

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra sociální a klinické farmacie

Diplomová práce

ANALÝZA TERAPIE U PACIENTŮ S JUVENILNÍ IDIOPATICKOU
ARTRITIDOU

ANALYSIS OF THE THERAPY IN PATIENTS WITH JUVENILE IDIOPATHIC
ARTHRITIS

Vedoucí katedry: prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

2018

Martina Procházková

Prohlášení

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Hradci Králové

Martina Procházková

Dne.....

Podpis.....

Poděkování

Tímto bych ráda poděkovala vedoucímu diplomové práce PharmDr. Josefu Malému, PhD. za jeho cenné rady a čas. Zároveň děkuji prof. MUDr. Pavle Doležalové CSc., MUDr. Šárce Fingerhutové a celému týmu Centra dětské revmatologie Všeobecné fakultní nemocnice v Praze za pomoc a možnost zúčastnit se tohoto projektu. V neposlední řadě děkuji své sestře a celé rodině za jejich podporu.

Obsah

Obsah	4
Seznam zkratk	6
Abstrakt	8
Abstarct	9
1 Úvod a cíl práce	10
2 Teoretická část	11
2.1 Metodika rešerše	11
2.2 Juvenilní idiopatická artritida	11
2.2.1 Definice	11
2.2.2 Epidemiologie	12
2.2.3 Etiopatogeneze	12
2.2.4 Klinický obraz	13
2.2.5 Diagnostické postupy	16
2.2.6 Hodnocení aktivity a odpovědi na léčbu	17
2.2.7 Klasifikace	18
2.2.8 Terapie	21
2.2.9 Cíl léčby	30
2.2.10 Lékové problémy methotrexátu včetně jejich managementu u dětských i dospělých pacientů	30
2.2.11 Další publikované studie o intoleranci methotrexátu u dětí	36
3 Praktická část	38
3.1 Metodika	38
3.1.1 Uspořádání studie a sledovaná populace	38
3.1.2 Forma sběru dat	39
3.1.3 Hodnocení	39
3.2 Výsledky	40
3.2.1 Základní charakteristiky výběrového souboru	40
3.2.2 Klinické a laboratorní charakteristiky nemoci	42
3.2.3 Souběžná farmakoterapie	43
3.2.4 Měření aktivity nemoci a její průběh během studie	43
3.2.5 Terapie methotrexátem	46
3.2.6 Výsledky dotazníku MISS	48
3.2.7 Prediktivní faktory intolerance	52
3.2.9 Dvouvýběrový t-test	54
4 Diskuze	58
4.1 Výhled do budoucna	64
5 Závěr	65
6 Seznam tabulek	66
7 Seznam grafů	67
8 Použitá literatura	68

Seznam zkratek

ACR	Americká revmatologická asociace (American College of Rheumatology)
ACR Ped	American College of Rheumatology Pediatric response criteria
AICA	5-aminoimidazol-4-carboxamid ribonucleotid
ALP	Alkalická fosfatáza
ALT	Alaninaminotransferáza
ANA	Antinukleární protilátky
AST	Asparátaminotransferáza
ATTRA	Registr nemocných s revmatickými chorobami léčených biologickou léčbou v České republice
CDAI	Index klinické aktivity choroby (Clinical Disease Activity Index)
CHAQ	Dotazník k hodnocení zdravotního stavu v dětství (Childhood Health Assessment Questionnaire)
cJADAS	Clinical Juvenile Arthritis Disease Activity Score
COX	Cyklooxygenáza
CRP	C-reaktivní protein
DAS28	Skóre aktivity choroby u 28 kloubů (Disease Activity Score in 28 joints)
DHFR	Dihydrofolát reduktáza
DMARD	Syntetická konvenční chorobu modifikující léčiva
DNA	Deoxyribonukleová kyselina
ERA	Artritida spojená s entezitidou (Enthesitis-related arthritis)
EULAR	Evropská liga proti revmatismu (European League Against Rheumatism)
Fc fragment	Fragment crystallizable (část molekuly imunoglobulinu)
FW	Sedimentace erytrocytů
GISSK	Gastrointestinal Symptom Scale for Kids
GIT	Gastrointestinální trakt
GK	Glukokortikoidy
HLA	Lidský leukocytární antigen (Human Leukocyte Antigen)
IAC	Intraartikulární glukokortikoidy
IATH	Intraartikulární triamcinolon hexacetonid
Ig	Imunoglobulin

IL	Interleukin
ILAR	International League of Associations for Rheumatology
IFN- γ	Interferon gamma
JADAS	Juvenile Arthritis Disease Activity Score
JAHODA	Juvenilní artritida-hodnotící data
JAMAR	Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report
JCA	Juvenilní chronická artritida
JIA	Juvenilní idiopatická artritida
JPsA	Juvenilní psoriatická artritida
JRA	Juvenilní revmatoidní artritida
MAS	Makrofágy aktivující syndrom
MISS	Methotrexate Intolerance Severity Score
MRI	Magnetická rezonance (Magnetic Resonance Imaging)
MTHFR	Methylentetrahydrofolát reduktáza
MTX	Methotrexát
MTX-PG	Methotrexát-polyglutamát
N	Denominátor
NSAID	Nesteroidní antiflogistika
NÚ	Nežádoucí účinek
PG	Prostaglandiny
PRINTO	Pediatric Rheumatology International Trials Organisation
RA	Revmatoidní artritida
RF	Revmatoidní faktor
RNA	Ribonukleová kyselina
SD	Směrodatná odchylka
sJIA	Systémová forma juvenilní idiopatické artritidy
SPA	Spondylartropatie
SPC	Souhrn údajů o přípravku
Th lymfocyt	Pomocný lymfocyt
TNF α	Faktor nekrotizující nádory alfa (Tumor Necrosis Factor alfa)
TS	Thymidylát syntáza
VAS	Vizuální analogová škála
VFN	Všeobecná fakultní nemocnice
VZV	Varicella zoster virus

Abstrakt

Analýza terapie u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou

Autor: Martina Procházková

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

Úvod a cíl: Methotrexát (MTX) je známý jako efektivní a bezpečná terapie juvenilní idiopatické artritidy (JIA) a již několik desetiletí je považován za zlatý standart v léčbě tohoto závažného onemocnění. Cílem této studie byla analýza terapie u pacientů s JIA se zaměřením na MTX a faktory ovlivňující jeho toleranci.

Metodika: Studie probíhala od ledna 2017 do února 2018 na Klinice dětského a dorostového lékařství Všeobecné fakultní nemocnice v Praze a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy. K účasti ve studii byli vybráni pacienti mladší osmnácti let, kteří během let 2015–2017 prvně nebo opakovaně onemocněli s JIA, a byla u nich započata léčba MTX. Na plánovaných revmatologických kontrolách, které probíhaly pravidelně každé 3 měsíce, byl těmto pacientům předložen k vyplnění dotazník hodnotící subjektivní pohled pacienta a jeho rodičů na intoleranci MTX „*Methotrexate Intolerance Severity Score*“. Souběžně probíhal sběr dat ze zdravotnické dokumentace. Data byla zpracována pomocí deskriptivní statistiky, korelačních závislostí a statistického dvouvýběrového t-testu.

Výsledky: Do studie bylo zařazeno celkem 49 pacientů s průměrným věkem 6,24 (SD ± 4,35) let. Intolerance MTX se za sledované období objevila alespoň jednou u 55 % pacientů. Celkový počet netolerujících pacientů při jednotlivých kontrolách v průběhu sledování stoupal. Ve 3. měsíci léčby bylo netolerujících 24 % pacientů a ve 12. měsíci 35 % pacientů. Nejčastěji byly pacienty deklarovány poruchy chování při aplikaci injekčního MTX. Zlepšení intolerance bylo zaznamenáno po změně cesty podání léčiva z parenterální na perorální.

Závěr: Námi nalezená prevalence intolerance je ve srovnání s dalšími studiemi o něco vyšší. Pravděpodobnou příčinou je vyšší podíl pacientů léčených parenterálním MTX. Dalším významným faktorem pro rozvoj intolerance je trvání léčby. Žádné potenciální predispoziční faktory intolerance MTX nebyly potvrzeny.

Klíčová slova: Juvenilní idiopatická artritida, intolerance methotrexátu, methotrexát.

Abstarct

Analysis of the Therapy in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis

Author: Martina Procházková

Tutor: PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

Department of Social and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University

Introduction and aims: Methotrexate (MTX) is an effective and safe drug used for the treatment of juvenile idiopathic arthritis (JIA) and is well-known like a golden standart in the treatment of this serious illness. The aim of this study was analysis of therapy in patients with JIA focusing on MTX and faktors affecting its intolerance.

Methods: The study was undertaken from January 2017 to February 2018 at the Department of Paediatrics and Adolescent Medicine, 1st Faculty of Medicine, Charles University in Prague. Patients younger than 18 years old, who have become ill with JIA for the first time or repeatedly between years 2015–2017 and were treated by MTX were included in this study. The prevalence of MTX intolerance was measured by „*Methotrexate Intolerance Severity Score*“ questionnaire every 3 months during regular rheumatological examinations. Simultaneously, medical records were reviewed. Data analysis was performed by means of descriptive statistics, correlation dependence and statistical signifkance of dependence was assessed with statistical two-choice t-test.

Results: A total of 49 patients, with the average age of 6,24 (SD ± 4,35) years, were included in. During the study intolerance of MTX appeared at least once in 55 % of patients. The number of patients with intolerance was raising throughout the individual examinations during the study. MTX intolerance at 6 and 12 month was noted in 24 % and 35 %. Most commonly, patients reported behavioral disorders. After change of the submission of drugs from parenteral to oral was noted improvement of intolerance.

Conclusions: The prevalence of intolerance is in our study higher than in other studies. The probable cause is the higher proportion of patients treated with parenteral MTX. Another important factor in the development of intolerance is the duration of treatment. We didnt find any significant predictive factors for intolerance.

Key words: Juvenile idiopathic arthritis, Methotrexate, Methotrexate intolerance.

1 Úvod a cíl práce

Juvenilní idiopatická artritida (JIA) je nejčastější dětské revmatické onemocnění, které postihuje v různé míře klouby celého těla. JIA lze rozdělit do několika forem nemoci, pro které je společný chronický zánět kloubů a výskyt prvních příznaků nemoci do 16 let. Některé formy JIA jsou doprovázeny četnými extraartikulárními manifestacemi. U více než poloviny pacientů se závažnějšími formami JIA přetrvává aktivita nemoci až do dospělosti nebo si takto postižení pacienti nesou následky nemoci celý život. Přesná data mapující počet dětí s JIA v České republice nejsou k dispozici. Předpokládaný odhad je kolem 2 000 pacientů do 18 let.

Methotrexát (MTX) je lékem první volby u závažnějších forem JIA již několik desetiletí. Vyznačuje se dobrou účinností a bezpečností. Kromě již dlouho známých nežádoucích účinků, kterými jsou například hepatopatie, hematotoxicita aj. se v poslední době začalo hovořit ve spojitosti s MTX o tzv. intoleranci. Ta se u dětí projevuje poruchami chování a gastrointestinálními symptomy, které se objevují nejen po aplikaci MTX, ale také před aplikací (anticipatorní) nebo při pouhém pomyšlení (asociativní) na podání léčiva. Anticipatorní a asociativní nežádoucí účinky (NÚ) jsou velmi dobře popsány u onkologických pacientů, ale v revmatologii se jedná o relativně řídko popsanou problematiku. Ve srovnání s dospělou populací, užívající MTX v protizánětlivém dávkování se tento druh NÚ vyskytuje častěji u dětí. Výrazná intolerance MTX může vést k odmítnutí léčby, nonadherenci a celkově může pacientovi a jeho rodině léčbu znatelně znepříjemnit.

Cílem této studie byla analýza terapie u pacientů s JIA se zaměřením na MTX a faktory ovlivňující jeho toleranci.

2 Teoretická část

2.1 Metodika rešerše

Pro zpracování rešeršní části diplomové práce byla použita bibliografická databáze PubMed, faktografická databáze Micromedex, odborné publikace zapůjčené v Národní lékařské knihovně v Praze a internetové vyhledávače Google a Google Scholar pro nalezení českých zdrojů. Využit byl také Souhrn údajů o přípravku (SPC) a Informační zpravodaj z webových stránek Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SUKL).

V databázi PubMed byl k nalezení odpovídajících studií využit tzv. advanced search, kde byla klíčová slova spojena pomocí logických operátorů AND a OR. Mezi nejčastěji zadávaná klíčová slova patřila například „juvenile idiopathic arthritis“, „juvenile arthritis“, „methotrexate“, „children with arthritis“, „treatment“, „adverse effects“, „disease modifying antirheumatic drugs“, „nausea“, „vomiting“ aj. Následně pak byly většinou uplatněny následující filtry. Article types – review, meta-analysis, guideline; Text availability – full text; Publication dates – 5/10 years; Species – humans; Languages – english; Ages – child birth – 18 years. Vyhledané články byly posouzeny podle jejich abstraktů a po jejich přečtení byly do práce zahrnuty takové, které byly považovány za relevantní. Použity byly i ty, na které se tyto články odkazovaly.

2.2 Juvenilní idiopatická artritida

2.2.1 Definice

JIA zahrnuje klinicky heterogenní skupinu artritid neznámého původu postihující pacienty před šestnáctým rokem života.¹ Patří mezi nejfrekventovanější chronická onemocnění, která vedou u pacientů dětského věku k tělesnému postižení a slepotě.² Onemocnění je charakterizováno zánětem jednoho nebo více kloubů s nálezem chronické synovitidy bez zřejmé vyvolávací příčiny trvající minimálně 6 týdnů.³ Termín JIA zastřešuje několik kategorií artritid, z nichž se každá může projevovat odlišnými symptomy, klinickou manifestací a často také souvisí s jiným genetickým podkladem. Jednoznačná příčina tohoto onemocnění není stále zcela objasněna. Její původ pravděpodobně souvisí jak s genetickými, tak enviromentálními faktory, které vedou k heterogenitě nemoci. I přes to, že žádné z dostupných léčiv nedokáže chorobu vyléčit, se prognóza pacientů v posledních letech velmi zlepšila. Mezi nejvýznamnější mezníky v léčbě patřilo zavedení biologických léčiv, které představují cennou terapeutickou alternativu pro pacienty dosud resistantní k léčbě konvenčními antirevmatiky.¹

2.2.2 Epidemiologie

JIA patří mezi nejčastější dětská zánětlivá onemocnění. Poté, co vystřídala dříve dominující revmatickou horečku, je nyní také nejfrekventovanějším dětským revmatickým onemocněním. Zaujímá asi 5 % všech nemocných chronickou artritidou. Choroba obvykle postihuje více dívky než chlapce, a to v poměru 2:1 až 3:1. Zřetelné rozdíly v zastoupení počtu dívek a chlapců se vyskytují také u jednotlivých forem JIA.⁴

Výsledky epidemiologických studií po celém světě jsou značně rozdílné. Může to být zapříčiněno etnicitou, imunogenetickou citlivostí, enviromentálními faktory, nekompletností dat (především z rozvojových zemí) nebo použitím rozdílných klasifikačních kritérií nemoci. Incidence JIA se pohybuje od 1,6-23 na 100 000 a prevalence 3,8-400 na 100 000 obyvatel. Nejnižší incidence byla zaznamenána studii v Japonsku (méně než 1 na 100 000) a naopak nejvyšší v Norsku (více než 20 na 100 000).⁵ Na západě se nejčastěji setkáváme s oligoartritidou, která se naopak vzácně vyskytuje v Indii, na Novém Zélandě, Středním východě a v severní Africe. V těchto zemích je nejběžnějším typem JIA polyartritida. Systémová artritida (sJIA) převažuje především u dětské populace v Asii. V Thajsku a Japonsku má tento typ 50 % všech pacientů s JIA. Artritida spojená s entezitidou (ERA) byla ve zvýšené frekvenci registrována v Indii, Taiwanu a u původních obyvatel Mexika a Kanady. V těchto oblastech byla také zvýšená incidence alely HLA-B27. U Afroameričanů a pacientů tmavé pleti Severní Ameriky byl zaznamenán častější výskyt revmatoidní faktor (RF) pozitivní polyartrity. Psoriatická artritida (JPsA) je málo častá v Turecku, Egyptě a Thajsku. Existují také záznamy, že evropský původ je důležitý predispoziční faktor pro antinukleární protilátky (ANA) pozitivní JIA spojenou s uveitidou.⁶ Podle výsledků dat z evropských, severoamerických a australských studií je odhadováno, že 1,7 až 8,4 milionů dětí na světě nemá chronickou artritidu diagnostikovanou.⁵

2.2.3 Etiopatogeneze

Příčina JIA a její patogeneze není dosud zcela objasněna. Předpokládá se, že u geneticky citlivých jedinců se po setkání s neznámým enviromentálním spouštěčem může vytvořit nekontrolovatelná škodlivá imunitní odpověď proti vlastním antigenům. Ta vede k aktivaci vrozené i získané imunity a následně k zánětu a poškození vlastní tkáně. Účast infekčního agens v etiologii onemocnění byla předmětem mnoha studií, ale stejně jako u vakcinace, dalšího předpokládaného spouštěče, nebyla doposud se vznikem JIA nalezená spojitost. Za jeden z rizikových faktorů nemoci se považuje kouření matky v průběhu těhotenství.⁷ Jako další relevantní faktor v rozvoji autoimunitních chorob včetně JIA je podle nedávných studií uváděn lidský mikrobiom.⁸

Přesvědčivé důkazy o genetické predispozici JIA přinesly studie rodin, kdy u sourozenců a dvojčat nemocných pacientů byla zaznamenána 15–30krát vyšší incidence JIA než u zbylé populace. Navíc průběh nemoci a věk, ve kterém se JIA poprvé objevila, se povětšinou u obou sourozenců shodovaly. Jedná se o tzv. komplexní nemoc (Complex Genetic Traits), která nepodléhá klasickému mendelistickému způsobu přenosu a je ovlivněna několika genetickými a enviromentálními faktory. Zatímco u sourozenců a dvojčat byla zaznamenána vyšší incidence nemoci, mezi rodiči a dětmi nebo

vzdálenými příbuznými již nikoli.⁹ U rodinných příbuzných nemocných pacientů s JIA byla zaznamenána také větší prevalence autoimunitních chorob, z toho 3krát větší u příbuzných z matčiny než z otcovy strany.¹⁰

Nejvíce prostudovaná genetická asociace JIA je asociace s histokompatibilními geny lidských leukocytárních antigenů (HLA). Například alela HLA-A2 je spojována s odlišnými subtypy JIA, ale především ji nacházíme u pacientů, u kterých JIA vypukla v nízkém věku. Artritida spojená s entezitidou je spojována s alelou HLA-B27 a oligoartritida s HLA-A2, DR5 a DR8. RF negativní polyartikulární JIA je nejčastěji asociována s alelou DRB1*08 a DPB1*03, zatímco RF pozitivní JIA s DRB1*04, DQA1*03 a DQB1*03 haplotypy. S psoriatickou variantou JIA se pojí asociace s HLA DRB1*01 a DQA1*010. Naopak u dětí s oligoartritidou byl nalezen nižší výskyt HLA DRB1*04 a DRB1*07. Z tohoto důvodu se u posledně zmíněné alely předpokládá protektivní význam v rozvoji JIA. Tyto nálezy svědčí o tom, že genetický faktor podstatně přispívá k rozvoji JIA, ale také že přítomnost těchto genů může být zcela neutrální, nebo dokonce, jak bylo zmíněno, protektivní.¹¹ Testováno bylo i více než 100 takzvaných non HLA genů, z kterých se nezávisle potvrdily v souvislosti s JIA, například geny MIF, SLC11A1, WISP3, PTPN22 nebo tumor nekrotizující faktor alfa (TNF α), který kóduje produkci prozánětlivých cytokinů.¹²

Patogeneze JIA je spojena s přímým poškozováním cílových struktur a účastí imunitních mechanismů. Centrální roli zde hrají pravděpodobně lymfocyty typu T. V synoviální membráně se kumulují CD4⁺ buňky a následně produkují převážně Th-1 cytokiny, zejména interferon γ (IFN- γ) a TNF α . TNF α je hlavním regulátorem produkce ostatních cytokinů a odpovídá za rozvoj lokálních i celkových zánětlivých reakcí. Z tohoto důvodu se současná terapie zaměřuje především na neutralizaci jeho působení. Celkově jsou pak v zánětlivém infiltrátu přítomny lymfocyty, makrofágy, fibroblasty, synoviocyty a mastocyty. K nekontrolovatelnému zánětlivému procesu může přispívat také nedostatek protizánětlivých cytokinů Th-2 lymfocytů, který byl u pacientů potvrzen.⁴ Následnou hyperplazií synoviální membrány, která se rozšíří do okolních struktur, vzniká tzv. pannus. Chronická synovitida následně vede k erozi a postupné destrukci kloubní chrupavky, dalších částí kloubu a okolních struktur.³

2.2.4 Klinický obraz

Hlavním symptomem JIA je artritida, ačkoli se někdy hovoří o tzv. abartikulární formě, kdy může zánět kloubu přechodně chybět. Artritida začíná nejčastěji vlekle, ale může nastat i s prudkým začátkem. Postiženy mohou být všechny klouby končetin, ale také klouby čelistní, intervertebrální, sarkoiliakální, sternoklavikulární nebo krikoarytenoidní. Poměrně časté bývá postižení krční páteře s následným atypickým držením hlavy. Kromě artritidy, která je charakteristická, vyjma zarudnutí všemi příznaky zánětu (zvýšená teplota kloubu, bolestivost, otok, porušená funkce), jsou neméně obvyklé také systémové a mimokloubní projevy, především u systémové formy JIA.⁴

2.2.4.1 Subjektivní projevy

Bolest kloubů je nejčastější a nejtěživější symptom JIA. Velká bolest způsobuje nemocným dětem poruchy spánku, omezuje jejich normální aktivitu a pozornost ve škole. Dopad může mít také na

psychický stav dítěte a jeho celkový prospěch. Informace o bolesti nejčastěji poskytují rodiče (většinou matka). Dítě hodnotí svou bolest až ve chvíli, kdy je dostatečně vyspělé, aby poskytlo spolehlivé informace.¹³ Zejména velmi malé děti si na bolest nestěžují a místo toho používání postiženého kloubu omezí na minimum.¹⁴ Ačkoli si pacienti nemusí stěžovat na bolest klidovou, aktivní nebo i pasivní pohyb může vyvolat bolest zejména v extrémních polohách kloubního rozsahu. Bolest bývá mírné až střední intenzity. Klouby jsou často teplé, nateklé a většinou bez erytému. Kloubní ztuhlost vzniká zejména z delší inaktivity, nejčastěji po nočním klidu nebo po delším sezení a odeznívá po různě dlouhé době. Otok kloubu může pocházet z edému periartikulární měkké tkáně, intraartikulárního výpotku nebo z hypertrofie synoviální membrány.⁵

U pacientů s JIA bývá často přítomna zvýšená únava, menší chuť k jídlu, ztráta hmotnosti, úzkostné stavy, uzavřenost, změny chování až deprese. Postižen je také celkový vzrůst dítěte, který může být ovlivněn tlumivým vlivem kortikosteroidů.⁴

2.2.4.2 Objektivní projevy

Pro jednotlivé kategorie JIA je charakteristický různý typ kloubního postižení. U všech forem JIA jsou nejčastěji postiženými klouby kolena, u polyartikulárních forem se obvykle kombinuje zánět velkých i malých kloubů. Celkem běžné bývá postižení šlach (tenosynovitida) nebo vytvoření synoviálního váčku a jeho následného zanícení (bursitida).⁵ Revmatické uzlíky se vyskytují v 5-10 % případů JIA. Uzlíky jsou většinou pevné, tvrdé, nebolestivé a někdy mohou být pohyblivé. Bývají sdruženy s pozitivitou RF a svědčí o závažné prognóze onemocnění.¹⁵

2.2.4.3 Systémové projevy

Teplota

Nejčastějším systémovým projevem sJIA je horečka. Dosahuje hodnot přes 39 °C s jedním nebo dvěma vzestupy během dne. Charakteristická je pro pozdní odpoledne až večer. Teplota spojená se systémovou formou zřídka kdy odpovídá na terapii nesteroidními antiflogistiky (NSAID).¹⁴ Nebývá přítomna déle než 2 týdny, ale může přetrvávat i několik měsíců. Teplota stoupá a klesá velmi rychle a všechny klinické projevy se během ní zhoršují.¹⁵

Exantém

U sJIA je teplota často doprovázena typickou prchavou lososově růžovou vyrážkou. Léze se nejčastěji vyskytují na trupu a končetinách. V některých případech mají migrující charakter nebo jsou doprovázeny svěděním. Během pár hodin odeznívají.¹⁴

Serozitida

U dětí se sJIA se jako systémový projev onemocnění často vyskytuje perikarditida a perikardiální výpotky. Perikardiální výpotky jsou povětšinou asymptomatické. Mohou se však také projevovat dušností, bolestí vystřelující do zad, ramen nebo krku. Často se vytvoří zákeřně bez doprovodu kardiomegalie a bez zřejmých elektrokardiografických změn. Karditida může být doprovázena pneumonitidou a pleurálními výpotky.¹⁴ Myokarditida a endokarditida jsou vzácné a fatální

komplikace. Peritonitida může vést k závažné difuzní bolesti břicha, která se řeší jako náhlá příhoda břišní. Serózní projevy se mohou objevit ještě před samotnou artritidou nebo v průběhu aktivní fáze onemocnění.¹⁵

Lymfadenopatie

Poměrně častá je u pacientů se SJIA generalizovaná lymfadenopatie. Postižené uzliny jsou nebolestivé, volně pohyblivé a nacházejí se nejčastěji v epitrochleární a axilární oblasti. Para-aortické adenopatie jsou identifikovány radiograficky nebo v případě reaktivních změn histologicky.¹⁶

Hepatální abnormality

V akutním začátku onemocnění bývá přítomna hepatomegalie, která většinou pomáhá při stanovení diagnózy. Je doprovázena bolestí břicha a zvýšením hladin jaterních testů. Ty mohou být také zvýšeny v důsledku léčby NSAID, methotrexátem (MTX) a glukokortikoidy (GK) nebo jako příznak systémového onemocnění či projevu amyloidózy. Asi u 50 % pacientů je přítomna také splenomegalie.¹⁵

Amyloidóza

Amyloidóza je jedna z nejzávažnějších komplikací SJIA. Ukládání proteinu má vliv na životně důležité orgány jako ledviny, játra, gastrointestinální trakt (GIT) nebo srdce. Amyloidóza může být stanovena z rektální biopsie nebo při vyšetření břišního tuku a ledvin. Klinickým projevem amyloidózy jsou proteinurie, hypertenze, hepatosplenomegalie a bolest břicha. Fatální komplikací amyloidózy je renální selhání.¹⁶

Makrofágy aktivující syndrom (MAS)

MAS nebo reaktivní hemofagocytující lymfohistiocytóza vzniká v důsledku cytokinové reakce a nekontrolovatelné makrofágové aktivace v různých orgánech. Tato komplikace SJIA může být až fatálního charakteru. Typickými projevy jsou encefalopatie, hepatosplenomegalie, lymfadenopatie a vysoké teploty. Přítomny mohou být také pneumonitidy, panikulitidy, hematomy a slizniční krvácení. Laboratorní nález zahrnuje snížení hladin leukocytů a krevních destiček, anemii, elevaci jaterních testů, koagulopatii, snížení fibrinogenu a zvýšení hladin D-dimeru. Typickým diagnostickým vodítkem je hematofagocytóza v kostní dřeni. Včasná terapie musí obsahovat infuze krevních destiček a krevní plazmy, při jaterní poruše vitamin K a v neposlední řadě vysoké dávky glukokortikoidů.¹⁷

Růst

Lineární růst dětí je ovlivněn především v aktivních fázích nemoci. Kromě glukokortikoidní terapie se současně na opožděném růstu podílejí zvýšené hladiny prozánětlivých cytokinů, jako jsou interleukin 6 (IL-6), interleukin 1 (IL-1) a TNF α , které přímo nebo nepřímo ovlivňují růst chrupavek a kostí. Sníženy mohou být naopak hladiny růstového hormonu a inzulinu podobné růstové faktory (IGF-I a II). Při postižení kolenních nebo hlezenních kloubů, může dojít k asymetrii v délce končetin. Pokud je asymetrie větší než 1–2 cm, může způsobit viditelné funkční problémy a vést k rotaci pánve nebo skolióze. Nižší výskyt rozdílných délek končetin byl zaznamenán u dětí, u kterých byly v brzké terapii použity intraartikulární glukokortikoidy.⁵

Revmatické uzly

Ve srovnání s RA u dospělých pacientů jsou revmatické uzly u JIA vzácnou extraartikulární manifestací. V obou případech jsou ovšem spojovány se špatnou prognózou. Nejčastěji jsou detekovány u polyartikulární JIA s pozitivním RF. Revmatické uzly se mohou manifestovat jednotlivě nebo ve shlucích na různých částech těla. Jsou většinou pohyblivé, nebolestivé a mohou být přítomny měsíce až roky. Ačkoli není objasněn mechanismus, předpokládá se spojení mezi podáváním nízkých dávek MTX a vznikem revmatických uzlů.¹⁸

Iridocyklitida

Uveitida je nejčastější extraartikulární manifestací JIA. Jedná se o zánět uvey, tedy vnitřní části oka zahrnující cévnatku, duhovku a sítnici. Nejvíce se projevuje jako chronická přední uveitida, která je většinou bez klinických příznaků. Doprovází nejčastěji oligoartritidy a polyartritidy s negativním RF. Vzhledem k asymptomatickému průběhu je třeba na komplikaci myslet včas a pacienty posílat na pravidelná vyšetření předního očního segmentu štěrbínovou lampou. Brzká diagnóza a léčba jsou nezbytné k tomu, aby bylo zabráněno zrak ohrožujícím komplikacím, kterými mohou být katarakta, glaukom, pásová keratopatie nebo otok žluté skvrny. Rizikovými faktory pro chronickou přední uveitidu jsou ženské pohlaví, oligoartritida a pozitivita ANA. Pro akutní symptomatickou přední uveitidu jsou pak rizikovými faktory mužské pohlaví, ERA a pozitivita HLA-B27. Patogeneze uveitidy spojené s JIA není zcela objasněna, ale zdá se, že zahrnuje jak genetický, tak enviromentální faktor. Na buněčné úrovni se podílejí T i B-lymfocyty generující imunitní odpověď proti vlastním intraokulárním antigenům.¹⁹

2.2.5 Diagnostické postupy

Časně stanovení diagnózy může být obtížné zejména pro relativní vzácnost onemocnění, nebo pro z počátku často chybějící kloubní manifestaci u sJIA. Vyžaduje kompletní klinické hodnocení nemoci, zahrnující rodinnou a osobní anamnézu, možné patologické spouštěče, a především důraz na bolest a ranní ztuhlost. Kromě hodnocení klinických příznaků patří mezi základní diagnostické metody laboratorní vyšetření a zobrazovací metody. Vzhledem k neznámé etiologii a nerozřešené patologii příznaků je složitým problémem diferenciální diagnostika JIA, která zahrnuje vyloučení diagnóz jako jsou:

- infekční onemocnění,
- malignity,
- akutní revmatická horečka,
- onemocnění přilehlých tkání,
- zánětlivá onemocnění střev,
- sarkoidóza,
- Castlemanova choroba,
- autoimunitní onemocnění.²⁰

Změny laboratorních hodnot pacientů s aktivní JIA vypovídají o přítomnosti chronického zánětlivého onemocnění. V krevním obraze bývá přítomna anémie doprovázená nízkou hladinou sérového železa a nízkou vazebnou kapacitou železa. U dětí s aktivní formou je častá výrazná leukocytóza a u těžkých systémových nebo polyartikulárních forem dramaticky stoupá počet trombocytů. Trombocytopenie je spíše vzácná. Zvýšenou sedimentaci erytrocytů (FW) pozorujeme zejména při aktivní systémové a polyartikulární formě a stejně jako hladina C-reaktivního proteinu (CRP) je pro nás jedním z ukazatelů míry aktivity onemocnění. S aktivitou onemocnění koreluje také hladina sérových imunoglobulinů, zejména imunoglobulinu M (IgM), imunoglobulinu G (IgG) a imunoglobulinu A (IgA). Pro stanovení diagnózy je rozhodující také laboratorní vyšetření na přítomnost RF a ANA. V aktivní fázi je často zvýšená hladina komplementu a cirkulujících imunokomplexů.¹⁵

Klasická radiografie představuje zlatý standard v detekci strukturních změn a růstových poruch v poškozených kloubech. V posuzování chronických změn je ovšem oproti jiným zobrazovacím metodám méně senzitivní. Neumožňuje rozlišit akutní zánětlivé změny nebo zobrazení chrupavky, která je především u dětské populace velmi důležitou komponentou skeletálního systému.²¹ Ultrazvuk je levná, rychlá a dostupná technika, která nevyžaduje celkovou anestezii ani utlumení pacienta. Umožňuje zobrazení a srovnání několika kloubů v relativně krátkém čase, je snadno opakovatelná a nevystavuje organismus škodlivému záření. Z těchto důvodů je u dětských pacientů ze zobrazovacích technik nejvhodnější.²² Oproti rentgenu umožňuje posoudit akutní zánětlivé změny. Především u malých kloubů ruky a nohy je spolehlivějším ukazatelem zánětu než klinické vyšetření. Umožňuje detekci chrupavky, kloubního výpotku, synovitidy a využití nalézá také při intra-artikulární aplikaci glukokortikoidů nebo poškození šlach a přidružených tkání. Nejspolehlivější ze všech zobrazovacích metod je magnetická rezonance (MRI), umožňující rozlišit akutní zánět synoviální membrány od fibrotických změn a kloubního výpotku. Nabízí identifikaci perzistentního synoviálního zánětu i u asymptomatických pacientů. MRI je také užitečná při hodnocení těžko dostupných kloubů, jako jsou kyčle, sarko-iliakální, tempo-mandibulární nebo subtalární klouby.²¹

2.2.6 Hodnocení aktivity a odpovědi na léčbu

Abychom úspěšnost terapie správně posoudili, je potřeba aktivitu nemoci a odpovědi na léčbu řádně monitorovat. K hodnocení dětí s JIA nám slouží několik nástrojů, kterými měříme především míru aktivity nemoci, poškození, terapeutickou odpověď na léčbu, odhad fyzických a mentálních funkcí nebo kvalitu života.²³

Od roku 2009 je k dispozici nástroj pro hodnocení aktivity nemoci u pacientů s JIA – Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS).

JADAS skóre je vypočítáno z následujících hodnot:

- globální hodnocení lékařem (měřeno na vizuální analogové škále VAS od 0 do 10 cm, kde 0 = žádná aktivita, 10 = maximální aktivita),
- globální hodnocení rodičem/pacientem (měřeno také pomocí VAS),
- sedimentace erytrocytů (FW) a

- počet kloubů s aktivní synovitiidou.

Podle počtu kloubů, které se do skóre zahrnují, rozlišujeme JADAS-10, JADAS-27 a JADAS-71. Výpočtem je suma výše zmíněných hodnot. Skóre se pohybuje v rozmezí 0-40 pro JADAS-10, 0-57 pro JADAS-27 a 0-101 pro JADAS-71. Statistické výsledky JADAS byly validovány s nástroji měřícími aktivitu RA u dospělé populace – skóre aktivity choroby u 28 kloubů (DAS-28) a index klinické aktivity choroby (CDAI).²⁴ Později bylo JADAS skóre modifikováno nahrazením hodnoty FW hodnotou CRP na JADAS-CRP a klinický JADAS (cJADAS), ve kterém je hodnota FW zcela vyloučena z výpočtu.²³

Prostřednictvím ACR Pedi (American College of Rheumatology Pediatric response criteria) lze procentuálně kvantifikovat míru zlepšení. Zahrnuje parametry kloubního nálezu, globální hodnocení lékařem a rodičem/pacientem, funkční stav a laboratorní ukazatele zánětlivé aktivity. Za minimální uspokojivý výsledek se považuje dosažení ACR Pedi 30, tedy 30% zlepšení alespoň 3 ze 6 měřených parametrů. Ze zbylých tří parametrů se nesmí více než jeden zhoršit o více než 30 %.²³

Dotazník k hodnocení zdravotního stavu v dětství (CHAQ) se zaměřuje na to, jak nemoc dítěte ovlivňuje jeho schopnosti v každodenním životě.²⁵ Dotazník Juvenilní artritida - hodnotící data (JAHODA), který byl přeložen z anglického originálu Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR), je zaměřen na posouzení funkčních schopností dítěte, bolestivost, ranní ztuhlost, aktivitu nemocí, nežádoucí účinky léčiv, pravidelnost užívání léčiv aj.²⁶

Nemoc hodnotíme jako inaktivní, pokud jsou splněna následující kritéria:

- nejsou přítomny klouby s aktivní artritidou,
- pacient nemá horečku, vyrážku, serozitidu, splenomegalii nebo generalizovanou lymfadenopatii spojenou s JIA,
- není přítomna aktivní uveitida,
- pacient má v normě hodnoty FW a CRP,
- globální hodnocení lékaře je 0.

Klinickou remisi JIA rozdělujeme na remisi s medikací, kdy kritéria pro inaktivní nemoc musí být splněna alespoň v šesti po sobě jdoucích měsících, během kterých pacient stále užívá medikaci. Druhým typem je klinická remise bez medikace, kdy kritéria pro inaktivní nemoc musí být splněna minimálně ve dvanácti po sobě jdoucích měsících, během kterých je pacient bez veškeré medikace.²⁷

2.2.7 Klasifikace

Dětská forma RA byla v minulosti označována několika názvy a klasifikována podle odlišných kritérií. To vedlo k častým nesrovnalostem a odlišným interpretacím výsledků. Pro dříve užívané názvy juvenilní chronická artritida (JCA) a juvenilní revmatoidní artritida (JRA), byly v sedmdesátých letech vytvořeny dvojce klasifikační kritéria. American College of Rheumatology (ACR) vytvořila kritéria pro JRA a European League Against Rheumatism (EULAR) pro JCR.⁵ Srovnání ACR a EULAR kritérií je uvedeno v Tab. 1.

Tabulka 1: Srovnání ACR a EULAR kritérií¹⁵

Charakteristika	ACR	EULAR
Věk	<16 let	<16 let
Min. doba trvání artritidy	6 týdnů	3 měsíce
Formy	pauciartikulární polyartikulární systémová	pauciartikulární polyartikulární systémová
Revmatoidní faktor (RF)	není určeno	je zahrnut
Vyřazení spodyloartropatií	ano	ne
Název	JRA	JCA (pokud je přítomen RF, je termín JRA používán)

Legenda: ACR – American College of Rheumatology, EULAR – European League Against Rheumatism, JRA – juvenilní revmatoidní artritida, JCA – juvenilní chronická artritida, RF – revmatoidní faktor

Nerovnosti v klasifikaci a terminologii mezi Evropou a zámořím vedly v roce 1995 k vytvoření nového sjednocujícího názvu juvenilní idiopatická artritida (JIA) a nových klasifikačních kritérií. Ta byla vytvořena prostřednictvím International League of Association for Rheumatology (ILAR) a nyní poskytují mezinárodně schválená a uznávaná stanoviska pro klasifikaci dětské artritidy.⁵ Jednotlivé typy artritidy rozdělené podle ILAR klasifikace jsou spolu s procentuálním zastoupením u pacientů s JIA uvedeny v Tab. 2. ILAR klasifikace byla vytvořena v roce 1997 a později, v roce 2001, byla revidována. Artritida může zůstat nezařazená od 6 týdnů po 6 měsíců trvání nemoci.^{28 29}

Tabulka 2: Rozdělení JIA podle ILAR klasifikace⁷

ILAR klasifikace JIA	Frekvence (%)	Zastoupení dívek a chlapců
Systémová artritida	4–17 %	D=CH
Oligoartritida	27–56 %	D>>>CH
Polyartritida - revmatoidní faktor pozitivní	2–7 %	D>>CH
Polyartritida - revmatoidní faktor negativní	11–28 %	D>>CH
Entezopatická artritida	3–11 %	CH>>D
Psoriatická artritida	2–11 %	D>CH
Nediferenciovaná artritida	11–21 %	-

Legenda: D – dívky, CH – chlapci, ILAR – International League of Association for Rheumatology, JIA – juvenilní idiopatická artritida

2.2.7.1 Systémová artritida

Systémovou artritidu popsal v roce 1897 Sir George Still, podle kterého zpočátku nesla svůj název.¹⁶ Od ostatních subtypů artritid se nejvíce liší. Incidence u chlapců i dívek je zhruba stejná a výskyt u dospělé populace je spíše vzácný (Stillova choroba dospělých). Diagnóza sJIA závisí na přítomnosti artritidy, která je doprovázená horečkou, nebo jí nejméně 2 týdny trvající horečka předchází, a alespoň

jednoho z dalších následujících symptomů: typická prchavá erytematózní vyrážka, hepatomegalie, splenomegalie, generalizovaná lymfadenopathie, nebo serozitida. Zejména při hořečnatých stavech může být přítomna myalgie a abdominální bolest. Artritida je často symetrická, polyartikulární a v počátku onemocnění nemusí být přítomna. Pro laboratorní nález je typická leukocytóza (s neutrofilii), trombocytóza a vysoká hodnota FW s CRP.¹ Fatální komplikací sJIA je MAS charakterizovaný hepatosplenomegalií, jaterní insuficiencí, pancytopenií, koagulopatií s hemorhagickou manifestací a neurologickými symptomy.¹⁷ Celkové projevy povětšinou vymizí, ale u 25 % pacientů může vést sJIA k destruktivním změnám s výrazným pohybovým postižením. Jedná se o JIA s největší mortalitou.¹⁵

2.2.7.2 Oligoartikulární forma

Oligoartritida je podle ILAR definována jako artritida, která během prvních šesti měsíců trvání nemoci postihuje 4 nebo méně kloubů. Vylučujícími kritérii pro její diagnostiku jsou psoriáza (včetně rodinné historie), pozitivita HLA-B27 u chlapců starších šesti let a pozitivita revmatoidního faktoru.²⁸ Pro tuto formu artritidy, která se neobjevuje u dospělé populace, je charakteristické asymetrické postižení kloubů, brzký výskyt nemoci (před šestým rokem života), ženské pohlaví, pozitivita ANA (v 70–80 %) a častá iridocyklitida. Ta je u této formy nejzávažnější a nejčastější komplikací a celkovému propuknutí nemoci může předcházet, nebo se vyvinout až v jejím průběhu. V 30–50 % případů je na začátku nemoci postižen pouze jeden kloub. Nejčastější lokalizací artritidy bývá kloub kolenní. ILAR dále rozděluje oligoartritidu do dalších dvou kategorií, a to na perzistentní, kdy počet postižených kloubů je v průběhu onemocnění stejný, a na rozšířenou. Při té dochází po prvním půl roce ke zvýšení počtu postižených kloubů nad 4.¹

2.2.7.3 Polyartikulární forma – séronegativní (RF negativní)

Jedná se o artritidu s negativním testem na RF postihující 5 a více kloubů během prvních šesti měsíců trvání nemoci. Věkové spektrum propuknutí choroby se pohybuje mezi 1.–3. rokem nebo v pozdějším dětství mezi 9.–14. rokem života. Čím je pacient mladší, tím agresivnější průběh nemoci se předpokládá. Dívky jsou postiženy 2–4krát častěji oproti chlapcům. Ve srovnání s ostatními formami JIA mívají pacienti s polyartritidou delší aktivní fázi nemoci a větší riziko poškození kloubů se ztrátou funkce. Na základě podobného genetického zastoupení HLA antigenů je předpokládána blízká příbuznost z oligoartritidou³⁰

2.2.7.4 Polyartikulární forma – séropozitivní (RF pozitivní)

Podle ILAR klasifikace musí být u této formy, stejně jako u výše zmíněné polyartritidy s negativním RF, postiženo alespoň 5 kloubů. Navíc musí být splněna podmínka positivity alespoň dvou testů na RF oddělených dobou tří měsíců v průběhu prvních šesti měsíců trvání nemoci. Nemoc propuká nejčastěji mezi 10.–13. rokem života a dívky jsou v poměrném zastoupení postiženy zhruba 9:1 oproti chlapcům. Z HLA antigenů je s touto formou nejčastěji asociována alela HLA-DR4.³⁰

2.2.7.5 Artritida spojená s entezitidou

Tato forma artritidy postihuje nejvíce chlapce starší šesti let a je pro ni typické spojení artritidy s entezitidou. Genetický faktor, který činí jedince vnímavější k nemoci, je přítomnost rizikové alely HLA-B27. Nejčastější oblasti postižené entezitidou, která se u dospělé formy téměř nevyskytuje, jsou patní uchycení Achilovy šlachy, plantární fascie (šlacha spojující patní kost a prsty) a tarsální oblast. ERA u téměř poloviny pacientů postihuje čtyři nebo méně kloubů. Časté je postižení kyčlí, sarkoiliakální a spinální oblasti, což může vytvářet klinický obraz ankylozující spondylitidy.¹ Proto se ERA řadí mezi skupinu tzv. spondylartropatií (SPA), které rozlišujeme u dospělých, spolu s ankylozující spondylitidou, nediferenciovanou spondylartritidou, reaktivní artritidou, psoriatickou artritidou a artritidou související se zánětlivou střevní nemocí (enteropatická artropatie). Vzhledem k odlišnostem mezi dětskou a dospělou formou, ILAR klasifikace rozděluje juvenilní SPA do podskupin JIA jako ERA, psoriatickou artritidu a nediferenciované artritidy.³¹

2.2.7.6 Psoriatická artritida

JPSA je diagnostikována u pacientů s artritidou a psoriázou, nebo artritidou a přítomností alespoň dvou z následujících kritérií: psoriáza u příbuzných prvního stupně, dolíčkování na nehtech nebo onycholýza (částečné nebo úplné uvolnění nehtů z lůžka) a daktylitida na prstech rukou nebo nohou.²⁸ Psoriatická artritida se sestává ze dvou odlišných klinických skupin. První je charakterizovaná nástupem nemoci mezi 1.–2. rokem života, s častějším výskytem u ANA pozitivních dívek, u pacientů s uveitidou, u pacientů s alelou HLA-DR5 a oligoartikulárním až polyartikulárním charakterem nemoci. Pro druhou skupinu je častější pozdější nástup nemoci (mezi 8.–12. rokem), asociace s HLA-B27, negativní ANA, stejná incidence pohlaví a frekventovanější přítomnost daktylitidy, entezitidy, dolíčkování nehtů a poškození páteře.³¹

2.2.7.7 Nediferenciovaná artritida

Tato skupina zahrnuje pacienty, kteří nevyhovují žádné z výše zmíněných kategorií, nebo naopak splňují kritéria pro 2 a více kategorie.²⁸

2.2.8 Terapie

V léčbě JIA je vyžadována komplexní terapeutická péče, která zahrnuje nejen farmakologickou terapii, ale také rehabilitační, ortopedicko-chirurgickou a zdravotně-sociální terapii. V neposlední řadě je nezbytná spolupráce rodiny a školy.¹⁵

2.2.8.1. Nefarmakologická

Nedílnou součástí léčby JIA je rehabilitace a zdravotnímu stavu pacienta odpovídající pravidelný pohyb. Pohybová terapie bojuje proti nežádoucím deformitám, ztrátě funkčnosti, napravuje již vzniklé deformity a udržuje nebo opět získává normální rozsah pohybu. Je vždy striktně individuální a měla by odpovídat zdravotnímu stavu pacienta. Využívá se také technik správného polohování, skupinového cvičení, cvičení v bazénu, lázeňské péče, ergoterapie, nebo fyzikální terapie jako například hydroterapie a elektroterapie.¹⁵

Pozitivní vliv na celkovou psychiku a kondici dítěte postiženého JIA má v neposlední řadě adekvátní sportovní aktivita. Pravidelné cvičení podporuje fyziologický vývoj dítěte a pomáhá mu vyrovnat se s důsledky onemocnění. Výhodné jsou především sporty s minimální kloubní zátěží.³²

Z oblasti zdravotnických potřeb pacienti nejčastěji využívají pomůcky pro oporu a odlehčení dolních končetin, ortopedické vložky a ortézy. Důležitá je správná a odborná edukace nejen pacienta, ale také celé rodiny.¹⁵

2.2.8.2 Farmakologická

Farmakoterapie JIA zahrnuje NSAID, intraartikulární glukokortikoidy, konvenční chorobu modifikující léčiva (DMARD), biologické DMARD a systémové glukokortikoidy pro léčbu systémových příznaků u sJIA. V roce 2011 vydala ACR doporučení pro léčbu a bezpečný monitoring terapie JIA.³³

Nesteroidní antiflogistika

NSAID jsou chemicky heterogenní skupinou léčiv s protizánětlivými, analgetickými a antipyretickými vlastnostmi. Využívají se při symptomatické léčbě většiny revmatických onemocnění a při léčbě bolesti. Hlavním mechanismem účinku NSAID je inaktivace enzymu cyklooxygenázy (COX) a následná inhibice syntézy prostaglandinů (PG). PG hrají důležitou roli v řadě fyziologických funkcí, ale i v rozvoji zánětu a bolesti. U JIA jsou NSAID nejčastěji užívanou terapií k symptomatické léčbě. Snižují bolest a zánět kloubů.³⁴

V mnoha případech jsou NSAID u pacientů s oligoartritidou nebo polyartritidou po dobu prvních dvou měsíců nemoci používány jako iniciační monoterapie. Mohou být podávány v kombinaci s GK, konvenčními i biologickými DMARD.³³ Pouze některé lze aplikovat při artritidě u dětských pacientů. Doporučeny jsou naproxen, ibuprofen, diklofenak a indometacin. Při nemožnosti podání těchto účinných látek lze pro léčbu bolesti a zánětu použít meloxicam nebo celecoxib.³² Nejčastěji užívaná NSAID v terapii JIA jsou uvedeny v Tab. 3.

Tabulka 3: Nejčastěji využívaná NSAID v terapii JIA a jejich dávkování³²

Léčivo	Dávka	Doporučený minimální věk pacienta podle EMA
Diklofenak	2–3 mg/kg/den ve 3 denních dávkách	14 let
Ibuprofen	20–40 mg/kg/den ve 3–4 denních dávkách	6 měsíců
Indometacin	1–3 mg/kg/den ve 3 denních dávkách	2 roky
Meloxicam	0,125–0,25 mg/kg/den	15 let
Naproxen	10–15 mg/kg/den ve 2 dávkách	1 rok
Celecoxib	6 mg/kg/den ve 2 dávkách nebo 12 mg/kg/den v 1 dávce	není doporučeno podávat dětem

Legenda: EMA – European Medical Agency In Pediatric Rheumatology, JIA – juvenilní idiopatická artritida, NSAID – nesteroidní antiflogistika, kg – kilogram, mg – miligram

I přes to, že se NSAID používají k dlouhodobé terapii JIA, jsou u dětské populace většinou velmi dobře tolerovány. Nejfrekventovanější nežádoucí účinky jsou lehké až střední gastrointestinální potíže a bolesti břicha, které se vyskytují asi u 14 % pacientů. Naopak ezofagitida, gastritida a peptické vředy se vyskytují velmi zřídka. Renální komplikace a onemocnění jater po podání NSAID pacientům s JIA nejsou popsány. S výjimkou acetylsalicylové kyseliny, která je spojená s více nežádoucími účinky a v současné době se již u dětí nepoužívá, se zdají být NSAID efektivní a dobře tolerovanou volbou při terapii bolesti a zánětu.³⁵

Glukokortikoidy

GK jsou léčiva s velmi silným a rychlým protizánětlivým a imunomodulačním účinkem. V revmatologii představují důležitou součást terapie. Jejich mechanismus účinku spočívá v přímém ovlivnění genové exprese a tzv. negenomovém působení. GK se u dětí s JIA podávají systémově nebo lokálně. Jejich dlouhodobé, především systémové, podávání je spojeno s řadou nežádoucích účinků, které mohou vést k vážným komplikacím. Z tohoto důvodu se užívají pouze u akutních stavů nebo jako přechodná terapie po dobu, než začnou působit DMARD.³⁴

Podávání systémových kortikosteroidů je pro jejich značné nežádoucí účinky limitováno převážně na pacienty se systémovou formou JIA s extraartikulární manifestací (vysoká teplota nereagující na terapii NSAID, anemie, myokarditida, perikarditida nebo MAS). I přes skutečnost, že ACR nedoporučuje podávání GK u jiné formy JIA než u systémové, jsou v kombinaci s DMARD podávány také u agresivních forem polyartritidy.³⁶ Většinou jsou dostačující nízké dávky prednisonu nebo methylprednisolonu (0,1–0,2 mg/kg). Vysoké dávky (0,25–1,0 mg/kg) se podávají u závažných systémových komplikací nebo u vysoce aktivní polyartritidy. Pulzní terapie methylprednisolonem (30 mg/kg/den) je indikována u MAS s následným perorálním podáváním prednisonu a postupným snižováním dávek.³⁴

Nežádoucí účinky glukokortikoidní terapie u dětí jsou podobné jako u dospělých pacientů. Mezi ty nejvýznamnější u dětské populace patří především růstová suprese. Objevuje se zejména u dětí, které jsou vystaveny dlouhodobé terapii prednisonem v dávkách nad 0,2–0,3 mg/kg/den. Děje se tak především v důsledku inhibice IGF-I a růstového hormonu. Suprese hypotalamo-hypofyzární osy může vést také k odložení puberty, což bývá jev přechodný, ale může přispět k zbrždění některých dalších důležitých fyziologických milníků (které jsou také ovlivněny GK), jako je již zmíněný růst nebo hromadění kostní hmoty s následkem předčasné osteoporózy.³⁷

Depotní intraartikulární (IAC) glukokortikoidy se využívají především při léčbě oligoartritidy a představují bezpečnou a rychle působící léčbu synovitidy. Zákrok je možné provést ambulantně pouze s využitím lokální anestezie. U dětí je nejvíce používán triamcinolon hexacetonid v dávce 1 mg/kg do velkých kloubů (kolena, kyčle a ramena), 0,5 mg/kg pro klouby menší (kotník, zápěstí a loket) nebo 0,6–2 mg/kloub do malých kloubů ruky a nohy.³⁸ IAC injekce by se měly aplikovat maximálně 3krát do roka s rozstupem tří měsíců mezi jednotlivými aplikacemi.³⁷ Prospěšnost a efektivita terapie IAC byly potvrzeny v mnoha studiích. I zde se ovšem můžeme setkat s nežádoucími účinky léčby, jako jsou peri-artikulární kalcifikace, subkutánní nekróza a hypopigmentace v místě vpichu, avaskulární nekróza hlavice femuru aj.³⁹

Topická aplikace GK je prvním krokem léčby uveitidy asociované s JIA. Systémová léčba se při této indikaci jeví jako méně účinná. Přistupuje se k ní, když zánětlivá reakce neustupuje ani při maximální topické léčbě. Využívají se zejména prednison, dexamethason a rimexolon při dávkování jedna kapka každou hodinu, nebo jedna kapka 5krát denně u rimexolonu. Pokud ani po dvanácti týdnech nedochází ke zlepšení, přistupuje se k imunosupresivní terapii MTX.⁴⁰

Syntetická konvenční chorobu modifikující léčiva

DMARD přímo zasahují do patogenetických procesů a tlumí projevy onemocnění. Brání strukturálnímu poškození kostní hmoty a chrupavky a zpomalují nebo zastavují rentgenovou progresi. Působí na více úrovních imunitního systému a jejich nástup účinku je pozvolný, trvající až několik týdnů. Všechny konvenční DMARD mají specifický profil nežádoucích účinků a toxicity, a tak musí být pacient po dobu léčby pečlivě monitorován a sledován.³⁴

Methotrexát

MTX je nejvíce používaný DMARD, který potlačuje aktivitu nemoci a redukuje míru kloubního poškození.⁴¹ Je lékem volby nejen pro jeho prokázanou efektivitu, ale i pro jeho bezpečné užívání. Na základě typu a závažnosti onemocnění se používá v monoterapii, nebo v kombinaci s NSAID, GK nebo biologickou léčbou. MTX je prvním lékem volby v dlouhodobé terapii pacientů s JIA.⁴²

Jedná se o strukturální analog kyseliny listové s antiproliferativním a imunosupresivním efektem, který zabraňuje *de novo* syntéze pyrimidinů a purinů potřebných pro syntézu deoxyribonukleové kyseliny (DNA) a ribonukleové kyseliny (RNA). Inhibuje tak především buněčnou proliferaci lymfocytů, hlavních aktérů zánětlivého procesu. MTX (a jeho metabolity) přímo inhibují dihydrofolát reduktázu (DHFR), thymidylát syntázu (TS) a 5-aminoimidazol-4-carboxamid ribonucleotid (AICA) transformylázu. Nepřímo pak mohou být ovlivňovány další folátové enzymy, např. methylenetetrahydrofolát reduktáza (MTHFR). Ve srovnání s vysokými onkologickými dávkami působí MTX v dávkách revmatologických pravděpodobně jinými mechanismy a na více úrovních. Těmi hlavními, které bojují proti RA, jsou potlačení buněčné proliferace, vystupňování apoptózy vysoce aktivovaných T lymfocytů, podpora uvolnění endogenního adenosinu, potlačení exprese buněčných adhezivních molekul, ovlivnění produkce cytokinů, humorální imunitní odpovědi a kostní formace. Další mechanismy účinku zůstávají nadále neobjasněny.⁴¹

MTX může být podáván orálně nebo parenterální cestou ve formě subkutánních injekcí. Maximální koncentrace v séru po perorálním podání je dosaženo během jedné až dvou hodin a v synoviální tekutině v průběhu čtyř hodin.³⁴ U perorálního podání byly oproti intravenóznímu podání zjištěny značné individuální rozdíly v biologické dostupnosti v rozmezí 28–94 %. Po intramuskulárním podání se biologická dostupnost pohybuje mezi hodnotami 45–85 %.⁴³ Po překročení perorální dávky 15 mg/týden se absorpce snižuje až o 30 %, jinak je u perorálního a parenterálního podání téměř totožná. Poslední studie ovšem odkazují na lepší účinnost parenterálního podání.³⁴ Při souběžném podání s jídlem není absorpce snížena. Může být ovšem redukována v případě přítomnosti různých intestinálních patologií, jako jsou zánětlivá střevní onemocnění, zkrácení střev nebo malabsorpční

syndrom. MTX se vstřebává zejména v proximálním jejunu. Po absorpci je 35–50 % MTX vázáno na bílkoviny krevní plazmy. Hlavní metabolit MTX, 7-hydroxymethotrexat (7-OH-MTX), je na bílkoviny krevní plazmy vázán z 91–98 %. Nejvyšších koncentrací dosahuje MTX v ledvinách, játrech, žlučníku, slezině a v červených krvinkách. Zde jeho koncentrace koreluje s jeho toxickým efektem na kostní dřev a s mírou akumulace v hepatocytech. MTX se akumuluje také v extravaskulárním prostoru, takže zvýšená opatrnost při užívání musí být zaměřena na pacienty s pleurálním výpotkem nebo ascitem.⁴⁴ Intracelulární MTX a 7-OH-MTX je metabolizován polyglutamací na methotrexát-polyglutamát (MTX-PG), který může přetrvávat v organismu až několik týdnů.³⁴ Největší množství MTX (65–80 %) je eliminováno (v prvních 12 hodinách po podání) ledvinami, zejména glomerulární filtrací. 20–35 % je sekretováno žlučí. Biologický poločas MTX je přibližně 7–10 hodin, ale u některých pacientů může být prodloužen až na 26 hodin.⁴⁴

Účinná terapeutická dávka MTX při léčbě JIA byla stanovena v roce 1992 na 10 mg/m²/týden při perorální cestě podání.⁴⁵ Později byla multicentrickou randomizovanou studií stanovena maximálně efektivní terapeutická dávka na 15 mg/m²/týden při parenterální cestě podání. Velikost dávky překračující tuto hodnotu už nenavyšuje terapeutický efekt.⁴⁶ Oproti postupnému navýšování dávek pacienti s vyššími dávkami MTX hned od začátku terapie dosáhnou rychlejší ustálené koncentrace MTX-PG a rychlejšího nástupu účinku.³⁴ Při velké gastrointestinální nesnášenlivosti perorálního MTX je výhodou možnost přejít na subkutánní injekční aplikaci, která tuto intoleranci zřetelně snižuje. Při celkové intoleranci, toxicitě, nebo když pacient na MTX nereaguje, se přechází na jiný konvenční DMARD nebo biologickou léčbu.⁴⁷ Vysazování MTX je doporučeno po dosažení remise onemocnění, která trvá alespoň 6–12 měsíců. Časně ukončení terapie vede často k exacerbaci choroby.⁴⁸

NÚ MTX mohou být na dávce závislé, idiosynkratické nebo alergické. Některé vyžadují přerušení terapie nebo její úplnou změnu. Toxicita závisí také na přítomnosti rizikových faktorů, dávce a délce podávání MTX.³⁴ Mezi ty nejvýznamnější řadíme supresi hematopoetického systému a gastrointestinální NÚ. Gastrointestinální (stomatitida, dyspepsie, nevolnost, nechutenství) a jaterní (elevace transamináz) NÚ se jeví jako nejčastější.⁴² Ačkoli u většiny dětí dojde k adaptaci na gastrointestinální NÚ, u některých se rozvine anticipatorní nevolnost nebo behaviorální změny chování.⁴⁹ Závažné NÚ se mohou vyskytnout i při nízkých dávkách a většina z nich je reverzibilního charakteru. Shrnutí těch nejčastějších je uvedeno v tabulce 4.⁵⁰ Podrobněji je o NÚ, jejich rizikových faktorech a managementu, pojednáno v kapitole 2.2.10.

Tabulka 4: Nežádoucí účinky MTX⁵⁰

Nežádoucí účinky MTX	
Infekce	sepsy, oportunní infekce
Srdeční poruchy	perikarditida, perikardiální výpotek, perikardiální tamponáda
Poruchy krve a lymfatického systému	leukocytopenie, trombocytopenie, anemie, pancytopenie, agranulocytóza, poruchy hematopoézy, megaloblastická anemie, suprese kostní dřeně, aplastická anemie
Poruchy imunitního systému	alergické reakce, anafylaktický šok
Metabolické poruchy	diabetes melitus
Psychiatrické poruchy	deprese, změny nálad, nespavost
Poruchy nervového systému	bolest hlavy, únava, ospalost, zmatenost, vertigo
Poruchy oka	konjunktivitida, závažná porucha vidění, retinopatie
Malignity	lymfomy
Cévní poruchy	vaskulitida, hypotenze, tromboembolické příhody
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	alveolitida, pulmonární fibróza, apnoe, pneumonie
Gastrointestinální poruchy	ztráta chuti k jídlu, nauzea, zvracení, bolest břicha, ulcerace, stomatitida, dyspepsie, průjem, hemateméza,
Poruchy jater a žlučových cest	tuková degenerace, fibróza, cirhóza, akutní hepatitida, hepatotoxicita
Poruchy kůže a podkoží	exantém, erytém, svědění, kopřivka, vypadávání vlasů, zhoršené hojení ran, onycholýza
Poruchy svalů, kosterní soustavy a pojivové tkáně	myalgie, artralgie, osteoporóza
Poruchy ledvin a močových cest	zánět a ulcerace močového měchýře, selhání ledvin, anurie, proteinurie
Poruchy reprodukčního systému	zánět a ulcerace vagíny, oligospermie, amenorea neplodnost

Legenda: MTX – methotrexát

Intenzitu některých nežádoucích účinků (orální ulcerace, gastrointestinální NÚ, průjem, hematologické změny, elevace transamináz aj.) snižuje podávání kyseliny listové. Ta je dětem podávána v jednorázové dávce 5–10 mg 24 hodin po podání MTX.⁵¹

Měsíc po zahájení terapie MTX a 1–2 měsíce po každém navýšení dávky se doporučuje provést laboratorní testy zahrnující měření hladiny sérového kreatininu, kompletní krevní obraz a jaterní enzymy. Pacienti na stabilních dávkách MTX by měli podstoupit laboratorní vyšetření každé 3–4 měsíce. Pokud elevace jaterních enzymů překročí horní hranici více než 2krát, doporučuje se snížit dávku nebo MTX dočasně vysadit. Pokud se tak stane více než 3krát, doporučuje se MTX zcela vysadit.⁴²

Leflunomid

Leflunomid inhibuje dihydrofolát dehydrogenázu, enzym nutný k *de novo* syntéze pyrimidinů. Na základě této vlastnosti se předpokládá, že blokuje proliferaci lidských lymfocytů. Dále inhibuje chemotaxi neutrofilů, ovlivňuje syntézu cytokinů a blokuje aktivaci jaderného faktoru, který reguluje důležité geny exprimované při zánětlivých procesech.³⁴ Kontrolovaná randomizovaná studie porovnávající MTX a leflunomid v léčbě JIA demonstruje znatelně vyšší efekt (podle ACR Pedi 30) v léčbě RA v kontrolní skupině pacientů užívajících MTX (89 %) oproti leflunomidu (68 %).⁵² V další studii byl pozorován efekt leflunomidu u pacientů s polyartikulární formou JIA, u kterých selhala léčba MTX, nebo pro ně byla příliš toxická. Zde byl výsledek ACR Pedi 30 za 26 týdnů terapie 52 %.⁵³ Doporučení ACR označuje leflunomid za přijatelnou alternativu MTX v léčbě pacientů s polyartritidou.³³ Mezi nejčastější NÚ patří průjem, respirační infekce, bolesti hlavy, nauzea a dyspepsie.³⁴

Sulfasalazin

Sulfasalazin je konjugátem 5-aminosalicylové kyseliny a sulfapyridinu. Jeho protizánětlivý a imunomodulační účinek je zapříčiněn schopností potlačovat proliferaci lymfocytů a expresi TNF α , snižovat chemotaxi a migraci proteolytických enzymů neutrofilů, akumulovat adenosin aj. Byl navržen jako protizánětlivá a antibakteriální látka pro léčbu RA na základě tehdy převládající teorie o infekčním původu RA.³⁴ Společně s NSAID a intraartikulárními GK je jeho využití doporučeno pro léčbu artritidy spojené s entezitidou střední až vysoké aktivity.³³ Podává se v dávce 30–50 mg/kg/den ve 2–3 rovnoměrných dávkách dětem od 6 let.³² Nežádoucí účinky zahrnují gastrotoxicitu, vyrážku, cytopenii a orální ulcerace. Během léčby by měl probíhat pravidelný laboratorní monitoring zahrnující kompletní krevní obraz, jaterní transaminázy a kreatinin.³⁶

Další DMARD

Mezi další DMARD v léčbě JIA patří azathioprin, cyklosporin, hydroxychlorochin, penicilamin, takrolimus a thalidomid. Tyto DMARD jsou používány pouze v případě, že pacient neodpovídá na žádnou jinou doporučenou léčbu, nebo ve speciálních indikacích (například MAS, uveitida nebo závažné komplikace při SJIA).³⁶

Biologická léčba

Biologická léčiva představují revoluci, která vede k účinnější a cílenější léčbě revmatických chorob včetně JIA. Výhodou je oproti tradiční léčbě vysoká účinnost a dobrá tolerance pacienty. Nevýhodou je vysoká cena, která je ovšem vyvážená právě jejich vysokou účinností a prospěšností. V České republice je biologická léčba soustředěna do tzv. center biologické léčby.⁵⁴ Od roku 2002 je každý pacient s biologickou léčbou zařazen do centrálního celorepublikového registru pacientů s revmatickými chorobami (ATTRA), který má za úkol hodnotit průběh a výsledky biologické léčby u zánětlivých revmatických onemocnění.⁵⁵

Imunitní systém, který je u revmatických chorob celkově aktivován, hraje v patogenezi JIA prostřednictvím cytokinů klíčovou roli. Biologická léčba je schopná ovlivnit molekuly spojené s tímto imunopatologickým procesem a modifikovat tak projevy onemocnění. Většina biologik jsou monoklonální protilátky zaměřující se především na prozánětlivé cytokiny jako jsou TNF α , IL-6 nebo IL-17. Osvědčil se také mechanismus ovlivňující T lymfocyty.³⁴ TNF α je jeden z nejdůležitějších prozánětlivých mediátorů, který hraje klíčovou roli v rozvoji synovitidy a degradaci kloubní matrix. Jeho zvýšené hladiny byly prokázány v séru, synoviální tekutině i v synoviální tkáni pacientů s JIA. Proto se blokáce jeho účinku stává nejčastějším terčem působení biologické léčby v revmatologii.⁵⁶

Zásah do imunitního systému může vést k větší náchylnosti k infekcím, k rozvoji autoimunitních fenoménů, lymfoproliferaci nebo onkogenezi. Především v případě léčby blokátory TNF α může být velkou hrozbou infekce tuberkulózou. Při indikaci léčby je nezbytné vyloučit přítomnost latentního stádia tuberkulózy (tuberkulinový test, rentgenový snímek plic, vyšetření lymfocytů na specifickou stimulaci).⁵⁷ Zvýšené riziko rozvoje maligních onemocnění u dětských pacientů na biologické léčbě, především TNF α blokující, dosud nebylo potvrzeno. Zvýšené riziko maligních onemocnění ovšem u pacientů s JIA potvrzeno bylo, ale prozatím bez souvislosti s biologickou léčbou.⁵⁸

Biologická léčba je indikována v případě přetrvávání aktivního onemocnění polyartikulární JIA při léčbě MTX (nebo jiným DMARD), který byl minimálně po dobu 3 měsíců podáván v maximální tolerované dávce, nebo v případě významné intolerance či toxicity konvenčních DMARD. Indikaci podporuje také přítomnost aktivní sarkoileitidy nebo lumbosakrální artritidy, a to bez ohledu na typ artritidy. Pokud měla předchozí léčba MTX alespoň částečný efekt, doporučuje se podávat ho i nadále v kombinaci s biologickou léčbou. V případě monoklonálních protilátek (infiximab) se MTX podává souběžně za účelem snížení tvorby blokujících protilátek.⁵⁴ Infiximab a adalimumab byly úspěšně použity v léčbě očních komplikací.⁴⁰ O biologiku, které bude využito v terapii jako první, rozhoduje typ JIA. U oligoartikulární a polyartikulární formy je biologikem první volby blokátor TNF α (etanercept, adalimumab), v případě systémové JIA, především se systémovými projevy, pak blokátor IL-1 anakinra. V případě nedostatečného efektu, relapsu nemoci nebo intolerance je možné biologikum nahradit za jiné ze stejné skupiny, nebo použít biologika druhé linie. Biologika druhé linie u oligoartritidy a polyartritidy jsou abatacept následovaný rituximabem.³³

Etanercept

Jedná se o fúzovaný protein skládající se z rekombinantního lidského TNF α receptoru fúzovaného s Fc fragmentem lidského IgG. Jako kompetitivní inhibitor TNF α mu zabraňuje vázat se na buněčné povrchové receptory, a tak inhibuje jeho biologickou funkci. Aplikuje se prostřednictvím subkutánních injekcí 1krát týdně v dávce 0,8 mg/kg. Je indikován při nedostatečném efektu MTX nebo jeho intoleranci u pacientů s polyartikulární formou JIA od 2 let věku. V kombinaci s MTX je dosahováno lepších výsledků než při monoterapii.⁵⁹

Adalimumab

Adalimumab je plně humanizovaná monoklonální protilátka proti TNF α . Je schválen u dětí s aktivní polyartikulární JIA od 4 let. Podává se subkutánními injekcemi v dávce 24 mg/m² každé 2 týdny. Jeho efekt znatelně zvyšuje kombinace s MTX.⁵⁹

Infliximab

Infliximab není pro léčbu JIA schválen, ale před zavedením adalimumabu na trh byl v režimu off-label využíván. Vzhledem k jeho chimérické lidsko-myšší molekule je u něj vyšší riziko tvorby protilátek.⁵⁴

Abatacept

Abatacept zabraňuje aktivaci T lymfocytů mechanismem kostimulační modulace. U polyartikulární JIA je lékem druhé volby u dětí od 6 let, pakliže selhala předchozí terapie blokátory TNF α . Podává se v infuzích v dávce 10 mg/kg každé 4 týdny.⁶⁰

Tocilizumab

Jedná se o humanizovanou monoklonální protilátku proti receptoru pro IL-6. IL-6 hraje klíčovou roli v patogenezi JIA, především u systémové formy, kde zvýšená produkce IL-6 doprovází charakteristické vzestupy teplot, koreluje s počtem aktivních kloubů, anémií, stupněm osteoporózy aj. Je tedy indikován k léčbě aktivní sJIA u dětí od 2 let věku při nedostatečné odpovědi na předchozí terapii NSAID a systémovými GK. Dále je indikován u polyartritidy a rozšířené oligoartritidy. Používá se v monoterapii i v kombinaci s MTX. Ve formě intravenózních infuzí se při dávkování 8 mg/kg podává v intervalu 2 týdnů.⁵⁴

Anakinra

Anakinra je kompetitivní antagonist receptoru IL-1. Podle studií má větší efekt na mimokloubní a laboratorní projevy než na samotnou artritidu. Anakinra je doporučena k léčbě sJIA (i bez přítomnosti artritidy) v dávce 2 mg/kg v podkožní injekci jednou denně. U polyartikulární formy je anakinra doporučena při neúspěšné kombinační terapii MTX s blokátory TNF α nebo abataceptem. Časná léčba se jeví jako vhodnější, a proto se na některých pracovištích používá jako lék první volby sJIA.⁵⁴

2.2.8.3 Chirurgická

Revmatochirurgie není u dětských pacientů tak frekventovaná jako u dospělých revmatiků, protože v řadě případů proběhne onemocnění bez vážnějšího poškození kloubních struktur. U dětí je navíc výhoda velké reparační schopnosti a rychlejšího hojení. Výkony můžeme rozdělit na profylaktické, které zamezují nebo oddalují poškození, a rekonstrukční, které již vzniklé poškození napravují. Nejčastějším zákrokem je synovektomie (odstranění kloubní výstelky), která bývá indikovaná po 6–12 měsíční neúspěšné konzervativní terapii. Rekonstrukční výkony (osteotomie, artrodéza, kloubní plastika) na kloubech se provádějí až po uzávěru růstových štěrbin, a z tohoto důvodu se u JIA neprovádějí.¹⁵

2.2.9 Cíl léčby

Cílem léčby JIA je zlepšení klinických symptomů a kvality života, snížení zánětlivé manifestace, zabránění ireverzibilnímu poškození a invalidizaci pacienta.²³ V aktivní fázi je třeba především potlačit systémové projevy, vysokou teplotu a bolest. Včasná a efektivní terapie předchází mimokloubním projevům, zrakovým poruchám a rozvinutí další progresse onemocnění. Proto je nezbytné co nejrychleji JIA rozpoznat, diagnostikovat a zahájit léčbu, která odpovídá stupni aktivity a závažnosti stavu pacienta.¹⁵

2.2.10 Lékové problémy methotrexátu včetně jejich managementu u dětských i dospělých pacientů

Klíčem k nastavení správné efektivní léčby a redukci toxicity je terapeutický monitoring léčiva. ACR sestavila doporučení pro monitoring toxicity MTX u dospělých pacientů s RA, podle kterého by mělo laboratorní testování pacientů probíhat každých 4–8 týdnů. Pravidelné testování by mělo obsahovat především jaterní testy zahrnující stanovení hladin asparátaminotransferázy (AST), alaninaminotransferázy (ALT), alkalické fosfatázy (ALP), albuminu a bilirubinu. Před začátkem terapie by se měly provést sérologické testy pro vyloučení hepatitidy B a C. Další standardní testy by měly zahrnovat kompletní krevní obraz a hladinu sérového kreatinu. U pacientů s dříve excesivní konzumací alkoholu, přetrvávajícími abnormálními hodnotami AST nebo s chronickou hepatitidou B nebo C by se mělo zvážit provedení jaterní biopsie. Pravidelné monitorování laboratorních parametrů by mělo včas identifikovat pacienty se zvýšeným rizikem rozvinutí závažných jaterních poruch. Pokud u pacientů přetrvává elevace transamináz i po vysazení či změně NSAID, nebo po přerušení terapie MTX, doporučuje se léčbu MTX zcela vysadit.⁶¹ V současné době se většina revmatologů na základě klinické praxe shoduje, že optimální frekvence laboratorního monitoringu by měla probíhat v prvních třech měsících léčby alespoň jednou za měsíc a následně každých 4–12 týdnů.⁶²

Incidence a závažnost nežádoucích účinků během terapie MTX je úzce spjata s dávkou a frekvencí užívání. U dospělých pacientů s dávkami MTX 25 mg/týden je, oproti pacientům s dávkami 15 mg/týden, zaznamenán výrazně vyšší výskyt gastrointestinálních NÚ. Až na snížení renálních funkcí se věk pacienta nezdá být předurčujícím faktorem toxicity MTX.⁶³

Rizikové faktory pro elevaci jaterních enzymů a změny v jaterní biopsii při užívání MTX zahrnují obezitu (asociovanou s ne-alkoholickou jaterní steatózou), zvýšený příjem alkoholu před zahájením léčby MTX, perzistentní hepatitidu typu B a C, velikost dávky a frekvenci podání. Pokud není přítomen jeden z výše uvedených rizikových faktorů, závažné jaterní poruchy jsou u pacientů s RA málo časté.⁶⁴

Jeden z primárních toxických efektů MTX je potenciální myelosuprese. Rizikovými faktory pro rozvinutí krevních abnormalit jsou renální dysfunkce, hypoalbuminémie, souběžné užívání dalších antifolátových léčiv (trimetoprim, sulfamethoxazol) nebo užívání kyseliny acetylsalicylové.⁶³ Cytopenie (pancytopenie, neutropenie nebo trombocytopenie) jsou časté zhruba u 1 % pacientů s nízkými revmatologickými dávkami MTX a mohou se objevit kdykoli v průběhu terapie.⁶² Před zahájením léčby MTX by měly být provedeny kompletní krevní testy, které odhalí případnou preexistující myelosupresi nebo nízké hladiny krevních komponent.⁶³

Oproti hematologickým a jaterním abnormalitám je mnohem méně předpověditelným NÚ MTX indukovaná pneumonitida, která je potenciálně fatální hypersenzitivní reakcí. Nejčastěji se objevuje v průběhu prvního roku terapie. Diagnostika je poměrně složitá, neboť se těžko odlišuje od infekcí dýchacích cest nebo exacerbace jiných plicních onemocnění. MTX indukovaná pneumonitida se nejčastěji prezentuje jako kašel, horečka a dyspnoe. Pro správnou diagnózu je rozhodující negativní mikrobiologický test krve a sputa, radiologické a popřípadě histopatologické vyšetření. S ohledem na rizikové faktory, které zahrnují zejména již dříve existující plicní nemoci, vyšší věk a dřívější užívání DMARD, se doporučuje před zahájením léčby, především u starších pacientů, provést rentgenové vyšetření hrudníku a testy plicních funkcí. Léčba zahrnuje okamžité vysazení MTX s podáním orálních nebo intravenózních pulsů kortikosteroidů.⁶⁵

Zvýšené riziko hematologických a plicních malignit se při užívání MTX vyskytuje při hypoalbuminémii, která zvyšuje toxicitu MTX. Z tohoto důvodu by mělo být provedeno před začátkem terapie vyšetření hladiny sérového albuminu.⁶²

Gastrointestinální NÚ se objevují v 20–65 % případů nezávisle na celkové době terapie. Těmi nejčastějšími jsou nauzea a zvracení. Mohou být kontrolovány snížením dávky, změnou cesty podání, rozdělením týdenní dávky do denních dávek nebo symptomatickou léčbou metoklopramidem. Aktivní gastroduodenální vředy jsou při léčbě MTX kontraindikovány.⁶³

U pacientů s RA je zaznamenáno zvýšené riziko kardiovaskulární morbidit a mortality. Proto by měla být tomuto problému věnována zvýšená pozornost, a to zejména u pacientů vyššího věku, s nadváhou, kuřáků (také bývalých kuřáků), diabetiků, pacientů s hypertenzí, se sníženou hladinou HDL-cholesterolu nebo s již prodělaným srdečním onemocněním. Kardiovaskulární riziko se zvyšuje také u pacientů s dlouhou historií RA v anamnéze. To souvisí především s přítomností perzistentního zánětu a zvýšenou hladinou CRP. Nepříznivý vliv má také současná léčba kortikosteroidy. Role MTX je v případě kardiovaskulárních nemocí u pacientů s RA podle většiny studií protektivní.⁶⁶

Ačkoli přímý toxický efekt nízkých dávek MTX na ledviny nebyl prokázán, zejména v kombinaci s dalšími potenciálně nefrotoxickými léčivy (například NSAID) nebo v případě renální insuficience a přítomnosti

dalších rizikových faktorů může být jeho toxicita zvýšena.⁶³ Při vysokých dávkách MTX může dojít k jeho srážení v ledvinových tubulech. Tomu se dá předcházet alkalizací moče, zajištěním vysoké diurézy a zabráněním dehydratace organismu.⁵⁰ Před zahájením léčby a pravidelně v jejím průběhu by se měl provádět monitoring sérového kreatinu, clearance endogenního kreatinu a vyšetření sérového albuminu.⁶³

Dlouhodobé podávání nízkodávkového MTX může být asociováno se snížením kostní denzity v důsledku osteoblastické inhibice. MTX tak může být u pacientů s RA přispívajícím faktorem v rozvoji osteoporózy a fraktur. MTX by tak měl být kontraindikován u postmenopauzálních pacientek s více rizikovými faktory pro osteoporózu.⁶³

Toxický efekt na centrální nervový systém (CNS) byl po terapii nízkými dávkami MTX zaznamenán pouze v ojedinělých případech a zdá se být častější u pacientů vyššího věku s renální insuficiencí. V případě opakujících se CNS symptomů závislých na podávání MTX se doporučuje jeho vysazení.⁶³

Nežádoucí urogenitální efekt může mít MTX u mužů i u žen. Jedná se nejčastěji o poruchy menstruačního cyklu, vaginální výtok, snížení libida a fertility. Defekty oogeneze a spermatogeneze jsou obvykle přechodného charakteru.⁶³ Zaznamenány byly také případy impotence a gynekomastie. MTX může způsobit potrat a malformace plodu, a proto musí být vysazen minimálně 3 měsíce před plánovaným těhotenstvím. V případě užívání MTX u pacientů ve fertilním věku musí být používána spolehlivá antikoncepce. V případě otěhotnění v průběhu léčby musí být MTX neprodleně co nejdříve vysazen. Jelikož je MTX vylučován do mateřského mléka a chybí ucelené studie ohledně bezpečnosti během kojení, je MTX v průběhu kojení kontraindikován.⁶⁷

Při užívání MTX se zvyšuje riziko fototoxicity. Pacienti by se tedy měli vyvarovat slunečního záření a pobytu v soláriu. UV záření může vyvolat dermatitidu nebo zhoršit psoriatické léze.⁵⁰

Některé NÚ související s terapií MTX mohou být redukovány suplementací kyselinou listovou nebo kyselinou folinovou. Jedná se především o redukci méně významných NÚ, jako jsou vředy v ústech a gastrointestinální intolerance, ale stejně tak závažných NÚ, jako jsou toxicita kostní dřeně a abnormality jaterních funkcí. Deficit folátů je považován za jeden z předurčujících faktorů toxicity MTX. Kyselina listová dále kompenzuje zvýšenou hladinu plazmatického homocysteinu (rizikový faktor aterosklerózy) způsobenou terapií MTX, a tak může snižovat u pacientů s RA kardiovaskulární riziko. Z těchto důvodů je doporučována jednotlivá týdenní dávka 5–10 mg (ekonomicky výhodnější v porovnání s kyselinou folinovou) kyseliny listové podané následující den po podání MTX.⁵¹ Především u pacientů starších 50 let se doporučuje před podáním kyseliny listové sledovat hladiny vitamínu B12, jehož nedostatek může kyselina listová maskovat.⁵⁰

Ve srovnání s běžnou populací je u pacientů s RA zaznamenáno zvýšené riziko infekcí, které dále zvyšuje míra aktivity nemoci, současné užívání kortikosteroidů a přítomnost dalších komorbidit. Toto riziko se již ale nezdá být asociováno s užíváním nízkých revmatologických dávek MTX. Mnoho studií sice popisuje přítomnost oportunních infekcí v průběhu nízkodávkové terapie MTX, ale jeho přímý vliv na tuto skutečnost nebyl potvrzen. Za přítomností oportunních infekcí většinou stojí současná léčba

kortikosteroidy. V případě mírných virových infekcí se může v terapii MTX nadále pokračovat. Pokud se objeví závažnější bakteriální infekce vyžadující antibiotickou léčbu, MTX by se měl po dobu užívání antibiotik dočasně vysadit. Stejně by se mělo postupovat v případě infekcí vyvolaných virem varicella zoster (VZV), ke kterým jsou pacienti s RA obzvláště náchylní.⁶⁸ Zvýšená opatrnost je nutná u neaktivních, chronických infekcí (např. TBC, hepatitida B nebo C, herpes zoster), které mohou být vlivem MTX aktivovány.⁵⁰

Vakcinace rapidně snižuje riziko infekcí, které je u imunokompromitovaných pacientů samo o sobě zvýšené, a je tedy v případě adekvátní sérologické odpovědi u pacientů s RA prospěšná. V důsledku imunosuprese může být ovšem imunogenicita vakcinace snížena a bezpečnostní profil se oproti zdravé populaci může výrazně lišit. Potenciálně škodlivý efekt vakcinace na pacienty s JIA musí být tedy individuálně zvážen. V případě užívání vysokých dávek DMARD, glukokortikoidů nebo biologických léčiv se očkování živými atenuovanými vakcínami nedoporučuje. Aplikace booster dávky proti VZV, příušnicím, spalničkám, zarděnkám a žluté horečce jsou u pacientů na dávkách MTX <15 mg/m²/týden nebo na nízkých dávkách glukokortikoidů na zvážení lékaře. V případě negativní historie VZV infekce nebo vakcinace je doporučeno zvážit vakcinaci proti VZV, a to ideálně před zahájením imunosupresivní terapie. U neživých vakcín je doporučeno dodržovat povinné očkování.⁶⁹

Dosud nejsou zaznamenány důkazy, které by kontraindikovaly MTX v perioperační péči u pacientů s RA. MTX nezvyšuje riziko komplikací v průběhu operace, nemocnost nebo infekce, a naopak udržuje primární nemoc pod kontrolou. Pro definitivní zodpovězení této otázky jsou však potřeba další studie, které by měly upřesnit případnou velikost dávky MTX v perioperačním období, popřípadě načasování jeho vysazení a následné znovu podání.⁷⁰

Tabulka 5: Kontraindikace léčby MTX^{44 50}

Kontraindikace léčby MTX

Těžké porucha funkce jater [bilirubin >5 mg/dl (85,5 µl)]

Abúzus alkoholu

Těžké porucha funkce ledvin (clearance kreatinu <20 ml/min nebo hladiny sérového kreatinu >2 mg/dl)

Leukopenie, trombocytopenie, výrazná anémie

Imunodeficiencie

Současném užívání trimethoprimu

Závažné chronické nebo akutní infekce (TBC a HIV)

Stomatitida, orálních vředy, gastrointestinální vředová choroba

Plánování početí, těhotenství, kojení

Současném očkování živými vakcínami

Legenda: TBC – tuberkulóza, HIV – Human Immunodeficiency Virus, MTX – methotrexát

Adherence pacientů s RA užívajících DMARD je podle dostupných údajů nízká. Pohybuje se někde mezi 30–80 %. Nonadherence vede často k neefektivnosti léčby a k relapsům nemoci. U faktorů jako věk, pohlaví pacienta, vzdělání, kouření cigaret, sociálně-ekonomický status, životní situace nebo počet vychovávaných dětí nebylo u pacientů s RA nalezeno jednoznačné spojení s adherencí k léčbě. Nepotvrdily se ani faktory jako FW, ranní ztuhlost, funkčnost kloubů, délka trvání choroby nebo kvalita života. Některé studie uvádí lepší adherenci u starších pacientů, jiné naopak u mladších generací. Důležitým negativně modifikujícím faktorem adherence je ovšem přítomnost dalších komorbidit jako jsou např. deprese nebo abúzus alkoholu a drog. K lepší adherenci pak přispívá řádná edukace pacienta a pochopení podstaty nemoci a principu léčby.⁷¹

Vzhledem k týdenní aplikaci MTX v revmatologických indikacích dochází k častým pochybením v dávkování, a to především jeho perorální formy, kdy pacienti užívají týdenní dávku každý den v týdnu. V období od ledna 2009 do srpna 2011 bylo v Evropské unii nahlášeno celkem 58 případů tohoto pochybení, z nichž 13 vedlo k úmrtí pacienta. Nejčastěji byla chyba na straně pacienta, který nesprávně pochopil dávkovací schéma. Zaznamenáno bylo ale také nesprávné podání zdravotnickým personálem nebo chybné vyznačení na lékařském předpisu. Pro vyloučení tohoto rizika je tedy nezbytné, aby se ošetřující lékař ujistil, že pacient způsobu podání zcela rozumí a chápe všechna rizika spojená s terapií.⁷²

Během podání MTX by se měli pacienti vyvarovat konzumaci kolových nápojů. Ty obsahují velké množství anorganických kyselin, které snižují pH moči a mohou tedy při souběžném podání s MTX snížit jeho eliminaci a zvýšit riziko nefrotoxicity.⁷³ Další potenciální interakcí je souběžné podávání MTX a nadměrná konzumace nápojů obsahujících kofein a theofylin (káva, černý čaj). Methylxantiny mohou s MTX interagovat na adenosinových receptorech. Vzhledem k toxickým účinkům na játra je nutno vyhnout se alkoholu, nebo jej alespoň výrazně omezit. Podle SPC je doporučeno užívat MTX hodinu před nebo 1,5–2 hodiny po jídle.⁵⁰

Tabulka 6: Interakce MTX s dalšími vybranými léčivými a doplňky stravy^{44, 50, 73}

Léčivo	Interakce	Poznámka
NSAID	snížení tubulární sekrece MTX a zvýšení jeho toxicity	Výskyt především u vysokých dávek MTX
Salicyláty	snížují clearance MTX o 35–47 %	zvýšené riziko hematologické a gastrointestinální toxicity
Peniciliny	snížení renální clearance MTX	zvýšení sérových hladin MTX
Glykopeptidy		
Sulfonamidy		
Ciprofloxacin		
Leflunomid	souběžná léčba	zvýšené riziko
Azathioprin	hepatotoxickými/hematotoxickými léčivými	hepatotoxicity a útlumu kostní dřeně
Sulfasalazin		
Retinoidy		
Metamizol		
Fenytoin	vytěšňování MTX z vazby na sérový albumin	zvýšení biologické dostupnosti MTX
Barbituráty		
Perorální kontraceptiva		
Doxycyklin	snížení intestinální absorpce,	snížení účinnosti MTX
Chloramfenikol	interference s enterohepatální cirkulací	
Vankomycin		
Trimetoprim	aditivní inhibice dihydrofolát reduktázy	zvýšené riziko, myelotoxicity, pancytopenie a megaloblastické anemie
Sulfamethoxazol	snížení clearance MTX a inhibice renální tubulární sekrece	suprese kostní dřeně a pancytopenie
PPI	prodloužení renální eliminace MTX	zvýšená toxicita MTX projevující se především jako myalgie a bolest kostí
Cholestyramin	zvýšení renální eliminace	snížení sérových hladin MTX
Hydroxychlorochin	redukce clearance MTX a zvýšení aktivní tubulární resorpce	zvýšení plochy pod křivkou sérové koncentrace MTX
Theofylin	MTX může snížit clearance theofylinu	zvýšení toxicity theofylinu
Kyselina listová a doplňky stravy s kyselinou listovou	blokáce reabsorpce MTX v distálních tubulech ledvin	snížení toxicity a účinnosti MTX

Legenda: MTX – methotrexát, NSAID – nesteroidní antiflogistika, PPI – inhibitory protonové pumpy

2.2.11 Další publikované studie o intoleranci methotrexátu u dětí

Ačkoli nejzávažnějšími NÚ léčby MTX jsou hepatotoxicita a suprese kostní dřeně, MTX indukovaná nauzea má v klinické praxi mnohem větší dopad. Je zároveň jedním z nejfrekventovanějších NÚ pacientů s JIA léčených MTX. Nejenže vede k non-adherenci a k přerušení terapie jinak efektivním a nízkonákladovým léčivem, ale rapidně snižuje u dětí s JIA kvalitu života. K minimalizaci těchto NÚ bylo využito několik strategií, které se setkaly s různými odezvami.⁷⁴

Kromě nejčastějších gastrointestinálních vedlejších účinků, kterými jsou nauzea a zvracení, se u některých dětí často objevují tzv. anticipatorní nauzea a asociativní NÚ. Anticipatorní nevolnost je termín používaný zejména ve spojení s léčbou maligních onemocnění. Označují se tak symptomy, které se objevují před samotnou aplikací léčiva nebo v jejím průběhu a které v mnoha případech vedou k behaviorálním symptomům dítěte, jako jsou například nepokoj, pláč nebo odmítání samotné terapie. Symptomy mohou být spuštěny pouhým pomyslením na MTX nebo pohledem na tablety či injekce s MTX.⁴⁹

Podle studií je MTX indukovaná nauzea a zvracení v úzkém spojení s věkem pacienta. U adolescentních pacientů se zánětlivou artritidou léčených MTX byl zaznamenán 6krát častější výskyt nauzey v porovnání s pacienty dospělého věku. Podle stejné studie je demonstrováno také spojení mezi nauzeou a délkou podávání MTX, kdy častější výskyt nauzey byl zaznamenán u pacientů léčených 12 měsíců a déle.⁷⁵

Pro stanovení prevalence intolerance MTX sestavil *Bulatovic a kol.* „Methotrexate Intolerance Severity Score“ (MISS) dotazník. Intolerance MTX v dotazníku zahrnuje behaviorální symptomy a gastrointestinální NÚ objevující se po aplikaci MTX, před aplikací MTX (anticipatorní symptomy), nebo při samotném pomyslení, že k aplikaci má dojít (asociativní symptomy). MISS dotazník, který zahrnuje výše zmíněné NÚ a symptomy, byl navržen dvěma lékaři a jedním psychologem na základě jejich zkušeností s intolerancí MTX dětskými pacienty.⁷⁶

Dalším nástrojem měřícím gastrointestinální symptomy u pacientů s JIA je „Gastrointestinal Symptom Scale for Kids“ (GISSK). Tento dotazník hodnotí široké spektrum gastrointestinálních symptomů, jako jsou pálení žáhy, nadýmání, nauzea, zvracení, bolest břicha, obstipace, průjem a nechutenství. GISSK ovšem hodnotí všechny symptomy u pacientů s JIA obecně a bez ohledu na druh terapie.⁷⁷ Oproti tomu MISS dotazník hodnotí gastrointestinální symptomy přímo v souvislosti s léčbou MTX, a navíc zahrnuje také možnou přítomnost anticipatorních nebo asociativních NÚ a behaviorálních symptomů. Dotazník MISS je tedy jako hodnotící nástroj pro určení NÚ spojených s léčbou MTX vhodnější.⁷⁶

Podle první studie, využívající MISS dotazník, je z celkově 297 pacientů s JIA léčených MTX 50,5 % netolerujících. Z celkového počtu pacientů pak byla u 191 pacientů (64 %) zaznamenána nauzea, u 81 pacientů (27 %) zvracení a u 172 pacientů (57 %) se projevíly behaviorální symptomy.⁷⁶ Ve studii z roku 2015 bylo z celkového počtu 179 pacientů v průběhu prvního roku terapie 42 % alespoň jednou netolerujících.⁷⁸ Studie prováděná na Klinice dětského a dorostového lékařství Všeobecné fakultní nemocnice (VFN) v Praze a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy zaznamenala intoleranci MTX pomocí

dotazníku MISS v 6. a 12. měsíci léčby v 25,5 % a 30,6 %. Celkově pak bylo alespoň jednou během 12 měsíců léčby netolerujících 46 % pacientů.⁷⁹ 46 % netolerujících pacientů z celkově 196 dotázaných zaznamenal také *Scheuern*.⁸⁰ V této práci byla také zjištěna neefektivita využívání různých preventivních opatření proti intoleranci MTX, jako bylo použití antiemetik, maskování chuti nebo změna dávkování.⁸⁰ V průzkumu 171 matek dětí s JIA jich 32 % uvedlo, že jejich dítě trpí alespoň jedenkrát týdně nauzeou a 15 % uvedlo, že alespoň jedenkrát týdně jejich dítě v závislosti na MTX zvrací.⁸² Další studie věnující se intoleranci MTX jsou spolu s výše uvedenými shrnuty v Tab. 7.

Tabulka 7: Publikované studie na výskyt gastrointestinálních vedlejších účinků MTX při léčbě JIA ^{75, 76, 78, 79, 80, 81, 82}

Autor	Rok publikace	Počet pacientů	Metoda hodnocení	Intolerance MTX alespoň 1krát z měření (MISS skóre ≥ 6)	Nauzea	Zvracení	Anticipatorní nauzea
Bulatovic ⁷⁶	2011	297	MISS	51 %	64 %	27 %	9 %
Van Dijkhuizen ⁷⁸	2015	152	MISS	42 %	–	–	–
Franova ⁷⁹	2016	55	MISS	46 %	–	–	–
Scheuern ⁸⁰	2017	196	MISS	46 %	–	–	–
Ruperto ⁸¹	2004	80	přímé dotazování	–	21 %	11 %	–
Muligan ⁸²	2013	171	dotazník	–	32 %	15 %	25 %
Patil ⁷⁵	2014	49	dotazník	–	73 %	43 %	41 %

Legenda: JIA – juvenilní idiopatická artritida, MISS – Methotrexate Intolerance Severity Score, MTX – methotrexát

3 Praktická část

3.1 Metodika

3.1.1 Uspořádání studie a sledovaná populace

V rámci diplomové práce byla provedena dílčí studie v Centru dětské revmatologie Kliniky dětského a dorostového lékařství VFN v Praze a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy. Studie byla podpořena grantem Ministerstva zdravotnictví České republiky (NT14149-3/2013). Sběr dat probíhal od 1. ledna 2015 do 27. února 2018 a zahrnutí byli pacienti, kteří splnili následující kritéria.

Vstupní kritéria zahrnovala

- definitivně diagnostikovanou JIA podle ILAR kritérií,
- věk ≤ 18 let,
- přítomnost aktivní artritidy (nově diagnostikovaná JIA nebo po relapsu),
- terapii MTX po dobu alespoň 12 měsíců,
- písemný souhlas pacienta, nebo jeho zákonného zástupce s účastí ve studii.

Vyřazovací kritéria zahrnovala

- pacienty starší 18 let,
- nepřítomnost aktivní artritidy,
- již probíhající léčbu JIA,
- pacienty bez MTX,
- pacienty, kterým byl MTX v průběhu studie vysazen,
- pacienty, kteří nevyplnili požadovaný počet dotazníků.

Strategie léčby MTX byla založená na následujících principech

- brzký start léčby,
- dávka MTX kolem $15 \text{ mg/m}^2/\text{týden}$ aplikovaná parenterálně pomocí předplněné injekční stříkačky (perorální MTX byl zvažován u starších pacientů s mírnějším průběhem nemoci),
- suplementace kyselinou listovou v dávce 5–10 mg jednou týdně 24 hodin po MTX,
- pokračování v léčbě MTX alespoň 1 rok od doby, kdy bylo docíleno inaktivity nemoci,
- u pacientů nereagujících na MTX během prvních 3–6 měsíců léčby byla do terapie zařazena biologická léčba.

Studie byla před zahájením schválena etickou komisí Všeobecné fakultní nemocnice v Praze.

3.1.2 Forma sběru dat

Studie probíhala formou českého překladu dotazníku MISS, který definuje intoleranci MTX. Dotazník byl pacientům, nebo jejich zákonným zástupcům poskytnut k vyplnění během pravidelných kontrol v ambulanci dětské revmatologie jednou za 3 měsíce. Během sledovaného období vyplnil každý pacient dotazník čtyřikrát. Data získaná z dotazníků byla následně doplněna o další potřebné informace zahrnující fyzikální a laboratorní data, další užívanou farmakoterapii, klinické ukazatele globálního hodnocení lékařem, globálního hodnocení pacientem/rodičem a skóre JADAS, které byly získány ze zdravotnické dokumentace pacientů.

3.1.2.1 Hodnocení závažnosti intolerance MTX prostřednictvím české verze dotazníku MISS

Intolerance MTX byla měřena pomocí české verze dotazníku MISS, který v původním znění vytvořil *Bulatovic a kol.*⁷⁶ Dotazník se skládal z 12 otázek rozdělených do 4 hlavních částí. Každá část dotazníku se věnovala různým druhům NÚ, kterými byly bolest břicha, nevolnost, zvracení a poruchy chování při aplikaci MTX. V částech věnujících se bolesti břicha a nevolnosti bylo dotazníkem zjišťováno, kdy se tyto NÚ objevovaly. Zda po podání MTX, před podáním MTX (anticipatorní NÚ) nebo při pomýšlení na MTX (asociativní NÚ). V části dotazníku o zvracení bylo zjišťováno, jestli pacient zvrací po MTX, nebo před jeho podáním. Poslední částí dotazníku, která se věnovala poruchám chování (behaviorální symptomy) při podávání MTX, bylo zjišťováno, jestli je dítě v okamžiku podání MTX neklidné, podrážděné, pláče nebo jestli MTX odmítá.

Každou z otázek mohl pacient (nebo rodič) označit na škále 0–3 body. V případě, že pacient daný NÚ neměl, označil otázku 0 body (bez potíží). Pokud se NÚ u pacienta vyskytoval, bylo možné otázku ohodnotit 1 bodem (mírné potíže), 2 body (střední potíže) nebo 3 body (výrazné potíže). Hodnoty bodů označených odpovědí byly sečteny a maximální možný počet dosažených bodů v dotazníku byl 36 bodů. Jako MTX netolerující pacient byl označen takový, který v dotazníku dosáhl 6 nebo více bodů a zároveň získal alespoň 1 bod za anticipatorní, asociativní nebo behaviorální symptomy.

3.1.3 Hodnocení

Kvantitativní data ze všech dotazníků a údaje ze zdravotnické dokumentace byly zpracovány v Microsoft Excel. Pro vyhodnocení byly použity metody deskriptivní statistiky, kdy byly výsledky kvantifikovány v podobě absolutních a relativních četností a doplněny o statistické veličiny (průměr, medián, směrodatná odchylka, minimum, maximum), které podrobněji popisují výběrový soubor (N).

Pro posouzení závislosti dvou veličin mezi sebou byla použita analýza korelační závislosti. Korelace neříká, jestli jeden zkoumaný parametr musí nutně ovlivňovat druhý (oba mohou být ovlivněné něčím jiným), ale posuzuje, jestli mají dvě proměnné veličiny mezi sebou vztah. Korelace nabývá hodnot od 1 do 1.

- Pokud se korelační koeficient blíží -1, závislost je silná a nepřímá,
- pokud se korelační koeficient blíží 0, závislost není skoro žádná,
- pokud se korelační koeficient blíží 1, závislost je silná a přímá.

V práci byl použit dvouvýběrový t-test pro hodnocení rozdílů dvou výběrových průměrů nezávislých souborů. Pomocí tohoto testu definujeme p-hodnotu. Pokud je p-hodnota $<0,05$, zamítáme nulovou hypotézu, tedy pravděpodobnost, že by pozorované rozdíly vznikly pouze náhodou, je menší než 5 %. Jelikož podmínkou pro dvouvýběrový t-test je shodnost rozptylů v pozorovaných skupinách, byl pro otestování tohoto předpokladu použit F-test na základě výběrových odhadů a směrodatných odchylek.

3.2 Výsledky

Do základního souboru bylo předvýběrem zařazeno za období 1. 1. 2015 až 27. 2. 2018 celkem 74 pacientů, kteří splňovali během vstupní kontroly požadovaná kritéria vymezená v kapitole 3.1.1. Z těchto 74 pacientů jich 17 (23 %) nesplnilo požadovaný počet kontrol, u 3 (4 %) pacientů byl MTX v průběhu sběru dat vysazen (z důvodu toxicity nebo závažné intolerance), 1 (1 %) pacient byl přeložen na oddělení dospělé revmatologie, 1 (1 %) pacient se neúčastnil vyplňování dotazníku MISS, 1 (1 %) pacient nespolupracoval v průběhu léčby a 2 (3 %) pacienti byli vyřazeni z jiných důvodů. Z tohoto základního souboru vznikl soubor výběrový, zahrnující 49 (66 %) pacientů. Tito pacienti podmínky z kapitoly 3.1.1 splňovali po celých 12 měsících studie. Z výběrového souboru onemocnělo v roce 2015, nebo mělo relaps s JIA 24 (49 %) pacientů, 21 (43 %) pacientů v roce 2016 a 4 (8 %) pacienti v roce 2017.

3.2.1 Základní charakteristiky výběrového souboru

3.2.1.1 Rozdělení podle věku

Z celkového počtu 49 pacientů zahrnutých do studie se vyplňování dotazníku zúčastnilo 33 dívek (67 %) a 16 chlapců (33 %).

Průměrný věk všech pacientů při vstupu do studie byl 6,24 (SD \pm 4,35) let, průměrný věk pacientů při propuknutí prvních příznaků JIA byl 4,72 (SD \pm 4,17) let, průměrný věk v době stanovení diagnózy JIA byl 5,16 (SD \pm 4,30) let a průměrný věk při nasazení léčby MTX byl 6,12 (SD \pm 4,22) let. Nejmladší účastník měl při vstupu do studie 1,01 roku a nejstarší 16,34 let. Průměrný věk všech chlapců při vstupu do studie byl 7,49 let a dívek 5,64 let. Podrobnější údaje o věku jsou uvedeny v Tab. 8.

Tabulka 8: Základní věková charakteristika respondentů

Věk při vstupu do studie	Chlapci	Dívky	Celkem
Počet pacientů	N = 49	N = 16	N = 33
Průměr	7,47	5,64	6,24
SD \pm	4,73	4,09	4,35
Medián	7,35	4,62	4,83
Minimum	1,32	1,01	1,01

Věk při prvním propuknutí JIA

Počet pacientů	N = 49	N = 16	N = 33
Průměr	6,50	3,86	4,72
SD ±	4,67	3,68	4,17
Medián	6,37	2,06	2,62
Minimum	0,81	0,94	0,81
Maximum	14,54	16,26	16,26

Věk při stanovení diagnózy JIA

Počet pacientů	N = 49	N = 16	N = 33
Průměr	7,04	4,24	5,16
SD ±	4,95	3,68	4,30
Medián	6,52	2,52	3,28
Minimum	1,32	1,01	1,01
Maximum	14,62	16,58	16,58

Věk při nasazení MTX

Počet pacientů	N = 49	N = 16	N = 33
Průměr	7,14	5,62	6,12
SD ±	4,46	4,08	4,22
Medián	7,31	4,62	4,83
Minimum	1,33	1,01	1,01
Maximum	14,67	16,34	16,34

Legenda: JIA – juvenilní idiopatická artritida, MTX – methotrexát, N – denominátor, SD – směrodatná odchylka

Z výše zmíněného vyplývá, že medián doby potřebné pro stanovení diagnózy od propuknutí prvních příznaků JIA byl 2 měsíce. U 8 (16 %) pacientů došlo ke stanovení diagnózy až po 6 měsících od prvních příznaků onemocnění.

Medián doby od propuknutí nemoci po nasazení MTX byl 4 měsíce.

Z dat dále vyplývá, že u dívek propuká JIA v dřívějším věku oproti chlapcům.

3.2.1.2 Rozdělení respondentů podle typu JIA

Nejčastějším typem JIA podle ILAR klasifikace byla polyartritida (RF negativní), která byla diagnostikována u 26 (53 %) pacientů, následována oligoartritidou u 18 (37 %) pacientů. Systémová artritida čítala celkem 2 (4 %) pacienty, entezopatická artritida 2 (4 %) pacienty a psoriatická artritida 1 (2 %) pacienta. U žádného z dětí nebyla diagnostikována polyartritida s pozitivním RF a nediferenciovaná artritida. Celý přehled včetně incidence u chlapců a dívek je uveden v Tab. 9.

Tabulka 9: Zastoupení jednotlivých typů JIA podle ILAR klasifikace

Typ JIA	Absolutní (relativní) četnost		
	Chlapci	Dívky	Celkem
Počet pacientů	N = 16	N = 33	N = 49
Systémová	1 (6 %)	1 (3 %)	2 (4 %)
Oligoartritida	6 (38 %)	12 (36 %)	18 (37 %)
Polyartritida	7 (44 %)	19 (58 %)	26 (53 %)
Entezopatická artritida	1 (6 %)	1 (3 %)	2 (4 %)
Psoriatická artritida	1 (6 %)	0 (0 %)	1 (2 %)

Legenda: ILAR – International League of Association for Rheumatology, JIA – Juvenilní idiopatická artritida, N – denominátor (100 %)

3.2.2 Klinické a laboratorní charakteristiky nemoci

Zcela poprvé propukla JIA ve sledovaném období u 36 (73 %) pacientů, u 13 pacientů došlo k relapsu nemoci. Pacienti s relapsem měli diagnostikovanou oligoartritidu (6) nebo polyartritidu (7). Procentuální zastoupení chlapců a dívek bylo u pacientů s relapsem podobné.

Postižení očí uveitidou bylo zaznamenáno u 9 (18 %) pacientů. Tito pacienti trpěli pouze oligoartikulární (12) a polyartikulární (21) formou nemoci. Výskyt uveitidy u chlapců a dívek byl v poměru 5:4. U 7 pacientů s uveitidou byly pozitivní ANA, které patří společně s oligoartikulární formou a ženským pohlavím mezi hlavní rizikové faktory této extra-artikulární komplikace JIA.

Pouze u 1 (2 %) pacienta byla potvrzena pozitivita RF. Tento pacient měl oligoartikulární formu JIA.

Celkem u 33 (67 %) pacientů byla laboratorními testy potvrzena přítomnost ANA. Z těchto pacientů bylo 11 chlapců a 22 dívek. Všichni pacienti s pozitivními ANA měli za typ JIA oligoartritidu (36 %) nebo polyartritidu (64 %). Údaje shrnuje Tab. 10.

Tabulka 10: Další charakteristiky pacientů (relaps, uveitida, RF, ANA)

Charakteristika	Absolutní (relativní) četnost
Počet pacientů	N = 49
Pacienti po relapsu	13 (27 %)
Postižení očí uveitidou	9 (18 %)
RF pozitivita	1 (2 %)
ANA pozitivita	33 (67 %)

Legenda: ANA – antinukleární protilátky, N – denominátor (100 %), RF – revmatoidní faktor

Žádnému pacientovi se systémovou, entezopatickou nebo psoriatickou JIA nebyla diagnostikována uveitida ani nebyla potvrzena pozitivita RF a ANA.

3.2.3 Souběžná farmakoterapie

Důležitou součástí celkové farmakoterapie byla léčba GK. Ty byly u 9 (18 %) pacientů podané systémově, a to intravenózně, při velmi akutním průběhu nemoci, nebo perorálně. Uveitida byla GK ve formě očních kapek léčena u 9 (18 %) pacientů. Před zahájením terapie MTX nebo v jejím průběhu byl u 28 (57 %) pacientů aplikován intraartikulárně triamcinolon hexacetonid (IATH).

U 18 (37 %) pacientů byla zahájena během studie biologická léčba. 10 (20 %) pacientů užívalo etanercept, 6 (12 %) pacientů adalimumab a 2 (4 %) pacienti tocilizumab. Nejvíce pacientů na biologické léčbě mělo polyartikulární formu JIA (13). Biologikem volby byl u tohoto typu JIA zejména etanercept (9) následován adalimumabem (4). Pacienti s oligoartritidou, užívající biologickou léčbu, byli léčeni etanerceptem (1) a tocilizumabem (1). Všichni pacienti s entezopatickou formou artritidy byli léčeni adalimumabem (2) a jediný pacient na biologické léčbě se systémovou formou JIA byl léčen tocilizumabem. Pacienti s psoriatickou artritidou neužívali biologickou léčbu vůbec.

Medián doby od započaté terapie MTX po zahájení biologické léčby byl 3,57 měsíců.

U všech pacientů probíhala současná suplementace kyselinou listovou v dávce 5–10 mg/týden a 1 (2 %) pacient užíval sulfasalazin. Souběžná farmakoterapie je shrnuta v Tab. 11.

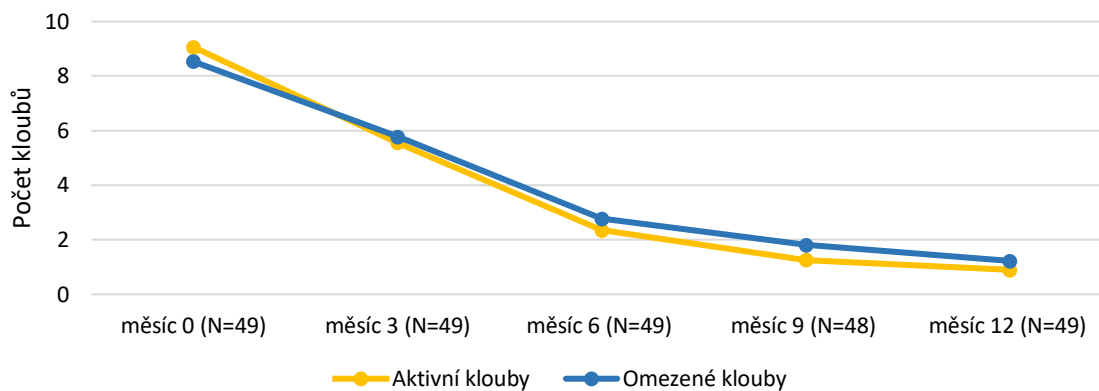
Tabulka 11: Souběžná farmakoterapie

Souběžná terapie	Absolutní (relativní) četnost
Počet pacientů	N = 49
IATH	28 (57 %)
GK pro léčbu uveitidy	9 (18 %)
Systémové GK	9 (18 %)
Biologická léčba	18 (37 %)
Sulfasalazin	1 (2 %)
Kyselina listová	49 (100 %)

Legenda: IATH – intraartikulární triamcinolon hexacetonid, GK – glukokortikoidy, MTX – methotrexát, N – denominátor (100 %)

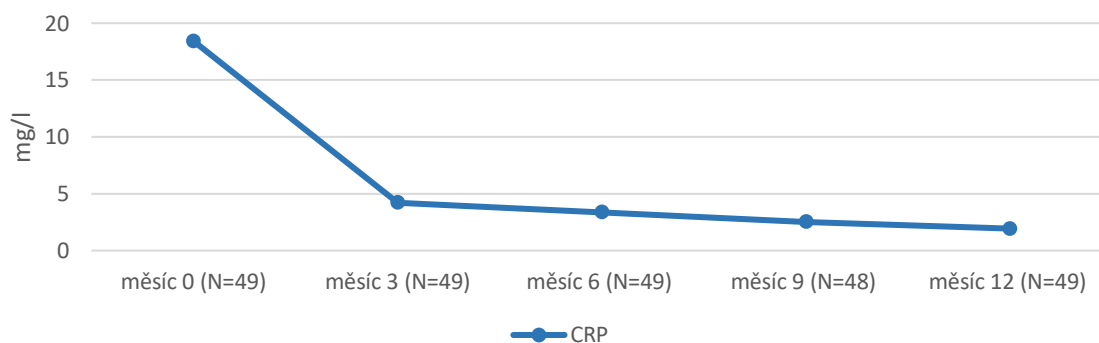
3.2.4 Měření aktivity nemoci a její průběh během studie

Efekt terapie a míra aktivity nemoci byly hodnoceny prostřednictvím laboratorních a klinických ukazatelů. Těmi jsou počet aktivních a omezených kloubů, hodnoty FW a CRP, globální hodnocení lékařem a globální hodnocení pacientem/rodičem. Všechny hodnoty a jejich proměnlivost po celou dobu studie (měsíc 0, 3, 6 a 12) jsou znázorněny v Grafech 1–4.



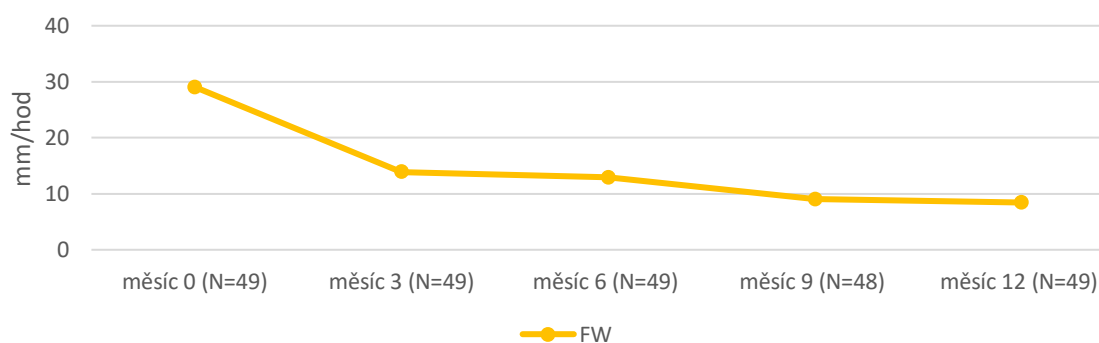
Graf 1: Průměrný počet aktivních a omezených kloubů všech pacientů v čase

Legenda: N – denominátor



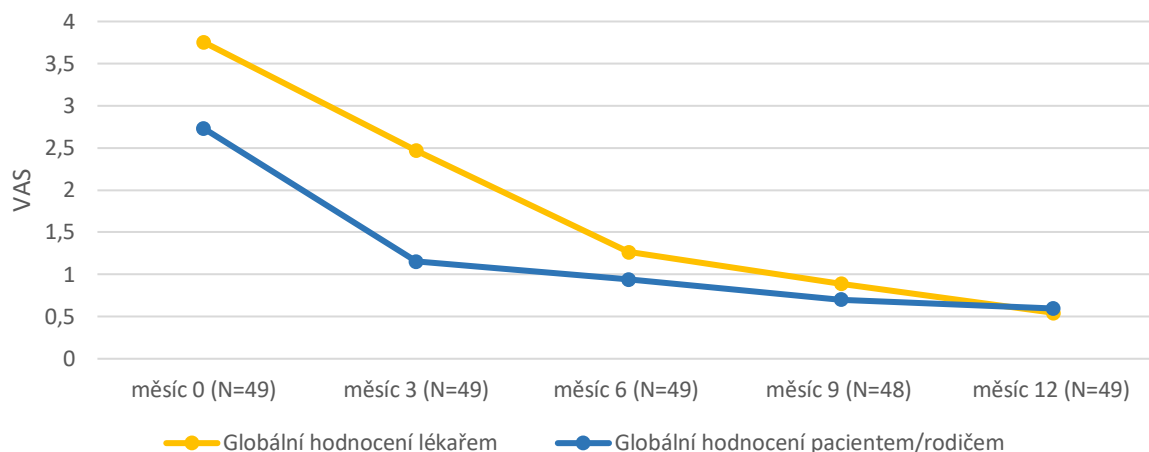
Graf 2: Průměrné hodnoty CRP všech pacientů v čase

Legenda: CRP – C-reaktivní protein, mg – miligram, l – litr, N – denominátor



Graf 3: Průměrné hodnoty sedimentace erytrocytů všech pacientů v čase

Legenda: FW – sedimentace erytrocytů, mm – milimetr, hod – hodina, N – denominátor

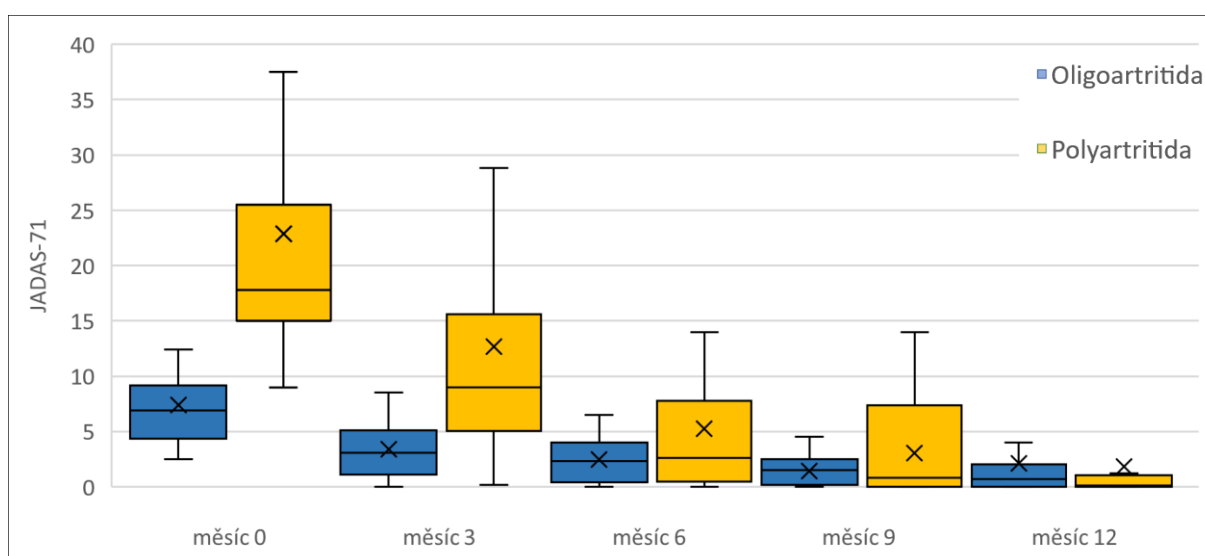


Graf 4: Průměrné hodnoty globálního hodnocení lékařem a globálního hodnocení pacientem/rodičem všech pacientů v čase

Legenda: VAS – vizuální analogová škála, N – denominátor

Z výše uvedených grafů vyplývá, že všechny hodnoty mají klesající charakter, což dokazuje efektivnost terapie při snižování zánětlivé aktivity a klinických příznaků onemocnění.

U pacientů s oligoartritidou a polyartritidou byla pro hodnocení aktivity JIA použita standardizovaná metoda skóre JADAS. Více informací k výpočtu tohoto ukazatele je uvedeno v kapitole 2.2.6. Pro tuto práci byl použit JADAS-71, jehož skóre se pohybuje od 0-101. Na základě dosaženého skóre lze rozdělit aktivitu JIA na inaktivní (skóre ≤ 1), nízkou aktivitu (≤ 2 pro oligoartritidu a $\leq 3,8$ pro polyartritidu), střední aktivitu (2,1–4,2 pro oligoartritidu a 3,9–10,5 pro polyartritidu) a vysokou aktivitu ($>4,2$ pro oligoartritidu a $>10,5$ pro polyartritidu).²³ Výsledky JADAS-71 v čase u 18 pacientů s oligoartritidou a 26 pacientů s polyartritidou znázorňuje Graf 5. Z grafu je opět patrný klesající charakter hodnot v průběhu léčby.



Graf 5: Skóre JADAS všech pacientů s oligoartritidou a polyartritidou v čase

Legenda: JADAS – Juvenile Arthritis Disease Activity Score

3.2.5 Terapie methotrexátem

Tabulka 12 uvádí počty pacientů, u kterých došlo během sledovaného období ke změně ve velikosti dávky MTX. Celkem se tak stalo u 19 (39 %) pacientů. U 7 pacientů došlo ke zvýšení počáteční dávky MTX z mediánu 13,39 mg/m² na mediány 14,63 mg/m² a 13,69 mg/m² v 6. a 12. měsíci léčby. Naopak ke snížení dávky MTX z mediánu 14,88 mg/m² na medián 14,12 mg/m² v 6. měsíci a na medián 10,21 mg/m² ve 12. měsíci léčby došlo u 12 (24 %) pacientů. U 30 (61 %) pacientů zůstala velikost dávky MTX po celé sledované období stejná.

Tabulka 12: Změny ve velikosti dávky MTX

Změna ve velikosti dávky MTX	Absolutní (relativní) četnost
Počet pacientů	N = 49
Zvýšení MTX	7 (14 %)
Snížení MTX	12 (24 %)

Legenda: MTX – methotrexát, N – denominátor (100 %)

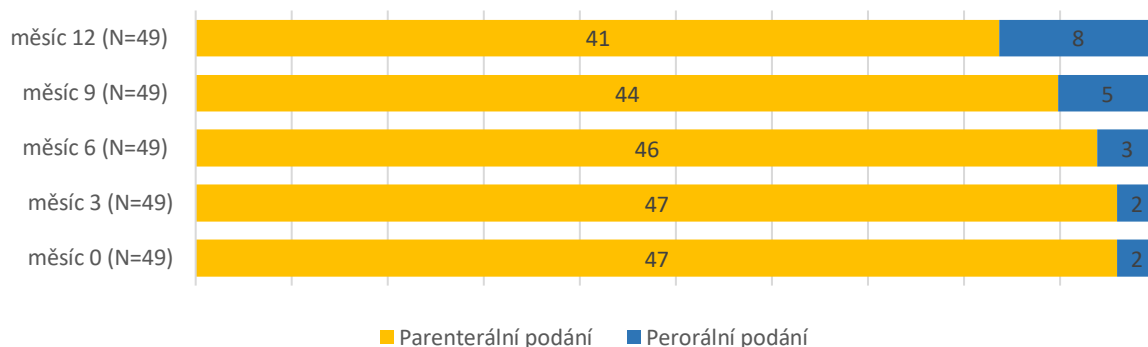
Kromě změny ve velikosti dávky docházelo také ke změně v cestě podání MTX. K té došlo v průběhu studie u 8 (16 %) pacientů. U 7 (14 %) pacientů došlo k přechodu ze subkutánních injekcí na tablety a 1 (2 %) pacient přešel z tablet na subkutánní injekce viz. Tab. 13.

Tabulka 13: Změny v cestě podání MTX

Změna cesty podání MTX	Absolutní (relativní) četnost
Počet pacientů	N = 49
Změna cesty podání ze subkutánní na perorální	7 (14 %)
Změna cesty podání z perorální na subkutánní	1 (2 %)

Legenda: MTX – methotrexát, N – denominátor (100 %)

Při započetí léčby byl u 47 (96 %) pacientů nasazen MTX parenterálně ve formě subkutánních injekcí a 2 (4 %) pacienti užívali MTX perorálně ve formě tablet. K těmto změnám v cestě podání docházelo při vyjádření pomocí mediánu po 8,50 měsících od celkového započetí terapie MTX. Grafické znázornění je uvedeno v Grafu 6.



Graf 6: Počet pacientů na parenterální a perorální formě MTX v čase

Legenda: MTX – methotrexát, N – denominátor

Jedním z důvodů změny cesty podání MTX byla výrazná intolerance subkutánního MTX. Ke změně cesty podání z parenterální na perorální došlo u sedmi pacientů. Tab. 14 shrnuje, jak se u těchto pacientů vyvíjela snášenlivost MTX po 3 a 6 měsících od zmíněné změny v podání léčiva.

Tabulka 14: Celkové skóre dosažených bodů v dotazníku MISS před a po změně cesty podání MTX z parenterální na perorální

Změna cesty podání ze subkutánní na perorální	Dosažené skóre bodů v MISS před změnou cesty podání	Dosažené skóre bodů v MISS po změně cesty podání (1. kontrola po změně)	Dosažené skóre bodů v MISS po změně cesty podání (2. kontrola po změně)
Pacient 1	5	2	6
Pacient 2	0	0	0
Pacient 3	19	0	0
Pacient 4	13	1	13
Pacient 5	22	0	0
Pacient 6	3	0	0
Pacient 7	24	4	22

Legenda: MISS – Methotrexate Intolerance Severity Score, MTX – methotrexát

Z tabulky je zřejmé, že po změně cesty podání z parenterálního MTX na perorální došlo u všech pacientů k výraznému zlepšení NÚ. Dosažené skóre bodů v MISS se u všech pacientů bez výjimky snížilo (1. kontrola po změně). V dotazníku vyplňovaném při další revmatologické kontrole za 3 měsíce bylo ovšem zaznamenáno u 3 pacientů opětovné zvýšení dosažených bodů z dotazníku (2. kontrola po změně).

Změna skóre bodů z dotazníku MISS u jediného pacienta, který přešel z perorální formy MTX na parenterální, je uvedena v Tab. 15. U tohoto pacienta došlo po změně cesty podání MTX nejprve ke zvýšení skóre bodů v dotazníku (1. kontrola po změně), ale po dalších třech měsících se skóre bodů opět snížilo (2. kontrola po změně). Ke změně cesty podání z perorální na parenterální došlo u tohoto pacienta z důvodu zhoršení příznaků nemoci.

Tabulka 15: Celkové skóre dosažených bodů v dotazníku MISS před a po změně cesty podání MTX z perorální na parenterální

Změna cesty podání z perorální na subkutánní	Dosažené skóre bodů v MISS před změnou cesty podání	Dosažené skóre bodů v MISS po změně cesty podání (1. kontrola po změně)	Dosažené skóre bodů v MISS po změně cesty podání (2. kontrola po změně)
Pacient 1	0	11	2

Legenda: MISS – Methotrexate Intolerance Severity Score, MTX – methotrexát

3.2.6 Výsledky dotazníku MISS

Tabulka 16 shrnuje, jak se měnil počet tolerujících a netolerujících pacientů v průběhu studie. MTX tolerující pacienti jsou zde navíc rozděleni do dvou skupin podle dosaženého celkového skóre bodů (MISS 0 a MISS 1–5).

Tabulka 16: Shrnutí výskytu tolerance a intolerance v průběhu studie

	Měsíc 3	Měsíc 6	Měsíc 9	Měsíc 12
Počet pacientů	N = 49	N = 49	N = 47	N = 49
MISS 0	16 (33 %)	11 (22 %)	10 (21 %)	14 (28 %)
MISS 1–5	21 (43 %)	24 (49 %)	29 (62 %)	18 (37 %)
MISS ≥6	12 (24 %)	14 (29 %)	8 (17 %)	17 (35 %)

Legenda: MISS – Methotrexate Intolerance Severity Score, N – denominátor (100 %)

Pouze 4 (8 %) pacienti neměli vůbec žádné NÚ po celou dobu studie (MISS = 0 při každé kontrole). MTX tolerovalo po celou dobu studie 22 (45 %) pacientů (MISS <6 při každé kontrole). Alespoň jednou ze 4 kontrol se intolerance MTX (MISS ≥ 6) objevila u 27 (55 %) pacientů. Po prvních 3 měsících od zahájení terapie MTX bylo netolerujících 12 (24 %) pacientů. Po půl roce od zahájení terapie stouplo množství netolerujících pacientů na 14 (29 %). Ačkoli byla intolerance u některých pacientů vykompenzována jednou z možných modifikací léčby a celkový počet netolerujících pacientů klesl v 9. měsíci na 8 (17 %) pacientů, po dalších třech měsících počet netolerujících pacientů opět stoupl. Největší počet netolerujících pacientů byl tak ve 12. měsíci léčby 17 (35 %), z nich 6 (12 %) pacientů bylo netolerujících zcela poprvé.

Tabulka 17 uvádí, jak se výskyt jednotlivých typů NÚ měnil v průběhu studie. NÚ jsou zde rozděleny na NÚ objevující se po aplikaci MTX, na anticipatorní a asociativní NÚ a na behaviorální symptomy.

Tabulka 17: Shrnutí výskytu jednotlivých typů NÚ v průběhu studie

	Měsíc 3	Měsíc 6	Měsíc 9	Měsíc 12
Počet pacientů	N = 49	N = 49	N = 47	N = 49
Gastrointestinální NÚ vyskytující se po podání MTX	21 (43 %)	17 (35 %)	13 (27 %)	15 (31 %)
Gastrointestinální anticipatorní/asociativní NÚ	12 (24 %)	11 (22 %)	6 (13 %)	15 (31 %)
Behaviorální symptomy	29 (59 %)	33 (67 %)	30 (63 %)	31 (63 %)

Legenda: N – denominátor (100 %), NÚ – nežádoucí účinek

Ve výsledcích dotazníku nejvíce dominovaly behaviorálními symptomy. Ty v 6. měsíci léčby označilo 67 % pacientů. Počet pacientů, kteří tyto NÚ uváděli, se po celou dobu studie nijak zvlášť neměnil. Dalším nejčastěji deklarovaným NÚ byla gastrointestinální toxicita objevující se po aplikaci MTX, jejíž výskyt měl v průběhu studie klesající charakter. Nejméně se u respondentů objevovaly anticipatorní a asociativní NÚ. Ty uvedlo během prvních devíti měsíců studie zhruba 20 % pacientů a jejich počet při posledním vyplňování dotazníku ve 12. měsíci studie stoupl na 31 %.

Podrobné výsledky dotazníku MISS ve 3. měsíci studie jsou shrnuty v Tab. 18. Tabulka je rozdělena do čtyř hlavních částí, kterými jsou bolest břicha, nevolnost, zvracení a behaviorální změny chování. Každá část zahrnuje dva, tři, nebo čtyři NÚ, jak již bylo zmíněno v kapitole 3.1.2. V tabulce je shrnuto množství pacientů, u kterých se vyskytl alespoň 1 NÚ z dané části (např. jakýkoli NÚ zahrnující nevolnost) a následně množství pacientů, u kterých se vyskytl konkrétní NÚ (nevolnost po MTX/anticipatorní nevolnost/asociativní nevolnost).

Tabulka 18: Výsledky dotazníku MISS ve 3. měsíci studie

	Všichni pacienti	MTX tolerující pacienti (MISS 0-5)	MTX netolerující pacienti (MISS ≥ 6)
Počet pacientů	N = 49	N = 37	N = 12
▪ Bolest břicha	14 (29 %)	5 (14 %)	9 (75 %)
Bolest břicha po MTX	11 (22 %)	5 (14 %)	6 (50 %)
Anticipatorní bolest břicha	1 (2 %)	0 (0 %)	1 (8 %)
Asociativní bolest břicha	5 (10 %)	0 (0 %)	5 (42 %)
▪ Nevolnost	16 (33 %)	9 (24 %)	7 (58 %)
Nevolnost po MTX	16 (33 %)	9 (24 %)	7 (58 %)
Anticipatorní nevolnost	4 (8 %)	1 (3 %)	3 (25 %)
Asociativní nevolnost	11 (22 %)	4 (11 %)	7 (58 %)
▪ Zvracení	5 (10 %)	2 (5 %)	3 (25 %)
Zvracení po MTX	5 (10 %)	2 (5 %)	3 (25 %)
Anticipatorní zvracení	1 (2 %)	1 (3 %)	0 (0 %)
▪ Behaviorální změny chování	29 (59 %)	17 (46 %)	12 (100%)
Neklidnost při aplikaci MTX	22 (45 %)	14 (38 %)	8 (67 %)
Pláč při aplikaci MTX	20 (41 %)	9 (24 %)	11 (92 %)
Podrážděnost při aplikaci MTX	18 (37 %)	9 (24 %)	9 (75 %)
Odmítání MTX	13 (27 %)	5 (14 %)	8 (67 %)

Legenda: MISS – Methotrexate Intolerance Severity Score, N – denominátor (100 %)

Až na jednu výjimku (anticipatorní zvracení) se všechny NÚ vyskytovaly častěji u netolerujících pacientů ve srovnání s pacienty, kteří byli daný měsíc podle získaného skóre v dotazníku MISS označeni za tolerující. Alespoň jeden z NÚ zahrnujících bolest břicha zmínilo 75 % netolerujících pacientů. Alespoň jeden NÚ zahrnující nevolnost mělo 58 % netolerujících pacientů a alespoň jeden NÚ zahrnující zvracení v dotazníku uvedlo 25 % netolerujících pacientů. Zvracení bylo nejméně deklarovaným NÚ u tolerujících i netolerujících pacientů. Behaviorální symptomy dominovaly ve srovnání s ostatními typy NÚ u všech pacientů (tolerujících i netolerujících). Alespoň jeden z behaviorálních symptomů se objevil u všech netolerujících pacientů, ale zároveň také u 46 % pacientů tolerujících. U MTX tolerujících pacientů převažovala po behaviorálních symptomech nevolnost. Alespoň jeden z NÚ zahrnující

nevolnost zmínilo 24 % tolerujících pacientů. Anticipatorní a asociativní NÚ se u MTX tolerujících pacientů téměř nevyskytovaly.

Pro srovnání četností NÚ v čase byla vytvořena stejná tabulka s výsledky dotazníku MISS, které byly získány ve 12. měsíci léčby, Tab. 19. Stejně jako ve 3. měsíci léčby, i zde byly nejčastěji deklarovanými NÚ u tolerujících i netolerujících pacientů behaviorální změny chování. Alespoň jeden behaviorální symptom uvedlo 63 % pacientů. Ve srovnání s výsledky dotazníku vyplňovaném ve 3. měsíci léčby došlo ke zvýšení počtu netolerujících pacientů a zároveň k častějšímu výskytu téměř všech NÚ. Skupinou NÚ, ve které došlo naopak ke snížení výskytu, byla bolest břicha.

Tabulka 19: Výsledky dotazníku MISS ve 12. měsíci studie

	Všichni pacienti	MTX tolerující pacienti (MISS 0-5)	MTX netolerující pacienti (MISS ≥ 6)
Počet pacientů	N = 49	N = 32	N = 17
▪ Bolest břicha	9 (18 %)	3 (9 %)	6 (35 %)
Bolest břicha po MTX	7 (14 %)	3 (9 %)	4 (24 %)
Anticipatorní bolest břicha	4 (8 %)	1 (3 %)	3 (18 %)
Asociativní bolest břicha	4 (8 %)	0 (0 %)	4 (24 %)
▪ Nevolnost	18 (37 %)	5 (16 %)	13 (76 %)
Nevolnost po MTX	14 (29 %)	4 (13 %)	10 (59 %)
Anticipatorní nevolnost	5 (10 %)	2 (6 %)	3 (18 %)
Asociativní nevolnost	13 (27 %)	3 (9 %)	10 (59 %)
▪ Zvracení	8 (16 %)	1 (3 %)	7 (41 %)
Zvracení po MTX	8 (16 %)	1 (3 %)	7 (41 %)
Anticipatorní zvracení	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
▪ Behaviorální změny chování	31 (63 %)	14 (44 %)	17 (100 %)
Neklidnost při aplikaci MTX	24 (49 %)	9 (28 %)	15 (88 %)
Pláč při aplikaci MTX	23 (47 %)	9 (28 %)	14 (82 %)
Podrážděnost při aplikaci MTX	22 (45 %)	6 (19 %)	16 (94 %)
Odmítání MTX	18 (37 %)	6 (19 %)	12 (71 %)

Legenda: MISS – Methotrexate Intolerance Severity Score, N – denominátor (100 %)

3.2.7 Prediktivní faktory intolerance

Ze srovnání různých charakteristik tolerujících a netolerujících pacientů, jejichž shrnutí je uvedeno v Tab. 20, vyplývá, že MTX netolerující pacienti byli v okamžiku intolerance mladší než tolerující pacienti (medián 5,65 a 6,16 a onemocnění u nich propuklo v dřívějším věku (medián 2,21 a 3,71). MTX netolerující pacienti užívali o něco vyšší dávky MTX oproti pacientům tolerujícím (medián 13,28 mg/m² a 12,98 mg/m²). Počet aktivních a omezených kloubů, hodnoty FW a CRP nebo globální hodnocení lékařem a globální hodnocení pacientem/rodičem nebylo mezi tolerující a netolerující skupinou nijak zvlášť odlišné.

Tabulka 20: Potenciální prediktivní faktory intolerance MTX, srovnání tolerujících a netolerujících pacientů ve 12. měsíci léčby prostřednictvím mediánu

	MTX tolerující pacienti (MISS 0-5)	MTX netolerující pacienti (MISS ≥6)
Počet pacientů	N = 32	N = 17
Věk při prvním propuknutí JIA	3,71	2,21
Věk v době zaznamenané intolerance	6,16	5,65
MTX mg/m ²	12,98	13,28
Počet aktivních kloubů	0	0
Počet omezených kloubů	0	0
FW (mm/hod)	8	5
CRP (mg/l)	1	1
Globální hodnocení lékařem	0	0
Globální hodnocení pacientem/rodičem	0	1

Legenda: CRP – C-reaktivní protein, FW – sedimentace erytrocytů, hod – hodina, l – litr, MISS – Methotrexate Intolerance Severity Score, mg – miligram, mm – milimetr, MTX – methotrexát, N – denominátor (100 %)

Z Tab. 21 je patrné, že chlapci byli zastoupeni ve skupině tolerujících a netolerujících pacientů podobným podílem (34 %, 29 %). Stejně tak parenterální cesta podání, která se u pacientů přecházejících na perorální formu zdála být předurčujícím faktorem intolerance, nebyla ve výsledku u netolerujících pacientů zastoupená více (82 %) než ve skupině tolerujících pacientů (84 %). U netolerujících pacientů převažovala oligoartikulární forma JIA (47 %), u pacientů tolerujících naopak polyartritida (59 %). Skupina netolerujících pacientů, v porovnání s tolerujícími pacienty, zahrnovala více pacientů po relapsu (41 %) a více pacientů s uveitidou (24 %). Potenciálními předurčujícími faktory pro dobrou snášenlivost MTX by mohla být pozitivita ANA (72 %), aplikace IATH (59 %) a souběžná biologická léčba (41 %). Tyto faktory se u tolerujících pacientů vyskytovaly častěji než u netolerujících.

Tabulka 21: Další potenciální prediktivní faktory intolerance MTX, srovnání tolerujících a netolerujících pacientů ve 12. měsíci

	MTX tolerující pacienti (MISS 0-5)	MTX netolerující pacienti (MISS ≥6)
Počet pacientů	N = 32	N = 17
Pohlaví		
Chlapci	11 (34 %)	5 (29 %)
Cesta podání		
Parenterální forma MTX	27 (84 %)	14 (82 %)
JIA kategorie		
Polyartritida	19 (59 %)	7 (41 %)
Oligoartritida	10 (31 %)	8 (47 %)
Další kategorie	3 (9 %)	2 (12 %)
Další charakteristiky		
Relaps	6 (19 %)	7 (41 %)
Uveitida	5 (16 %)	4 (24 %)
RF pozitivita	1 (3 %)	0 (0 %)
ANA pozitivita	23 (72 %)	10 (59 %)
Souběžná medikace		
IATH	19 (59 %)	9 (53 %)
Biologická léčba	13 (41 %)	5 (29 %)

Legenda: ANA – antinukleární protilátky, IATH – intraartikulární triamcinolon hexacetonid, MTX – methotrexát, N – denominátor (100 %), RF – revmatoidní faktor

V následující tabulce jsou uvedeny korelační vztahy mezi jednotlivými proměnnými. Celkově lze říci, že vazby mezi vybranými faktory a velikostí skóre dosaženého v dotazníku MISS u tolerujících a netolerujících pacientů nejsou silné. Středně silná přímá korelace je pouze mezi „globálním hodnocením pacientem/rodičem“ a „velikostí skóre u netolerujících pacientů“. Slabá nepřímá korelace je mezi „globálním hodnocením lékařem“ a „velikostí skóre u netolerujících pacientů“. Slabá přímá korelace je mezi „počtem aktivních a omezených kloubů“ a „velikostí skóre u tolerujících pacientů“ a hodnotami „CRP“ a „velikostí skóre u tolerujících pacientů“. Obecně lze tedy konstatovat, že vzájemné korelace jsou slabé a analýza nenaznačuje významnější souvislosti mezi sledovanými proměnnými.

Tabulka 22: Korelační závislosti vybraných faktorů na velikost dosaženého skóre v dotazníku MISS ve 12. měsíci

	MTX tolerujících pacienti (MISS 0-5)	MTX netolerujících pacienti (MISS ≥6)
Věk v době intolerance	-0,09	0,13
Dávka MTX	0,04	0,01
Počet aktivních a omezených kloubů	0,26	-0,18
Globální hodnocení lékařem	0,15	-0,27
Globální hodnocení pacientem/rodičem	-0,04	0,41
FW (mm/hod)	0,15	0,12
CRP (mg/l)	0,26	0,12
JADAS u pacientů s polyartritidou a oligoartritidou	0,14	-0,12

Legenda: CRP – C-reaktivní protein, FW – sedimentace erytrocytů, hod – hodina, l – litr, JADAS – Juvenile Arthritis Disease Activity Score, mg – miligram, mm – milimetr, MISS – Methotrexate Intolerance Severity Score, MTX – methotrexát

3.2.9 Dvouvýběrový t-test

Pro zjištění, jestli byli pacienti tolerující MTX stejně staří jako MTX netolerující pacienti a jestli se tyto dvě skupiny věkově odlišovaly, byl proveden dvouvýběrový t-test.

Stanovení nulové a alternativní hypotézy:

- Nulová hypotéza: MTX tolerující a MTX netolerující pacienti se nelišili ve věku.
- Alternativní hypotéza: MTX tolerující a MTX netolerující pacienti se lišili ve věku.

Nejprve bylo potřeba ověřit, zda byl rozptyl veličiny „věk“ stejný ve skupině tolerujících pacientů a ve skupině netolerujících pacientů. Pro toto ověření byl použit F-test, jehož výsledky shrnuje Tab. 23.

Tabulka 23: Dvouvýběrový F-test pro stanovení rozptylu věku u tolerujících a netolerujících pacientů ve 12. měsíci studie

	MTX tolerující pacienti (MISS 0-5)	MTX netolerující pacienti (MISS ≥6)
Střední hodnota	7,57	6,82
Rozptyl	21,16	15,59
Pozorování	32	17
Rozdíl	31	16
F		0,74
P(F≤f) (1)		0,26
F krit (1)		0,46

Legenda: F – hodnota testového kritéria, P – dosažená hladina statistické významnosti, F krit – kritická hodnota, MTX – methotrexát

Jelikož p-hodnota (0,26) nebyla menší než 0,05, rozptyly ve sledovaných populacích byly stejné. T-test tedy mohl být proveden. Jeho výsledek je uveden v Tab. 24. Je zřejmé, že dosažená hladina statistické významnosti je podstatně větší než stanovená hladina 0,05. Z tohoto důvodu nezamítáme nulovou hypotézu.

Tabulka 24: Dvouvýběrový t-test pro ověření nulové hypotézy odlišnosti věku u tolerujících a netolerujících pacientů

	MTX tolerující pacienti (MISS 0-5)	MTX netolerující pacienti (MISS ≥6)
Střední hodnota	7,57	6,82
Rozptyl	21,16	15,59
Pozorování	32	17
Společný rozptyl		19,26
Hypotetický rozdíl středních hodnot		0
Rozdíl		47
t Stat		-0,57
P(T<=t) (1)		0,29
t krit (1)		1,68
P(T<=t) (2)		0,57
t krit (2)		2,01

Legenda: MTX – methotrexát, t Stat – hodnota testového kritéria, P (1) – dosažená hladina statistické významnosti, P (2) – hladina dosažené statistické významnosti pro oboustranný test, t krit – kritická hodnota

Závěr testování: Nezamítáme nulovou hypotézu: MTX tolerující a MTX netolerující pacienti se nelišili ve věku.

Dvouvýběrovým t-testem bylo prokázáno, že MTX tolerující a MTX netolerující pacienti se statisticky nelišili ve věku. Průměrný věk MTX tolerujících pacientů byl 7,57 let a MTX netolerujících 6,82 let.

Pomocí stejných statistických testů bylo prověřeno, zda má velikost dávky MTX (mg/m²) vliv na toleranci a intoleranci.

Stanovení nulové a alternativní hypotézy:

- Nulová hypotéza: MTX tolerující a MTX netolerující pacienti se nelišili ve velikosti dávky MTX.
- Alternativní hypotéza: MTX tolerující a MTX netolerující pacienti se lišili ve velikosti dávky MTX.

I zde bylo nejprve potřeba stanovit pomocí dvouvýběrového F-testu rozptyl „velikosti dávky MTX“ ve skupinách tolerujících a netolerujících pacientů. Získaná hodnota p byla stanovena na 0,11, což je hodnota větší než 0,05. Rozptyly v obou populacích byly stejné a dvouvýběrový t-test mohl být proveden. Celý dvouvýběrový F-test je uveden v Tab. 25.

Tabulka 25: Dvouvýběrový F-test pro stanovení rozptylu velikosti dávky u tolerujících a netolerujících pacientů ve 12. měsíci studie

	MTX tolerující pacienti (MISS 0-5)	MTX netolerující pacienti (MISS ≥6)
Střední hodnota hodnota	12,35	12,81
Rozptyl	9,32	5,17
Pozorování	32	17
Rozdíl	31	16
F		0,55
P(F<=f) (1)		0,11
F krit (1)		0,46

Legenda: F – hodnota testového kritéria, P – dosažená hladina statistické významnosti, F krit – kritická hodnota, MTX – methotrexát

Po provedení dvouvýběrového t-testu, který je uveden v Tab. 26, byla získána hodnota hladiny dosažené statistické významnosti pro oboustranný test $P(2) = 0,59$. I zde byla hodnota větší než stanovená hladina 0,05 a nulová hypotéza tudíž nebyla zamítnuta.

Tabulka 26: Dvouvýběrový t-test pro ověření nulové hypotézy v odlišnosti velikosti dávky MTX u tolerujících a netolerujících pacientů

	MTX tolerující pacienti (MISS 0-5)	MTX netolerující pacienti (MISS ≥6)
Střední hodnota	12,35	12,81
Rozptyl	9,32	5,17
Pozorování	32	17
Společný rozptyl		7,91
Hypotetický rozdíl středních hodnot		0
Rozdíl		47
t Stat		0,55
P(T<=t) (1)		0,29
t krit (1)		1,68
P(T<=t) (2)		0,59
t krit (2)		2,02

Legenda: MTX – methotrexát, t Stat – hodnota testového kritéria, P (1) – dosažená hladina statistické významnosti, P (2) – hladina dosažené statistické významnosti pro oboustranný test, t krit – kritická hodnota

Závěr testování: Nezamítáme nulovou hypotézu: MTX tolerující a MTX netolerující pacienti se nelišili ve velikosti dávky MTX.

Dvouvýběrovým t-testem bylo prokázáno, že MTX tolerující a MTX netolerující pacienti se statisticky nelišili ve velikosti dávky MTX. Průměrná dávka MTX u tolerujících pacientů byla 12,35 mg/m² a průměrná dávka MTX u netolerujících pacientů byla 12,81 mg/m².

4 Diskuze

MTX zůstává dlouhodobě první volbou a nejčastěji užívaným léčivem u pacientů s JIA. Jeho výhoda je nejen ve velmi dobré účinnosti a bezpečnosti, ale zároveň v nízké nákladovosti ve srovnání se současným trendem biologické léčby. NÚ léčby MTX jsou u dětí podobné jako u dospělých pacientů, ale dětmi je MTX obecně lépe tolerován než dospělými. Ve srovnání s dospělými pacienty se u dětí výrazně častěji objevuje tzv. pacientem definovaná intolerance charakterizovaná behaviorálními symptomy nebo NÚ postihující GIT a projevující se nejčastěji bolestí břicha, nauzeou a zvracením. Tyto NÚ se mohou vyskytnout po podání léčiva nebo dochází v mnoha případech k anticipatorní intoleranci, která se objevuje před aplikací léčiva, či k asociativním NÚ. Asociativní NÚ se objevují při pouhém pomýšlení na podání léčiva, při spatření žluté barvy připomínající barvu tablet (nebo injekce), ucítění charakteristického zápachu roztoku MTX nebo dezinfekce. Pro takto netolerující pediatrické pacienty jsou následně typické změny chování při podání léčiva nebo odmítání léčby. Pokud není intolerance opravdu velmi závažná, většinou nevede k přerušení terapie. Dlouhodobá neřešená intolerance může ovšem pacientovi léčbu výrazně znepříjemnit, nebo zhoršit jeho adherenci. V krajních případech může vést až k rozvoji psychických poruch, strachu z jehel apod. Ačkoli jsou tyto NÚ dobře popsány u onkologické léčby, v oblasti dětské revmatologie bylo publikováno na toto téma pouze několik studií, jelikož jsou tyto NÚ ve spojitosti s MTX známy relativně krátkou dobu.

V Centru dětské revmatologie VFN v Praze a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy bylo od ledna 2015 do února 2017 osloveno celkem 74 pacientů, kteří prvně nebo opakovaně onemocněli s JIA. Těmto pacientům nebo v případě velmi malých dětí jejím rodičům byl k vyplnění poskytnut dotazník MISS, který měl za úkol identifikovat MTX netolerující pacienty a stanovit prevalenci intolerance MTX ve sledované skupině pacientů. Dotazník prvně vytvořil a validoval *Butalovic* a pro tuto práci byla použita česká verze tohoto dotazníku. Dotazník byl poskytnut k vyplnění pacientům každé 3 měsíce počínaje třetím měsícem od začátku terapie MTX, a to po dobu jednoho roku. Celkem tedy vyplnil každý pacient 4 dotazníky. Bylo tak umožněno zmapovat netolerující pacienty a sledovat změny počtu netolerujících pacientů v průběhu času. Součástí práce je také podrobná popisná statistika výběrového souboru pacientů, do které byla data sbírána ze zdravotní dokumentace.

Výběrový soubor po splnění všech požadovaných kritérií čítal 49 pacientů. Nejčastějším důvodem pro nezařazení pacienta do studie byl nedostatečný počet kontrol z důvodu omezeného času (14 měsíců), který byl vymezen pro sběr dat. Pacienti, kteří onemocněli v průběhu roku 2017, nemohli být do výběrového souboru zařazeni.

Výsledky dotazníku MISS a výsledky popisné statistiky pacientů byly porovnány s dalšími studiemi, které byly na toto téma publikované. Nevýhodou je malý počet studií, které pro prevalenci intolerance MTX použily právě dotazník MISS. Jedná se o celkem krátkou dobu využívanou metodu hodnocení, která byla v souvislosti s artritidou u dětských pacientů použita pouze v několika případech.

Náš výběrový soubor pacientů zahrnoval 67 % dívek, což odpovídá častější vazbě JIA na ženské pohlaví. Průměrný věk při propuknutí prvních příznaků JIA byl 4,72 (SD \pm 4,17) a průměrný věk při nasazení

léčby MTX byl 6,12 (SD \pm 4,22). Naše skupina pacientů byla v porovnání s jinými studiemi výrazně mladší. Může to být způsobeno například nepřesným odhadnutím data, kdy došlo k prvním projevům JIA, nebo naopak správným a brzkým rozpoznáním prvních klinických příznaků nemoci. Medián počtu měsíců potřebných pro stanovení diagnózy byl 2. Podle ILAR by neměla zůstat JIA nezařazená do některého ze subtypů JIA déle než 6 měsíců od propuknutí nemoci.²⁸ Stanovení diagnózy trvalo v naší skupině déle než 6 měsíců pouze u 8 pacientů. Medián počtu měsíců od propuknutí nemoci po nasazení léčby MTX byl 4. Tato hodnota potvrzuje jeden z hlavních principů léčby, který byl na začátku studie stanoven, tedy co nejčasnější nasazení léčby MTX. Kratší doba od propuknutí prvních příznaků JIA po nasazení léčby předpovídá podle Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) vyšší šance k dosažení trvalé remise nemoci.⁸³ Směrodatná odchylka 27,15 ovšem vypovídá o určité a nezbytné individualitě při nasazování MTX.

Oproti celosvětovému měřítku, kde převažuje oligoartritida, v naší skupině pacientů převažovala polyartritida. Ta byla přítomna u více než poloviny pacientů, následována obecně nejrozšířenější oligoartritidou. V této studii byli zahrnuti pouze pacienti užívající MTX a léčba oligoartritidy MTX obvykle nevyžaduje. Z tohoto důvodu můžeme předpokládat její menší zastoupení v naší skupině pacientů. Zastoupení dalších forem JIA bylo ve srovnání se světem v naší skupině podobné. V důsledku nízkého počtu respondentů nelze zcela objektivně zhodnotit zastoupení chlapců a dívek u jednotlivých forem.

Prevalence uveitidy u pacientů s JIA se obecně pohybuje od 11 do 30 %. Vyskytuje se zejména u oligoartritidy a polyartritidy a častěji bývá přítomna u dívek.¹⁹ Naše skupina pacientů odpovídala jak množstevnímu zastoupením uveitidy, tak převažujícím výskytem ve výše zmíněných typech JIA. Výskyt u chlapců v našem výběrovém souboru mírně převyšoval zastoupení u dívek, což může být opět zdůvodněno nízkým počtem respondentů. U většiny pacientů s uveitidou byla potvrzena pozitivita ANA, rizikového faktoru pro výskyt tohoto očního postižení.

Léčba JIA ve většině případech nezahrnuje pouze monoterapii MTX, ale zejména v počátečních fázích nemoci je využito i další farmakoterapie. U více než poloviny pacientů byl před zahájením léčby MTX nebo v jejím průběhu aplikován IATH. Naši pacienti, kteří podstoupili léčbu IATH, měli nejčastěji diagnostikovanou polyartritidu a oligoartritidu. Pro léčbu systémových projevů doprovázejících sJIA, těžké případy polyartritidy nebo pro léčbu uveitidy byly u téměř 20 % pacientů podány systémové GK. Pro rychlejší nástup účinku byly při akutním průběhu nemoci GK podány pulzně, v ostatních případech perorálně v tabletách. Lokální GK ve formě očních kapek byly podávány u všech pacientů, u kterých byla diagnostikována uveitida. Folátová suplementace pro redukci toxicity a gastrointestinální nauzey byla nasazena od začátku podávání MTX u všech pacientů. V průměru zhruba 6 měsíců od započaté terapie MTX byla u 18 pacientů zahájena biologická léčba. Volba biologika ve všech případech korespondovala s typem JIA uvedeným v SPC daného léčiva. U všech pacientů byl před zahájením biologické léčby proveden Mantoux test pro zjištění přítomnosti původce TBC a všichni pacienti byli zapsáni do celonárodního registru ATTRA.

Pravidelné hodnocení efektivity léčby a aktivity nemoci zahrnovalo laboratorní monitoring a další klinická hodnocení nemoci. Hodnoty FW, CRP, globální hodnocení lékařem a globální hodnocení pacientem/rodičem měly od vstupní prohlídky po 12. měsíc terapie všechny v průměru klesající charakter. U pacientů s oligoartritidou a polyartritidou měl klesající charakter i ukazatel zánětlivé aktivity u těchto dvou typů JIA – skóre JADAS. Tím byla potvrzena efektivita určené strategie léčby. Již v 6. měsíci léčby byly průměrné hodnoty těchto ukazatelů pod hranicí určující aktivitu nemoci nebo přítomnost zánětu v těle. Klesal i průměrný počet všech aktivních a omezených kloubů, jejichž počet byl v rámci pravidelných kontrol vždy zaznamenán.

Nejčastěji uváděnými NÚ léčby byly v dotazníku poruchy chování dítěte při podávání MTX. Ty v 6. měsíci léčby označily až tři čtvrtiny pacientů a toto zastoupení v čase se nikterak nápadně neměnilo. Nejčastěji byly označovány části „neklidnost“ a „pláč“. Alespoň jeden dotaz ohledně behaviorálních změn chování označili pokaždé všichni netolerující pacienti. Vzhledem k nízkému průměrnému věku naší skupiny pacientů můžeme považovat změny chování při aplikaci injekce MTX u takto malých dětí v některých případech za přirozené. Výskyt gastrointestinálních NÚ objevujících se po podání MTX v průběhu studie klesal. Mohlo by se tedy polemizovat o jisté adaptaci na tyto NÚ. Počet pacientů, kteří označili některý z anticipatorních nebo asociativních NÚ, se z počátku pohyboval kolem 20 % a ve 12. měsíci stoupl na 30 %. Tyto NÚ jsou tedy podobně časté jako u pacientů podstupujících onkologickou léčbu, kde se prevalence anticipatorních NÚ pohybuje kolem 20 %. Stejně jako u pacientů s onkologickou terapií počet pacientů s těmito NÚ s délkou léčby stoupá.⁸⁴ Když naše výsledky srovnáme s dalšími studiemi, které popisují anticipatorní nauzeu u JIA zjistíme značnou rozdílnost u jednotlivých autorů. *Butalovic* zaznamenal anticipatorní nauzeu u 9 % pacientů, *Muligan* u 25 % a *Patil* dokonce u 41 % pacientů.^{75,76,82}

Za sledované období nevedlo ani jeden NÚ v dotazníku pouze 8 % pacientů. Při průběžném sledování počtu pacientů, kteří měli z dotazníku MISS 0 bodů, zjistíme, že jejich počet s délkou léčby klesal. Naopak lze sledovat vzestupný charakter celkového počtu netolerujících pacientů v čase, jejichž vrchol byl dosažen ve 12. měsíci léčby. Prevalence intolerance MTX by tak mohla být závislá na délce léčby. Fakt, že intolerance je závislá na délce užívání MTX, zaznamenali také *Butalovic* a *Patil*.^{76,75} Ve studiích *Butalovic* nebo *Patil* byli ovšem pacienti sledováni delší dobu než naše skupina a mohli tak tento fenomén spíše potvrdit. Vyšší zastoupení pacientů po relapsu (tedy pacientů, kteří už MTX v minulosti užívali) ve skupině našich netolerujících pacientů ve 12. měsíci ovšem toto tvrzení potvrzuje také.

Jako maximálně efektivní léčba MTX byla Rupertem stanovena dávka 15 mg/m² při parenterální cestě podání.⁴⁶ Lepší účinnost parenterální formy MTX byla potvrzena i v dalších studiích.³⁶ Z tohoto důvodu byla tato dávka a forma podání léčby zahrnuta mezi základní strategie léčby této studie. Při vstupním vyšetření byl MTX ve formě subkutánních injekcí ordinován většině pacientů. Medián velikosti dávky byl u všech pacientů na začátku terapie 14,91 mg/m². Tato hodnota odpovídá určené strategii léčby. K přechodu z parenterální formy podání na perorální docházelo zejména z důvodu vysoké intolerance parenterálního MTX. U některých pacientů došlo během sledovaného období ke snížení nebo zvýšení celkové dávky MTX. Ke snižování dávek docházelo zejména v závislosti na vysoké intoleranci, při změně

cesty podání MTX nebo v případě hepatopatie, kdy byl MTX na přechodnou dobu zcela vysazen a následně se v léčbě pokračovalo v nižším dávkovém režimu. Zvyšování dávky probíhalo u pacientů neodpovídajících na dávku předchozí, nebo opět v závislosti na nové cestě podání MTX.

Jedním ze základních předpokladů intolerance MTX je závislost na velikosti dávky MTX. V naší skupině tolerujících pacientů byla ve 12. měsíci dávka MTX nižší ve srovnání s netolerujícími pacienty (medián 12,98 mg/m a 13,28 mg/m). Podobné výsledky zaznamenali například *Butalovic a Franova*.^{76,79} *Franova* přímý vztah mezi velikostí dávky a prevalencí intolerance odmítá. My jsme provedli s našimi získanými daty statistický dvouvýběrový t-test, na jehož základě se nám spojitost mezi velikostí dávky MTX a intolerancí MTX nepotvrdila. Stejně tak se nepotvrdila ani zjišťovaná korelační závislost těchto dvou parametrů.

V případě závažné intolerance MTX byla tato skutečnost kompenzována modifikací léčby. Ta nejčastěji zahrnovala změnu cesty podání MTX (subkutánní na perorální), úpravu načasování podání MTX, aplikaci MTX jinou osobou, snížení dávky, podání antiemetik před aplikací léčiva (moxastin, ondasetron, prednison) nebo konzultaci s ošetřujícím lékařem. Výrazné zlepšení bylo zaznamenáno pouze v případě změny cesty podání (pro ostatní modifikace léčby nejsou v této studii dostatečná data). Je jí přisuzováno výrazné snížení počtu netolerujících pacientů v 9. měsíci léčby. Ke změně cesty podání MTX došlo nejčastěji právě před čtvrtou lékařskou kontrolou (tedy před 9. měsícem, v němž byl dotazník vyplněn). Při změně parenterální cesty podání na perorální jsme zaznamenali u všech pacientů, u kterých k této změně došlo, výrazné zlepšení skóre MISS až přechod z intolerance na toleranci MTX. Naopak u jediného pacienta, který přešel z tablet na injekce, došlo ke znatelnému zhoršení tolerance. Z tohoto důvodu můžeme parenterální aplikaci označit za rizikovější oproti perorálnímu podání ve vztahu k intoleranci, jako byla označena i v dalších studiích. Například *Butalovic* uvádí, že prevalence intolerance je u pacientů užívajících MTX parenterálně o 23 % vyšší v porovnání s MTX perorálně užívajícími pacienty.⁷⁶ U 3/7 pacientů, kteří přešli na perorální formu a došlo u nich na základě této změny ke zlepšení tolerance, se skóre při dalším vyplnění dotazníku opět přehouplo zpět do netolerujících hodnot. Zlepšení tolerance bychom tedy mohli označit v těchto třech případech za krátkodobé a změnu cesty podání MTX za neefektivní v boji proti intoleranci. Vliv cesty podání na toleranci MTX v naší práci nemůže zcela určit vzhledem k nízkému počtu respondentů, kteří užívali perorální MTX od počátku sledování. Ve 12. měsíci bylo sice zastoupení parenterální formy podání v tolerujících a netolerujících skupině pacientů téměř totožné (tudíž by intolerance na cestě podání nemusela být závislá), totožná ovšem nebyla doba, po kterou byla ta či ona léková forma užívána. Vzhledem k výše zmíněnému by tato skutečnost mohla mít na intoleranci ve spojitosti s cestou podání MTX značný vliv.

V naší práci jsme zaznamenali poměrně vysokou prevalenci intolerance MTX. Při srovnání našich výsledků s dalšími studiemi, které také využily dotazníku MISS u pacientů s JIA, zjistíme, že prevalence netolerujících pacientů dosáhla v naší práci nejvyšších hodnot. Alespoň jednou za celé sledované období bylo netolerujících 55 % pacientů. Ve studii *van Dijkhuizen* byla intolerance 42 %, ve studii *Franova a Scheuern* 46 %. Vzhledem k tomu, že některé práce uvádí, že netolerující pacienti jsou mladší

v porovnání s tolerujícími (*Butalovic*), a naše skupina respondentů byla v porovnání s ostatními studii výrazně mladší, mohl by být náš vysoký výsledek počtu netolerujících pacientů tomuto přisuzován. Ve 12. měsíci byla sice naše skupina netolerujících pacientů mladší ve srovnání se skupinou tolerujících pacientů (medián 5,65 let a 6,16 let), ale při zjišťování statistické závislosti věku na toleranci a intoleranci pomocí dvouvýběrového t-testu nebyla tato závislost potvrzena jako statisticky významná. Stejně tak se nepotvrdila při aplikaci funkce korel korelační závislost věku v době intolerance na velikosti dosaženého skóre v dotazníku MISS ani ve skupině našich tolerujících nebo netolerujících pacientů. *Franova* naopak uvádí jako potenciální rizikový faktor intolerance vyšší věk v době nasazení MTX.⁷⁹

V rámci této studie byly porovnány i další parametry, kromě věku a velikosti dávky, které by mohly mít na prevalenci intolerance vliv. Středně silná přímá korelační závislost byla nalezena pouze mezi velikostí dosaženého skóre v dotazníku MISS a globálním hodnocením pacientem/rodičem. Vzhledem ke skutečnosti, že velikost obou parametrů spolu úzce souvisí a je udávána stejnou osobou, je závislost těchto dvou hodnot zcela přirozená. Ze zastoupení jednotlivých typů artritidy podle ILAR klasifikace lze říci, že intolerance se vyskytuje zejména u pacientů s polyartritidou a oligoartritidou. U MTX netolerujících pacientů byl zaznamenán častější výskyt uveitidy a relapsů. Tyto skutečnosti naznačují teorii, že závažnější průběh nemoci, její dlouhodobé trvání a výskyt dalších komorbidit mohou přispívat k horší snášenlivosti MTX. Naopak ve skupině tolerujících pacientů byl častěji aplikován IATH a více pacientů užívalo, v porovnání s netolerující skupinou, biologickou léčbou. Ve skupině MTX tolerující bylo více ANA pozitivních pacientů. Tyto faktory by tedy mohly hrát protektivní roli při výskytu intolerance MTX.

Jedním z limitujících faktorů této práce byla občasná nekompletnost údajů ve zdravotnické dokumentaci pacienta. Dále to byly chybějící laboratorní výsledky u některých kontrol, kdy se pacient například nedostavil na předem stanovený odběr krve. Ve dvou případech, kdy pacient kontrolní návštěvu u lékaře zcela vynechal, chyběla data kompletně. Při některých kontrolách nebyl dotazník MISS vyplněn vůbec. Důvodem mohla být časová tíseň, opomenutí zdravotnického personálu dotazník poskytnout nebo jeho ztráta. Z důvodu nemožnosti dodržet rozestup jednotlivých lékařských kontrol přesně po třech měsících nejsou ani mezi jednotlivými dotazníky jednoho pacienta rozestupy přesně 3 měsíce. V případě nejasného data, kdy došlo k prvnímu propuknutí JIA a byl známý pouze měsíc a rok, kdy k prvním příznakům došlo, bylo datum stanoveno vždy na polovinu měsíce. Nevýhodou studie byl také relativně malý počet respondentů způsobený zejména tím, že onemocnění je vzácné a zahrnutí byli pouze pacienti, kteří onemocněli v letech 2015–2017. Delší časový úsek, než který byl určen pro sledování pacientů (12 měsíců) v této práci, by byl vhodnější pro získání dalšího vývoje intolerance v čase a lepší zhodnocení, zda má délka podávání MTX vliv na celkovou intoleranci. Delší časové pozorování by nám také umožnilo odpovědět na otázku týkající se vývoje intolerance MTX při perorálním podání, na kterou nebylo možné kvůli vymezenému času sledování zcela odpovědět.

Přínos této studie je v získání nových výsledků mapujících prevalenci intolerance u pacientů s JIA. Dále v posouzení některých faktorů, které by mohly mít na tuto intoleranci vliv, a v neposlední řadě v dílčím

zpracování výsledků, které se již dlouhodobě v Centru dětské revmatologie VFN v Praze shromažďují a zpracovávají.

4.1 Výhled do budoucna

Doufáme, že získané výsledky poslouží zdravotníkům Centra dětské revmatologie VFN k ucelení již získaných poznatků a ke srovnání s výsledky z dřívější studie, která na tomto pracovišti vznikla v roce 2016. Vzhledem ke skutečnosti, že studie dále probíhá a data jsou neustále doplňována, bude možné zhodnotit intoleranci MTX i v delším časovém úseku, než je 12 měsíců, což bylo v případě této diplomové práce jedním z omezujících faktorů.

5 Závěr

Předkládaná diplomová práce se zabývala analýzou terapie u pacientů s JIA a posouzením vlivu vybraných faktorů na intoleranci MTX. Studie byla provedena se 49 dětskými pacienty navštěvujícími Centrum dětské revmatologie Kliniky dětského a dorostového lékařství VFN v Praze a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy. Intolerance MTX se podle výsledků z dotazníku alespoň jednou objevila ve sledovaném období u 55 % pacientů. Nejčastěji referovanými obtížemi byly poruchy chování. Počet netolerujících pacientů byl nejvyšší po 12 měsících terapie (35 %) MTX. Z tohoto důvodu lze předpokládat vliv délky podávání MTX na jeho intoleranci. Závislost věku nebo velikosti dávky MTX na intoleranci nebyla potvrzena ani jednou z použitých metod. Stejně tak nebyla nalezena výrazná souvislost mezi dalšími potenciálními předurčujícími faktory a intolerancí MTX. Snížení intolerance bylo zaznamenáno u některých pacientů po změně cesty podání MTX z parenterální formy podání na perorální. Toto zlepšení bylo ovšem u některých pacientů pouze přechodné. Jestli má změna cesty podání MTX na zlepšení intolerance dlouhodobý vliv, nemohlo být z časových důvodů posouzeno.

Jak snížit intoleranci MTX je předmětem mnoha studií. Existuje několik postupů, které jsou při případné intoleranci doporučovány. Jedná se zejména o změnu cesty podání, která byla využívána v této studii, změnu denní doby aplikace nebo aplikaci jinou osobou, podání antiemetik nebo intervence. Autoři studií, věnující se této problematice, se ovšem zatím neshodují na účinnosti, či neúčinnosti těchto opatření. Vzhledem k nenalezení jasného predispozičního faktoru intolerance zůstávají výše zmíněná opatření jedinou volbou v řešení problému intolerance MTX.

6 Seznam tabulek

Tabulka 1: Srovnání ACR a EULAR kritérií.....	19
Tabulka 2: Rozdělení JIA podle ILAR klasifikace.....	19
Tabulka 3: Nejčastěji využívaná NSAID v terapii JIA a jejich dávkování	22
Tabulka 4: Nežádoucí účinky MTX	26
Tabulka 5: Kontraindikace léčby MTX	33
Tabulka 6: Interakce MTX s dalšími vybranými léčivy a doplňky stravy.....	35
Tabulka 7: Publikované studie na výskyt gastrointestinálních vedlejších účinků MTX při léčbě JIA	37
Tabulka 8: Základní věková charakteristika respondentů	40
Tabulka 9: Zastoupení jednotlivých typů JIA podle ILAR klasifikace	42
Tabulka 10: Další charakteristiky pacientů (relaps, uveitida, RF, ANA)	42
Tabulka 11: Souběžná farmakoterapie	43
Tabulka 12: Změny ve velikosti dávky MTX.....	46
Tabulka 13: Změny v cestě podání MTX.....	46
Tabulka 14: Celkové skóre dosažených bodů v dotazníku MISS před a po změně cesty podání MTX z parenterální na perorální.....	47
Tabulka 15: Celkové skóre dosažených bodů v dotazníku MISS před a po změně cesty podání MTX z perorální na parenterální.....	48
Tabulka 16: Shrnutí výskytu tolerance a intolerance v průběhu studie.....	48
Tabulka 17: Shrnutí výskytu jednotlivých typů NÚ v průběhu studie	49
Tabulka 18: Výsledky dotazníku MISS ve 3. měsíci studie.....	50
Tabulka 19: Výsledky dotazníku MISS ve 12. měsíci studie.....	51
Tabulka 20: Potenciální prediktivní faktory intolerance MTX, srovnání tolerujících a netolerujících pacientů ve 12. měsíci léčby prostřednictvím mediánu	52
Tabulka 21: Další potenciální prediktivní faktory intolerance MTX, srovnání tolerujících a netolerujících pacientů ve 12. měsíci.....	53
Tabulka 22: Korelační závislosti vybraných faktorů na velikost dosaženého skóre v dotazníku MISS ve 12. měsíci.....	54
Tabulka 23: Dvouvýběrový F-test pro stanovení rozptylu věku u tolerujících a netolerujících pacientů ve 12. měsíci studie.....	54
Tabulka 24: Dvouvýběrový t-test pro ověření nulové hypotézy odlišnosti věku u tolerujících a netolerujících pacientů	55
Tabulka 25: Dvouvýběrový F-test pro stanovení rozptylu velikosti dávky u tolerujících a netolerujících pacientů ve 12. měsíci studie	56
Tabulka 26: Dvouvýběrový t-test pro ověření nulové hypotézy v odlišnosti velikosti dávky MTX u tolerujících a netolerujících pacientů.....	56

7 Seznam grafů

Graf 1: Průměrný počet aktivních a omezených kloubů všech pacientů v čase	44
Graf 2: Průměrné hodnoty CRP všech pacientů v čase	44
Graf 3: Průměrné hodnoty sedimentace erytrocytů všech pacientů v čase	44
Graf 4: Průměrné hodnoty globálního hodnocení lékařem a globálního hodnocení pacientem/rodičem všech pacientů v čase	45
Graf 5: Skóre JADAS všech pacientů s oligoartritidou a polyartritidou v čase	45
Graf 6: Počet pacientů na parenterální a perorální formě MTX v čase	47

8 Použitá literatura

- ¹ Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007 Mar 3;369(9563):767-78.
- ² James T. Cassidy, Ross E. Petty, *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 2. vyd. New York: Churchill Livingstone, 1990. ISBN 0-443-08640-0.
- ³ Muntau A.C. *Pediatric*. 6. vyd. Praha: Grada Publishing a.s., 2014. ISBN 978-80-247-4588-6.
- ⁴ Pavelka K, Rovenský J. *Klinická revmatologie*. 1. vyd. Praha: Galén, 2003. ISBN 80-7262-174-2.
- ⁵ Petty R, Laxer R, Lindsley C, Wedderburn L. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 7. vyd. Philadelphia: Elsevier, 2016. ISBN 978-0-323-24145-8.
- ⁶ Consolaro A, Ravelli A. Unraveling the Phenotypic Variability of Juvenile Idiopathic Arthritis across Races or Geographic Areas-Key to Understanding Etiology and Genetic Factors? *J Rheumatol*. 2016 Apr;43(4):683-5.
- ⁷ Ravelli A. *Handbook of Juvenile Idiopathic Arthritis*. 1. vyd. Cham: Springer International Publishing AG, 2016. ISBN 978-3-319-08101-4.
- ⁸ Verwoerd A, Ter Haar NM, de Roock S, Vastert SJ, Bogaert D. The human microbiome and juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016 Sep 20;14(1):55.
- ⁹ Prahalad S, Glass DN. A comprehensive review of the genetics of juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2008 Jul 21;6:11.
- ¹⁰ Andrew Zeft, Edith S. Shear, Susan D. Thompson, David N. Glass, Sampath Prahalad. Familial Autoimmunity: Maternal Parent-of-Origin Effect in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Clin Rheumatol*. Author manuscript; available in PMC 2009 Feb 1. Published in final edited form as: *Clin Rheumatol*. 2008 Feb; 27(2): 241–244.
- ¹¹ Rigante D, Bosco A, Esposito S. The Etiology of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015 Oct;49(2):253-61.
- ¹² Phelan JD, Thompson SD, Glass DN. Susceptibility to JRA/JIA: complementing general autoimmune and arthritis traits. *Genes Immun*. 2006 Jan;7(1):1-10.
- ¹³ Giancane G, Alongi A, Rosina S, Calandra S, Consolaro A, Ravelli A. Open issues in the assessment and management of pain in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017 Sep-Oct;35 Suppl 107(5):123-126.
- ¹⁴ Hahn YS, Kim JG. Pathogenesis and clinical manifestations of juvenile rheumatoid arthritis. *Korean J Pediatr*. 2010 Nov;53(11):921-30.
- ¹⁵ Havelka S, Hoza J, a kolektiv. *Revmatologie v období růstu*. Praha: Maxdorf, 2004. ISBN 80-85912-89-9.
- ¹⁶ Gurion R, Lehman TJ, Moorthy LN. Systemic arthritis in children: a review of clinical presentation and treatment. *Int J Inflam*. 2012;2012:271569.
- ¹⁷ Sawhney S, Woo P, Murray KJ. Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Child*. 2001 Nov;85(5):421-6.
- ¹⁸ Muzaffer MA, Schneider R, Cameron BJ, Silverman ED, Laxer RM. Accelerated nodulosis during methotrexate therapy for juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr*. 1996 May;128(5 Pt 1):698-700.
- ¹⁹ Clarke SL, Sen ES, Ramanan AV. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016 Apr 27;14(1):27.

-
- ²⁰ Giancane G, Consolaro A, Lanni S, Davì S, Schiappapietra B, Ravelli A. Juvenile Idiopathic Arthritis: Diagnosis and Treatment. *Rheumatol Ther*. 2016 Dec;3(2):187-207.
- ²¹ Navallas M, Rebollo Polo M, Riaza L, Muchart López J, Maristany T. Magnetic resonance imaging in juvenile idiopathic arthritis: peculiarities of imaging children. *Radiologia*. 2013 Sep;55(5):373-84.
- ²² Magni-Manzoni S. Ultrasound in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016 May 27;14(1):33.
- ²³ Consolaro A, Giancane G, Schiappapietra B, Davì S, Calandra S, Lanni S, Ravelli A. Clinical outcome measures in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016 Apr 18;14(1):23.
- ²⁴ Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Filocamo G, Malattia C, Viola S, Martini A, Ravelli A. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Arthritis Rheum*. 2009 May 15;61(5):658-66.
- ²⁵ Dolezalova P, Ruperto N, Němcová D, Blichová M, Hoza J. The Czech version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Clin Exp Rheumatol*. 2001 Jul-Aug;19(4 Suppl 23):S45-9.
- ²⁶ Berard R, Laxer RM. Improving the quality of care in children with juvenile idiopathic arthritis: a step in the right direction. *J Rheumatol*. 2011 May;38(5):789-90.
- ²⁷ Ravelli A, Martini A. Remission in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2006 Nov-Dec;24(6 Suppl 43):S105-10.
- ²⁸ Petty RE, Southwood TR, Baum J, Bhattay E, Glass DN, Manners P, Maldonado-Cocco J, Suarez-Almazor M, Orozco-Alcala J, Prieur AM. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol*. 1998 Oct;25(10):1991-4.
- ²⁹ Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, He X, Maldonado-Cocco J, Orozco-Alcala J, Prieur AM, Suarez-Almazor ME, Woo P International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001.; International League of Associations for Rheumatology. *J Rheumatol*. 2004 Feb;31(2):390-2
- ³⁰ Oberle EJ, Harris JG, Verbsky JW. Polyarticular juvenile idiopathic arthritis - epidemiology and management approaches. *Clin Epidemiol*. 2014 Oct 24;6:379-93.
- ³¹ Ramanathan A, Srinivasalu H, Colbert RA. Update on juvenile spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013 Nov;39(4):767-88.
- ³² Dueckers G, Guellac N, Arbogast M, Dannecker G, Foeldvari I, Frosch M, Ganser G, Heiligenhaus A, Horneff G, Illhardt A, Kopp I, Krauspe R, Markus B, Michels H, Schneider M, Singendonk W, Sitter H, Spamer M, Wagner N, Niehues T. Evidence and consensus based GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol*. 2012 Feb;142(2):176-93.
- ³³ Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, Laxer RM, Lovell DJ, Martini A, Rabinovich CE, Ruperto N. 2011 sulArthritis Care Res (Hoboken). 2011 Apr;63(4):465-82.
- ³⁴ K. Pavelka, J. Vencovský, L. Šenolt, P. Horák, M. Olejárová, M. Tomčík, J. Závada, J. Štěpán a kolektiv. *Farmakoterapie revmatických onemocnění*. Praha: Maxdorf, 2017. ISBN 978-80-7345-537-8.
- ³⁵ Litalien C, Jacqz-Aigrain E. Risks and benefits of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children: a comparison with paracetamol. *Paediatr Drugs*. 2001;3(11):817-58.

-
- ³⁶ Harris JG, Kessler EA, Verbsky JW. Update on the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013 Aug;13(4):337-46.
- ³⁷ Ravelli A, Lattanzi B, Consolaro A, Martini A. Glucocorticoids in paediatric rheumatology. *Clin Exp Rheumatol.* 2011 Sep-Oct;29(5 Suppl 68):S148-52.
- ³⁸ A Cleary, H Murphy, J Davidson. Intra-articular corticosteroid injections in juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child.* 2003 Mar; 88(3): 192–196.
- ³⁹ Gotte AC. Intra-articular corticosteroids in the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Safety, efficacy, and features affecting outcome. A comprehensive review of the literature. *Open Access Rheumatol.* 2009; 1: 37–49.
- ⁴⁰ I. Kozák, J. Rovenský, V. Štvrtinová, L. Franeková a kolektiv, *Oftalmorevmatologie*. Praha: Galén, 2017. ISBN 978-80-7492-294-7.
- ⁴¹ Wessels JA, Huizinga TW, Guchelaar HJ. Recent insights in the pharmacological actions of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2008 Mar;47(3):249-55.
- ⁴² Calvo I, Antón J, López Robledillo JC, de Inocencio J, Gamir ML, Merino R, Lacruz L, Camacho M, Rua MJ, Bustabad S, Díaz Cordovés-Rego G. [Recommendations for the use of methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis]. *An Pediatr (Barc).* 2016 Mar;84(3):177.e1-8.
- ⁴³ Sedova L, Svobodova R. Methotrexát v léčbě revmatoidní artritidy. *Remedia [internet].* [citováno 2018/02/10]. Dostupné na URL: <http://www.remedia.cz/Clanky/Prehledy-nazory-diskuse/Methotrexat-v-lecbe-revmatoidni-artritidy/6-F-IP.magarticle.aspx#resource-1>
- ⁴⁴ Swierkot J, Szechiński J. Methotrexate in rheumatoid arthritis. *Pharmacol Rep.* 2006 Jul-Aug;58(4):473-92.
- ⁴⁵ Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, Shaikov A, Maximov A, Vorontsov I, Fink CW, Newman AJ, Cassidy JT, Zemel LS. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. *N Engl J Med.* 1992 Apr 16;326(16):1043-9.
- ⁴⁶ Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, Wulffraat N, de Oliveira SK, Falcini F, Dolezalova P, Alessio M, Burgos-Vargas R, Corona F, Vesely R, Foster H, Davidson J, Zulian F, Asplin L, Baildam E, Consuegra JG, Ozdogan H, Saurenmann R, Joos R, Pistorio A, Woo P, Martini A. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *Pediatric Rheumatology International Trials Organization. Arthritis Rheum.* 2004 Jul;50(7):2191-201.
- ⁴⁷ Žuber Z, Turowska-Heydel D, Sobczyk M, Banach-Górnicka M, Rusnak K, Piszczek A, Mężyk E. Methotrexate efficacy and tolerability after switching from oral to subcutaneous route of administration in juvenile idiopathic arthritis. *Reumatologia.* 2016;54(1):19-23.
- ⁴⁸ Verazza S, Negro G, Marafon D, Consolaro A, Martini A, Ravelli A. Possible discontinuation of therapies after clinical remission in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2013 Jul-Aug;31(4 Suppl 78):S98-101.
- ⁴⁹ van der Meer A, Wulffraat NM, Prakken BJ, Gijsbers B, Rademaker CM, Sinnema G. Psychological side effects of MTX treatment in juvenile idiopathic arthritis: a pilot study. *Clin Exp Rheumatol.* 2007 May-Jun;25(3):480-5.
- ⁵⁰ Databáze léků. In: SUKL [internet]. [citováno 2018/02/18]. Dostupné na URL: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0157121&tab=texts>
- ⁵¹ Whittle SL, Hughes RA. Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: a review. *Rheumatology (Oxford).* 2004 Mar;43(3):267-71.

-
- ⁵² Silverman E, Mouy R, Spiegel L, Jung LK, Saurenmann RK, Lahdenne P, Horneff G, Calvo I, Szer IS, Simpson K, Stewart JA, Strand V. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. Leflunomide in Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA) Investigator Group. *N Engl J Med*. 2005 Apr 21;352(16):1655-66.
- ⁵³ Silverman E, Spiegel L, Hawkins D, Petty R, Goldsmith D, Schanberg L, Duffy C, Howard P, Strand V. Long-term open-label preliminary study of the safety and efficacy of leflunomide in patients with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005 Feb;52(2):554-62.
- ⁵⁴ Dolezalova, P, Nemcová D, Hoza. Biologická léčba v dětské revmatologii. Postgraduální medicína. [internet]. [citováno 2018/03/02]. Dostupné na URL: <https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/biologicka-lecba-v-detske-revmatologii-466748>
- ⁵⁵ Registr ATTRA. In: Registr ATTRA. [internet]. [citováno 2018/03/12] Dostupné na URL: <http://attra.registry.cz/index.php>
- ⁵⁶ Grom AA1, Murray KJ, Luyrink L, Emery H, Passo MH, Glass DN, Bowlin T, Edwards C 3rd. Patterns of expression of tumor necrosis factor alpha, tumor necrosis factor beta, and their receptors in synovia of patients with juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondylarthropathy. 1996 Oct;39(10):1703-10.
- ⁵⁷ Zhang Z, Fan W, Yang G, Xu Z, Wang J, Cheng Q, Yu M. Risk of tuberculosis in patients treated with TNF- α antagonists: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2017 Mar 22;7(3):e012567. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012567.
- ⁵⁸ Ruperto N, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis and malignancy. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Jun;53(6):968-74.
- ⁵⁹ Hayward K, Wallace CA. Recent developments in anti-rheumatic drugs in pediatrics: treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(1):216.
- ⁶⁰ Olejárová M, Biologická léčba v revmatologii. Praha: Mladá fronta, 2010. ISBN 978-80-204-2281-1.
- ⁶¹ Kremer JM, Alarcón GS, Lightfoot RW Jr, Willkens RF, Furst DE, Williams HJ, Dent PB, Weinblatt ME. Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. American College of Rheumatology. *Arthritis Rheum*. 1994 Mar;37(3):316-28.
- ⁶² Pavy S, Constantin A, Pham T, Gossec L, Maillefert JF, Cantagrel A, Combe B, Flipo RM, Goupille P, Le Loët X, Mariette X, Puéchal X, Schaeffer T, Sibilia J, Tebib J, Wendling D, Dougados M. Methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine*. 2006 Jul;73(4):388-95. Epub 2006 Mar 23.
- ⁶³ Albrecht K, Müller-Ladner U. Side effects and management of side effects of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010 Sep-Oct;28(5 Suppl 61):S95-101.
- ⁶⁴ Stamp L, Roberts R, Kennedy M, Barclay M, O'Donnell J, Chapman P. The use of low dose methotrexate in rheumatoid arthritis - are we entering a new era of therapeutic drug monitoring and pharmacogenomics? *Biomed Pharmacother*. 2006 Dec;60(10):678-87.
- ⁶⁵ Saravanan V, Kelly CA. Reducing the risk of methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Feb;43(2):143-7.
- ⁶⁶ Pham T, Gossec L, Constantin A, Pavy S, Bruckert E, Cantagrel A, Combe B, Flipo RM, Goupille P, Le Loët X, Mariette X, Puéchal X, Schaeffer T, Sibilia J, Tebib J, Wendling D, Dougados M. Cardiovascular risk and rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine*. 2006 Jul;73(4):379-87.

-
- ⁶⁷ Gromnica-Ihle E, Krüger K. Use of methotrexate in young patients with respect to the reproductive system. *Clin Exp Rheumatol*. 2010 Sep-Oct;28(5 Suppl 61):S80-4.
- ⁶⁸ McLean-Tooke A, Aldridge C, Waugh S, Spickett GP, Kay L. Methotrexate, rheumatoid arthritis and infection risk: what is the evidence? *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Aug;48(8):867-71.
- ⁶⁹ Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, Borrow R, van der Klis F, Koné-Paut I, Fasth A, Minden K, Ravelli A, Abinun M, Pileggi GS, Borte M, Wulffraat NM. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *EULAR. Ann Rheum Dis*. 2011 Oct;70(10):1704-12.
- ⁷⁰ Loza E, Martinez-Lopez JA, Carmona L. A systematic review on the optimum management of the use of methotrexate in rheumatoid arthritis patients in the perioperative period to minimize perioperative morbidity and maintain disease control. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 Sep-Oct;27(5):856-62.
- ⁷¹ van den Bemt BJ, Zwikker HE, van den Ende CH. Medication adherence in patients with rheumatoid arthritis: a critical appraisal of the existing literature. *Expert Rev Clin Immunol*. 2012 May;8(4):337-51.
- ⁷² Nežádoucí účinky léčiv-informační zpravodaj. In SUKL [internet]. [citováno 2018/03/20]. Dostupné na URL: <http://www.sukl.cz/sukl/informacni-zpravodaj-nezadouci-ucinky-leciv-1-2012>
- ⁷³ IBM Micromedex®. [internet]. [citováno 2018/03/27]. Dostupné na URL: http://www.micromedexsolutions.com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/librarian/CS/076DA5/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/D49CD2/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_D_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Methotrexate+Sodium&fromInterSaltBase=true&>false=null&>false=null&=&null#
- ⁷⁴ Falvey S, Shipman L, Ilowite N, Beukelman T. Methotrexate-induced nausea in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017 Jun 19;15(1):52.
- ⁷⁵ Patil P, Parker RA, Rawcliffe C, Olaleye A, Moore S, Daly N, Sen D, Ioannou Y. Methotrexate-induced nausea and vomiting in adolescent and young adult patients. *Clin Rheumatol*. 2014 Mar;33(3):403-7.
- ⁷⁶ Bulatović M, Heijstek MW, Verkaaik M, van Dijkhuizen EH, Armbrust W, Hoppenreijns EP, Kamphuis S, Kuis W, Egberts TC, Sinnema G, Rademaker CM, Wulffraat NM. High prevalence of methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis: development and validation of a methotrexate intolerance severity score. *Arthritis Rheum*. 2011 Jul;63(7):2007-13.
- ⁷⁷ Brunner HI, Johnson AL, Barron AC, Passo MH, Griffin TA, Graham TB, Lovell DJ. Gastrointestinal symptoms and their association with health-related quality of life of children with juvenile rheumatoid arthritis: validation of a gastrointestinal symptom questionnaire. *J Clin Rheumatol*. 2005 Aug;11(4):194-204.
- ⁷⁸ van Dijkhuizen EH, Bulatović M, Čalasan M, Pluijm SM, de Rotte MC, Vastert SJ, Kamphuis S, de Jonge R, Wulffraat NM. Prediction of methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis: a prospective, observational cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015 Feb 18;13:5.
- ⁷⁹ Fráňová J, Fingerhutová Š, Kobrová K, Srp R, Němcová D, Hoza J, Uher M, Saifridová M, Linková L, Doležalová P. Methotrexate efficacy, but not its intolerance, is associated with the dose and route of administration. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016 Jun 14;14(1):36.
- ⁸⁰ Scheuern A, Tyrrell PN, Haas JP, Hügler B. Countermeasures against methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis instituted by parents show no effect. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Jun 1;56(6):901-906.

-
- ⁸¹ Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, Wulfraat N, de Oliveira SK, Falcini F, Dolezalova P, Alessio M, Burgos-Vargas R, Corona F, Vesely R, Foster H, Davidson J, Zulian F, Asplin L, Baildam E, Consuegra JG, Ozdogan H, Saurenmann R, Joos R, Pistorio A, Woo P, Martini A. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *Pediatric Rheumatology International Trials Organization. Arthritis Rheum.* 2004 Jul;50(7):2191-201.
- ⁸² Mulligan K, Kassoumeri L, Etheridge A, Moncrieffe H, Wedderburn LR, Newman S. Mothers' reports of the difficulties that their children experience in taking methotrexate for Juvenile Idiopathic Arthritis and how these impact on quality of life. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2013 May 28;11(1):23.
- ⁸³ Vilca I, Munitis PG, Pistorio A, Ravelli A, Buoncompagni A, Bica B, Campos L, Häfner R, Hofer M, Ozen S, Huemer C, Bae SC, Sztajn bok F, Arguedas O, Foeldvari I, Huppertz HI, Gamir ML, Magnusson B, Dressler F, Uziel Y, van Rossum MA, Hollingworth P, Cawkwell G, Martini A, Ruperto N. Pediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Predictors of poor response to methotrexate in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: analysis of the PRINTO methotrexate trial. *Ann Rheum Dis.* 2010 Aug;69(8):1479-83.
- ⁸⁴ Charles Kamen, Mohamedtaki A. Tejani, Kavita Chandwani, Michelle Janelins, Anita R. Peoples, Joseph A. Roscoe, Gary R. Anticipatory nausea and vomiting due to chemotherapy. *Morrow Eur J Pharmacol.* Published in final edited form as: *Eur J Pharmacol.* 2014 Jan 5; 0: 10.1016/j.ejphar.2013.09.071.