Výsledky: Rtg známky poškození kloubů byly po celou dobu sledování u obou pohlaví obdobné; ženy udávaly signifikantně vyšší skóre DAS28 (maximální rozdíly byly v celkovém pocitu zdraví a počtu citlivých kloubů), skóre HAQ i bolesti (VAS). Skóre SOFI bylo v prvních dvou letech studie vyšší u mužů (zejména díky horšímu hodnocení funkce horní končetiny).

V úvodu studie bylo 73 % žen a 75 % mužů léčeno chorobu modifikujícími antirevmatiky, zejména sulfasalazinem a metotrexátem. V průběhu studie se strategie léčby měnila – častěji byl ordinován metotrexát a kombinace léků, začaly se používat biologické preparáty. Prednisolon, podávaný v úvodu studie 50 % žen a 55 % mužů, užívalo v jejím závěru 32 % žen a 31 % mužů.

Závěr: Navzdory obdobnému rozsahu rtg známek destrukce kloubu u obou pohlaví udávaly ženy horší skóre DAS28 a HAQ. Jako možné příčiny tohoto stavu uvádějí autoři studie vyšší vnímavost vůči bolesti a menší svalovou sílu u žen a přeceňování funkční kapacity u mužů.

Bardfeld

GOEKOOP-RUITERMAN, Y.P.M., de VRIES-BOUWSTRA, J.K., KERSTENS, P.J.S.M. a ost.: ***Terapie řízená DAS oproti rutinní péči o pacienty, kteří nedávno onemocněli aktivní revmatoidní artritidou.*** */DAS-driven therapy versus routine care in patients with recent-onset active rheumatoid arthritis./ Ann.Rheum.Dis., 69, 2010, č. 1, s. 65-69.*

Cílem provedené studie bylo porovnat u pacientů s časnou revmatoidní artritidou (trvající max. 2 roky) účinnost léčby řízené hodnotami DAS (Disease Activity Score – skóre aktivity choroby) a běžné léčby.

Roční léčbě řízené hodnotami DAS se podrobilo 234 pacientů – účastníků studie BeSt (skupina A). Jejich terapie byla průběžně upravována podle stanovených pravidel tak, aby byly hodnoty DAS udržovány max. ve výši 2,4. Běžné léčbě, která vycházela pouze z úvahy a rozhodnutí ošetřujícího lékaře, se podrobilo 201 pacientů ze dvou amsterdamských oddělení pro léčbu časné artritidy (skupina B).

V obou skupinách bylo každé 3 měsíce zjišťováno DAS28 a vyplňován dotazník hodnotící zdravotní stav (Health Assessment Questionnaire – HAQ); na počátku studie a po roce se pacienti podrobili rtg vyšetření rukou, zápěstí a nohou a bylo jim propočteno Sharpovo skóre (modifikace van der Heijde – SHS).

Výsledky: Na počátku studie měly obě skupiny pacientů srovnatelné demografické údaje (prům. věk 54 let, 72% podíl žen) a shodné hodnocení zdravotního stavu – HAQ 1,4. Další parametry byly závažnější ve skupině A: delší trvání choroby (prům. 0,5 roku oproti 0,4 ve skupině B), vyšší průměrné skóre DAS28 (6,1 oproti 5,7), vyšší podíl pacientů s pozitivním revmatoidním faktorem (66 % oproti 42 %), vyšší podíl pacientů s erozivní chorobou (71 % oproti 53 % ve skupině B).

Po roční léčbě došlo ke zlepšení řady nálezů v celém šetřeném souboru – prům. HAQ byl zlepšen o 0,6, prům. DAS28 o 2,4, prům. rychlost sedimentace erytrocytů (ESR) klesla o 15 mm/hod.

Navzdory horším nálezům při zahájení studie (a tedy i předpokladu méně příznivé prognózy) byly výsledky 12měsíční léčby lepší u pacientů ze skupiny A: průměrné zlepšení HAQ o 0,7 (oproti 0,55 ve skupině B), prům. zlepšení DAS28 o 2,7 (oproti 1,9), prům. pokles ESR o 19 mm/hod. (oproti 13 mm/hod.). Klinické remise (tj. poklesu DAS28 pod hodnotu 2,6) bylo dosaženo u 31 % pacientů ze skupiny A oproti 18 % ve skupině B. Při zahájení studie byla erozivní choroba zjištěna u 71 % pacientů ve skupině A a 53 % pacientů ve skupině B; po roce léčby byl rozdíl v počtu postižených menší – 81 % ve skupině A, 74 % ve skupině B. SHS progredovalo ve skupině A průměrně o 2,0 (očekávaná progrese 7,0), ve skupině B dosáhla průměrná reálná progrese SHS hodnoty 1,0 (očekávaná progrese 4,4).

Ve skupině A bylo léčeno metotrexátem 100 % pacientů, sulfasalazinem 58 % pacientů, leflunomidem 20 % nemocných, antimalariky 15 %, nízkými dávkami prednisonu 7 %, infliximabem 11 % pacientů. Ve skupině B dostávalo metotrexát jen 54 % nemocných, sulfasalazin 32 %, prednison 21 %, antimalarika 19 %, cyklosporin A 3 %, leflunomid, zlato, etanercept a adalimumab 1 % nemocných.

Závěr: U nemocných časnou revmatoidní artritidou, kteří jsou léčeni tradičními preparáty, vede léčba upravovaná podle hodnot DAS ke zřetelně lepším výsledkům a je možné, že brzdí progresi poškození kloubů.

Bardfeld

TOMS, T.E., PANAOULAS, V.F., DOUGLAS, K.M.J. a ost.: ***Užití statinů u revmatoidní artritidy ve vztahu k aktuálnímu kardiovaskulárnímu riziku: důkaz výrazně podceněné léčby kardiovaskulárního rizika souvisejícího s dyslipidemií?*** */Statin use in rheumatoid arthritis in relation to actual cardiovascular risk: evidence for substantial undertreatment of lipid-associated cardiovascular risk?/ Ann.Rheum.Dis., 69, 2010, č. 4, s. 683-688.*

Kardiovaskulární choroba (cardiovascular disease – CVD) má zásadní význam pro osud pacientů s revmatoidní artritidou (RA): způsobuje přibližně polovinu jejich úmrtí. Nemocní RA mají oproti běžné populaci dvakrát vyšší riziko, že prodělají infarkt myokardu, ten je u nich navíc provázen vyšší mortalitou. Riziko CVD je u pacientů s RA vyšší v časných stadiích choroby, nepříznivě ho rovněž ovlivňují tradiční rizikové faktory, např. systémové záněty, protrombotické stavy aj. Příznivý vliv naopak má úprava životosprávy a adekvátní medikamentózní léčba (statiny, antihypertenzivy, preparáty ovlivňujícími krevní lipidy).

K upřesnění CV rizik byla vytvořena řada speciálních stratifikačních algoritmů, patří mezi ně např. FRS (Framingham Risk Score), NCEP (National Cholesterol Education Program), SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) nebo RRS (Reynolds Risk Score). U pacientů s RA byl nedávno provedenou metaanalýzou prokázán zvýšený standardizovaný podíl CV mortality; tento multiplikátor je podle doporučení Evropské ligy proti revmatismu používán k upřesnění CV rizik u nemocných RA, kteří splňují 2 ze 3 následujících kritérií: choroba trvající déle než 10 let, přítomnost mimokloubních projevů, přítomnost protilátek proti revmatoidnímu faktoru nebo cyklickému citrulinovému peptidu.

Cílem provedené studie bylo určit podíl pacientů s RA, kteří jsou zatíženi CV rizikem odůvodňujícím léčbu statiny, a porovnat je s podílem pacientů skutečně statiny léčených.

Mezi 400 pacienty s RA podle kritérií Americké revmatologické společnosti, postupně přicházejících do revmatologické ambulance, bylo 299 nemocných, u nichž nebyla v minulosti ani přítomnosti zjištěna CVD a byli po prověření rizikových faktorů shledáni potenciálními kandidáty primární prevence CVD. Po odebrání rodinné i osobní anamnézy a demografických údajů byli tito nemocní klinicky a laboratorně vyšetřeni, byla podrobně zaznamenána jejich medikace, upřesněna aktivita choroby (DAS28) a hodnocení tělesného stavu (HAQ). Rizikové CV faktory byly propočteny pomocí konvenčních kalkulátorů i specifického rizikového multiplikátoru.

Výsledky: Z 299 pacientů šetřeného souboru bylo 231 (77,3 %) žen, prům. věk nemocných byl 61,5 roku, prům. trvání choroby 10 let.

FRS – hodnot indikujících primární prevenci statiny dosáhlo u 5 (1,6 %) pacientů, adekvátně léčen byl pouze 1 z nich.

NCEP – vysoce rizikových bylo 64 (21,8 %) pacientů, u 58 z nich byla indikována léčba statiny, adekvátně léčeni byli pouze 3 pacienti.

SCORE – vysoce rizikových bylo 43 (25,9 %) pacientů, adekvátně léčeno pouhých 18 nemocných.

RRS – ze 45 (15,5 %) rizikových pacientů bylo léčeno statiny pouze 5 nemocných.

Závěr: Mezi nemocnými RA je podle použité stratifikační metody 2-26 % nemocných bez CVD, ale s rizikem jejího vývoje natolik pravděpodobným, že odůvodňuje nasazení léčby statiny; většina ohrožených pacientů je ale nedostává.

Bardfeld

van der LINDEN, M.P.M., BOJA, R., KLARENBEEK, N.B. a ost.: ***Reparace kloubních erozí při revmatoidní artritidě: prevalence a charakteristické rysy pacientů v rozsáhlém výchozím souboru****. /Repair of joint erosions in rheumatoid arthritis: prevalence and patient characteristics in a large inception cohort./ Ann.Rheum.Dis., 69, 2010, č. 4, s. 727-729.*

Destruktivní změny kloubů, k nimž dochází při revmatoidní artritidě (RA), byly donedávna považovány za trvalé a nezvratné. Některé studie z poslední doby však prokázaly ústup rentgenových projevů těchto strukturálních změn – erozí a zúžení kloubních štěrbin. Cílem provedené studie bylo zjistit frekvenci těchto reparačních procesů a popsat charakteristické znaky pacientů, kteří k nim inklinují.

Do studie bylo zařazeno 250 pacientů s RA, kteří byli v letech 1993-2000 postupně přijímáni do péče oddělení pro časnou artritidu v Leidenu. Tito nemocní byli léčeni běžnými chorobu modifikujícími antirevmatiky (disease-modyfying antirheumatic drugs – DMARDs) a průměrná délka jejich sledování dosáhla 10,1 roku. Stretegie léčby se v průběhu studie zřetelně měnila: u pacientů zařazovaných v letech 1996-2000 byla bezodkladně nasazována léčba chloroquinem, sulfasalazinem nebo metotrexátem.

Nemocní se jedenkrát ročně podrobili klinickému, laboratornímu a rentgenovému vyšetření (snímky rukou a nohou, hodnocení metodou Sharp-van der Heijdeové). Rtg nález byl hodnocen jako reparace kloubní eroze, pokud byla splněna následující kritéria:

a) negativní změna skóre erozí příslušného kloubu ve dvou následujících časových bodech, popsaná při známé i utajené časové posloupnosti pořízení snímků;

b) přetrvávání nižšího skóre erozí minimálně během 2 následujících let;

c) shoda nejméně dvou ze tří odečítajících rentgenologů na negativní změně skóre erozí.

Výsledky: Uvedeným kritériím reparace kloubní eroze vyhovělo celkem 32 kloubů u 18 (7,2 %) pacientů. U 61 % těchto pacientů byla popsána reparace kloubní eroze na jednom, u 11 % nemocných na dvou, u 17 % na třech a 11 % na čtyřech kloubech. Reparace kloubní eroze proběhla ve 26 případech v drobných kloubech rukou (9x proximální interfalangeální kloub, 9x radiokarpální kloub, 8x metakarpofalangeální kloub), v 6 případech v metatarsofalangeálních kloubech; maximum těchto příznivých změn proběhlo mezi 4. a 6. rokem léčby pacienta. Mezi skupinou pacientů s proběhlou reparací a skupinou pacientů bez reparace kloubní eroze nebyly rozdíly ve

věku, pohlaví, počtu prosáklých kloubů, hladině C-reaktivního proteinu ani celkovém Sharp-van der Heijdeové skóre na počátku sledování. Pacienti s reparací eroze měli častěji pozitivní revmatoidní faktor a protilátky proti cyklickému citrulinovanému peptidu.

V průběhu sledování měli nemocní s reparací erozí signifikantně vyšší Sharpovo-van der Heijdeové skóre i celkové skóre erozí; 94 % pacientů s reparací kloubní eroze vykázalo současně vzestup celkového Sharpova skóre – reparace kloubní eroze je lokalizovaný proces, který může být provázen progredujícím poškozením jiných kloubů. Ve 22 kloubech, v nichž došlo k reparaci kloubní eroze, předcházela této změně dvouletá absence prosáknutí kloubu.

Závěr: K reparaci kloubních erozí došlo u 7,2 % pacientů s RA, častěji v klinicky inaktivních kloubech a u nemocných s výraznějšími destruktivními změnami.

Bardfeld

2. Systémová onemocnění pojiva (SLE, DM, PM, SCL, PAN, vaskulitidy)

KOMÓCSI, A., PINTÉR, T., FALUDI, R. a ost.: ***Souběh koronární choroby a plicní arteriální hypertenze při systémové skleróze****. /Overlap of coronary disease and pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis./ Ann.Rheum.Dis., 69, 2010, č. 1, s. 202-205.*

Postižení srdce se u pacientů se systémovou sklerózou (SSc) může projevit onemocněním koronárních arterií (coronary artery disease – CAD), mikrovaskulární chorobou (microvascular disease – MVD) nebo plicní arteriální hypertenzí (pulmonary arterial hypertension – PAH) podmíněnou změnami v oblasti pravé srdeční komory. Příznaky CAD a PAH jsou si velmi blízké a k bezpečnému stanovení diagnózy je nezbytné provést katetrizaci srdce. Cílem provedeného šetření bylo určit, jak častý je souběh CAD a PAH u pacientů se SSc.
Do studie bylo postupně zařazeno 120 pacientů se SSc diagnostikovanou na základě standardních kritérií. Všichni nemocní se podrobili vyšetření neinvazivními metodami (fyzikální, elektrokardiografické a echokardiografické vyšetření, zátěžový test šestiminutovou chůzí); na základě výsledků těchto vyšetření byla vyčleněna skupina 20 pacientů s podezřením na PAH a skupina 10 pacientů se suspektní CAD. Tito nemocní se pak podrobili katetrizaci pravého srdce, koronární arteriografii a měření koronární průtokové rezervy (coronary flow reserve – CFR) termodiluční metodou.
Výsledky: Ve skupině 20 pacientů se suspektní PAH byla doplňujícím invazivním vyšetřením prokázána PAH u 12 nemocných, CAD u 9 nemocných, závažné omezení CFR u 7 nemocných.
Ve skupině 10 pacientů se suspektní CAD byla dodatečným vyšetřením prokázána PAH u 2 pacientů, CAD u 6 pacientů, závažné omezení CFR u 3 pacientů.
V základním 120členném souboru byla prevalence PAH 11,6 %, prevalence prokázané CAD 12,5 % a prevalence závažného poklesu CFR 8,3 %. Normální hodnoty CFR i tlaku v arteria pulmonalis a volný průtok koronárními arteriemi mělo 8 pacientů.
Závěr: U nemocných SSc se symptomy postižení srdce dochází často k souběhu PAH, CAD a omezení CFR. K rozlišení těchto chorob nestačí běžná neinvazivní vyšetření; pro správnou

diagnostiku a léčbu různých forem postižení srdce při SSc je nutné invazivní vyšetření – katetrizace srdce a angiografie koronárních tepen.
Bardfeld

PEGO-REIGOSA, J.M., ISENBERG, D.A.: ***Psychóza způsobená systémovým lupus erythematosus: charakteristiky a dlouhodobý výsledek tohoto vzácného projevu onemocnění****. /Psychosis due to systemic lupus erythematosus: characteristics and long-term outcome of this rare manifestation of the disease./ Rheumatology, 47, 2008, č. 10, s. 1498-1502.*

Problematika práce: Kritéria klasifikace lupusu uznávají právě dva základní projevy CNS - psychózu a záchvaty. Ve skutečnosti ale může působit systémový lupus erythematosus (SLE) velké množství neurologických a psychiatrických příznaků, včetně těch vlivem centrálního, periferního a autonomního nervového systému a různých psychiatrických syndromů. Vzhledem k této heterogenicitě se používá obvykle termín neuropsychiatrický (NP) lupus, aby se ukázalo na souvislost se všemi těmito projevy. Protože je různý imunopatologický mechanismus a klinický projev těchto syndromů (Stojanovich, L. a ost., Autoimmun.Rev., 2007, 6, s. 421-426), zdá se být vhodné posuzovat je odděleně.

Účelem práce je zjistit výskyt, charakteristiky a dlouhodobý výsledek psychózy vlivem SLE, hodnocené podle nomenklatury ACE pro NP syndromy.

Metodika: Byli zjištěni všichni pacienti, kteří splňovali striktně definici ACR pro psychózu vlivem luxusu, ze souboru pacientů autorů s lupusem (n = 485) a byli retrospektivně zhodnoceni. Trvání lupusu v době studie bylo 14,1 ± 10,0 let.

Výsledky: Psychóza vlivem lupusu byla diagnostikována u 11 pacientů (2,3 %). Lupusová psychóza se projevovala jako počáteční projev SLE u 60 % pacientů a během prvního roku onemocnění u 80 % případů. Průměrné stáří pacientů při diagnóze SLE bylo 28,8 let (rozpětí 18-39) a při dg. psychózy 29,7 let (18-40). U všech pacientů se vyvinuly psychotické příznaky v souvislosti s multi-systémovou aktivitou lupusu, z čehož mělo 90 % pacientů postižení kůže. Aktivita psychózy souvisela u těchto pacientů s biologickými markery aktivity lupusu v 90 % případů. U 10 % případů bylo možno pozorovat aPLS. Úplné odeznění psychotických syndromů vykazovalo 70 % pacientů autorů po průměrné době sledování 155 měsíců. Dlouhodobé remise byly patrny u všech těchto pacientů. Chronické lehké psychotické příznaky byly pozorovány u 30 % pacientů autorů.

Závěr: Psychóza vlivem lupusu není častá příhoda, která se objevuje ve včasném průběhu onemocnění a souvisí s jinými klinickými a biologickými rysy SLE. Zdá se, že je dlouhodobý výsledek příznivý po intenzivním imunosupresivním léčení. Tato zpráva objasňuje potřebu prospektivních multicentrických studií, aby se zlepšily naše znalosti a aby bylo možno stanovit směrnice pro léčení této vzácné komplikace lupusu.

Čermák

3. Dorzopatie (AS, spondylopatie, spondartritida, spondylóza aj.)

PISCHON, N., PISCHON, T., GÜLMEZ E. a ost.: ***Periodontální choroba u pacientů s ankylozující spondylitidou****. /Periodontal disease in patients with ankylosing spondylitis./ Ann.Rheum.Dis., 69, 2010, č. 1, s. 34-38.*

Periodontální choroba (periodontal disease – PD) je časté zánětlivé onemocnění bakteriálního původu, provázené destrukcí měkkých i tvrdých periodontálních tkání. V patogenezi této choroby se uplatňují tytéž procesy jako u revmatických onemocnění – aktivace monocytů stimulovanými T-lymfocyty, syntéza velkého počtu mediátorů zánětu, které vedou k uvolňování proteolytických enzymů způsobujících destrukci tkáně aj.
Ankylozující spondylitida (ankylosing spondylitis – AS) je chronické zánětlivé revmatické onemocnění, jeho prevalence v populaci je udávána v rozmezí 0,1-1,4 %, postihuje nejčastěji mladé jedince ve věku 20-30 let. Projevuje se sakroiliitidou, spondylitidou, spondyldiscitidou a spondylartritidou, často se sdružuje s dalšími zánětlivými chorobami – psoriázou, uveitidou nebo zánětlivým onemocněním střeva.
Byly publikovány studie, z nichž vyplynulo, že se PD vyskytuje častěji u nemocných s revmatoidní artritidou (RA) a že důsledná terapie PD snižuje závažnost RA. Cílem provedeného šetření bylo zjistit, zda tato souvislost platí i pro pacienty s AS.
Do studie bylo zařazeno 48 pacientů s AS, která odpovídala modifikovaným newyorským kritériím. Průměrný věk 34 mužů a 14 žen byl 40,4 roku, průměrné trvání choroby 11,7 roku. Nesteroidními antiflogistiky bylo léčeno 37,5 % nemocných, antagonisty faktoru nádorové nekrózy alfa 83,3 % nemocných.
Kontrolní soubor tvořilo 34 mužů a 14 žen průměrného věku 39,8 let, ošetřených ve stomatologické ordinaci.
Pacienti z obou skupin se podrobili důkladnému intraorálnímu vyšetření – byl hodnocen index zubního plaku, hloubka parodontálních chobotů, ústup dásně a obnažení zubních krčků, krvácení při vyšetření periodontální sondou, počet kariézních, chybějících nebo nahrazených zubů (decayed, missing, filled teeth index – DMF-T index) a stav temporomandibulárního kloubu (bolest, krepitace, omezení hybnosti).
Pomocí dotazníku byly také hodnoceny rizikové faktory PD – sociodemografické údaje, životospráva (kouření, konzumace alkoholu), prodělaná onemocnění (Sjögrenův syndrom, osteoporóza, koronární srdeční choroba, diabetes mellitus, hypertenze a dyslipidemie).
Výsledky: Ve skupině nemocných AS byla vyšší prevalence kuřáků (31,3 % oproti 14,6 % v kontrolní skupině), vyšší index tělesné hmotnosti a v osobní anamnéze častěji udávaná osteoporóza. Při intraorálním vyšetření měli nemocní AS signifikantně výraznější ústup gingivy, hloubku parodontálních chobotů, krvácení při vyšetření sondou i vyšší index zubního plaku a DMF-T index. Signifikantními predikátory výskytu PD bylo onemocnění AS, vyšší věk a nižší úroveň vzdělání. Pacienti s AS měli oproti jedincům z kontrolní skupiny 6,81krát vyšší riziko onemocnění PD.
Závěr: Provedené šetření prokázalo signifikantně zvýšené riziko onemocnění PD u pacientů s AS. Při léčbě těchto nemocných je proto nutná těsná spolupráce revmatologů, odborníků na měkké tkáně ústní dutiny a zubních hygieniků.
Bardfeld

GORDEEV, V.S., MAKSYMOWYCH, W.P., EVERS, S.M.A.A. a ost.: ***Úloha kontextových faktorů v kvalitě života podmíněné zdravotním stavem při ankylozující spondylitidě****. /Role of contextual factors in health-related quality of life in ankylosing spondylitis./ Ann.Rheum.Dis., 69, 2010, č. 1, s. 108-112.*

V současné době je zdraví jedince vnímáno jako biologicko-psychologicko-sociální model, v němž hrají důležitou roli tzv. kontextové faktory. Jde o soubor osobních faktorů a vlivů zevního prostředí, patří mezi ně věk a pohlaví, vzdělání, etnický původ, národnost, rodinný stav, profesionální postavení a míra soběstačnosti. Cílem provedeného šetření bylo zhodnotit dopad kontextových faktorů na to, jak hodnotí kvalitu svého života ovlivněnou zdravotním stavem nemocní ankylozující spondylitidou (AS).
Do studie bylo zařazeno 522 pacientů s AS z Kanady a Austrálie. Ti samostatně vyplnili poštou zaslané dotazníky, v nichž sdělili své demografické údaje a hodnotili aktivitu choroby (pomocí BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), funkční zdatnost (pomocí BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), kvalitu života podmíněnou zdravotním stavem (pomocí ASQoL a EQ-5D – Ankylosing Spondylitis Quality of Life a EuroQoL five dimensions) a míru své soběstačnosti (pomocí RAI/HS – Rheumatoid Attitudes Index Helplessness Subscale). Získané údaje byly zpracovány multivariační regresní analýzou.
Mezi kanadskou a australskou skupinou nemocných byly zjištěny určité rozdíly v demografických údajích a kontextových faktorech: Australané byli mladší, častěji šlo o jedince jiného než kavkazského etnika, byli častěji zaměstnáni a častěji žili bez partnera. Měli v průměru nižší aktivitu a kratší trvání AS, lépe hodnotili svou fyzickou zdatnost i kvalitu života, rozdíl oproti kanadským pacientům ale nebyl statisticky významný.
Závěr: 37 % odchylek EQ-5D a 47 % odchylek ASQoL bylo vysvětleno kontextovými faktory. Nejdůležitějšími kontextovými faktory jsou pracovní zapojení a nesoběstačnost – jejich vliv byl výrazný a nezávisel na aktivitě choroby ani úrovni funkčního omezení.
Bardfeld

6. Jiná onemocnění svalů, kostí, pojiva (metabol., endokrin., nádory, neurovask., mimokloubní revmatismus)

ANDRACCO, R., ZAMPOGNA, G., PARODI, M. a ost.: ***Daktylitida při dně****. /Dactylitis in gout./ Ann.Rheum.Dis., 69, 2010, č. 1, s. 316.*

Klinický obraz dny se v poslední době mění – postihuje jedince v širším věkovém rozmezí, častěji než dřív se vyskytuje u žen, častější je postižení rukou i polyartikulární změny; je proto nutné věnovat pozornost i méně obvyklým projevům tohoto onemocnění.

Daktylitida je typickým, ale nikoliv specifickým nálezem při séronegativních spondylartritidách, byla také popsána při infekcích, sarkoidóze, srpkovité anemii a dně (v jediné

dříve publikované studii o výskytu daktylitidy při onemocnění dnou byla diagnostikována u 5 % pacientů).

Autoři tohoto sdělení vyšetřili 73 nemocných dnou (63 mužů a 10 žen, průměrný věk 61,8 roku). U 7 (tj. 9,6 %) z nich byla zjištěna daktylitida – u 4 pacientů byl postižen jeden prst, u 2 pacientů dva prsty, u 1 pacienta pět prstů. V době probíhající daktylitidy byla diagnóza dny ověřena průkazem urátových krystalů v měkkých tkáních postižených prstů nebo v přilehlých kloubech. V popsaném souboru byli 4 pacienti s psoriázou (2 z nich navíc s pozitivní rodinnou anamnézou), ale u žádného z nich nebyla zjištěna daktylitida.

U pacientů s daktylitidou byl průběh onemocnění dnou závažnější – choroba trvala déle, postihovala více kloubů, častěji byly prokazovány tofy, tito nemocní měli vyšší urikemii i rychlost sedimentace erytrocytů.

V patogenezi dnavé daktylitidy se patrně uplatňuje řada různých mechanismů – depozita urátových krystalů v blízkosti falang a šlach jsou patrně bezprostřední příčinou daktylitidy u pacientů s chronickou dnou a nebolestivým postižením prstů; u nemocných s akutní dnou a bolestivým průběhem se předpokládá hlavně prosáknutí měkkých tkání, šlachových pochev a kloubní synovie.

Závěr: Daktylitida může být nepříliš častým, ale typickým projevem dny a lze ji považovat za indikátor závažnosti onemocnění dnou. Při diferenciální diagnostice daktylitidy je nutno zvažovat i tuto chorobu.

Bardfeld

TILY, H., BANKI, K., HOFFMAN, G.S. a ost.: ***Průkaz lupus antikoagulans a úspěšná antikoagulace u familiárního Sneddonova syndromu****. /Detection of lupus anticoagulant and successful anticoagulation in familial Sneddon syndrome./ Ann.Rheum.Dis., 69, 2010, č. 4, s. 775-776.*

Sneddonův syndrom (SnS) je vzácné onemocnění s roční incidencí 4 případů na 1 milion obyvatel. Původně byl definován jako kombinace cerebrovaskulárních poruch (včetně afazie, hamianopie, hemiplegie, hemianestezie a epilepsie) a livedo reticularis bez základního onemocnění pojivové tkáně. V současné době se rozlišují 3 podtypy SnS: idiopatický SnS, SnS provázející primární antifosfolipidový syndrom a SnS provázející systémový lupus erythematodes (SLE). SnS může být u pacientů se systémovým autoimunitním onemocněním mylně diagnostikován jako vaskulitida centrálního nervového systému. Proto by měla být diagnóza SnS rutinně zvažována u nemocných s tranzitorními ischemickými atakami (TIA) a livedo reticularis (LR), u nichž selhává léčba imunosupresivy. Tento přístup podporují i následující kazuistiky dvou sester se SnS:

47letá žena trpěla od roku 1996 bolestmi hlavy, závratěmi, slabostí, svalovými spazmy, pády a stavy zmatenosti. Na základě přítomnosti orálních ulcerací, motýlovitého exantému, antinukleárních protilátek a leukopenie bylo vysloveno podezření na SLE, ale léčba vysokými dávkami steroidů, cyklosporinem a azathioprinem nebyla úspěšná. V roce 2006 byla na základě TIA

a LR stanovena diagnóza SnS a nasazena léčba nízkomolekulárním heparinem (poté coumadinem) – po ní došlo k výraznému ústupu neurologických symptomů.

48letá pacientka udávala první bezvědomí v r. 1990, poté následovaly epizody bolestí a slabosti nohou, poruchy rovnováhy, závratě, bolesti hlavy, zhoršování paměti. Nemocná trpěla intermitentními ulceracemi v ústech, měla také LR. V r. 2007 u ní bylo vysloveno podezření na Behcetovu chorobu, odůvodněné gastritidou a opakovaným výskytem vaginálních ulcerací. Vysoké dávky steoridů, kolchicin a azathioprin snížily frekvenci orálních a genitálních ulcerací, ale neovlivnily neurologické projevy. Tyto zcela vymizely po nasazení nízkomolekulárního heparinu (a poté coumadinu) – podnětem pro zahájení této léčby byl zvýšený parciální tromboplastinový čas a pozitivní průkaz neutralizace trombocytů.

Bardfeld

FRASER, A.R., PERRY, M.E., CRILLY, A. a ost.: ***Lipoma arborescens vyskytující se současně s psoriatickou artritidou uvolňuje faktor nádorové nekrózy alfa a matrix metaloproteinázu 3****. /Lipoma arborescens co-existing with psoriatic arthritis releases tumour necrosis factor alpha and matrix metalloproteinase 3./ Ann.Rheum.Dis., 69, 2010, č. 4, s. 776-777.*

41letý pacient (psoriatik, hypertonik, bez pravidelné medikamentózní terapie) byl odeslán k vyšetření pro oboustranné otoky kolenních kloubů – bolestmi a otoky nohou a kolenou trpěl 6 let. Vyšetření prokázalo masivní výpotek a výrazné omezení pohyblivosti v obou kolenních kloubech (flexe do 110^{o}), kožní konzilium plakovou psoriázu a ichtyózu. Z laboratorních vyšetření: C-reaktivní protein 8 mg/l, rychlost sedimentace erytrocytů 17 mm/hod., uráty 0,32 mmol/l, revmatoidní faktor a antinukleární protilátky negativní, ostatní laboratorní hodnoty bez patologických odchylek. Z pravého kolene bylo punktováno přibližně 400 ml a z levého 100 ml tekutiny s negativním kultivačním nálezem a hojnou příměsí leukocytů. Magnetická rezonance prokázala proliferaci synovie, která měla vějířovitý charakter, vysokou intenzitu signálu při T1 a střední při T2 zobrazení. Biopsie synovie pravého kolene prokázala hyperplastickou vilózní synovii s hlubokou leukocytární infiltrací a adipocyty v synoviálních klcích – nález odpovídal diagnóze lipoma arborescens (LA). Pacient se podrobil synovektomii pravého kolene, po operaci ustoupil otok kloubu a zlepšila se jeho pohyblivost.

Lipoma arborescens je vzácný benigní tumor synovie, často spojený s chronickými zánětlivými změnami. Dosud se ví poměrně málo o tom, do jaké míry přispívají k poškození kloubu cytokiny a proteázy uvolňované tímto nádorem. Proto byla provedena vyšetření, která umožnila kvantifikovat sekreci faktoru nádorové nekrózy alfa (TNF alfa) a matrix metaloproteinázy (MMP) nádorovou tkání: sekrece TNF alfa byla výrazná v nádorové tkáni i v zanícené synovii, sekrece MMP byla mnohem vyšší ve fibroblastech izolovaných z tumoru oproti sekreci tkáňových kultur fibroblastů získaných ze synovie při revmatoidní artritidě nebo osteoartritidě. Byl tak prokázán aktivní podíl LA na rozvoji zánětlivých změn a s nimi souvisejícího poškození kloubu.

Bardfeld

B. Etiopatogeneze

PUTTONEN, S., OKSANEN, T., VAHTERA, J. a ost.: ***Je práce na směny rizikovým faktorem revmatoidní artritidy? Finská studie veřejného sektoru****. /Is shift work a risk factor for rheumatoid arthritis? The finnish public sector study./ Ann.Rheum.Dis., 69, 2010, č. 4, s. 779-780.*

Revmatoidní artritida (RA) je chronické zánětlivé onemocnění, v jeho etiologii se uplatňují zevní i vnitřní faktory. Bylo prokázáno, že ke změnám biomarkerů systémového zánětu (např. počtu leukocytů, odezvy zprostředkované T-buňkami) může vést práce na směny. Cílem provedeného šetření bylo odhalit spojitost mezi prací na směny a pravděpodobností onemocnění RA.

Do studie bylo zařazeno 67 402 státních zaměstnanců, kteří byli účastníky studie veřejného sektoru a u nichž nebyla před zahájením studie diagnostikována RA. Věk účastníků se pohyboval v rozmezí 18-65 let, 80 % souboru tvořily ženy. Práci na směny vykonávalo 19 602 žen a 3 886 mužů (nebylo dále upřesňováno, zda jde o práci ve dvousměnném či třísměnném provoze nebo v pravidelných nočních směnách). Během sledování, které trvalo v průměru 4,2 roku, nově onemocnělo revmatoidní artritidou 229 účastníků studie – 119 žen a 19 mužů pracujících v pravidelném denním provoze, 88 žen a 3 muži pracující v nepravidelném směnném režimu. Roční incidence RA na 100 000 obyvatel dosáhla u žen hodnoty 91, u mužů 39, přičemž riziko onemocnění RA je u žen pracujících ve směnném provoze 1,3x vyšší než u žen s pravidelnou pracovní dobou v denních hodinách.

Studie prokázala spojitost mezi prací na směny a onemocněním RA u žen – podporuje tak hypotézu, že práce na směny může zvyšovat riziko onemocnění RA.

Bardfeld

ASPDEN, R.M.: ***Osteoartritida: problém s růstem nemizí?*** */Osteoarthritis: a problem of growth not decay?/ Rheumatology, 47, 2008, č. 10, s. 1452-1460.*

Problematika práce: Primární osteoartritida (OA) je komplexní porucha, jejíž etiologie je z velké části neznáma. V popise patogeneze OA došlo od prvního popisu k mnoha revizím, ale v posledních desetiletích byla pozornost zaměřena převážně na kloubní chrupavku synoviálních kloubů, protože postižená tkáň a biomechanika jsou příčinné složky. Mělo se za to, že změny v jiných tkáních jsou sekundární, subchondrální kost reagující na abnormální biomechaniku a další tkáně na sekundární zánět a vnucenou inaktivitu. Toto zaměření na chrupavku má tendenci ignorovat další svalově kosterní změny, které se uvádějí, zvláště na ty vzdálené od postižených kloubů. Navrhoval se závěr, že je generalizovaná OA systémová svalově-kosterní porucha s metabolickou složkou. Poznatky pro to budou uvedeny shrnutím změn zjištěných ve všech hlavních tkáních svalstva a kostry. To se bude snažit ukázat spojení mezi tkáněmi, z nichž má většina společný mezenchymální původ. Dysregulovaný metabolismus tkání s rovnováhou ve

prospěch růstu bude nazírán tak, že má společnou souvislost s mnoha stávajícími popisovanými změnami. Navrhuje se, že produkce nových tkání ve středu existujících tkání, na špatném místě a v chybné době může mít za následek pozorované změny a že zvrat chování buněk k dřívějšímu fenotypu podobnému vývoji může ústit v mechanismus, který může řídit průběh onemocnění. Nové způsoby léčení mohou vznikat z poznání tohoto celého fenotypu svalově kosterního onemocnění a zkoumáním, které ukazatele mohou ovlivnit tento buněčný zvrat.

Obsáhlá práce podrobně popisuje v jednotlivých kapitolách změny při OA na jednotlivých systémech:

- **Kost:** Obsáhlá stať shrnuje dosavadní poznatky s mnoha citacemi.
- **Vazy, pouzdro a synovie:** Kloubní pouzdro má důležitý, ale často nedoceněný význam pro biomechaniku synoviálních kloubů: vazy pouzdra spolu s dalšími vazy a svaly zachovávají stabilitu kloubu. U OA kyčle se uvádělo, že progresivní fibróza pouzdra vede ke ztluštění a zkrácení tkáně a ke ztrátě její obvyklé flexibility. Zjistilo se, že je daleko častější ruptura předního zkříženého vazu u osob s OA kolene s příznaky (Hill, C.L. a ost., Arthr.Rheum., 2005, 52, s. 794-799). I když nelze zjistit, ke které události došlo nejprve a které poškození je možno považovat za rizikový ukazatel sekundární OA, je možné, že poškození vazu se zvětšuje na začátku onemocnění a jako důsledek změněných mechanických vlastností tkáně. Uvažovalo se o tom, že synoviální pouzdro a membrána současně se subchondrální kostí se mohou podílet na mnoha příznacích onemocnění a že zánět a ztuhnutí kloubního pouzdra může uspíšit destrukci kloubu (Roach, H.I. a ost., Curr.Drug Targets, 2007, 8, s. 271-282). Zjistilo se, že v časném průběhu onemocnění se objevují zvýšené hladiny cytokinetik, účinných regulátorů zánětu, i když není zcela jasné, kde se produkují (Goldring, M.B. a ost., J.Cell.Physiol., 2007, 213, s. 626-634). Uváděny další údaje.
- **Sval:** Většina studií o svalech při OA se koncentrovala na kvadriceps, pravděpodobně proto, že má kontrolní funkci u kolenního kloubu. Řada studií uvádí jeho slabost u OA, současně s deficitem propriocepce. Uvádějí se další údaje z citovaných prací.
- **Obezita a tuková tkáň:** Je zcela jasný vztah mezi OA a obezitou. Stále existuje diskuze o podrobnostech. Některé poslední přehledy se věnovaly této problematice podrobněji (Woolf, A.D. a ost., Ann.Rheum.Dis., 2006, 65, s. 1401-1402; Pottie, P. a ost., Ann.Rheum.Dis., 2006, 65, s. 1403-1405). Uvádí se řada dalších údajů z citovaných prací.
- **Nervový systém:** Kapitolka se věnuje převážně problematice bolesti a jejím mechanismům u OA.
- **Cévní změny:** Anamnéza cévní etiologie u OA je dlouhá: nedávný přehled objasnil možné úlohy cévní patologie pro začátek a progresi OA (Findlay, D.M., Rheumatology, 2007, 46, s. 1763-1768). Uvádí se i hypotéza o možném spojení tukového metabolismu se zánětem – může jít o ateromatózní cévní onemocnění subchondrální kosti (Conaghan, P.G. a ost., Ann.Rheum.Dis., 2005, 64, s. 1539-1541).

- **Kloubní chrupavka:** Po řadu desetiletí se zaměřoval výzkum na kloubní chrupavku u OA a existuje o tom rozsáhlá literatura. Autor v této kapitole shrnuje hlavní charakteristiky a význam chondrocytů.

  Stejně obsáhlá kapitola se zabývá problematikou **genetiky a epigenetiky,** s řadou citací.

Celá problematika se shrnuje v kapitole Závěry a klinické důsledky. Práce je bohatě dokumentována 127 literárními citacemi (z toho je 28 prací z let 1996-2000 a 65 z let 2001-2008).

Čermák

D. Laboratorní vyšetření

1. Imunologie a imunogenetika

ISAACS, J.D.: ***Léčebná manipulace T-buněk u revmatoidní artritidy: minulá, současná a budoucí****. (Therapeutic T-cell manipulation in rheumatoid arthritis: past, present and future./ Rheumatology, 47, 2008, č. 10, s. 1461-1468.*

Problematika práce: Modely patogeneze revmatoidní artritidy (RA) prodělaly řadu velkých revizí od zjištění modelu zaměřeného na B-buňky a imunitní komplexy. Následně pak byla zaměřena pozornost na T-buňky a do toho zasáhly rušivě pouze modely zaměřené na dysregulaci cytokinetik (Mc Innes, I.B. a ost., Nat.Rev., 2007, 7, s. 429-442).

Hromadící se poznatky ukazují na to, že je RA autoimunitní onemocnění zprostředkované T-buňkami. Včasné pokusy o modulaci onemocnění pomocí postupů jako např. CD4 mAbs byly vážně postiženy nedostatkem biomarkerů autoreaktivity. Nedávno se ale objevila souběžná stimulační blokáda jako účinné léčení RA. Současně se značně zlepšeným mechanistickým chápáním imunitní regulace to znovu oživilo naděje na autentické a mohutné programování imunity.

Tato přehledná práce se zaměřuje na pravděpodobný význam T-buněk a na jejich potenciální léčebnou manipulaci.

Nastíněnou problematiku rozebírá práce podrobně v kapitolách:

- **Doklady o účasti T-buněk u RA:** T-buňky jsou jedním z nejhojnějších buněčných typů v synovii RA a podílejí se 30-50 % na buňkách tkáně synovie. Nejvíce je CD4+, i když se objevují i CD8+ a mohou mít patogenetickou důležitost. I když byl objeven již asi před 10 roky, byl přisuzován teprve nedávno klíčový význam u onemocnění jako je RA IL-17 (Miossec. P., Arthritis Rheum., 2007, 56, s. 2111-2115). Uvádí se řada údajů o T-buňkách (s citacemi), které jsou důležité pro patogenezi RA; byla také objevena další neobvyklá podskupina T-buněk (Zhang, Z. a ost., Blood, 2007, 109, s. 4328-4335 a 1 další citace). V podstatě se zdá, že tyto atypické T-buňky mají autoreaktivní schopnosti a jsou tudíž oprávněnými cíli. Jejich biologie se stále více osvětluje, a tak se objevují nové dráhy a molekuly pro léčebné intervence (Michel, J.J. a ost., Arthritis Rheum., 2007, 56, s. 43-57; Lee, W.W. a ost., J.Immunol., 2007, 179, s. 2609-2615; Witkowski, J.M. a ost., J.Immunol., 2007, 178, s. 771-777).
- **Inhibitory malé molekuly a T-buňky:** Řada běžných DMARDs zasahuje do funkce T-buněk. Např. cyklosporin je antagonista calcineurinu. Pro aktivaci a proliferaci T-buněk je důležitá produkce IL-2. Cyklosporin inhibuje produkci IL-2 a je účinnou imunosupresivní látkou používanou rozsáhle při transplantaci tuhých orgánů a kostní dřeně k prevenci rejekce štěpu a onemocnění hostitele vzhledem ke štěpu. Uvádějí se vlastnosti leflunomidu: má dlouhý poločas a jeho nástup je pomalý, ale vykazuje vyšší výskyt toxicity, hlavně v GIT. Při toxicitě je možno zrychlit jeho vylučování cholestyraminem. MTX je nejčastěji předepisovaný lék u RA. I v léčebných dávkách užívaných k léčení RA inhibuje syntézu purinu a pyrimidinu, ale jen

krátce po každé aplikaci. I když inhibuje proliferaci T-buněk navozenou antigenem, není jisté, jak to přispívá (pokud vůbec) k jeho léčebné účinnosti (Cronstein, B.N., Pharmacol.Rev., 2005, 57, s. 163-172).

- **Minulost: léčebná tolerance a anamnéza T-buněk u RA:** Rozsáhlá pasáž se zabývá problematikou T-buněk a monoklonálních protilátek (mAbs- monoclonal antibodies).
- **Současnost: společná stimulační blokáda:** Rozsáhlá stať se věnuje problematice CD4, APCs (antigen presenting cells), ale rozsáhle se zabývá abataceptem (CTLA4-Ig) – současně stimulujícím blokátorem, jehož přesný způsob účinku není objasněn. Byl schválen pro léčení RA. Uvádějí se výsledky pokusu, srovnávající jeho účinnost s infliximabem a placebem.
- **Budoucnost: nové léčebné přístupy:** Ne-mitogenní CD3 mAbs: V úvodu stati se uvádí řada zkušeností z citovaných prací. U nerevmatologických onemocnění byly použity klinicky 3 ne-aktivační CD3 mAbs: teplizumab, otelixizumab a visilizumab – uvádějí se jejich charakteristiky. Teplizumab a aglykosylovaný otelixizumab byly použity k zabránění akutní rejekce allograftu. Větší dojem udělalo jejich použití v krátkých léčebných aplikacích u diabetu typu 1 – došlo ke stabilizaci onemocnění na dobu > 2 roky (Keymeulen, B. a ost., New Engl.J.Med., 2005, 352, s. 2598-2608 a další 2 citace). Po 8-10denním léčení psoriatické artritidy teplizumabem došlo ke zlepšení stavu tuhých a oteklých kloubů na dobu nejméně 3 měsíců. Ke klinickému zlepšení došlo u ulcerativní kolitidy nereagující na steroidy po léčení visilizumabem v dávkách 10-15 μ/kg (Plevy, S. a ost., Gastroenterology, 2007, 133, s. 1414-1422 a další 1 citace).
- **Další molekuly povrchu T-buněk:** Jde o další mAbs T-buněk, schválené k léčení v nerevmatologických indikacích. Efalizumab brání těsné adhezi lymfocytů na zanícený endotel (Harper, E.G. a ost., J.Invest.Dermatol., 2008, 128, s. 1173-1181). Byl schválen pro léčení středně těžké až těžké psoriázy v s.c. injekcích týdně; povzbudivé údaje byly získány i při léčení těžké atopické dermatitidy (Takiguchi, R. a ost., J.Amer.Acad.Dermatol., 2007, 56, s. 222-227 a 1 další citace). Alefacept – podobně jako u mnoha způsobů biologického léčení je mechanismus jeho účinku nejistý. Byl schválen k léčení středně těžké až těžké plátové psoriázy a nedávný klinický pokus prokázal jeho účinnost při týdenní aplikaci s.c. (Perlmutter, A. a ost., J.Amer.Acad.Dermatol., 2008, 58, s. 116-124 a 1 další citace). Natalizumab je schválen k léčení mnohočetné sklerózy a je také účinný k navození remise u M. Crohn (Rudick, R.A. a ost., Ann.Neurol., 2007, 62, s. 335-346; MacDonald, J.K. a ost., Cochrane Database Syst.Rev., 2007, CD006097).
- **Buněčné způsoby léčení:** Nově byly zjištěny regulační T-buňky (T_{regs}-regulatory T-cells) (Bacchetta, R. a ost., J.Allergy Clin.Immunol., 2007, 120, s. 227-235); nejlépe charakterizovány jsou ty odvozené z thymu – „natural“ T_{regs}. Vrozený nedostatek této podskupiny se může projevit řadou autoimunních fenoménů u zvířat i u člověka. Situace v lidské autoimunitě není zcela jasná a objevila se řada prací, které ověřují nedostatek počtu T_{regs} (uvedeny 4 práce z let 2006-2007). Uvažuje se i o tvorbě T_{regs} farmakologickými manipulacemi periferní krve.

Čermák

ENGELMANN, R., BRANDT, J., EGGERT, M. a ost.: ***IgGl a IgG4 jsou převažující podtřídy mezi autoprotilátkami proti dvěma citrulinovým antigenům u RA****. /ItGl and IgG4 are the predominant subclasses among auto-antibodies against two citrulinated antigens in RA./ Rheumatology, 47, 2008, č. 10, s. 1489-1492.*

Problematika a zaměření práce: Revmatoidní artritida (RA) je chronické autoimunní onemocnění postihující klouby jak vrozeným a adaptačním imunitním systémem, což přispívá k jeho patogenezi (Knedla, A. a ost.: Arthr.Res.Ther., 2007, 9, s. 209). Je hlavní zájem o autoprotilátky, protože pomáhají diagnostikovat onemocnění, ale ukazují také na toleranci při bytí na scestí. Je zajímavé, že MCV (mutated citrulinated vimentin) a CCP (cyclic citrulinated peptide) byly nedávno zjištěny jako cílové antigeny u RA a anti-MCV a anti-CCP protilátky jsou naopak vysoce specifické pro RA a mají dobrou prognostickou cenu (Klareskog, L. a ost., Ann.Rev.Immunol., 2008, 26, s. 651-675; Mathsson, L. a ost., Arthr.Rheum., 2008, 58, s. 36-45). Podrobné hodnocení těchto autoprotilátek pomůže osvětlit jejich specifické zapojení u RA a pomůže rozluštit předchozí a stávající patologické pochody.

Proto autoři kvantifikovali titry anti-CCP a anti-MCV IgG podtřídy u pacientů s RA a srovnávali je s podobnými titry protilátek řízených proti VZV (varicella zoster virus) a celkovým titrům séra.

Metodika: Byla shromážděna séra souboru pacientů (n = 77; ve věku 22-86 let), kteří splňovali kritéria ACR pro RA. Byl použit systém ELISA specifický pro podtřídu IgG a kombinován s komerčně dostupným MCV (Orgatex, Míšeň, Německo), CCP (EUROIMMUN, Lübeck, Německo) a VZV (Virion/Serion GmbH, Würzburg, Německo) předem povlečenými mikrotitrovými pláty.

Výsledky: Ačkoli je IgG1 převládající podtřída mezi protilátkami proti CCP a MCV u pacientů s RA, je IgG4 druhá vzhledem k titrům a častostem výskytu. Zvýšení IgG4 mezi RA-specifickými protilátkami je nezávislé na trvání onemocnění a nespecifickými protilátkami je nezávislé na trvání onemocnění a neodráží obecnou nedůvěru o imunitní reakci těchto pacientů, protože celkové titry séra a protilátky řízené proti VZV prokazují normální distribuci IgG1, IgG2, IgG3 a IgG4.

Závěr: Zvýšené titry IgG4 jsou specifické pro auto-protilátky proti citrulinovaným antigenům u RA a jsou indikativní pro Th2 ovlivněné prostředí během vzniku autoreaktivních plazmatických buněk. Autoři zde diskutují nepřímý význam IgG4 auto-protilátek při zabránění eliminaci auto-reaktivních B a plazmatických buněk a tudíž řízení autoimunitního procesu.

Čermák

2. Hematologie

GRISAR, J., STEINER, C.W., BONELLI, M. a ost.: ***Pacienti se systémovým lupus erythematosus vykazují funkční deficity původních buněk endotelu****. /Systemic lupus erythematosus patients exhibit functional deficiencies of endothelial progenitor cells./ Rheumatology, 47, 2008, č. 10, s. 1476-1483.*

Problematika a zaměření práce: U systémového lupus erythematosus (SLE) je zvýšené riziko kardiovaskulárních (CV) příhod, které vedou ke zvýšené nemocnosti a úmrtnosti. I když se prokázalo, že je vývoj aterosklerózy akcelerován, podle posledních pozorování se nepodílejí tradiční rizikové ukazatele – hypertenze, DM, hypercholesterolemie a kouření na plném CV riziku. Tato pozorování podnítila snahy zjistit nové rizikové ukazatele CV onemocnění u SLE.

Protože bylo popsáno, že EPCs (endothelial progenitor cells) slouží jako biomarker CV rizika, a je známo, že je jich nedostatek u různých onemocnění, zajímalo autory, zda souvisí SLE také se změněnými hladinami periferních EPC nebo s funkčními abnormitami těchto buněk.

Metodika: Byla provedena kvantifikace EPCs u skupiny ženských pacientek se SLE s různou aktivitou onemocnění (n = 31; průměrné stáří 35 ± 2 roky, trvání onemocnění 11 ± 4 roky) a u zdravých kontrol podobného stáří (HCs, n = 14; 39 ± 5 let) pomocí hodnocení FACS a esejí CFU (colony forming unit). Kromě toho byla ještě testována kapacita adheze a migrace EPC.

Výsledky: U HC a SLE pacientek byly hladiny EPC podobné při zjišťování pomocí FACS (0,045 ± 0,006 % proti 0,036 ± 0,007 % u lymfocytů) a pomocí CFU eseje (18 ± 3 proti 15 ± 2 kolonií). Nebylo možno zjistit korelaci s aktivitou onemocnění, ale pacientky se SLE léčené chlorochinem vykazovaly významně snížené hladiny EPC (0,058 ± 0,005 % bez chlorochinu proti 0,024 ± 0,008 % s chlorochinem, $P < 0,05$). Přidání chlorochinu ke kulturám in vitro vedlo také ke snížení tvorby kolonií u SLE a u HC. Při testování kapacity adheze a migrace EPC u endoteliálních buněk lidské v. umbilicalis (HUVEC) pak buňky pacientek se SLE měly sníženou adhezi (19,2 ± 3,5 % proti 36,6 ± 5,2 % EPC v políčku, $P < 0,02$) a migrační aktivitu (56 ± 6 buněk náhodné mikroskopické pole u SLE proti 121 ± 28 u kontrol, $P < 0,02$).

Závěr: Tyto údaje zjistily, že jsou EPCs významně postiženy u SLE. Zatímco jsou cirkulující hladiny EPC v rozpětí HC, vykazují funkční deficity, které mohou vést ke zhoršené dostupnosti tkáně.

Čermák

3. Biochemie

CURTIS, J.R., BEUKELMAN, T., ONOFREI, A. a ost.: ***Zvýšené hodnoty jaterních enzymů u pacientů s revmatoidní artritidou nebo psoriatickou artritidou léčených metotrexátem a/nebo leflunomidem****. /Elevated liver enzyme tests among patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis treated with methotrexate and/or leflunomide./ Ann.Rheum.Dis., 69, 2010, č. 1, s. 43-47.*

Bezpečnost podávání chorobu modifikujících antirevmatik (disease-modifying antirheumatic drugs – DMARDs) je důležitým aspektem léčby pacientů s revmatoidní artritidou (RA) i psoriatickou artritidou (PsA). Výsledky nedávných studií prokázaly spojitost mezi monoterapií metotrexátem (MTX) nebo leflunomidem (LEF) a signifikantně zvýšenou incidencí vzestupu hodnot alaninaminotransferázy (ALT) a/nebo aspartátaminotransferázy (AST). Tento vzestup je většinou asymptomatický, ale při dlouhodobém užívání MTX provázeném přetrvávajícím zvýšením hodnot

jaterních enzymů byly biopticky prokázány fibrotické změny jaterního parenchymu. Na vzestupu hladin jaterních transamináz se mohou kromě léčby DMARDs podílet i další faktory – vyšší index tělesné hmotnosti, konzumace alkoholu, průvodní léčba nesteroidními antiflogistiky nebo nedostatečný příjem folátů. Cílem provedené studie bylo ověřit u pacientů s RA nebo PsA spojitost mezi léčbou MTX a/nebo LEF a vzestupem hodnot ALT/AST.

Do studie byli zařazeni pacienti z databáze vytvořené Asociací severoamerických revmatologů-výzkumníků (Consortium of Rheumatology Researchers of North America – CORRONA). U 1 953 nemocných RA a 151 pacientů s PsA s normálními výsledky jaterních testů byla zahájena léčba nebiologickými DMARDs: 1. skupina byla léčena MTX, 2. skupina LEF, 3. skupina kombinací MTX + LEF, 4. skupina jinými nebiologickými DMARDs. Ve všech 4 skupinách bylo povoleno současné užívání jiných nebiologických DMARDs (hydroxychloroquinu, sulfasalazinu, azathioprinu, minocyclinu, sloučenin zlata) a inhibitorů alfa-faktoru nádorové nekrózy. Během léčby byly opakovaně vyšetřovány jaterní testy (průměrně každých 5 měsíců).

Výsledky: Ve skupině pacientů s RA překročily hladiny ALT/AST horní hranici normálních hodnot u 22 % nemocných léčených MTX, 17 % léčených LEF, 31 % nemocných léčených MTX + LEF a 14 % nemocných léčených jinými DMARDs. Více než dvojnásobku horní hranice normálu dosáhly hodnoty transamináz u 1-2 % pacientů na monoterapii MTX nebo LEF a 5 % pacientů na kombinované terapii MTX + LEF. Ve skupině pacientů s PsA překročily hladiny ALT/AST horní hranici normálních hodnot u 35 % pacientů na MTX a 28 % pacientů na jiné terapii než MTX a/nebo LEF.

Závěr: Po zahájení léčby DMARDs dochází u 14-35 % pacientů s RA a PsA k vzestupu hladin ALT/AST nad horní hranici fyziologického rozmezí. Riziko zvýšení hodnot těchto enzymů je vyšší u nemocných PsA a u nemocných RA léčených kombinací MTX + LEF stoupá s rostoucí dávkou MTX. Potenciální hepatotoxicita MTX, LEF i jejich kombinace je důvodem pro průběžné sledování jaterních testů u pacientů s RA a PsA léčených těmito preparáty.

Bardfeld

F. Terapie

SMOLEN, J.S., ALETAHA, D., BIJLSMA, J.W.J. a ost.: ***Cílená léčba revmatoidní artritidy: doporučení mezinárodní taktické skupiny****. /Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force./ Ann.Rheum.Dis., 69, 2010, č. 4, s. 631-637.*

U řady závažných onemocnění (např. hypertenzní choroba, diabetes mellitus) snížila léčba směřující ke konkrétním cílům (pokles krevního tlaku, glykemie nebo hodnot glykovaného hemoglobinu pod stanovené hodnoty) riziko poškození a selhání důležitých orgánů. Cílem taktické skupiny, která sdružovala přes 60 revmatologů z Evropy, Severní a Latinské Ameriky, Japonska a Austrálie, bylo vypracovat taková doporučení, která by umožnila dosáhnout u nemocných revmatoidní artritidou (RA) optimálních terapeutických výsledků. Z údajů získaných pomocí rozsáhlého šetření odborné literatury a následně diskutovaných skupinou odborníků byly zformulovány tyto závěry:

Obecné principy

A) Léčba RA musí vycházet ze společného rozhodnutí pacienta a revmatologa.

B) Prvořadým cílem léčby pacienta s RA je maximálně a dlouhodobě zvýšit zdravím ovlivněnou kvalitu života pomocí kontroly symptomů, prevence strukturálního poškození, normalizace funkční zdatnosti a společenského uplatnění.

C) Nejdůležitějším prostředkem k dosažení těchto cílů je potlačení zánětu.

D) Cílená léčba RA vycházející z měření aktivity choroby a adekvátních úprav terapie přináší nejlepší výsledky.

Desatero doporučení cílené léčby RA vycházející z fakt a názorů odborníků

1. Prvořadým cílem léčení RA by měl být stav klinické remise.
2. Klinická remise je definována jako absence znaků a příznaků signifikantní zánětlivé aktivity choroby.
3. Zatímco by remise mohla být jasným cílem určeným dostupnými důkazy, může být nízká aktivita choroby přijatelným alternativním terapeutickým cílem, zejména u prokázané dlouhotrvající nemoci.
4. Dokud není dosaženo žádaného terapeutického cíle, měla by být medikamentózní léčba upravována minimálně jednou za 3 měsíce.
5. Kritéria aktivity choroby je třeba hodnotit a zaznamenávat pravidelně, u pacientů s vysoce a středně aktivní chorobou jednou měsíčně, u pacientů v remisi nebo s dlouhodobě nízkou aktivitou choroby jednou za 3-6 měsíců.

6. V běžné klinické praxi musí být při terapeutickém rozhodování vzata v úvahu ratifikovaná kombinovaná kritéria aktivity choroby, která hodnotí postižení kloubů.

7. Při přijímání klinických rozhodnutí by měly být kromě hodnocení kombinovaných kritérií aktivity choroby zvažovány také strukturální změny a funkční omezení.

8. Žádoucí terapeutické cíle by měly být udržovány po dobu dalšího průběhu choroby.

9. Při volbě kritéria aktivity choroby a stanovení jeho cílové hodnoty by mělo být přihlédnuto k průvodním chorobám a individuálním faktorům pacienta a rizikům medikamentózní léčby.

10. Pacient musí být vhodným způsobem informován o terapeutickém záměru a strategii zvolené k jeho dosažení pod dohledem revmatologa.

Bardfeld

LANDEWÉ, R.B.M., GÜNTHER, K.P., LUKAS, C. a ost.: ***Doporučení EULAR/EFORT pro diagnostiku a počáteční postup u pacientů s akutním nebo nedávno vzniklým otokem kolene.*** */EULAR/EFORT recommendations for the diagnosis and initial management of patients with acute or recent onset swelling of the knee./ Ann.Rheum.Dis., 69, 2010, č. 1, s. 12-19.*

Choroby s muskuloskeletálními projevy přivádějí nemocné do ordinací praktických lékařů, revmatologů, ortopedů i neurologů. Rozdílný přístup specialistů k diagnostice a léčbě muskuloskeletálních poruch přivedl EULAR (European League Against Rheumatism) a EFORT (European Federation of National Association of Orthopaedics and Traumatology) ke snaze o sjednocení pohledu na tuto problematiku.

Na základě šetření v odborné literatuře a osobních zkušeností skupiny expertů (11 revmatologů a 12 ortopedů ze 13 evropských států) byla vypracována doporučení týkající se diagnostiky a úvodních terapeutických postupů u pacientů s akutním nebo nedávno (maximálně před 4-6 týdny) vzniklým otokem kolene.

1. **Rozpoznání**

Pacient, který udává akutní otok kolene, by měl být důkladně klinicky vyšetřen, aby byla potvrzena přítomnost otoku.

2. **Předání do péče specialisty**

Pacient s podezřením na septickou artritidu nebo trauma s otokem vzniklým během 12 hodin by měl být okamžitě předán do péče odborníka na muskuloskeletální onemocnění. Nádory kostí se vyskytují zřídka, ale pacienti s podezřením na tumor kosti by měli být předáni ortopedovi během 1 týdne. Pacienti s podezřením na zánětlivou artritidu by měli být předáni do péče revmatologa během 6 týdnů.

3. **Anamnéza**

Kromě odebrání anamnézy v obvyklém rozsahu (včetně předchozích a průvodních chorob a medikace) by měly být získány informace zvlášť zaměřené na odlišení úrazových a neúrazových

příčin otoku, rychlost jeho vzniku, charakter bolesti, jde-li o první nebo opakovanou příhodu, přítomnost horečky, postižení dalších kloubů a/nebo zad a nedávno proběhlou infekci.

4. **Fyzikální vyšetření**

Fyzikální vyšetření by se u pacienta, který udává akutní nebo nedávno vzniklý otok kolene, mělo nejprve zaměřit na postižené koleno; mělo by být vyšetřeno i nepostižené koleno a náležitě posouzeny i ostatní klouby. Podle indikace by mělo být provedeno celkové fyzikální vyšetření. Vyšetření kolene by mělo zahrnovat lokalizaci a charakteristiku otoku (intraartikulární versus extraartikulární), průkaz výpotku, zkoušku stability, celkovou nebo ohraničenou citlivost, vzhled a teplotu kůže, rozsah hybnosti a hodnocení svalových a neuromuskulárních změn.

5. **Laboratorní testy**

U pacientů, kteří udávají akutní otok kolene traumatického původu, nemá laboratorní vyšetření pro stanovení diagnózy žádný význam. U pacientů, kteří udávají akutní otok kolene netraumatického původu, mohou být normální hodnoty reaktantů akutní fáze a počtu leukocytů přínosem – snižují pravděpodobnost zánětlivého onemocnění, zejména septické artritidy. Další laboratorní vyšetření by měla být provedena podle indikace.

6. **Aspirace kloubní tekutiny**

U pacientů, kteří udávají akutní otok kolene, by v diagnostickém procesu měla být aspirace kloubní tekutiny provedena u pacientů s podezřením na septickou, krystalovou nebo zánětlivou artritidu. Kloubní tekutina by měla být vyšetřena makroskopicky a mikroskopicky na leukocyty, krystaly a bakterie (barvení podle Grama, kultivace). V případech signifikantního traumatického výpotku bez rentgenologicky prokázané fraktury může být také provedena aspirace haemarthrosu. V případě podezření na tumor by se aspirace kloubní tekutiny neměla provádět.

7. **Zobrazování**

U pacientů udávajících akutní otok kolene by měly být provedeny nativní rentgenové snímky postiženého kloubu ve dvou rovinách (nejlépe předozadní snímek zatíženého kloubu). Ve zvláštních situacích může být přínosem doplňující rentgenové vyšetření. Ultrazvukové vyšetření může být přínosem pro detekci kloubního výpotku a synoviální hypertrofie v případech, kdy je klinické vyšetření sporné. Ultrazvuk, nukleární magnetická rezonance a další zobrazovací metody mohou být prospěšné při prokazování intraartikulárních a extraartikulárních strukturálních odchylek a měly by být prováděny podle indikace.

8. **Diagnostické postupy**

U pacientů udávajících akutní otok kolene je diagnostická artroskopie doporučována pouze ve výjimečných případech (např. kvůli biopsii).

9. **Diagnostika**

Na základě dosud uvedených postupů by mělo být usilováno o stanovení příslušné diagnózy, která by byla základem pro další terapeutická rozhodnutí. Mezitím mohou přispět ke zmírnění příznaků povšechná (nespecifická) opatření.

10. **Počáteční postup**

Celková opatření ke zmírnění bolestí a otoku by u pacientů udávajících akutní otok kolene měla být individuálně přizpůsobena pacientovi a mohou zahrnovat odlehčení kloubu, použití dlah, studených zábalů, preskripci jednoduchých analgetik a nesteroidních antiflogistik, pokud nejsou kontraindikována.

Antibiotika by neměla být nasazena dřív, než byly provedeny příslušné diagnostické odběry vzorků. Intraartikulární aplikace steroidů by se neměla provádět, jestliže nebyla stanovena diagnóza a nebyly vyloučeny její kontraindikace.
Bardfeld

2. Léky modifikující chorobu (DMARDs)

FARRAGHER, T.M., LUNT, M., Fu, B. a ost.: ***Časné zahájení a délka léčby prvním chorobu modifikujícím antirevmatikem předurčuje dlouhodobý funkční stav pacientů se zánětlivou polyartritidou.*** */Early treatment with, and time receiving, first disease-modifying drug predicts long-term function in patients with inflammatory polyarthritis./ Ann.Rheum.Dis., 69, 2010, č. 4, s. 689-695.*

Řada klinických studií prokázala u pacientů s revmatoidní artritidou (RA) příznivý účinek chorobu modifikujících antirevmatik (disease-modifying antirheumatic drug – DMARD) a steroidů na funkční omezení nemocných a aktivitu jejich choroby. Nevýhodou provedených studií bylo poměrně krátkodobé sledování pacientů (zpravidla do 3 let). Tuto slabinu odstraňují longitudinální observační studie; při interpretaci jejich výsledků je však nutno přihlédnout ke skutečnosti, že pacientům se závažnějším průběhem choroby je zpravidla ordinována razantnější léčba. Autoři studie sledovali po dobu 10 let, jaký je dopad léčby DMARDs na funkční stav pacientů s čerstvě zjištěnou zánětlivou polyartritidou (inflammatory polyarthritis – IP) - zaměřili se na rychlost nasazení léčby, dobu podávání prvního DMARD i celkovou dobu léčby DMARD, pokud byl úvodní preparát nahrazen nebo doplněn jiným preparátem z této skupiny.

Do studie bylo zařazeno 1 084 pacientů s čerstvě diagnostikovanou IP z registru NOAR (Norfolk Arthritis Register). Průměrný věk nemocných byl 53 let, dvě třetiny účastníků byly ženy; v době zařazení do studie vyhovovalo 45,5 % pacientů kritériím Americké revmatologické společnosti pro RA. Při zahájení studie byly u každého pacienta zaznamenány demografické údaje a výsledky klinického vyšetření, zvláštní pozornost byla věnována léčbě DMARDs a steroidy. Účastníci vyplnili dotazník hodnotící zdravotní stav (Health Assessment Questionnaire – HAQ), byla jim odebrána krev na stanovení C-reaktivního proteinu, průkaz revmatoidního faktoru a protilátek proti cyklickému citrulinovanému peptidu, byla provedena typizace HLA antigenu a propočteno skóre DAS28 (Disease Activity Score), provedeno rtg vyšetření rukou a nohou. Kontrolnímu vyšetření a hodnocení se pacienti podrobili po jednom, dvou, třech, pěti, sedmi a deseti letech.

10leté sledování absolvovalo v plném rozsahu 664 (61,3 %) nemocných. Během této doby se výrazně projevila změna léčebné strategie u RA – odklon od sulfasalazinu (na počátku studie podáván 60 % pacientů na medikamentózní léčbě, v závěru jen 37 %) a příklon k metotrexátu (7 % medikamentózně léčených na začátku studie, 54 % v jejím závěru).

Výsledky: Včasné zahájení léčby DMARDs (do 6 měsíců od počátku příznaků IP) bylo spojeno s nesignifikantním zlepšením funkčního stavu ve srovnání s pacienty neléčenými DMARDs. Během

tohoto 6měsíčního intervalu každý další měsíc léčby signifikantně zvyšoval šance na lepší dlouhodobý terapeutický efekt.

Délka léčby prvním DMARD výrazně ovlivnila dlouhodobý funkční stav pacienta – nemocní, kteří ji přerušili do 6 měsíců, udávali po 10 letech signifikantní zhoršení stavu, zatímco pacienti léčení 3 roky a dále udávali zlepšení funkčního stavu.

Dlouhodobý terapeutický efekt pozitivně ovlivňuje také celková doba léčby DMARDs (54 % pacientů, kteří absolvovali studii v plném rozsahu, užívalo DMARDs po celou dobu jejího trvání).

Závěr: Studie prokázala, že včasné nasazení a délka trvání léčby DMARDs významně a dlouhodobě ovlivňuje u pacientů s IP jejich funkční zdatnost.

Bardfeld

HOUSSIAU, F.A., VASCONCELOS, C., CRUZ, D.D. a ost.: ***Údaje z desetiletého šetření Evropské studie lupózní nefritidy srovnávající nízkou a vysokou dávku intravenózního cyklofosfamidu****. /The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide./ Ann.Rheum.Dis., 69, 2010, č. 1, s. 61-64.*

Evropská studie lupózní nefritidy (The Euro-Lupus Nephritis Trial – ELNT) probíhala jako randomizovaná prospektivní studie v letech 1996-2000 v 19 evropských centrech; jejím cílem bylo porovnat u pacientů s proliferativní lupózní nefritidou terapeutickou účinnost nízkých a vysokých dávek intravenózního cyklofosfamidu (CY). Do studie bylo zařazeno 90 pacientů s biopticky ověřenou diagnózou proliferativní lupózní nefritidy provázené proteinurií s denními ztrátami minimálně 500 mg proteinů močí.

U všech pacientů byla léčba zahájena intravenózně aplikovaným metylprednisolonem, od 4. dne pak perorálně podávanými glukokortikoidy – ty byly podávány minimálně 30 měsíců po zařazení pacienta do studie.

Intravenózní cyklofosfamid byl nemocným podáván podle dvou odlišných dávkovacích schémat. První skupině (46 pacientů) byly intravenózně podávány vysoké dávky CY: v průběhu 1 roku celkem 8 dávek – úvodní dávka 0,5 g/m^2 tělesného povrchu, dalších 5 aplikací v odstupu 1 měsíce, 7. a 8. dávka s 3měsíčním odstupem, přičemž dávky byly postupně zvyšovány za kontrol počtu leukocytů o 250 mg, maximální dávka nepřesáhla 1 500 mg. Druhá skupina (44 pacientů) byla léčena nízkými dávkami intravenózního CY: celkem 6x ve 2týdenním odstupu 500 mg CY. Průměrná celková dávka podaného CY dosáhla v první skupině 9,5 g, ve druhé 5,5 g.

Všem pacientům byl po poslední dávce CY nasazen azathioprin (AZA) v dávce 2 mg/kg/den - byl podáván minimálně 30 měsíců po zařazení pacienta do studie. Po uplynutí této doby byla další léčba (včetně ev. dalších dávek intravenózního CY) ponechána na úvaze ošetřujícího lékaře.

Výsledky: Z 90 pacientů zařazených do studie se 10leté sledování podařilo uskutečnit u 84 nemocných. Mezi oběma rozdílně léčenými skupinami pacientů nebyly statisticky významné rozdíly v podílu zemřelých, v podílu pacientů s konečným stadiem renální choroby, v průměrných hodnotách sérového kreatininu ani 24hodinových ztrátách proteinů močí. Během 10 let zemřelo 7 pacientů (2 z první a 5 z druhé skupiny) – příčinou úmrtí byla ve 3 případech sepse, v 1 případě aktivní lupus, v 1 případě aneuryzma aorty, ve 2 případech nebyla příčina úmrtí objasněna. 7 pacientů (4 z první a 3 z druhé skupiny) prodělalo během trvání studie srdeční nebo cévní příhodu: 2 infarkt myokardu, 2 cerebrovaskulární příhodu, 1 rupturu aneuryzmatu aorty, 1 trombózu art. popliteae, v 1 případě byla diagnostikována angina pectoris. U 7 pacientů bylo během 10 let zjištěno onkologické onemocnění (u 1 pacienta z první a 6 z druhé skupiny): 2x šlo o karcinom prsu, 2x karcinom děložního čípku, 1x o karcinom štítné žlázy, kůže a Burkittův lymfom. 14 pacientek během studie otěhotnělo a úspěšně absolvovalo graviditu, třetina z nich dokonce opakovaně.

V závěru 10letého sledování byla většina pacientů z obou skupin stále léčena glukokortikoidy, některým dalším imunosupresivem a preparáty snižujícími krevní tlak.

10leté šetření také potvrdilo závěry předchozích kratších pozorování – rychlý pokles proteinurie po nasazení imunosupresivní léčby je prediktorem příznivějšího průběhu proliferativní lupózní nefritidy.

Závěr: Léčba nízkými dávkami intravenózního CY, na niž navazuje podávání azathioprinu, vede k dlouhodobým příznivým výsledkům.

Bardfeld

JONES, G., SEBBA, A., GU, J. a ost.: ***Srovnání monoterapie tocilizumabem s monoterapií metotrexátem u pacientů s mírnou až těžkou formou revmatoidní artritidy: studie AMBITION****. /Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study./ Ann.Rheum.Dis., 69, 2010, č. 1, s. 88-96.*

U pacientů s revmatoidní artritidou (RA) je v séru i synoviální tekutině prokazována zvýšená hladina interleukinu-6 (IL6). Tento pleiotropní prozánětlivý cytokin je produkován různými typy buněk a hraje důležitou úlohu v řadě fyziologických i patologických procesů. Jeho inhibice je základem nového terapeutického přístupu k nemocným RA.

Tocilizumab je humanizovaná protilátka proti receptoru IL6. V dosud provedených studiích byla prokázána jeho účinnost u nemocných aktivní RA, léčených bez adekvátní klinické odezvy chorobu modifikujícími antirevmatiky (disease-modifying antirheumatic drugs – DMARDs) nebo inhibitory faktoru nádorové nekrózy (tumour necrosis factor – TNF). Autoři této studie se zaměřili na hodnocení účinnosti léčby tocilizumabem u pacientů s RA, v jejichž anamnéze naopak chybělo předchozí terapeutické selhání DMARDs a antagonistů TNF.

Do studie AMBITION (Actemra versus methotrexate double-blind investigative trial in monotherapy) bylo zařazeno 673 pacientů z USA, Kanady a Izraele, léčených alespoň 3 měsíce pro aktivní RA. Studie byla koncipována jako 24týdenní, dvojitě slepá, maskovaná, s paralelní skupinou.

Pacienti byli náhodně rozděleni do 3 skupin: 1. skupina dostávala každé 4 týdny intravenózní infuzi s tocilizumabem v dávce 8 mg/kg váhy. 2. skupina nemocných byla léčena perorálním metotrexátem – úvodní dávka 7,5 mg/týden byla ve 4. týdnu zvýšena na 15 mg/týden a v 8. týdnu na 20 mg/týden; v zájmu bezpečnosti léčby bylo tolerováno snížení týdenní dávky na 10 mg. Ve 3. skupině bylo pacientům prvních 8 týdnů podáváno placebo, poté byli převedeni na infuze tocilizumabu v dávce 8 mg/kg váhy každé 4 týdny. Účinnost léčby byla hodnocena podle kritérií odezvy Americké revmatologické společnosti (ACR 20, 50 a 70) i Evropské ligy proti revmatismu, dále byly sledovány změny skóre aktivity choroby (DAS28) a indexu dysaptibility odvozeného z dotazníku hodnotícího zdravotní stav (HAQ-DI).

Klinická účinnost

Kritériím odezvy ACR20 vyhovělo po 24týdenní léčbě tocilizumabem 69,9 % nemocných (oproti 52,5 % pacientů léčených metotrexátem). Tohoto kritéria dosáhlo po 8 týdnech na placebu 13,1 % nemocných, po 8týdenní léčbě tocilizumabem 55,6 % nemocných. 44 % pacientů léčených tocilizumabem vyhovělo v závěru studie kritériu ACR50, 28 % těchto pacientů kritériu ACR70 – tyto podíly jsou statisticky významně vyšší oproti skupině nemocných léčených metotrexátem. U pacientů léčených tocilizumabem byla ve 24. týdnu 5x vyšší pravděpodobnost dosažení remise (DAS28 pod 2,6). Průměrné hladiny vysoce senzitivního C-reaktivního proteinu byly u pacientů na tocilizumabu od 12. týdne v normálním rozmezí, u pacientů na metotrexátu zůstávaly zvýšené.

Bezpečnost

Incidence nežádoucích příhod byla v 1. skupině 79,9 %, ve 2. skupině 77,5 %; incidence závažných nežádoucích příhod dosáhla v 1. skupině 3,8 %, ve 2. skupině 2,8 %.

Nejčastějšími nežádoucími příhodami byly infekce (ve skupině léčených tocilizumabem 34,4 %, ve skupině na metotrexátu 37,3 %). Infekce kůže a podkoží byly častější při podávání tocilizumabu (4,1 % oproti 0,7 %), plísňová onemocnění se vyskytla u 1,8 % pacientů léčených metotrexátem, ale nebyla zaznamenána při léčbě tocilizumabem. Během studie nebyla diagnostikována žádná oportunní infekce.

Druhou nejčastější nežádoucí příhodou bylo postižení gastrointestinálního traktu, a to s obdobnou frekvencí v obou skupinách.

Během studie zemřeli 4 pacienti – 3 ze skupiny na tocilizumabu (krvácení do horních partií zažívacího traktu, ischemie myokardu, kardiorespirační selhání u pacienta s astmatem a srdeční arytmií) a 1 ze skupiny na metotrexátu (karcinom plic).

U 3,1 % pacientů na tocilizumabu a 0,4 % pacientů na metotrexátu se vyvinula reverzibilní neutropenie 3. stupně. U nemocných léčených tocilizumabem byl častěji zjištěn vzestup hladiny

celkového cholesterolu a LD-lipoproteinů, u pacientů na metotrexátu docházelo častěji ke zvýšení hodnot alaninaminotransferázy a aspartátaminotransferázy.

Závěr: U pacientů s RA bez předchozího selhání léčby metotrexátem nebo biologickými preparáty je monoterapie tocilizumabem účinnější než monoterapie metotrexátem; vede k rychlému ústupu znaků a příznaků RA a vykazuje příznivý poměr benefit/risk.

Bardfeld

3. Kortikosteroidy

HELLGREN, K., ILIADOU, A., ROSENQUIST, R. a ost.: ***Revmatoidní artritida, léčba kortikosteroidy a riziko maligních lymfomů: výsledky případové kontrolované studie****. /Rheumatoid arthritis, treatment with corticosteroids and risk of malignant lymphomas: results froma case-control study./ Ann.Rheum.Dis., 69, 2010, č. 4, s. 654-659.*

Výrazný a rychle nastupující protizánětlivý účinek kortikosteroidů je hojně využíván při léčbě zánětlivých onemocnění, klady i rizika léčby těmito preparáty jsou častým předmětem odborných diskuzí. Několik studií hodnotilo spojitost mezi léčbou steroidy a rizikem onemocnění lymfomem a došly k protichůdným závěrům. Nedávno publikované výsledky rozsáhlé švédské studie prokázaly, že riziko onemocnění maligním lymfomem, které je u pacientů s revmatoidní artritidou (RA) v průměru dvojnásobné, klesá při léčbě steroidy. Cílem současného šetření bylo zhodnotit blíže tuto spojitost, zejména s ohledem na strategii, načasování a trvání léčby steroidy a typ maligního lymfomu.

V registru nemocných, kteří byli v letech 1964-1994 hospitalizováni v lůžkových zařízeních a při jejichž propuštění figurovala ve výčtu závěrečných diagnóz revmatoidní artritida, bylo identifikováno 74 651 pacientů. Tento soubor byl propojen s národním registrem onkologických pacientů, u nichž byl v letech 1964-1995 diagnostikován maligní lymfom – průnikem byl soubor 424 nemocných, u nichž byla diagnostikována nejprve RA a později také maligní lymfom. Po ověření diagnózy RA i maligního lymfomu ve zdravotní dokumentaci nemocných byly k dispozici validní údaje o 378 pacientech – 208 ženách, 170 mužích, jejich průměrný věk při začátku onemocnění RA dosahoval 50 let, prům. věk při zjištění maligního lymfomu 70 let. K této základní skupině byla vytvořena kontrolní skupina 378 pacientů s RA, odpovídajícím věkem, pohlavím a dobou trvání RA.

Výsledky: Perorálními steroidy bylo léčeno 183 (49 %) pacientů ze základní a 217 (57 %) pacientů z kontrolní skupiny. Při celkovém hodnocení byla léčba perorálními steroidy spojena s 30% poklesem rizika onemocnění lymfomem – při léčbě trvající déle než 2 roky bylo toto riziko výrazně nižší, při léčbě trvající do 2 let však nebylo riziko onemocnění lymfomem nijak ovlivněno. Léčba perorálními steroidy signifikantně snižovala riziko onemocnění difuzním velkobuněčným B-lymfomem a nesignifikantně snižovala riziko onemocnění folikulárním lymfomem, výskyt ostatních podtypů nebyl léčbou ovlivněn.

Intraartikulárními steroidy bylo léčeno 168 (44 %) nemocných ze základní skupiny a 240 (63 %) nemocných z kontrolní skupiny. Při celkovém hodnocení byla intraartikulární léčba steroidy spojena s nižším rizikem onemocnění lymfomem. Toto riziko však bylo nižší pouze u těch pacientů, kteří byli léčeni alespoň v 50 % atak RA do 1 měsíce od začátku ataky; u nemocných léčených při více než polovině atak až po uplynutí 4 a více týdnů od začátku ataky bylo riziko onemocnění lymfomem zvýšené.

Intramuskulárními steroidy byli léčeni pouze 2 (0,5 %) pacienti ze základní a 9 (2 %) pacientů z kontrolní skupiny; v 70. letech bylo po 7 % pacientů z obou skupin léčeno adrenokortikotropním hormonem, a to bez prokazatelné spojitosti s rizikem onemocnění maligním lymfomem.

Závěr: V šetřeném souboru bylo podávání kortikosteroidů spojeno s nižším rizikem výskytu lymfomu – není zatím známo, jde-li o důsledek účinků steroidů nebo jev specifický pro tento soubor pacientů.

Bardfeld

8. Fyzikální terapie a rehabilitace (vč. balneoterapie aj.)

FORESTIER, R., DESFOUR, H., TESSIER, J.M. a ost.: ***Lázeňská terapie v léčbě osteoartritidy kolene: rozsáhlá randomizovaná multicentrická studie****. /Spa therapy in the treatment of knee osteoarthritis: a large randomised multicentre trial./ Ann.Rheum.Dis., 69, 2010, č. 4, s. 660-665.*

Při léčení osteoartritidy (OA) kolenního kloubu je v Evropě často předepisována lázeňská léčba – např. z více než 400 000 Francouzů, kteří se v r. 2007 podrobili lázeňské léčbě, jich OA kolene trpěla téměř polovina. Přesto dosud chyběla dostatečně rozsáhlá studie, která by potvrdila prospěšnost této léčby a přinesla natolik přesvědčivé závěry, aby mohla být lázeňská léčba OA kolene zahrnuta např. do terapeutických postupů doporučených Evropskou ligou proti revmatismu. Záměrem prezentované studie bylo doplnění těchto chybějících údajů.

Z pacientů tří francouzských lázeňských středisek, kteří v nich v období červen 2006-duben 2007 absolvovali ambulantní lázeňskou léčbu, byla vytvořena skupina 228 pacientů s OA kolene podle kritérií Americké revmatologické společnosti, s pozitivním rentgenovým nálezem a intenzitou bolesti, která na 100milimetrové optické škále (visual analogue scale – VAS) dosahovala hodnoty 30 mm a více. Tito nemocní, podobně jako pacienti z 223členné kontrolní skupiny, pokračovali v obvyklé léčbě (analgetiky, nesteroidními antiflogistiky apod.) a doma prováděli 3x denně 4 doporučené cviky (každý 6x). Pacienti ze základní skupiny navíc absolvovali během 3 týdnů 18 dní s následujícími lázeňskými procedurami: 1. hydrojet (mechanická masáž řízenými tryskami na vodním lůžku) – 15 minut, teplota 37 ^{o}C, 2. podvodní ruční masáž kolene a stehna – 10 minut, teplota 38 ^{o}C, 3. zábal bahnem obohaceným minerály – obě kolena, 15 minut, teplota 45 ^{o}C, 4. celková mobilizace – cvičení v bazénu v 6členných skupinách, 25 minut, teplota 32 ^{o}C.

Všichni nemocní hodnotili na počátku studie a po 1, 3, 6 a 9 měsících průměrnou intenzitu bolestí v uplynulých 7 dnech pomocí VAS, vyplňovali dotazníky týkající se kvality života a

poskytovali podklady pro stanovení indexu WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index). Jako minimální klinicky významné zlepšení (minimal clinically important improvement – MCII) byl hodnocen pokles skóre bolesti na VAS o 19,9 mm a více a/nebo indexu WOMAC o 9,1 bodu a více a absence operativního zákroku na koleni po 6 měsících.

Závěr: Po 6 měsících udávalo MCII 50,8 % nemocných, kteří absolvovali lázeňskou léčbu, a 36,4 % pacientů z kontrolní skupiny. U nemocných s OA kolene přinášela 3týdenní lázeňská léčba spolu s běžnou medikamentózní léčbou a domácím cvičením lepší výsledky než pouhá kombinace medikamentózní léčby a domácího cvičení.

Bardfeld

REES, J.D., LICHTWARK, G.A., WOLMAN, R.L. a ost.: ***Mechanismus účinnosti excentrické zátěže u poranění Achilovy šlachy; studie in vivo u lidí.*** */The mechanism for efficacy of eccentric loading in Achilles tendon injury: an in vivo study in humans./ Rheumatology, 47, 2008, č. 10, s. 1493-1497.*

Problematika a zaměření práce: Léčení degenerativních poruch šlach představuje obrovský klinický problém a úkol. Tyto poruchy šlach jsou nesmírně časté a stávající medikamentozní léčení obecně nedostačují a výsledek chirurgických léčení je nepředvídatelný. Historicky se předpokládalo, že jsou šlachy zcela inertní struktury a klid a imobilizace se považovaly za léčení. Během doby se ale zjistily jejich negativní vlivy a započalo se s včasným funkčním léčením. Nedávno se ukázalo, že jsou excentrická, ale nikoli koncentrická cvičení vysoce účinná při léčení tendinopatie Achilových (ale i jiných) šlach. Mechanismus účinnosti těchto cvičení není znám, i když se uvažovalo, že síly vznikající během excentrické zátěže jsou větší.

Cílem autorů bylo zjistit mechanismus prospěšného účinku excentrického cvičení u tendopatie Achilovy šlachy.

Metodika: Cvičení s excentrickou a koncentrickou zátěží pro Achilovu šlachu provádělo 7 zdravých dobrovolníků (věkové rozpětí 19-41 let). Zjišťovala se síla šlachy a délka změn pomocí kombinace hodnocení pohybu, údajů o síle působící na šlachu během obou druhů cvičení a vyšetřením UZ. Navíc se hodnotily záznamy z EMG.

Výsledky: Nezjistil se významný rozdíl v maximální síle šlachy nebo změně délky šlachy při srovnání obou druhů cvičení. Během excentrických cvičení se ale objevily vysokofrekvenční oscilace v síle šlachy u všech osob, ale byly jen vzácné u koncentrických cvičení ($p < 0,0001$).

Závěr: Tyto oscilace se pokládají za mechanismus, který vysvětluje léčebnou výhodnost excentrického zatížení u tendopatie Achilovy šlachy, a podobají se nedávnému zjištění z remodelace kosti, kde frekvence cyklů zatížení je významnější než absolutní velikost vyvinuté síly.

Čermák

9. Revmatochirurgie

CONAGHAN, P.G., D'AGOSTINO, M.A., Le BARS, M. a ost.: ***Klinické a ultrasonografické prediktory náhrady kloubu kvůli osteoartritidě kolene: výsledky rozsáhlé 3leté prospektivní studie EULAR.*** */Clinical und ultrasonographic predictors of joint replacement for knee osteoarthritis: results from a large, 3-year, prospective EULAR study./ Ann.Rheum.Dis., 69, 2010, č. 4, s. 644-647.*

Osteoartritida (OA) kolene je závažným problémem stárnutí západní populace; většina finančních nákladů spojených s jeho řešením připadá na implantaci kloubních náhrad. Cílem provedené studie bylo určení klinických a ultrasonografických prediktorů implantace kloubní náhrady u pacientů s primární OA kolene.

Do 3leté prospektivní multicentrické studie bylo zařazeno 531 pacientů ze sedmi evropských států. Průměrný věk pacientů (72,5 % žen a 27,5 % mužů) byl 67 let, choroba u nich trvala průměrně 6,1 roku. Tito nemocní splňovali následující vstupní kritéria: věk 18 let a více, primární OA kolene odpovídající definici Americké revmatologické společnosti, rentgenové změny 1.-4. stupně podle Kellgrena a Lawrence, alespoň 6měsíční trvání symptomů onemocnění, funkční kapacita 1-3 podle Steinbrockerova funkčního skóre, intenzita bolesti při fyzické námaze v posledních 2 dnech vyjádřená hodnotou 30 mm a vyšší na 100mm optické škále.

Na počátku studie se nemocní podrobili klinickému, rentgenovému a ultrasonografickému vyšetření; při dalších kontrolách v ročních intervalech bylo zjišťováno, zda se pacienti podrobili implantaci totální či parciální kloubní náhrady nebo je tato operace u nich indikována a plánována, ev. indikována, ale zdravotní stav nemocného nedovoluje její provedení.

Výsledky: Během 3letého sledování se 64 (12 %) pacientů podrobilo implantaci kloubní náhrady (58 totální, 6 parciální) a u dalších 30 (6 %) byla tato operace indikována.

Podle závěrů multivariační analýzy jsou prediktory implantace kloubní náhrady vyšší Kellgren-Lawrenceovo skóre, výraznější ultrasonograficky prokázané prosáknutí synovie, vyšší intenzita bolestí a delší trvání choroby.

Podle závěrů univariační analýzy nemá s implantací kloubní náhrady spojitost klinicky prokázané prosáknutí ani ultrasonograficky detekovaná synovitida.

Závěr: Longitudinální sledování souboru nemocných prokázalo rostoucí potřebu operativního řešení choroby. Prediktory implantace kloubní náhrady jsou závažnější rentgenové projevy poškození kloubu, výraznější ultrasonograficky detekované prosáknutí synovie a intenzivnější bolestivost kloubu.

Bardfeld

MOHOMARA, S., INOUE, E., IKARI, K. a ost.: ***Úbytek ortopedických operací včetně totálních kloubních náhrad u pacientů s revmatoidní artritidou v rozmezí let 2001 až 2007: údaje o rozsáhlém souboru japonských ambulantních pacientů sledovaných v jednom zdravotnickém***

***zařízení (IORRA)**. /Decrease in orthopaedic operations, including total joint replacement, in patients with rheumatoid arthritis between 2001 and 2007: data from Japanese outpatients in a single institute-based large observational cohort (IORRA)/. Ann.Rheum.Dis., 69, 2010, č. 1, s. 312-313.*

Řada studií prokázala v posledních letech v různých státech (např. ve Švédsku, Dánsku a Norsku) úbytek ortopedických operací prováděných u pacientů s revmatoidní artritidou (RA). Tentýž trend popisují i Japonci – např. Sokka a spolupracovníci zjistili, že zatímco u pacientů bez RA vzrostl počet totálních kloubních náhrad (total joint replacement – TJR) 2-10násobně, u nemocných RA nebyl prokázán vzestup počtu těchto operací.

Autoři sdělení ověřovali tento trend od dubna 2001 do října 2007 na rozsáhlém souboru pacientů Revmatologického ústavu při Tokyo Women´s Medical University – každý měsíc je tu průměrně kontrolováno 4 000-5 000 ambulantních pacientů s RA.

Nejčastěji prováděnou ortopedickou operací byla totální kloubní náhrada (zejména kolenních a kyčelních kloubů). Frekvence těchto operací (TJR) dosáhla maxima v dubnu 2003 a od té doby postupně klesá; od října 2002 klesá také celkový počet všech ortopedických operací prováděných u pacientů s RA.

Tento jev patrně souvisí s vyšší efektivitou současné medikamentózní léčby metotrexátem a antagonisty alfa-faktoru nádorové nekrózy. (V Japonsku byla léčba RA metotrexátem schválena v r. 1999, infliximabem v r. 2003 a etanerceptem v r. 2005; podíl nemocných RA léčených těmito preparáty každoročně stoupá).

Bardfeld

10. Jiná léčba (biologická terapie aj.)

RUPERTO, N., LOVELL, D.J., CUTTICA, R. a ost.: ***Dlouhodobá účinnost a bezpečnost infliximabu s metotrexátem při léčbě juvenilní revmatoidní artritidy s polyartikulárním postižením: závěry z otevřeného prodloužení léčby.*** */Long-term efficacy and safety of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: findings from an open-label treatment extension./ Ann.Rheum.Dis., 69, 2010, č. 4, s. 718-722.*

V současné době je pro léčbu nemocných juvenilní revmatoidní artritidou (JRA) dostupná řada účinných léků včetně metotrexátu a biologických preparátů. Bezpečnost a účinnost léčby infliximabem potvrdila mezinárodní multicentrická randomizovaná dvojitě slepá placebem kontrolovaná studie, jíž se účastnily děti a dospívající mládež ve věku 4-18 let s prokázanou diagnózou JRA, minimálně pěti klouby se známkami aktivní artritidy a suboptimální odezvou na léčbu metotrexátem. Po úvodní 14týdenní fázi následovala 30týdenní dvojitě slepá fáze aktivní léčby, během níž byla část pacientů léčena infliximabem v dávce 3 mg/kg váhy a metotrexátem,

další část nejprve kombinací placeba s metotrexátem a poté kombinací infliximabu v dávce 6 mg/kg váhy s metotrexátem. V 52. týdnu studie bylo zjištěno, že pediatrické verzi kritérií odezvy Americké revmatologické společnosti vyhovělo 85 % pacientů, kteří zaznamenali 30% zlepšení, 81 % nemocných 50% zlepšení, 60 % pacientů 70% zlepšení, 41 % nemocných 90% zlepšení, u 29 % nemocných byla shledána nulová aktivita choroby.

122 pacientů, kteří se účastnili výše popsané studie, bylo zařazeno do dalšího sledování a léčeno infliximabem (v infuzích po 8 týdnech), ev. doplněným podle rozhodnutí ošetřujícího lékaře metotrexátem, kortikosteroidy nebo nesteroidními antiflogistiky. Průměrný počet infuzí na jednoho pacienta byl 13,8 a prům. dávka infliximabu v jedné infuzi dosáhla 4,4 mg/kg váhy pacienta.

Ze 122 původně zařazených pacientů přerušilo léčbu infliximabem 42 nemocných – nejčastějším důvodem bylo odepření souhlasu (11 nemocných) a nedostatečná účinnost léčby (u 8 pacientů). Bezpečnost léčby bylo možné hodnotit u 78 (64 %) a účinnost u 75 (61 % nemocných).

Během léčby infliximabem prodělalo 71 (91 %) pacientů nežádoucí příhodu a 17 (22 %) pacientů závažnou nežádoucí příhodu (u 6 pacientů došlo ke zhoršení artritidy, 2 nemocní prodělali pneumonii, další 2 infuzní syndrom), jeden nemocný byl léčen pro asymptomatickou tuberkulózu plic odhalenou při screeningovém vyšetření.

U 37 % sledovaných pacientů byly prokázány protilátky proti infliximabu, 31 % nemocných na ně bylo vyšetřeno s negativním a 32 % s nejednoznačným závěrem. 32 % pacientů prodělalo alespoň jednu reakci související s aplikací infuze – vyšší výskyt těchto reakcí byl zaznamenán u pacientů s pozitivními protilátkami proti infliximabu. U dvou pacientů došlo k závažným reakcím na infuzi, u jednoho z nich měla charakter anafylaktické reakce.

V závěru dlouhodobé léčby infliximabem (finální hodnocení probíhalo ve 204. týdnu studie) vyhovělo kritériím příznivé odezvy 44 % pacientů vykazujících 30% zlepšení, 40 % nemocných 50% zlepšení, 33 % pacientů 70% zlepšení a 24 % nemocných 90% zlepšení; jako inaktivních bylo hodnoceno 13 % pacientů.

Závěr: V limitovaném souboru pacientů s JRA, kteří absolvovali čtyřletou studii v plném rozsahu, byl infliximab účinným a bezpečným lékem; podíl pacientů, kteří léčbu infliximabem přerušili, byl však vysoký. Zdá se, že k dosažení dostatečné sérové koncentrace léku a k minimalizaci rizika vzniku protilátek proti infliximabu potřebují děti a dospívající jedinci léčbu vyššími dávkami infliximabu v mg/kg váhy než dospělí.

Bardfeld

PRINCE, F.H.M., GEERDINK, L.M., BORSBOOM, G.J.J.M. a ost.: ***Výraznější zlepšení kvality života ovlivněné zdravotním stavem během užívání etanerceptu u pacientů s původně refrakterní juvenilní idiopatickou artritidou.*** */Major improvements in health-related quality of life during the*

use of etanercept in patients with previously refractory juvenile idiopathic arthritis./ Ann.Rheum.Dis., 69, 2010, č. 1, s. 138-142.

Juvenilní idiopatická artritida (JIA) je nejčastější příčinou chronické artritidy v dětském věku. Bývá provázena chronickými bolestmi a omezením pohyblivosti a výrazně ovlivňuje život postiženého dítěte. Etanercept umožňuje účinnou terapii JIA u pacientů, u nichž v minulosti selhala léčba chorobu modifikujícími antirevmatiky včetně metotrexátu. Cílem provedené studie bylo zhodnotit změny v kvalitě života ovlivněné zdravotním stavem u pacientů s refrakterní JIA léčených etanerceptem.

Do studie bylo zařazeno 53 pacientů (20 chlapců a 33 dívek), jejich průměrný věk byl 11,9 roku. Etanercept jim byl podáván v dávce 0,4 mg/kg dvakrát týdně nebo 0,8 mg/kg jedenkrát týdně. Na počátku léčby, po 3, 15 a 27 měsících byla hodnocena zdravotním stavem ovlivněná kvalita života (pomocí CHAQ – Childhood Health Assessment Questionnaire, CHQ, Child Health Questionnaire a HU13 – Health Unilities Index mark 3) a aktivita choroby (pomocí rychlosti sedimentace erytrocytů, počtu aktivních kloubů a kloubů s omezenou hybností a celkového hodnocení lékařem prostřednictvím optické škály.

Výsledky: Během léčby etanerceptem došlo k výraznému zlepšení obecných i pro JIA specifických parametrů hodnotících zdravím ovlivněnou kvalitu života nemocných. Signifikantní zlepšení bylo patrné již 3 měsíce po zahájení léčby a tento trend přetrvával po celou dobu 27měsíčního sledování. V CHAQ vykazovaly pro chorobu specifické parametry signifikantní zlepšení ve všech oddílech, v CHQ došlo ke zlepšení všech obecných kritérií hodnotících zdraví kromě „rodinné sounáležitosti“, která byla od počátku v normě. Index HUI3, zhoršený chorobou v době zahájení léčby etanerceptem, vykazoval signifikantní zlepšení ve specifičtějších parametrech – bolest, pohyblivost, zručnost. Po dobu sledování nemocných se také signifikantně zlepšovaly ukazatele aktivity choroby.

Během 27měsíční léčby etanerceptem bylo možné vysadit nesteroidní antirevmatika u 47 % pacientů, glukokortikoidy u 75 % pacientů a metotrexát u 26 % pacientů, kteří užívali tyto preparáty v době zahájení studie. V době ukončení studie bylo 19 nemocných pouze na monoterapii etanerceptem.

Kvůli neúčinnosti léčby předčasně ukončili terapii etanerceptem 4 pacienti; u 8 nemocných byly popsány nežádoucí příhody a u 1 pacienta závažná nežádoucí příhoda – ani v jednom z těchto případů nebylo předčasně ukončeno podávání etanerceptu.

Závěr: Léčba etanerceptem zlepšuje u pacientů s refrakterní JIA všechny parametry kvality života, které negativně ovlivňuje základní onemocnění; má výrazný a komplexní dopad na kvalitu života nemocných i jejich rodin.

Bardfeld

BERGER, C.T., RECHER, M., STEINER, U. a ost.: ***Přání pacientky: anakinra v těhotenství****. /A patient´s wish: anakinra in pregnancy./ Ann.Rheum.Dis., 68, 2009, č. 11, s. 1794-1795.*

Pacientky se Stillovou chorobou začínající v dospělosti (adult-onset Still´s disease – AOSD) jsou vystaveny vyššímu riziku komplikací během těhotenství (častější předčasné porody, zpomalený intrauterinní růst plodu aj.).

Interleukin 1 (IL 1) je pokládán za zásadní faktor v patogenezi AOSD. Je zajímavé, že byla ve zvířecím modelu prokázána také jeho spojitost se zvýšeným rizikem předčasných porodů.

Řada sdělení o léčbě refrakterní AOSD anakinrou (antagonistou receptoru IL 1) popisuje výrazný terapeutický efekt tohoto preparátu i sporadický výskyt nežádoucích příhod, nejsou však podrobněji známy jeho účinky během těhotenství. Autoři popisují úspěšnou kontinuální léčbu AOSD anakinrou během gravidity a kojení.

33letá pacientka s AOSD léčená anakinrou vyjádřila přání otěhotnět. Vzhledem k tomu, že u ní selhala monoterapie prednisonem i léčba prednisonem v kombinaci s azathioprinem i etanerceptem, byla jí v červnu 2006 nasazena léčba prednisonem a anakinrou v dávce 100 mg/den. Došlo k rychlému ústupu všech symptomů onemocnění, v prosinci 2006 bylo možné vysadit prednison.

Navzdory naléhavému upozornění na nedostatek zkušeností s účinky anakinry na vývoj plodu se pacientka rozhodla pokračovat v léčbě i během těhotenství. Otěhotněla 2 měsíce po vysazení antikoncepce, všechny markery genetické vady plodu byly negativní, sonografie neprokázala žádnou malformaci plodu ani jeho zpomalený růst. Pacientka byla kromě jednoho krátkého vzplanutí po vynechání jedné dávky anakinry po celou dobu těhotenství bez příznaků AOSD. V dubnu 2008 spontánně porodila v 41. týdnu gravidity děvčátko o váze 2 700 gramů a délce 46 centimetrů, s Apgar skóre 7/8/9. Jedinou komplikací porodu byla retence placenty, kterou bylo třeba uvolnit manuálně. Po porodu se matka rozhodla navzdory léčbě anakinrou své dítě kojit. Po dalších 4 měsících asymptomatického průběhu AOSD došlo k novému vzplanutí choroby, růst i vývoj dítěte probíhal po celou dobu bez patologických odchylek.

Závěr: U těhotné pacientky anakinra výrazně potlačila aktivitu AOSD, byla dobře tolerována a neovlivnila nepříznivě ani početí, ani vývoj plodu v děloze či po narození. Přesto je nutno v souladu s platnými směrnicemi pacientky s AOSD důrazně upozornit na možná rizika léčby inhibitory IL 1 během těhotenství.

Bardfeld