

# Anticytokínová liečba pri ankylozujúcej spondylitíde

J. Rovenský, D. Žlnay, M. Buc, M. Žlnay

## Súhrn:

Snahou autorov bolo poukázať na význam anticytokínovej terapie pri ankylozujúcej spondylitíde. Z literárnych údajov jasne vyplýva, že ankylozujúca spondylitída (AS) je závažné ochorenie s vyššou prevalenciou, ako sa doposiaľ predpokladalo. Priebeh ochorenia je doživotný, s výrazným znížením funkčnej aktivity a často s nemožnosťou terapeuticky ovplyvniť aktivitu ochorenia. Z doterajších terapeutických postupov sa preukázalo účinné dokázali len rehabilitačné prístupy a ďalej sa zistil mierny účinok sulfasalazínu pri periférnych formách AS. Neúčinné býva podávanie metotrexátu a celková aplikácia glukokortikoidov. Skutočnosťou zostáva, že na imunopatogéneze choroby sa významnou mierou podieľa TNF. Z tohto dôvodu sa začalo s aplikáciou anticytokínovej terapie aj u chorých trpiacich na AS, u ktorých konvenčná liečba zlyháva. V práci sa uvádza prehľad súčasných skúseností s blokátormi TNF, ako sú infliximab a etanercept. Obe dva preparáty sa ukázali ako účinné v dvojslepých randomizovaných kontrolovaných štúdiách oproti placebo tak pri periférnych, ako aj pri axiálnych formách AS. Účinok liečby bol preukazný a kvalita liečby bola taká istá ako pri RA. V článku sa však poukazuje aj na výskyt nežiaducich účinkov, s ktorými sa môžeme stretnúť pri anticytokínovej liečbe (najmä vývoj sekundárnej infekcie). V súvislosti so zahájením anticytokínovej terapie v SR pri AS je treba zdôrazniť nutnosť dôkladného monitorovania liečby. Cieľom monitorovania anticytokínovej liečby je zistiť jej čo najväčší benefit a obmedziť výskyt nežiaducich účinkov.

## Kľúčové slová:

ankylozujúca spondylitída - anticytokínová liečba

## Summary:

The authors attempted to point out the meaning of anticytokine therapy at ankylosing spondylitis. From the literary data it comes out clearly that ankylosing spondylitis (AS) is a serious disease with higher prevalence than it has been presumed until now. The course of the disease is lifelong with significant decrease of functional activity and often without a possibility to influence therapeutically the activity of the disease. From present therapeutical approaches the only approaches that proved to be effective are the rehabilitation approaches. Further there was found a mild effect of sulfasalazine at the peripheral forms of AS. The administration of metotrexat and total application of glucocorticoids are ineffective. It still remains true that TNF participates in a significant extent on the immunopathogenesis of the disease. Therefore there has been introduced the application of anticytokine therapy also in AS patients where conventional therapy fails. The work gives an overview of contemporary experiences with TNF blockers as infliximab a etanercept. Both preparations demonstrated their effectiveness in the double blind randomized placebo controlled studies both at peripheral and axial forms of AS. The effect of the therapy was evidential and the quality of the treatment was the same as at RA. However, the article points out also the occurrence of adverse effects we can encounter during anticytokine therapy (especially the development of secondary infection). In connection with introduction of anticytokine therapy at AS in Slovak republic it is necessary to emphasize the necessity of careful monitoring of the therapy. The aim of the monitoring of anticytokine therapy is to find out a benefit as great as possible and to limit the occurrence of adverse effects.

## Key words:

ankylosing spondylitis - anticytokine therapy

Ankylozujúca spondylitída (AS) je chronické zápalové ochorenie, ktoré patrí do skupiny séronegatívnych spondylartritíd a postihuje predominantne axiálny skelet, sakroiliakálne, apofyzárne a kostovertebrálne kĺby chrčtice. V klinickom obraze sú v popredí bolesti chrčtice zápalového charakteru, ranná stuhnutosť a obmedzenie pohyblivosti v troch rovinách, sklon k tvorbe deformácií chrčtice a fakultatívna prítomnosť periférnej artritídy (takmer v polovici prípadov sú zasiahnuté ramenné a bedrové kĺby), ďalej vývoj entezopatií, a napokon je to extraspinálne orgánové postihnutie, ktoré je zriedkavejšie ako pri reumatoidnej artritíde. Pozoruje sa

v podobe iritídy, aortálnej srdcovej chyby, pri dlhšom trvaní vývoj pľúcnej fibrózy, amyloidózy a neurologických útlakových prejavov. AS v podstate trvá doživotne.

Dynamiku ochorenia okrem klinického vyšetrenia možno sledovať RTG vyšetrením alebo magnetickou rezonanciou a tiež hodnotením kvality života (QoL).

Liečebné opatrenia pri AS sa zvyčajne rozdeľujú na tri podskupiny: pohybová a fyziatrická liečba vrátane prevencie deformít, farmakoterapia (antiflogistiká, bazálna liečba) a ortopedicko-chirurgické výkony. Pokiaľ ide o použitie nesteroidových antiflogistík (NSA), tieto sú veľmi účinné v potlačení bolesti a stuhnutosti

chrčtice, to znamená, že pôsobia symptomaticky, ale nie sú schopné ovplyvňovať priebeh a progresiu choroby. V minulosti jedny z najúčinnjších liekov zo skupiny NSA boli pyrazolónové deriváty Fenylbutazon a Ketazon, ale z dôvodu závažných vedľajších účinkov sa už nepodávajú. Podobne na krátkodobé ovplyvnenie algických prejavov možno použiť deriváty indometacínu. Indometacín sa používa v dávke 50 a 75 mg *per os* denne alebo 100 mg v čapíku na večer. Možno tak priaznivo ovplyvniť nočnú bolesť a rannú stuhnutosť chorého. V ostatnom čase u chorých s nie príliš vysokou aktivitou sa v liečbe využívajú preferenčné (nimesulid

a meloxicam), ako aj špecifické inhibítory COX-2 (celecoxib). Efektívne bývajú aj lokálne injekcie kortikosteroidov, buď do kĺbu pri synovitíde, alebo do okolia šľachy pri entezitíde.

V prípadoch, keď vysoká aktivita choroby najmä u chorých s periférnou formou AS pretrváva a keď má polyartikulárny artritický syndróm výraznú tendenciu na intenzívnu aj extenzívnu progresiu s možnosťou vzniku invalidizujúcich deformácií periférnych kĺbov a extraspinálnych prejavov choroby (iritída, aortitída a iné), je v terapii indikovaná bazálna liečba prípravkami modifikujúcimi chorobu. Najčastejšie používaným prípravkom pri AS je sulfasalazín v dávke 2 g denne s dobrou toleranciou a účinnosťou [22]. Efekt sulfasalazínu sa dokázal hlavne pri včasných formách AS, pri periférnej synovitíde a ako prevencia uveitídy [2, 7, 10].

Použitie metotrexátu (MTX) sa neujalo [16], chýbajú placebom kontrolované štúdie, hoci podľa našich skúseností je možné tento preparát použiť v prípade terapeutickú bezmocnosti. Taktiež aplikácia cyklosporínu A zostáva v rovine bádateľskej sondy. Glukokortikoidy sa podávajú výnimočne (perorálne do 10 mg) ohraničenú dobu do 3 mesiacov, v ojedinelých prípadoch je možné použiť pulznú liečbu v dávke 0,5 až 1 g po dobu 1 až 3 dní, pri dodržaní obvyklých bezpečnostných zásad pulznej liečby. Pri iritíde sú indikované a účinné lokálne instilácie glukokortikoidov do slzného vaku.

V ostatnej dobe sa do liečby AS dostáva biologická terapia. Dôvody na jej použitie vychádzajú z poznania imunopatogenézy ochorenia [20]. Zápalový proces vo včasných fázach vývoja AS sa skladá primárne z mononukleárneho infiltrátu, ktorý infiltruje synoviu, chrupku, subchrupkovú kosť, kĺbové puzdro a periosteum, obzvlášť na miestach upevnenia šliach (entenzitída). Medzi lymfocytmi prevládajú pomocné, CD4<sup>+</sup> vrátane pamäťových, CD45RO<sup>+</sup> buniek; v menšom rozsahu sa tu nachádzajú lymfocyty CD8<sup>+</sup>, B a makrofágy. Z cytokínov, ktoré sa dokážu v sakroiliacích biopsiách, prevláda TNF a TGF- $\beta$ , ktoré zodpovedajú za rozvoj zápalu, resp. za rozvoj fibrózy a osifikácie, čo sú pre AS typické črty.

AS je známa svojou výnimočnou asociáciou s molekulou HLA-B27, ktorá sa vyskytuje u 91 % chorých oproti 9 % v zdravej slovenskej populácii; relatívne

riziko je vysoké - 99. Príčina tejto asociácie nie je známa, existuje viacero hypotéz (tab. 1), z ktorých sa realite budú približovať asi dve; prvou je, že HLA-B27 pôsobí ako prezentačná molekula pre nejaký krížovo reagujúci antigén, a druhou je hypotéza o depozícii  $\beta_2$ -mikroglobulínu do synovie.

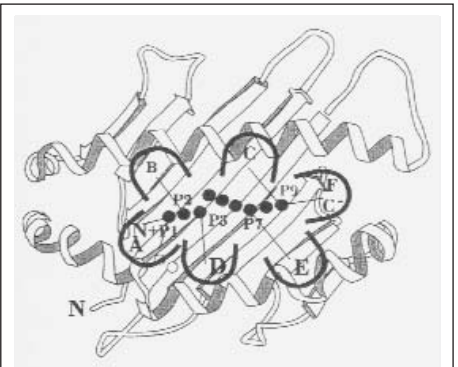
Prvá predstava vychádza z poznania funkcie HLA-molekúl ako receptorov pre imunogénne fragmenty. Podľa nej B27-molekuly chorých s AS produkujú peptid pochádzajúci z istého mikróbného proteínu s následnou aktiváciou T-lymfocytov, ktoré sa následne obracajú proti vlastným tkanivám prezentujúcim vlastný antigén, resp. peptid z neho pochádzajúci. Ako jeden z hlavných autoantigénov pri AS sa identifikoval agrekán, jeho G1-doména. Žliabok molekúl HLA-B27 viažuci peptid, v porovnaní so žliabkom iných HLA-molekúl prvej triedy, sa vyznačuje špecifickým „B-vreckom“ tvoreným 6 aminokyselinovými jednotkami (His9, Glu45, Cys67, Lys70, Ala71 a Asn97) (obr. 1). Existencia špecifického vrecka poukazuje, že B27-molekuly viažu nejaký len pre ne charakteristický imunogénny fragment, ktorý musí vo svojej druhej pozícii (P2) obsahovať arginín. Predpokladá sa, že prezentovaný (artritogénny) peptid pochádza z proteínu nejakého mikroorganizmu a pri jeho opracovaní v APC sa vytvorí taký fragment, ktorý má rovnakú štruktúru ako imunogénny peptid niektorého autológného (synoviového) antigénu. Takto sa vysvetľuje aj príčina nižšej asociácie AS s molekulou B27 determinovanou alelou B\*2703. Táto sa od ostatných B27-subtypov líši v 59. pozícii 1-domény, kde pri B\*2703 sa vyskytuje histidín, kým pri ostatných sa tu nachádza tyrozín. Táto zmena má pravdepodobne vplyv na väzbu imunogénneho fragmentu a následné imunitné mechanizmy.

Najdôležitejším dôkazom podporujúcim túto predstavu sú výsledky experimentálnych pokusov na potkanoch. Ak sa im transfekovala B27-alela, u potkanov sa vyvinulo ochorenie, ktoré sa veľmi podobalo AS u ľudí. Podstatné na experimentoch však je, že u potkanov sa choroba vyvinula iba vtedy, ak žili v „normálnom“ prostredí; ak ich chovali v bezmikróbnom prostredí, k ochoreniu nedošlo.

Predpokladá sa, že k indukcii T-lymfocytov dochádza v GIT; následne migrujú

**Tab. 1. Hypotézy o vzťahu HLA-B27 a ankylozujúcej spondylitídy.**

- ▶ Prezentácia „artritogénneho“ peptidu
- ▶ Beta-2-amyloidóza
- ▶ Prezentácia peptidov pochádzajúcich z HLA-B27 molekulami druhej triedy
- ▶ Hypotéza zmenených vlastných molekúl
- ▶ Porucha indukcie tolerancie v týmusu
- ▶ HLA-B27 je receptor pre nejaký mikroorganizmus
- ▶ Iné mechanizmy



**Obr. 1. Väzba imunogénneho fragmentu (peptidu) do väzbových miest - vreciek žliabku HLA-molekúl prvej triedy. Legenda: A, B, C, D, E, F - jednotlivé vrecká žliabku, P1 až P9 - pozícia 1 až 9 peptidu, N - aminoskupinový koniec peptidu, C - karboxylový koniec peptidu.**

do sakroiliacálnych kĺbov, kde rozpoznávajú autológný krížovo reagujúci antigén. K tomuto záveru prispievajú viaceré klinické pozorovania a experimentálne výsledky. Zistilo sa, že 20 až 50 % chorých s AS má príznaky, či už klinické alebo subklinické, zápalu črevnej sliznice a histopatologické zmeny na črevnej sliznici sa veľmi podobajú tým, ktoré sa pozorujú pri M. Crohn. Aj T-lymfocyty, izolované zo synovie, majú rovnaké adhezívne molekuly ako T-lymfocyty črevnej sliznice pri M. Crohn - ide najmä o integrín  $\alpha 4\beta 7$ , ktorého partnerská molekula VCAM-1 je v synovii bohato zastúpená. Podobne aj makrofágy pri M. Crohn a AS majú určité spoločné črty a vlastnosti. Obe exprimujú „smetiarsky“ (scavenger) receptor CD163 a vysoké množstvá molekúl HLA-DR, čo naznačuje, že zodpovedajú za prezentáciu mikróbných antigénov a aktivujú T-lymfocyty. Navyše produkujú TNF, ale nie IL-10,

čím dochádza k poruche vzájomných imunoregulačných vzťahov v prospech prevahy proinflamačných procesov.

Najnovšia hypotéza sa týka ukladania  $\beta_2$ -mikroglobínu ( $\beta_2m$ ) do synovie. Vychádza z nasledovných predpokladov, ktoré majú základ v experimentálnych údajoch:

1. Molekuly HLA-B27 asociované s AS sú nestabilné, ich  $\beta_2m$  sa od ťažkého (alfa) reťazca, v porovnaní s molekulami kódovanými neasociovanými alelami B\*2706 alebo B\*2709, ľahko disociuje. Dokázalo sa, že predisponujúca molekula B27 kódovaná B\*2705 sa od nepredisponujúcej molekuly determinovanej B\*2709 líši iba v jednej aminokyselínovej jednotke (a. j.), a to v pozícii 116. Molekula B27 kódovaná B\*2704 sa od nepredisponujúcej molekuly determinovanej B\*2704 líši dvomi a. j., v pozíciách 114 a 116. Uvedené pozície sa nachádzajú v oblasti molekuly, ktorá sa podieľa na väzbe imunogénneho peptidu (F-vrecko) a na interakcii s tapasínom (ide o šaperón, ktorý stabilizuje HLA-molekuly prvej triedy pri väzbe peptidov, ktoré majú prezentovať, v endoplazmovom retikule). Tento nedostatok absolútnej nevyhnutnosti pre interakciu B27 s tapasínom môže ovplyvniť počas B27-molekúl s nadviazaným peptidom, podporujúc tak disociáciu nekovalentne viazaného  $\beta_2m$ . Podobne najčastejšia s AS asociovaná B27-molekula, determinovaná alelou B\*2705, sa vyznačuje určitými zvláštnosťami, najmä tým, že viaže výnimočne dlhé peptidy, pravdepodobne s nízkou afinitou. Uvedenú predstavu podporuje najmä dôkaz existencie B27-molekúl na povrchu buniek v podobe monomérov a homodimérov.
2.  $\beta_2m$ -molekuly sa akumulujú v synovii, kde sa viažu na kolagén, vytvárajúc amyloidové depozity, alebo interagujú so synoviálnymi fibroblastmi, v ktorých indukujú syntézu metaloproteináz, ako je napr. intersticiálna kolagenáza, ktorá sa podieľa na deštrukcii tkaniva. Časť  $\beta_2m$  sa konvertuje na formu AGE- $\beta_2m$  (*advanced glycation end-products*). Išlo by o podobnú situáciu, ako sa pozoruje u dlhodobých (3 roky) dialyzovaných pacientov.
3. Väzba AGE- $\beta_2m$  na svoj receptor RAGE indukuje v makrofágoch tvorbu NF- $\kappa$ B, transkripčného faktora viacerých cytokínov (o. i. aj TNF) a adhezívnych mole-

kúl (napr. VCAM-1), ktoré sa následne budú podieľať na ďalšom rozvoji zápalu.

4. Lokálny zápal spôsobí o. i. aj ďalšie zvýšenie expresie B27-molekúl, čo následne zvyšuje uvoľňovanie  $\beta_2m$  a „začarovaný kruh“ kulminuje deštrukciou tkanív.

Obe hypotézy sa zakladajú na experimentálnych výsledkoch, ktorá z nich preváži, sa ukáže v budúcnosti. Skutočnosťou však zostáva, že na imunopatogenéze choroby sa podstatnou mierou podieľa TNF. Vychádzajúc z dobrých skúseností s neutralizáciou tohto cytokínu, či už monoklonovými protilátkami (infiximab, adalimumab), alebo receptorom p75 (etanercept) pri M. Crohn a reumatoidnej artritíde, začalo sa s aplikáciou tejto liečby aj u chorých trpiacich na AS, u ktorých konvenčná terapia zlyháva.

V našej práci uvádzame kazustickú informáciu pri rezistentnej forme AS aj s literárnym prehľadom o doterajších skúsenostiach s anticykínovou terapiou pri AS.

#### BE, muž 1974

40-ročný pacient s ankylozujúcou spondylitídou s trvaním od r. 1986 (22 r. života). V začiatku postupný rozvoj obmedzenia hybnosti v L a Th oblasti s miernou kyfotizáciou chrbtice. Včasný rozvoj koxitídy s výrazným zhoršením hybnosti v koxách v nepriaznivom abdukčnom postavení najmä v priebehu 90. rokov, s vysokou klinickou a humorálnou aktivitou. Súčasne epizodické periférne artritídy - kolená, členky s výrazným zhoršením kyfotickej deformity chrbtice s predsunom hlavy a obmedzením zorného poľa. V r. 2001 vykonané TEP oboch bedrových zhybov s prechodným zlepšením klinickej aktivity. Denzitometricky výrazná osteoporóza stavcových tiel. V r. 2002 znova aktivácia ochorenia s objavením sa periférnych artritíd s exsudáciou v kolenách, príp. lakti, artritída temporomandibulárnych kĺbov, vzostup FW, celková slabosť a výrazná ranná stuhnutosť. V liečbe okrem viacerých NSA, Sulfasalazín v plnej dávke prechodne až 3 g, antimalariká, od 2003 MTX 10 mg a Prednisón do 10 mg po dobu 3 mesiacov s rezistenciou na doterajšiu liečbu, s pretrvávajúcim výrazným bolestivostiam chrbtice so slabosťou, rannou stuhnutosťou a perzistujúcou artritídou.

Po schválení komisie pre rezistentné formy reumatických ochorení a vylúčení všetkých kontraindikácií biologickej liečby

#### Anémia pri diastolickom srdcovom zlyhaní

T Chao (Winston-Salem, Severná Karolína, USA)

Anémia býva častá u pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním (ChSZ). Menej je údajov o anémii v prípadoch diastolického SZ. Autorka a spol. zozbierali súbor 137 pacientov s ChSZ a dobrou EF (> 50 %). Sledujú tieto osoby asi 2 roky (priemerný vek 65 r., 57 % ženy, 79 % trpí hypertenziou, 58 % ICHS, priemerná EF 63 %, masa ľK pri echokg. vyšetrení 202 g). Prevalencia anémie závisí od hranice definovania hemoglobínemie ako „anemickej“ hranice: ak je hranicou hodnota 13 g %, tak 60 % osôb trpelo anémiou (ak je 11 g %, tak 25 %, a ak je 10 g %, tak len 15 % osôb). Podľa WHO definície je anémia prítomná, ak je hodnota sérového hemoglobínu u žien pod 12 g % a u mužov pod 13 g %. Takých mali v celom súbore 137 pacientov až 65 (t.j. 45 % osôb). S anémiou koreloval vyšší vek, nižšia EF a zhoršená funkcia obličiek. Až tretina pacientov trpela ťažkou formou srdcového zlyhania a tieto pacienti mali anémiu, ktorej intenzita korelovala s dysfunkciou srdca. Preukázali koreláciu anémie s hodnotou sérového BNP (marker intenzity SZ). Anémia významne ovplyvňovala prognózu a v 2. roku sledovania sa to prejavilo hodnotou RR: 2,0 (pre obdobie bez kardiovaskulárnych príhod) a hodnotou RR: 2,9 pre mortalitu (!)

J. Murín: Správa z kongresu ACC  
v New Orleans, marec 2004

včítane kultivácie na BK po forsírovanej expektorácii sa 10. 11. 2003 zaviedla liečba infliximabom - Remicade 100 mg sicc. inj. v dávke 5 mg na kg. hmotnosti (300 mg Remicade v pomalej infúzii) v intervaloch 0, 2, 6 a každých 6 týždňov.

Pri zavedení liečby klinicky bola prítomná artritída v 3 kĺboch, v 7 bola bolestivosť, bola prítomná entezitída v jednej lokalite, BASDAI (*BATH ANKYLOSING SPONDYLITIS ACTIVITY INDEX*) na 100 mm VAŠ bola 60,1 BASFI (*BATH ANKYLOSING SPONDYLITIS FUNCTIONAL INDEX*) 68,3, hodnotenie aktivity pacientom bolo 71 mm a lekárom až 87 mm. Dychové exkurzie boli 1,5 cm, modifikovaný Schober 0. Laboratórne FW- 82/hod, CRP 33, hypochromná anémia s trombocytózou (498), hepatálne testy a močový sy boli v norme.

Po podaní infúzie dramaticky v priebehu 14 dní došlo k ústupu artritických prejavov a bolestivosti kĺbov, poklesu BASDAI na 16,3 mm, taktiež BASFI na 41,9, zlepšenie hodnotenia aktivity pacientom na 30 mm a lekárom na 21 mm, mierne zlepšenie i dychových exkurzií na 2 cm. Takmer ústup intenzity a trvania rannej stuhnutosti s komentárom pacienta, že konečne po rokoch sa mohol vyspať. Laboratórne výrazný pokles FW na 20/hod CRP na 0,7, zlepšenie trombocytózy (369).

Výrazné klinické a laboratórne zlepšenie pretrvávalo i po 4. infúzii (po 3 mesiacoch liečby), BASDAI dokonca 3,6 mm, BASFI 49 mm, FW-10/hod, CRP 0,3. Pre dobrú odpoveď na liečbu sa pokračovalo v liečbe infliximabom (Remicade 300 mg v infúzii každých 6 týždňov). Po 5. infúzii pacient prekonal miernu virózu s asymptomatickou bakteriúriou, ktorá sa preliečila antibiotikami podľa citlivosti bez výraznejšieho klinického zhoršenia.

Klinické zlepšenie pretrváva i po 7. infúzii s FW-12/hod, CRP- 0,62, BASDAI 3,66 a BASFI 38,5 na 100 mm VAS, zatiaľ bez prítomnosti komplikácií a iných nežiaducich prejavov.

Prvú pilotnú štúdiu o účinnosti infliximabu publikoval Brandt a spol. [3]. Výsledky naznačili, že infliximab je veľmi účinný pri potláčaní veľmi aktívnych a ťažkých foriem AS. V štúdiu bolo zaradených 11 pacientov s pomerne krátkym trvaním choroby (medián 5 rokov). Pacientom sa aplikovali tri infúzie infliximabu (1., 3., 6. týždeň). U pacientov sa vysadila liečba s DMARDs a glukokortikoidmi, ale

liečba NSA sa ponechala v prípade, že ju pacienti potrebovali. U jedného pacienta sa liečba infliximabom musela predčasne ukončiť, pretože u chorého sa vyskytla alergická reakcia. Zo skupiny zostávajúcich 10 chorých výrazné zlepšenie nastalo u 9 pacientov. Podstatné zlepšenie choroby sa definovalo podľa indexu BASDAI ( $p < 0,001$ ). Kritérium aktivity AS-BASDAI hodnotia nasledovné parametre:

- ▶ Celková slabosť/únava za posledný týždeň.
- ▶ Celková bolesť v axiálnych častiach tela za posledný týždeň.
- ▶ Bolesť/opuch periférnych kĺbov za posledný týždeň.
- ▶ Bolesť úponov vyvolaná tlakom kdekolvek na tele.
- ▶ Intenzita rannej stuhnutosti.
- ▶ Trvanie rannej stuhnutosti.

Kritériom aktivity je hodnota BASDAI rovnajúca sa alebo väčšia ako 40 [11].

Po 4 týždňoch liečby bol medián zlepšenia v indexe BASDAI 50 (u 9/10 pacientov). K najvýraznejšiemu zlepšeniu došlo v parametroch, ako je spinálna bolesť, celková slabosť, ranná stuhnutosť a periférna artritída. Takisto došlo k zlepšeniu kvality života hodnotenej pomocou dotazníka SF-36. Pomocou MRI sa tiež sledovala intenzita spinálneho zápalu, ktorá sa znížila. Po 1 roku od ukončenia štúdie je možné skonštatovať klinický benefit aplikácie infliximabu.

Ďalšia štúdia sa realizovala v Belgicku u 21 pacientov s aktívnou formou spondylartritídy, pričom 11 pacientov trpelo na AS (3 mali len spinálnu formu, 7 spojenú s periférnou artritídou a jeden spojenú s psoriatickou artritídou). Autori zaznamenali rýchly ústup bolesti chrbtice u 7 z 11 pacientov po prvej infúzii. Tento nález pretrvával počas celej štúdie aplikácie infliximabu v úvodných intervaloch podávania terapie 0, 2, 6 a potom v udržiavacom intervale každých 14 týždňov. Pri vyhodnotení štúdie na 84. deň bol medián zlepšenia v indexe BASDAI 82 %. Podobne došlo k zlepšeniu stavu u pacientov, ktorí mali buď prejavy periférnej artritídy, alebo entezitídy. Po 14 dňoch došlo k preukaznému zlepšeniu rannej stuhnutosti oproti kontrolnej skupine ( $p < 0,001$ ), preukazné zníženie nastalo tiež v redukcii stuhnutosti a počtu opuchov kĺbov postupne od 3. dňa. Pri vyhodnotení úspechu liečby u 19 pacientov, ktorí ukončili 1-ročnú liečbu v dávke 5 mg/kg každých 14 týždňov, došlo

priebežne k preukaznému zlepšeniu klinického stavu počas celého obdobia podávania preparátu. Pred nasledujúcou infúziou sa u časti pacientov zhoršili symptómy choroby, ale stav sa znovu upravil podaním infliximabu. Zvýšenie dávky 10 mg/kg nemalo preventívny účinok na znovuobjavenie sa symptómov choroby. V druhom roku liečby však zmena režimu podávania na 5 mg/kg každých 10 týždňov mala za následok udržiavanie klinickej odpovede [19].

Podobné výsledky otvorených štúdií priniesli pozorovania v Španielsku [8], vo Francúzsku [6], a napokon aj v Kanade [13, 18]. Výsledky týchto štúdií potvrdili dobrý efekt infliximabu v liečbe AS, najmä v preukaznom poklese indexu BASDAI a BASFI, a v kanadskej štúdiu [13] aj index BASGI (*BATH ANKYLOSING SPONDYLITIS GLOBAL INDEX*). Okrem týchto parametrov sa v štúdiách sledoval aj HAQ, únavnosť, bolesť v chrbtici, bolesť celého tela, a napokon aj pokles sedimentácie červených krviniek, C-reaktívny proteín. U chorých dochádzalo postupne k poklesu aktivity periférnej artritídy a upravil sa nález na MRI (pokles vychytávania gadolína v zapálených oblastiach chrbtice).

Na dôkaz účinku anticytokínovej liečby AS pomocou infliximabu sú však dôležité výsledky založené na dôkazoch. V multicentrickej štúdiu, ktorá sa uskutočnila v Nemecku [5], výsledky u 70 pacientov s AS (periférna a spinálna forma) ukázali, že kritérium zlepšenia BASDAI o 50 % splnilo 53 % pacientov (12. týždeň liečby infliximabom, dávka 5 mg/kg, terapeutická schéma 1., 2. a 6. týždeň) oproti 9 % placebovej skupiny ( $p < 0,001$ ). Došlo pritom k zlepšeniu funkcie, ako aj kvality života oproti placebo na úrovni  $p < 0,001$ . Ďalej sa zistilo preukazné zníženie koncentrácie CRP, ale len u pacientov, ktorí mali vyššiu koncentráciu CRP ako 10 mg/l ( $p < 0,006$ ). Napokon sa ukázala účinnosť infliximabu v schopnosti spomalenia RTG progresie hodnotenej pomocou kritéria BASRI (*BATH ANKYLOSING SPONDYLITIS RADIOLOGICAL INDEX*). Modifikovaná technika MRI ukázala pokles zápalu v oblasti chrbtice o 46 % oproti placebo (12 %). Všeobecne je možné konštatovať, že terapia infliximabom sa dobre tolerovala, najčastejším nežiaducim účinkom boli infekcie horných dýchacích ciest, ktoré sa však vyskytli v obidvoch skupinách. V skupine liečenej infliximabom sa

# **INZERCE FLAMEXIN**

však vyskytli tri závažné nežiaduce účinky, pre ktoré sa liečba musela ukončiť. U prvého chorého išlo o prechodnú leukopéniu, druhý pacient mal alergickú granulomatózu pľúc, ktorá rýchlo odznela, a napokon u tretieho pacienta sa vyvinula tuberkulóza lymfatických uzlín a sleziny, ktorá sa zvládla tuberkulostatikami. Treba pripomenúť, že pacient mal pred vstupom do štúdie normálny tuberkulínový test, ako aj RTG pľúc.

Druhá štúdia sa vykonala v Belgicku [19]. Do tejto štúdie sa zaraďovali pacienti podľa kritérií ESSG [9]. Aktivita AS sa definovala ako minimálne 1 opuchnutý kĺb alebo jedna akútna entezitída, alebo jedna akútna daktylitída alebo typické zápalové bolesti chrbta (nočná bolesť). DMARDs sa vysadili najmenej 4 týždne pred začatím štúdie. Naproti tomu NSA a malé dávky prednizónu (menej ako 10 mg) boli povolené. Celkovo bolo zaradených 40 pacientov. Dávkovanie preparátu infliximab bolo také isté ako v Braunovej štúdii [5].

Výsledky štúdie u 40 pacientov s aktívnou spondylitídou (SpA) boli veľmi dobré. Pri hodnotení globálnej aktivity pacientom a lekárom v 12. týždni sa zistili preukazné výsledky v prospech infliximabu už od 2. týždňa aplikácie ( $p < 0,05$ ) a od 6. týždňa na hladine ( $p < 0,001$ ). Medián zlepšenia u obidvoch hlavných kritérií bol 73 %, resp. 76 %. Podobne došlo k zlepšeniu aj ďalších sekundárnych parametrov pri periférnom postihnutí, ako je ranná stuhnutosť ( $p < 0,0038$ ), bolesť periférnych kĺbov ( $p < 0,002$ ), počet citlivých kĺbov ( $p < 0,0015$ ) a počet opuchnutých kĺbov (NS). Pri axiálnych forimách sa potom hodnotila: ranná stuhnutosť ( $p < 0,006$ ), bolesť chrbtice ( $p < 0,02$ ), BASDAI bolo preukazné oproti kontrolnej skupine ( $p < 0,02$ ); (BASFI  $p < 0,041$ ) a DFI (*DOUGADOS FUNCTIONAL INDEX*) (NS).

Nežiaduce účinky v liečenej a placebovej skupine boli na rovnakej úrovni. Treba však upozorniť, že v skupine SpA liečenej infliximabom sa dvakrát vyskytli závažné nežiaduce účinky, pre ktoré sa liečba ukončila. Jedenkrát sa vyskytla systémová tuberkulóza lymfatických uzlín (pacient sa uzdravil po liečbe tuberkulostatikami - trojkombinácia), druhýkrát išlo o iatrogénnu gonitídu, pravdepodobne v dôsledku artroskopie.

V liečbe AS sa skúšal aj Etanercept. Marzo-Ortega a spol. [14] liečili 10 pacientov s rezistentnou formou SpA vrátane

7 pacientov s AS. Všetci pacienti mali aktívnu formu choroby axiálneho skeletu, väčšina z nich [7] mala aj periférnu formu ochorenia a 9 malo aj entezitídu. Etanercept sa podával v dávke 25 mg subkutánne dvakrát týždenne. Liečba glukokortikoidmi a sulfasalazínom sa prerušila pred vstupom do štúdie, ale s metotrexátom sa pokračovalo ďalej. V 24. týždni sa znamenalo preukazné zlepšenie klinického a funkčného stavu, a tiež kvality života. Zlepšenie nastalo aj v mierke BASDAI (79 %) aj BASFI (38 %). Ústup alebo zlepšenie entezitídy nastalo u všetkých pacientov.

V USA Gorman a spol. [12] vykonali placebo kontrolovanú, dvojslepú štúdiu u 40 pacientov s aktívnou AS bez kompletnej spinálnej fúzie, ktorým sa aplikoval etanercept (25 mg) alebo placebo počas 4 mesiacov. Pacientom sa počas štúdie povolila aplikácia NSA, glukokortikoidov a DMARDs. Odpoveď sa definovala ako 20 % (najmenej 3 z 5 sledovaných parametrov). Išlo o zlepšenie v parametroch ranej stuhnutosť, stupňa nočnej bolesti, v parametroch funkcie BASFI, celkové hodnotenie stavu pacientom a opuch periférnych kĺbov, pričom jeden z parametrov, ktoré sa mali zlepšiť, bola ranná stuhnutosť a stupeň nočných bolestí, bez zhoršenia ďalších parametrov. Odpoveď na liečbu bola veľmi rýchla (28. deň) a pretrvávala viac ako 4 mesiace. U 75 % pacientov liečených etanerceptom sa zlepšili parametre na konci štúdie, naproti tomu v placebovej skupine to bolo len 30 %. Významná štatistická preukaznosť sa dosiahla po 4 mesiacoch liečby najmä v ranej stuhnutosť ( $p < 0,001$ ), nočnej bolesti v chrbte ( $p < 0,001$ ), BASFI ( $p < 0,001$ ) a v celkovom hodnotení stavu pacientom ( $p < 0,001$ ). V štúdii sa pokračovalo ďalších 6 mesiacov spôsobom otvorenej štúdie. Počas nej 66 % pacientov vynechalo jeden z liekov, ktorý dostávali priebežne, alebo sa jeho dávka znížila.

## DISKUSIA

Doterajšie výsledky nielen otvorených, ale aj kontrolovaných štúdií ukázali, že anticytokínová terapia má svoje miesto v liečbe aktívnych foriem AS. Z doterajších sledovaní jasne vyplýva, že len kvalitná rehabilitácia a NSA prirodzene vplývajú na priebeh AS, aj to len z hľadiska symptómov [22]. Dôležitá bude aj otázka nielen optimálneho postupu liečby, ale aj dávkovania.

Zdá sa, že dávka infliximabu 5 mg/kg hmotnosti, ktorá sa odvodila od dávkovania pri Crohnovej chorobe [12], ako aj z dvoch pilotných štúdií, bude optimálna. Začiatok účinku sa pohybuje medzi 6 – 8 týždňami. Pavelka [16] poukazuje na dôležité aspekty, a to: zatiaľ bol definovaný iba indukčný, nie však udržiavací spôsob liečby, chýba tiež návod, ako pokračovať v dlhšom časovom intervale, nie je doposiaľ vyhodnotený vplyv, vyhodnotenie a určenie vhodných metód na RTG progresiu. I napriek tomu máme vypracovaný konsenzus sledovania účinku infliximabu, tzn. protokol na zaradenie do liečby s podrobnou anamnézou, objektívnym nálezom včítane kritéria aktivity (BASDAI), doterajšej liečby nesteroidnými antiflogistikami, prípadne sulfasalazínom alebo inými liekmi. Pri vyšetrení pacienta vyplňujeme protokol, kde sú uvedené základné klinické a laboratórne údaje včítane RTG hrudníka, Mantoux, anti-HIV, prítomnosť HbsAg, CRP a ANA/IFT. Z klinických parametrov sledujeme hlavne rannú stuhnutosť, Schoberov parameter, bolesť chrbtice hodnotenej podľa VAS, takisto slabosť a únavnosť hodnotení podľa VAS. Sledujeme prítomnosť a aktivitu periférnej artritídy, aktívnej entezitídy, index BASDAI a BASFI, a napokon hodnotenie aktivity pacientom a lekárom a komplikácie liečby. Intervaly jednotlivých vizít u pacientov sú 0, 2, 4, 6 týždňov. Ak pacient neodpovedá do doby 6 týždňov, nemalo by sa pokračovať v ďalšej liečbe. Preparát sa podáva 5 mg/kg hmotnosti formou 2-h. intravenózne infúzie, následne sa podávajú ďalšie infúzie s dávkou 5 mg/kg, a to 2 – 6 týždňov po prvej infúzii, a potom každých 6 – 8 týždňov.

Dôležitý bude aj pohľad na otázku bezpečnosti a výskytu nežiaducich účinkov liečby, najmä z pohľadu sekundárnej infekcie. Baeten a spol. [1] u 107 pacientov s dg. SpA, u ktorých bola definovaná aktívna choroba v podobe zápalovej bolesti chrbta, prítomnosť jedného opuchnutého kĺbu, alebo bola prítomná entezitída, podal na začiatku liečby infliximab 5 mg/kg (0, 2 týždne, 6 týždňov), potom prvý rok každých 14 týždňov, druhý rok každých 10 týždňov a tretí rok každých 8 týždňov. Celkovo sa vyskytlo 20 nežiaducich prejavov. Išlo o 10 vážnych nežiaducich reakcií vrátane 8 ťažkých infekcií, jednu malignitu, pravdepodobne nie vo vzťahu k liečbe, a jednu reakciu po podaní infúzie. Terapia

infiximabom sa prerušila u 5 pacientov; u všetkých išlo o závažné infekcie. U 2 pacientov sa liečba prerušila z dôvodu neúčinnosti. U 98 pacientov sa pokračovalo v liečbe s priemerom 1,79 roka.

Pokiaľ ide o sekundárne infekcie, diseminovaná tuberkulóza sa vyskytla u dvoch pacientov: jeden mal diagnostikovanú psoriatickú artritídu so spondylitídou, druhý trpel na nediferencovanú spondylitídu. U pacientov sa pozorovala, napriek dobrej odpovedi na infiximab, vysoká horúčka, celková slabosť a zvýšenie proteínov akútnej fázy 9 týždňov od začatia liečby. Počítačovou tomografiou sa zistili uzlíkovité útvary v pečeni, v slezine, ako aj v mediastíne. Diagnóza tbc sa potvrdila histologickým vyšetrením, ako aj kultiváciou biopstickej vzorky z mediastinálnych uzlín. Po podaní štvorkombinácie INH (300 mg/deň), rifampicínu (600 mg/deň), pyrazinamidu (1500 mg/deň) a etambutolu (1600 mg/deň) počas 6 mesiacov sa tuberkulózný proces podarilo uspokojivo zvládnuť. Liečba infiximabom sa u týchto pacientov prerušila. U ďalšieho pacienta sa vyvinula septická artritída v členku a u ďalšieho pacienta v kolene po artroskopickom výkone. I keď klinický stav vyzeral hrozivo u obidvoch pacientov (u prvého pacienta sa dokázala pozitivita *Stafylococcus aureus* v synoviovej tekutine), klinický stav sa zvládol intenzívnou antibiotickou liečbou (amoxicillin 2 g/deň, i. v.), u druhého pacienta (oxacillin, i. v.). Dôležitým upozornením je aj výskyt troch prípadov retrofaryngálnych abscesov, ďalej výskytu zubných abscesov, análneho abscesu, erysipelu, pneumónie, erysipelu a pyelonefritídy. U menších infekcií, po ich zvládnutí, je možné s terapiou infiximabom pokračovať.

AS a rôzne formy zo skupiny spondylitíd sú aj v SR novou indikáciou spojenou s podávaním anticytokínovej terapie. Kontrolované dvojslepé štúdie jednoznačne potvrdili výrazný terapeutický účinok tejto liečby. Naproti tomu je potrebné venovať zvýšenú pozornosť aj výskytu vážnych nežiaducich infekcií. Išlo celkovo o 10 zo 107 pacientov (9 %) [1]. U 5 pacientov bolo treba liečbu infiximabom prerušiť pre

ťažké infekcie. Napokon treba upozorniť aj na vývoj palmoplantárnej psoriázy u pacientov, u ktorých neboli žiadne genetické predispozície na psoriázu. Po lokálnej liečbe glukokortikoidmi došlo k ústupu kožného nálezu a v liečbe infiximabom sa mohlo pokračovať. Dôležitým nálezom je aj výskyt *Streptococcus pyogenes* v retrofaryngeálnom abscese. Streptokoky môžu mať významnú úlohu v procese aktivácie špecifických T-lymfocytov, ktoré sa môžu podieľať na indukciu špecifických kožných lézií [15,21]. Presná úloha TNF v tomto procese nie je objasnená. Je možné, že blokáda TNF môže poškodiť bunkovú obranu proti streptokokom a takýmto spôsobom sa môže podieľať na vývoji palmoplantárnej psoriázy. Ďalej je potrebné upozorniť aj na vývoj retrofaryngálnych abscesov, ktoré spolu s palmoplantárnou psoriázou svedčia o poruche antibakteriovej imunitnej obrany, ktorá pravdepodobne hrá významnú úlohu aj v patogenéze séronegatívnych spondylitíd.

Záverom, v súvislosti so začatím anticytokínovej terapie pri AS v SR, najmä jej rezistentných foriem, chceme zdôrazniť, že tak ako aj pri iných terapeutických postupoch, aj anticytokínová liečba, najmä infiximabom, má svoje výhody, ale aj nežiaduce účinky a oboje treba pred výberom chorých na túto liečenú procedúru starostlivo zvažovať.

### Literatúra

- Baeten, E., Kruithof, F., van den Bosch, F. a spol.: Systematic safety follow up in a cohort of 107 patients with spondyloarthritis treated with infiximab: a new perspective on the role of host defence in the pathogenesis of the disease. *Ann Rheum Dis*, 62, 2003, s. 829-834.
- Benitez del Castillo, J.M., Garcia-Sanchez, J., Yradie, T. a spol.: Sulfasalazine in the prevention of anterior uveitis associated with ankylosing spondylitis. *Eye*, 14, 2000, s. 340-343.
- Bošák V.: HLA systém a jeho význam v reumatológii v monografii Pavelka K., Rovenský J. *Klinická reumatológia, I. české vydanie, Galén 2003*, s. 101-115.
- Brandt, J., Haibel, H., Cornely, D. a spol.: Successful treatment of active ankylosing with the anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody infiximab. *Arthritis Rheum*, 43, 2000, s. 1346-1352.
- Braun, J., Brandt, J., Listig, J. a spol.: Treatment of active ankylosing spondylitis with infiximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet*, 359, 2002, s. 1187-1193.
- Breban, M., Vignon, E., Claudepierre, P. a spol.: Efficacy of infiximab in refractory ankylosing spondylitis: results of a six-month open-labeled study. *Rheumatology (Oxford)*, in press.
- Clegg, D.O., Reda, D.J., Weisman, M.H. a spol.: Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*, 39, 1996, s. 2004-2012.

8. Collantes Estévez E.: Treatment of refractory SpA/AS with TNF alpha-blockers: the Spanish experience. Lecture presented at: International Workshop on New Treatment Strategies in Ankylosing Spondylitis: Berlin, Germany, 18-19 January 2002.

9. Dougados, M., van der Linden, S., Juhlin, R. a spol.: The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*, 34, 1991, s. 1218-1227.

10. Dougados, M., van der Linden, S., Leirisalo-Repo, M. a spol.: Sulfasalazine and placebo in the treatment of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*, 39, 1996, s. 2004-2012.

11. Garret, S., Jenkinson, T.R., Kennedy, L.G. a spol.: A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis. The Bath ankylosing spondylitis functional index. *J Rheumatol*, 21, 1994, s. 2286-2291.

12. Gorman, J.O., Sach, K.E., Davis, J.E.: Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor. *New Engl J Med*, 346, 2002, s. 1349-1355.

13. Maksymowych, W.P., Jhangri, G.S., Lambert, R.G. a spol.: Infiximab in ankylosing spondylitis: a prospective observational inception cohort analysis of efficacy and safety. *J Rheumatol*, 29, 2002, s. 959-965.

14. Marzo-Ortega, H., McGonagle, D., O'Connor, P. a spol.: Efficacy of etanercept in the treatment of enthesal pathology in resistant spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*, 44, 2001, s. 2112-2117. Murakata, H., Harabuchi, Y., Kukuminato, Y. a spol.: Cytokine production by tonsillar lymphocytes stimulated with alpha-streptococci in patients with pustulosis palmaris and plantaris. *Acta Otolaryngol*, 523, 1996, s. 201-203.

16. Pavelka, K.: Novinky v léčbě ankylozující spondylitidy. *Čes Revmatol*, 11, 2003, č. 1, s. 3-9.

17. Roychoudhury, B., Binde-Bagot, S., Hunt, J. a spol.: Methotrexate in severe ankylosing spondylitis: a randomised placebo controlled, double-blind observer study (Abstract). *Rheumatology*, 40, 2001, Suppl. 1, s. 43.

18. Stone, M., Salonen, D., Lax, M. a spol.: Clinical and imaging correlates of response to treatment with infiximab in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2001, 28: s. 1605-1614.

19. Van den Bosch, F., Kruithof, E., Baeten, D. a spol.: Effects of a loading dose regimen of three infusions of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor (infiximab) in spondyloarthritis: an open pilot study. *Ann Rheum Dis* 2000, 61: s. 207-212.

20. Van den Bosch, F., Kruithof, E., Baeten, D. a spol.: Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (infiximab) versus placebo in active spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*, 46, 2002, s. 775-765.

21. Yamamoto, T., Katayama, I., Nishioka, K.: Restricted usage of the T-cell receptor V beta repertoire in tonsillitis in association with palmoplantar pustulosis. *Acta Derm Venereol*, 78, 1998, s. 161-163.

22. Žinay, D., Mateička, F., Rovenský, J. a spol.: Ankylozujúca spondylitída. *Klinická reumatológia, Osveta Martin, I. slovenské vydanie, 2000*, s. 395-409.

**Prof. MUDr. J. Rovenský, DrSc.  
MUDr. D. Žinay PhD,  
MUDr. M. Žinay**

Národný ústav reumatických chorôb,  
Piešťany,

**Prof. MUDr. M. Buc, DrSc.\***

\*Imunologický ústav LF UK, Bratislava