

Medicínske podklady

Juvenilná idiopatická artritída (JIA) patrí do skupiny autoimunitne podmienených ochorení a pod jedným pojmom zahŕňa skupinu heterogénnych artritíd, ktorých spoločným identifikačným znakom je začiatok ochorenia pred 16-tym rokom života. V minulosti bola táto skupina ochorení označovaná ako chronická artritída detí. Po zavedení klasifikačných kritérií Medzinárodnej ligy reumatologických spoločností (ILAR) sa JIA rozdeľuje na 7 diagnostických jednotiek (systémová artritída, oligoartritída, séronegatívna polyartritída, séropozitívna artritída, artritída s entezitídou, psoriatická artritída a nediferencovaná artritída).¹ Frekvencia výskytu jednotlivých foriem je uvedená v Tabuľke č. 1.

Tabuľka č. 1 Frekvencia výskytu jednotlivých foriem podľa ILAR²

	Frekvencia výskytu podľa ILAR	Nástup ochorenia (vek)
Systémová artritída	4 – 17%	Počas celého detstva
Oligoartritída	27 – 56%	Skoré detstvo, 2 – 4 roky
Séronegatívna polyartritída	2 – 7%	Neskoré detstvo až puberta
Séropozitívna polyartritída	11 – 28%	Bifázický výskyt; skoré detstvo 2 – 4 roky a potom puberta 6 – 12 rokov
Artritída s entezitídou	3 – 11%	Neskoré detstvo až puberta
Psoriatická artritída	2 – 11%	Bifázický výskyt+ skoré detstvo 2 – 4 roky a potom puberta 9 – 11 rokov
Nediferencovaná artritída	11 – 21%	NA

Základným faktorom vedúcim ku kĺbovému postihnutiu je chronický zápal v trvaní minimálne 6 týždňov. Ochorenie sa prejavuje hlavne na pohybovom aparáte s rôznym stupňom poruchy funkcie kĺbov a chrčtice. Pacienti trpia chronickou bolesťou a stuhnutosťou kĺbov a chrčtice. Ochorenie môže vyústiť k ovplyvneniu vývoja kostí a k poruchám rastu. U tretiny prípadov aktivita ochorenia pretrvá až do dospelosti. Priebeh ochorenia môžeme ovplyvniť včasnou diagnózou a adekvátnou cieľenou terapiou. Cieľom liečby je čo najväčšia kontrola aktivity zápalu, zastavenie kĺbového poškodenia a zabránenie vzniku mimokĺbových prejavov.^{3,4}

JIA je najčastejšie chronické reumatické ochorenie detí so závažnými krátkodobými aj dlhodobými dôsledkami vedúcim k postihnutiu. Ochorenie prevažuje u ženského pohlavia, pomer pohlaví je zvyčajne 2 až 3:1 v prospech chlapcov. Doteraz publikované údaje o výskyte v populácii nie sú konzistentné a poukazujú na rozdielnu geografickú distribúciu. Incidencia JIA sa odhaduje na úrovni 2 až 20 prípadov na 100 000 detí/rok, kumulatívna prevalencia JIA pre všetky diagnostické jednotky je približne 1 prípad na 1 000 detí.¹ Odhadovaná incidencia na Slovensku sa pohybuje na úrovni 1,4 /100 000 detí/rok a prevalencia 8,6/100 000 detí.^{5,6} Napriek tomu, že ide o údaj z roku 1987, nie je dôvod predpokladať výrazné zmeny k prevalencii a incidencii ochorenia a preto považujeme podmienky definície orphan ochorenia za splnenú.

Cieľová skupina liečených pacientov

Polyartikulárna JIA so séropozitívnym reumatoidným faktorom

RF pozitívna polyartritída je definovaná ako artritída, ktorá postihuje 5 a viac kĺbov počas prvých 6 mesiacov ochorenia. Hlavnou charakteristikou je prítomnosť reumatoidného faktora počas minimálne 2 vyšetrení v období 3 mesiacov. Toto ochorenie sa najčastejšie pozoruje u adolescentiek a má tie isté charakteristiky ako reumatoidná artritída dospelých. Existuje niekoľko malých rozdielov medzi

ochorením adolescentiek a dospelých. Tieto rozdiely vyplývajú z postihnutia osoby v čase rastu skeletu. Typickým príznakom je symetrická polyartritída, ktorá postihuje predovšetkým malé kĺby rúk a nôh. Z veľkých kĺbov bývajú najčastejšie postihnuté lakte a kolená. Zriedkavo sa pozorujú reumatické uzlíky, ich výskyt sa popisuje u menej ako tretiny pacientov. Z extraartikulárnych prejavov býva najčastejším uveitída, zriedkavo sa vyskytuje aj regurgitácia aorty.^{1,5}

Polyartikulárna JIA so séronegatívnym reumatoidným faktorom

RF negatívna polyartritída je definovaná ako artritída. Ktorá postihuje 5 a viac kĺbov počas prvých 6 mesiacov trvania ochorenia bez prítomnosti reumatoidného faktora. Toto ochorenie predstavuje heterogénnejšie prejavy ako RF pozitívna polyartritída. Identifikované sú najmenej tri rozdielne formy. Prvá forma svojím priebehom pripomína oligoartikulárnu formu JIA so skorým nástupom, pozitívou ANA a často aj so spojitosťou s iridocyklitídou. Prevažuje postihnutie žien. Druhá forma polyartritídy sa podobá séronegatívnej reumatoidnej artritíde dospelých. Charakterizovaná je symetrickou synovitídou veľkých aj malých kĺbov, nástupom v školskom veku, zvýšenými zápalovými parametrami a negatívnou ANA. Tretia forma sa známa aj ako suchá synovitída, prejavuje sa opuchom a stuhnutím kĺbov a kontrakciami flexorov pri mierne zvýšenej zápalovej aktivite.^{1,5}

Management liečby JIA

Cieľom liečby je navodenie dlhodobej remisie a predchádzanie funkčného obmedzenia v zmysle kontroly zápalu, zmiernenia bolesti a stuhnutosti, zachovanie hybnosti kĺbov a predchádzanie kĺbovému poškodeniu tak, aby bol zachovaný optimálny rast a vývoj chorého dieťaťa. Liečba JIA je komplexná a vyžaduje si multidisciplinárny prístup. Terapiu indikuje špecialista – detský reumatológ. Po ukončení detského veku prechádza pacient do starostlivosti reumatológa. Liečba je u väčšiny prípadov doživotná, musí byť komplexná a pozostáva z farmakologickej liečby, fyzioterapie, edukácie rodiny, edukácie pacienta, podpornej liečby psychosomatických a sociálnych komplikácií.^{1,5,6,7}

Liečebné možnosti môžeme rozdeliť do dvoch skupín – necielená a cieleňá terapia.

Nesteroidné antiflogistiká (NSAID)

Predstavujú symptomatickú terapiu, ktorá sa uplatňuje hlavne na začiatku ochorenia a pri recidívach pre ich analgetický, antipyretický a protizápalový účinok. Benefit terapie sa prejavuje až pri dlhodobom a pravidelnom užívaní. Preukázalo sa, že NSAID nezastavujú progresiu ochorenia. Limitom užívania u detí je spektrum vedľajších účinkov a horšia tolerancia NSAID detí (nechutenstvo, bolesti brucha). Najčastejšie užívanými liekmi sú ibuprofén v dávke 40 – 50 mg/kg/deň rozdelené do 3 až 4 dávok za deň alebo naproxén v dávke 100 mg/kg/deň rozdelený do 2 dávok denne.⁷

Glukokortikoidy (GK)

Ide o systémovú terapiu, ktorá sa využíva obmedzene u detí z dôvodu nežiaducich účinkov na rastúci organizmus len obmedzene. Uplatňuje sa hlavne pri zápalovo vysoko aktívnych polyartikulárnych formách a napomáha premostiť obdobie nástupu liečebného účinku ochorenia modifikujúcich liekov. Neodporúča sa aplikovať liečbu GK dlhodobo, nakoľko má nepriaznivý vplyv na rast a vývoj kostnej denzity. Kortikoidy je možné aplikovať aj ako lokálnu intraartikulárnu terapiu. Ide o alternatívu systémovej terapie GK.⁷

Lieky modifikujúce ochorenie (DMARD)

DMARD sú indikované pri závažných formách JIA. Preukázalo sa, že pri dlhodobom podávaní potláčajú prejavy synovitídy. Účinok nastupuje niekoľko týždňov po započatí terapie. Najpoužívanejším liekom je *metotrexát*. Indikuje sa pri polyartikulárnych JIA v prípade, ak ochorenie nereaguje na NSAID a terapiu intraartikulárnymi kortikosteroidmi. Liečba metotrexátom je považovaná za vysoko účinnú. Pre rýchlejšie navodenie terapeutického efektu sa v úvode liečby volí

parenterálna forma subkutánne podávanými liekmi. Terapia metotrexátom by mala trvať dostatočne dlho na to, aby sa dosiahla remisia, čo je zvyčajne 6 až 12 mesiacov od začatia liečby. Skoré ukončenie liečby vedie k exacerbáciám choroby. Medzi časté nežiaduce účinky liečby metotrexátom patrí nauzea, vracanie a bolesti brucha. Medzi zriedkavé patria hepatopatia a nefrotoxicita. Celkovo je terapia metotrexátom u detí dobre tolerovaná. Keďže metotrexát je považovaný za vysoko účinný a dobre tolerovaný liek, iné DMARD v súčasnosti v liečbe JIA majú obmedzenú úlohu. Zvyčajne sa používajú ako alternatívna pri neznášanlivosti metotrexátu. Ide o sulfasalazín, cyklosporín A alebo leflunomid.⁷

Biologická liečba

Biologická liečba predstavuje cieľnú formu terapie. V súčasnosti existuje viacero liekov s rôznym mechanizmom účinku, ktoré sa využívajú v terapii JIA. Z hľadiska mechanizmu blokovania prozápalových činiteľov sú z najvýznamnejšie tzv. TNF-alfa blokátory. Ide o skupinu biologických liekov s preukázaným účinkom a overeným bezpečnostným profilom. Medzi lieky s iným mechanizmom účinku zaraďujeme blokátory IL – 1 alebo IL-6, ktoré sa uplatňujú predovšetkým v liečbe systémovej JIA. V liečbe polyartrikulárnej artritídy sú liekom voľby blokátory TNF-alfa vo forme monoklonálnych protilátok (adalimumab, golimumab) alebo solubilného receptora pre TNF – alfa (etanercept). Biologická liečba sa indikuje až pri preukázanom nedostatočnom účinku konvenčnej terapie.⁷

Vývoj ochorenia a odpoveď na liečbu sa štandardne hodnotí na základe súboru klinických parametrov, ktoré určujú aktivitu ochorenia. Index ACR Pedi umožňuje kvantifikovať zmenu zlepšenia alebo zhoršenia ochorenia. Ide o komplexné zhodnotenie viacerých sledovaných domén a pre vyslovenie zlepšenia ACR Pedi 30 je nutné dosiahnuť aspoň 30% zlepšenie v 3 zo 6 sledovaných domén (celkové zhodnotenie aktivity ochorenia lekárom na 100 mm vizuálnej analógovej škále, celkové zhodnotenie zdraotného stavu pacientom alebo rodičom na 100 mm vizuálnej analógovej škále, počet kĺbov s aktívnou artritídou, počet kĺbov s obmedzením pasívnej hybnosti, fyzické funkcie merané dotazníkom Childhood Health Assessment Questionnaire a laboratórne známky zápalu). Nové vzplanutie ochorenia sa považuje stav, kedy dochádza k zhoršeniu aspoň v 3 zo 6 sledovaných domén o 30 % a zlepšenie najviac v 1 sledovanej doméne o 30% a viac.⁸

Vzhľadom na potrebu zabezpečenia nenarušeného rastu a vývoja kostí je na základe klinickej praxe uspokojuvým cieľom liečby dosiahnutie neaktívneho ochorenia, ktoré je charakterizované neprítomnosťou aktívnej synovitídy a potlačením všetkých mimokĺbových a laboratórnych prejavov JIA bez zotrvávania na terapii GK. Pod pojmom remisia pod liečbou rozumieme inaktivitu ochorenia trvajúcu minimálne 6 mesiacov. Plná remisia je definovaná ako stav klinickej inaktivity počas minimálne 1 roka bez terapie.^{1,8}

Zoznam použitej literatúry:

1. Ravelli A, Martini A. *Juvenile Idiopathic Arthritis*. *Lancet*. 2007; 369: 767-778
2. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. *International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001*. *J Rheumatol* 2004;31:390-92.
3. Beukelman T, et al. *2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and Safety Monitoring of Therapeutic Agents for the Treatment of Arthritis and systemic Features*. *Arthritis Care Res* 2011;63:465-482
4. Ringold S, et al. *2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis*. *Arthritis Rheum* 2013;65:2499-2512
5. Vargová, V. *2007 Autoimunitné choroby spojiva*. In Šašinka, M., Šagát, T., Kovács, L. *Pediatrics, Herba*, Bratislava, 2007, 1450 s.
6. Jarošová K: In Pavelka et kol. *Farmakoterapie revmatických onemocnění*. Maxdorf, 2017;138-142
7. Blazina, Š., Markelj, G., Avramovič, M.Z. et al. *Management of Juvenile Idiopathic Arthritis: A Clinical Guide Pediatr Drugs* (2016) 18: 397.

Golimumab v liečbe polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritíd y^{1,2}

Golimumab je plne humánna anti-TNFalfa monoklonálna protilátka so subkutánnym podaním. V klinickom vývojom programe prevedenom na dospelých pacientoch s reumatoidnou artritídou má dobre zdokumentovaný účinok na kontrolu aktívneho chronického autoimunitne podmieneného zápalu ako aj dôkazy o schopnosti zastaviť progresiu poškodenia kĺbov. Bezpečnosť a účinnosť golimumabu v polyartikulárnej JIA sa hodnotili v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií s ukončením liečby skúšaným liekom (GO-KIDS) u 173 detí (vo veku 2 až 17 rokov) s aktívnou pJIA s najmenej 5 aktívnymi kĺbmi a neadekvátnou odpoveďou na metotrexát. Štúdia prebiehala v troch etapách a prevedená bola členmi PRINTO (Paediatric Rheumatology International Trials Organisation) a PRSCG (Paediatric Rheumatology Collaborative Study Group) v 33 centrách v 12 krajinách v Európe, Latinskej Amerike, Kanade a v USA. Cieľom štúdie bolo zhodnotiť účinnosť, bezpečnosť a farmakokinetiku subkutánneho golimumabu u detí s polyartikulárnou JIA napriek terapii metotrexátom.

Do štúdie boli zaradené deti s polyartikulárnym priebehom JIA (polyartritída s negatívnym alebo pozitívnym reumatoidným faktorom, rozšírená oligoartritída, juvenilná psoriatická artritída alebo systémová JIA bez systémových príznakov v súčasnosti) a s aktívnym ochorením v trvaní viac ako 6 mesiacov. Všetci pacienti museli mať prejavy ochorenia aspoň na 5 kĺboch napriek adekvátnej terapii metotrexátom v trvaní minimálne 3 mesiace. 80% zaradených pacientov nikdy neužívali biologickú liečbu. Zvyšných 20% predstavovali pacienti so skúsenosťou s anti-TNF biologickou liečbou. Povolená bola kontinuálna terapia NSAID a nízkodávkovanými kortikosteroidmi.

Klinické skúšanie pozostávalo z troch etáp. Do prvej etapy bolo zaradených 173 detí, ktoré užívali golimumab subkutánne. 19 z nich prerušilo liečbu pred ukončením 16. týždňa. Do druhej etapy vstúpilo 154 pacientov (89%), pričom 76 bolo randomizovaných na placebo a 78 na golimumab. Do tretej etapy vstúpilo 145 sledovaných pacientov (84%), z toho 25 pacientov neukončilo tretiu etapu. Dôvody pre ukočenie sledovania boli: rozhodnutie vystúpiť zo sledovania alebo strata sledovania (10x), nežiaduca udalosť (16x), nedostatočná odpoveď (20x), dosiahnutie klinickej remisie (7x).

Prvá etapa štúdie pozostávala zo 16-týždňovej otvorenej fázy, v ktorej 173 zaradených detí dostávalo každé 4 týždne golimumab v dávke 30 mg/m² (maximálne 50 mg) subkutánne a metotrexát. 154 detí, ktoré dosiahli odpoveď Ped ACR 30 v 16. týždni vstúpilo do 2 etapy štúdie, randomizovanej fázy s ukončením liečby skúšaným liekom a dostávalo Simponi v dávke 30 mg/m² (maximálne 50 mg) + MTX alebo placebo + MTX každé 4 týždne. Po vzplanutí ochorenia dostávali deti golimumab v dávke 30 mg/m² (maximálne 50 mg) a metotrexát. V 48. týždni deti vstúpili do tretej etapy, otvoreného dlhodobého predĺženia štúdie.

Východiskový medián počtu aktívnych kĺbov bol 12 a medián CRP bol 0,17 mg/dl.

U detí v prvej etape štúdie sa preukázali odpovede Ped ACR 30, 50, 70, a 90 už v 4. týždni. V 16. týždni malo 87 % detí odpoveď Ped ACR 30, 79 % odpoveď Ped ACR 50, 66 % odpoveď Ped ACR 70 a 36 % odpoveď Ped ACR 90. (Obr. č. 1) V 16. týždni malo 34 % detí neaktívne ochorenie, definované ako všetko z nasledujúcich: žiadny kĺb s aktívnou artritídou; bez horúčky, vyrážky, serozitídy, splenomegálie, hepatomegálie alebo generalizovanej lymfadenopatie pravdepodobne spojenej s JIA; bez aktívnej uveitídy; normálne hodnoty FW (< 20 mm/hodina) alebo CRP (< 1,0 mg/dl); celkové hodnotenie aktivity ochorenia lekármi (≤ 5 mm na VAS); dĺžka trvania rannej stuhnutosťi < 15 minút. V 16. týždni všetky zložky Ped ACR preukázali klinicky relevantné zlepšenie oproti východiskovým hodnotám (Tabuľka č. 2).

Tabuľka 2, Zlepšenia oproti východiskovým hodnotám všetkých zložiek Ped ACR v 16. týždni ^{2,a}

	Medián zlepšenia percenta
	golimumab 30 mg/m ² n ^b = 173
Celkové hodnotenie ochorenia lekármi (VAS^c 0-10 cm)	88 %
Celkové hodnotenie celkovej pohody pacientom/rodičom (VAS 0-10 cm)	67 %
Počet aktívnych kĺbov	92 %
Počet kĺbov s obmedzeným rozsahom pohybu	80 %
Telesné funkcie podľa CHAQ ^d	50 %
FW (mm/h) ^e	33 %

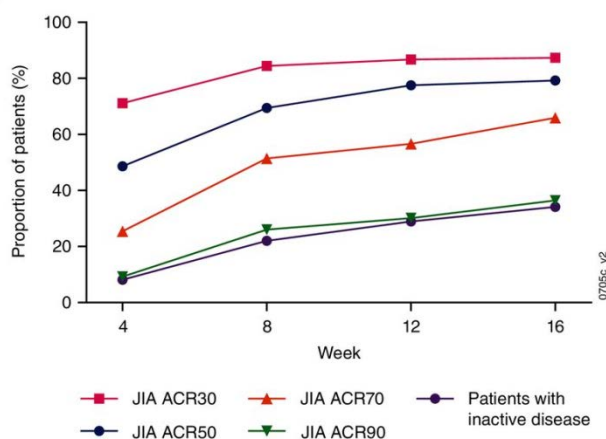
^a východisková hodnota = týždeň 0, ^b“n” odráža zaradených pacientov

^c VAS: vizuálna analógová stupnica

^d CHAQ (Child Health Assessment Questionnaire): dotazník hodnotiaci zdravie dieťaťa

^e FW (mm/h): rýchlosť sedimentácie erytrocytov (milimetrov za hodinu)

Obr. č. 1 pacienti s odpoveďou PED ACR 30,50,70, 90 v 16. týždni¹



Primárny koncový ukazovateľ, podiel detí, ktoré dosiahli odpoveď Ped ACR 30 v 16. týždni a u ktorých medzi 16. a 48. týždňom nedošlo k vzplanutiu ochorenia, sa nedosiahol. U väčšiny detí nedošlo k vzplanutiu ochorenia medzi 16. a 48. týždňom (59 % v skupine golimumab s metotrexátom a 53 % v skupine placebo s metotrexátom; hodnota $p = 0,41$). Analýzy primárneho koncového ukazovateľa vo vopred definovaných podskupinách podľa východiskových hladín CRP (≥ 1 mg/dl oproti < 1 mg/dl) u osôb s východiskovou hladinou CRP ≥ 1 mg/dl preukázali vyššie miery vzplanutia ochorenia v skupine dostávajúcej placebo s metotrexátom oproti skupine s golimumabom a metotrexátom (87 % oproti 40 % $p = 0,0068$).

Pri ukončení 2. etapy, v 48. týždni dosiahlo odpoveď Ped ACR 30 53 % detí v skupine golimumab s metotrexátom a 55 % detí v skupine placebo s metotrexátom. Neaktívne ochorenie dosiahlo 40 % detí v skupine golimumab s metotrexátom a 28 % detí v skupine placebo s metotrexátom. V tretej etape, v 96. týždni bol podiel pacientov v remisii na placebe s metotrexátom 42,2% a na golimumabe s metotrexátom 47,8%, ($p=0,119$), rozdiel v dvoch sledovaných ramenách nebol signifikantný.

Počas obdobia sledovania malo skúsenosť s nežiaducim účinkom 92,5% sledovaných pacientov (aspoň 1 nežiaduci alebo závažný nežiaduci účinok), z toho 22,5% pacientov hlásilo aspoň 1 závažný nežiaduci účinok. Nežiaduce udalosti, ktoré sa vyskytli u viac ako 10% zaradených boli infekcie horných dýchacích ciest (28,3%), nasopharyngitis (25,4%), vzplanutie JIA (22,5%) a vracanie

(14,5%). Miery nežiaducich a závažných nežiaducich účinkov boli u oboch sledovaných ramien podobné. Investigátori považovali 166 nežiaducich účinkov, ktoré sa vyskytli u 88 pacientov za pravdepodobne spojené s liečbou golimumabom, z nich 12 bolo závažného charakteru (conjunctivitis, pyelonephritis, otitis media, bakteriálna infekcia kože, akútna tonsilitis, appendicitis, peritonzilárny absces, gastritis, hypoglykémia, zhoršenie JIA a demyelinizácia).

Výsledky tejto štúdie potvrdzujú, že golimumab subkutánne v dávke 30mg/m² povrchu tela (maximálna dávka 50 mg) každé 4 týždne vedie k dosiahnutiu rýchlej odpovede na liečbu s dosiahnutím kontroly aktívneho chronického zápalu až k remisii ochorenia s prijateľným bezpečnostným profilom bez nových bezpečnostných signálov ako bolo doteraz sledované.

Zoznam použitej literatúry:

1. Brunner HI, et al. Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomised-withdrawal trial. *Ann Rheum Dis* 2018;77:21-29
2. Súhrn charakteristických vlastností lieku Simponi, Júl 2018