

# Liječenje reumatoidnog artritisa

## Treatment of rheumatoid arthritis

Srđan Novak<sup>1\*</sup>, Tatjana Zekić<sup>2</sup>, Jagoda Ravlić-Gulan<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za internu medicinu, KBC Rijeka, Rijeka

<sup>2</sup>Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za internu medicinu, KBC Rijeka, Rijeka

<sup>3</sup>Katedra za fiziologiju, imunologiju i patofiziologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

Prispjelo: 6. 2. 2012.

Prihvaćeno: 26. 9. 2012.

**Sažetak.** Cilj liječenja reumatoidnog artritisa je postići remisiju bolesti. U kliničkoj praksi remisija znači prisutnost jednog ili nijednog otečenog i jednog ili nijednog bolnog zgloba. Metotreksat (MTX) je najčešće prvi lijek izbora među lijekovima koji mijenjaju tijek bolesti (engl. *disease modifying anti-rheumatic drugs*; DMARD), a njegova adekvatna primjena u jednog dijela bolesnika može dovesti do remisije. Ako se remisija ne postigne s jednim ili dva DMARD-a tijekom šest mjeseci primjene, u terapiju bi se trebali uvesti biološki lijekovi. Od bioloških lijekova, prvi izbor su najčešće anti-TNF- $\alpha$  lijekovi. Ako pojedini lijek iz te skupine ne dovede do željenog učinka, odnosno postizanja remisije, umjesto njega se uvodi neki drugi lijek s anti-TNF $\alpha$  učinkom ili biološki lijek s drugim načinom djelovanja (tocilizumab, rituksimab ili abatacept). Uobičajeno, svi se biološki lijekovi daju u kombinaciji s MTX-om ili s nekim drugim DMARD-om. U slučaju da je neophodna monoterapija, lijek izbora je tocilizumab.

**Ključne riječi:** biološki lijekovi, liječenje, metotreksat, reumatoidni artritis

**Abstract.** The goal of rheumatoid arthritis treatment today is to achieve a remission. In clinical practice, remission means the presence of one or less swollen and one or less tender joint. Methotrexate (MTX) is usually the first disease modifying anti-rheumatic drug (DMARD) of choice and, if it is administered appropriately it can lead to remission in some patients. If remission is not achieved with one or two DMARDs in six months, biologic drugs have to be introduced. Among them, anti-TNF $\alpha$  is usually drug of the first choice. If anti-TNF drug fails, another anti-TNF $\alpha$  drug or biologic drug with different mechanism of action (tocilizumab or rituximab or abatacept) can be given instead. Generally, all biologic drugs are given in combination with MTX or some other DMARD. If monotherapy is needed, tocilizumab is the drug of choice.

**Key words:** biologic drugs, methotrexate, rheumatoid arthritis, treatment

Adresa za dopisivanje:

\*Prof. dr. sc. Srđan Novak, dr. med.

Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju

Klinika za internu medicinu, KBC Rijeka

Krešimirova 42, 51 000 Rijeka

e-mail: srdan.novak@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

## UVOD

Posljednjih godina ciljevi liječenja reumatoidnog artritisa znatno su se promijenili. Dok je nekada cilj bio suzbiti znakove i simptome bolesti, te usporiti strukturalna oštećenja zglobova i pripadajućih struktura, danas za cilj postavljamo potpuno odsustvo znakova bolesti, a ako to postignemo, govorimo o remisiji. Iako je pojam remisije višeznačan, danas o remisiji u kliničkoj praksi govorimo onda kada je prisutan otok i bolnost jednog ili nijednog zgloba<sup>1</sup>, dok se u kliničkim istraživanjima najčešće koristi tzv. DAS (engl. *disease activity score*) 28 ili 44-logaritamski izračun koji izražava broj bolnih i otečenih zglobova (od ukupno 28, odnosno 44), procjenu aktivnosti bolesti od strane bolesnika i sedimentaciju eritrocita (SE) ili C-reaktivni protein (CRP). Kad je taj izračun < 2,6, govorimo o remisiji. Sve raširenija upotreba *color doppler* ultrazvuka u reumatologiji dovela je i do termina radiološke remisije, i to onda kada tom metodom ne uočavamo aktivnost bolesti. Remisiju kao cilj liječenja postavljamo kod novootkrivenih bolesnika, dok se u bolesnika s već uznapredovanom bolesti zadovoljavamo postizanjem tzv. niske aktivnosti bolesti. S obzirom na to da akutne i kronične posljedice RA nastaju zbog trajne upale koja dovodi do destrukcije tkiva, cilj liječenja je postići trajnu i potpunu kontrolu upale. Ostvarivanje tog cilja direktno je ovisno o ranoj dijagnozi RA dok erozije još nisu razvijene i zato je danas imperativ rano prepoznati bolest. Kašnjenjem s početkom liječenja većim od 12 tjedana propušta se prilika poboljšanja prognoze bolesti<sup>2</sup>.

## PRINCIPI LIJEČENJA REUMATOIDNOG ARTRITISA

Temeljni principi farmakološkog liječenja RA unatrag dvadesetak godina radikalno su se izmijenili. Tradicionalni, tzv. piramidni pristup podrazumijevao je započinjanje liječenja nesteroidnim protuupalnim lijekovima (engl. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*; NSAID), dok su se lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti (engl. *disease modifying anti-rheumatic drugs*; DMARD) primjenjivali tek kad NSAID-i nisu doveli do značajnijeg poboljšanja.

Danas se zna, i to su pokazala mnogobrojna klinička istraživanja, da rana primjena DMARD-a značajno učinkovitije usporava progresiju bolesti i o

tome nema nikakve dvojbe<sup>3</sup>. NSAID-i su u pravilu prvi lijek kod pojave muskuloskeletnih simptoma, jer dovode do smanjenja bola i poboljšanja funkcije zglobova, a lako su dostupni. Nema dokaza da imaju učinak na tijek bolesti i česte su egzacerbacije simptoma nakon metaboličke eliminacije lijeka. U suvremenom pristupu liječenja RA vrlo rijetko se primjenjuju izolirano bez dodatnog DMARD-a, a njihovu primjenu treba razmotriti u simptomatskih bolesnika nakon procjene gastroenteralnog, renalnog i kardiovaskularnog statusa<sup>4</sup>.

Metotreksat je prvi lijek izbora među lijekovima koji mijenjaju tijek bolesti i predstavlja *zlatni standard*, a u jednog dijela bolesnika može dovesti do remisije bolesti.

Glukokortikoidi su vrlo moćni protuupalni lijekovi koji dovode do brze i snažne supresije upale te značajnog poboljšanja općeg stanja bolesnika i brzog suzbijanja otoka i bola. Oni inhibiraju fosfolipazu A2 i selektivno ekspresiju COX-2. Randomizirana dvostruko-slijepa, placebo kontrolirana klinička istraživanja pokazala su da je u bolesnika s reumatoidnim artritisom liječenih malom dozom prednizolona (5 mg) tijekom dviju godina došlo do smanjenja progresije zglobnih erozija te stoga imaju potencijal mijenjanja tijeka bolesti<sup>5-7</sup>. U liječenju RA, prednizolon (ili ekvivalent) se najčešće koristi u dozi od 5 – 20 mg jednom dnevno; često samo na početku bolesti kao premosna terapija dok se čeka učinak DMARD-a<sup>8</sup>. Ponekad bolesnici zahtijevaju primjenu malih doza dugotrajno, pa i tijekom cijelog života. Intraartikularna primjena obično je indicirana kod monoartikularnog sinovitisia.

## LIJEKOVI KOJI MIJENJAJU TIJEK BOLESTI

DMARD su lijekovi kojima je primarna uloga kontrola patofiziološkog procesa te dovode do usporavanja strukturalnih oštećenja zgloba i poboljšavanja funkcijske sposobnosti bolesnika, a učinak im nastupa nakon nekoliko tjedana ili mjeseci od početka primjene. Njihova primjena u jednog dijela bolesnika može u potpunosti zaustaviti upalni proces. Potrebno je titrirati dozu do maksimalno podnošljive doze, a ako se ne postigne željeni učinak, treba mijenjati ili dodavati lijek drugog me-

hanizma djelovanja. Iz ove skupine danas najčešće primjenjujemo metotreksat, sulfasalazin, antimalarici i leflunomid, a znatno rjeđe ciklosporin i azatioprin. Soli zlata i penicilamin danas su gotovo izbačeni iz upotrebe zbog sporog početka djelovanja i nuspojavanja.

Antimalarici (klorokin i hidroksiklorokin; HCLQ) su relativno često upotrebljavani lijekovi u blažim i srednje teškim oblicima bolesti i imaju relativno malo nuspojavanja. Najteža nuspojava je retinalna toksičnost zbog retinalnih depozita i to prvenstveno kod primjene klorokina. Hidroksiklorokin (HCLQ) (200 – 400 mg) često se kombinira s ostalim DMARD-ima, a nema podataka da njegova samostalna primjena sprečava ili smanjuje radiološka oštećenja kod RA.

Metotreksat (MTX) je antagonist folne kiseline koji inhibira sintezu pirimidina i purina, a ima anticitotoksični i antiproliferacijski učinak. Zbog svoje odlične učinkovitosti, djelovanja na usporenje radiološke progresije, dobre podnošljivosti, relativno male toksičnosti i povoljne cijene danas se smatra zlatnim standardom u liječenju RA<sup>9-11</sup>. Učinkovita doza je 10-25 mg tjedno, a potrebno je naglasiti da je upravo tjedna doza povezana sa znatno manjom potencijalnom supresijom koštane srži. Klinički učinak pojavljuje se nakon nekoliko tjedana te je često potrebno povećavati dozu da bi bolest bila u potpunosti kontrolirana. MTX dokazano usporava radiološku progresiju bolesti<sup>11</sup>. Tijekom primjene potrebno je redovito praćenje jetrenih i bubrežnih testova te krvne slike. Hepatotoksičnost je ovisna o dozi, a može se, kao i mijelosupresija, prevenirati primjenom folne kiseline<sup>10</sup>. Lijek treba izbjegavati kod bolesnika s bubrežnom insuficijencijom. Mučnina je relativno česta nuspojava, a opisani su i intersticijski pneumonitisi uslijed terapije MTX-om, najčešće u prvih godinu do dvije liječenja.

Sulfasalazin (SSZ), odnosno salazopirin (SZP), je konjugat salicilata i sulfapiridinske molekule, a osim protuupalnog učinka koji ima zahvaljujući salicilatskoj komponenti, ima i dodatni imunomodulacijski učinak. Obično se primjenjuje u dozi od 2 do 3 mg dnevno, kod blažih oblika reumatoidnih artritisa, te kao dio kombinirane terapije. Najčešće nuspojave su gastrointestinalni simptomi i hematološke abnormalnosti (agranulocitoza,

aplastična ili hemolitička anemija). Potrebno je i praćenje jetrenih testova.

Leflunomid ima imunomodulacijsko djelovanje. Njegov aktivirani metabolit inhibira sintezu pirimidina potrebnog za proliferaciju limfocita odgovornih za održavanje upalnog procesa u RA. Učinak mu je sličan MTX-u<sup>12</sup>, a primjenjuje se u dozi od 20 mg/dan. Nuspojave uključuju oštećenje jetre, alopeciju, stomatitis i toksični učinak na koštano srž.

S obzirom na to da monoterapija često ne dovodi do željene remisije, mogu se primjenjivati različite kombinacije DMARD-a koji imaju različite mehanizme djelovanja, pa stoga i utječu na različite faze upalnog procesa. Na taj način različiti DMARD-i djeluju sinergistički te poboljšavaju učinkovitost. Postoje dileme treba li započeti s tzv. *step-up* pristupom dodajući novi lijek bolesniku kod kojeg je monoterapija neučinkovita ili započeti s kombiniranom terapijom u ranoj bolesti, pa upotrijebiti tzv. *step-down* pristup ukidanjem pojedinog lijeka kada se postigne remisija. Iako se agresivni pristup liječenju koji kombinira DMARD od samog početka bolesti pokazao učinkovit<sup>13</sup>, u kliničkoj praksi danas najčešće započinjemo liječenje metotreksatom, a ako se unutar 6 mjeseci primjene maksimalne doze MTX ne postigne remisija, dodajemo SSZ ili leflunomid.

#### BIOLOŠKI LIJEKOVI

Napredak u temeljnim istraživanjima i biotehnologiji doveo je do boljeg razumijevanja patogeneze RA, tako da danas imamo cijelu novu skupinu lijekova koje nazivamo biološkom terapijom (od engl. *biological response modifiers*, BRM). Radi se o rekombinantnim proteinima koji se vežu na specifične molekule koje sudjeluju u imunološkom i upalnom procesu. Ta skupina obuhvaća monoklonska protutijela (od engl. *monoclonal antibodies*, mAbs), rekombinantne citokine i inhibitore citokina te fuzijske proteine solubilnih receptora.

TNF $\alpha$  je ključni citokin u pokretanju upalnog procesa u RA, te su mnogi eksperimentalni modeli dokazali da monoklonska protutijela koja se vežu na TNF $\alpha$  neutraliziraju ne samo njegovo djelovanje već i produkciju ostalih upalnih citokina.

Etanercept je biološki lijek ciljano namijenjen vezanju na TNF $\alpha$  u svrhu liječenja RA. Riječ je o proteinskoj molekuli koja sadrži dva humana solubilna TNF receptora p75 vezana na fragment Fc humanog IgG1, te tako inhibira i neutralizira djelovanje cirkulirajuće molekule TNF $\alpha$ . Placebo-kontrolirana, dvostruko-slijepa, randomizirana klinička istraživanja pokazala su dobru učinkovitost tog lijeka na aktivnost bolesti i progresiju oštećenja zglobova<sup>14</sup>. Preporučena doza za odrasle je 50 mg subkutano tjedno, a primjenjuje se i kod djece. Etanercept se pokazao učinkovitiji od MTX-a u brzini postizanja kliničkog učinka i usporjenja radioloških promjena bolesnika s ranim aktivnim RA<sup>15</sup>. U kliničkoj praksi lijek se primjenjuje onda kada se s DMARD lijekovima ne postigne remisija, sam ili u kombinaciji s MTX-om, što je učinkovitije.

Infliksimumab je kimeričko (humano/mišje) monoklonsko protutijelo na TNF $\alpha$  koje se primjenjuje intravenski. Ono se veže za ljudski TNF $\alpha$  s visokom afinitetom i specifičnošću te neutralizira njegovu biološku aktivnost. Monoterapija infliksimumabom, kao i ona u kombinaciji s MTX-om u svim kliničkim istraživanjima pokazala je znatno veću djelotvornost nego placebo ili sam MTX<sup>16,17</sup>. Smatra se da je bolji klinički odgovor bolesnika koji primaju infliksimumab s MTX-om rezultat stabilnije serumske koncentracije infliksimumaba kod ponavljanih davanja jer MTX značajno smanjuje formiranje protutijela na mišje dijelove molekule, te je stoga preporuka da se infliksimumab primjenjuje uz MTX, a najčešće u dozi 3 mg/kg svakih 8 tjedana, iako ima i drugih modaliteta.

Adalimumab je potpuno humano protutijelo na TNF $\alpha$ . Učinkovitiji je u kombinaciji s MTX-om (ili drugim DMARD-om), iako se može primjenjivati i sam. Dokazano inhibira radiološku progresiju učinkovitije od MTX-a. Primjenjuje se subkutano u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan. Dobro se podnosi, a nuspojave su mu slične kao i ostalim lijekovima iz ove skupine<sup>18</sup>.

Certolizumab pegol je pegilirani inhibitor TNF- $\alpha$  i jedini je anti-TNF lijek koji u Hrvatskoj u ovom trenutku nije dostupan. Kliničko istraživanje pokazalo je da u kombinaciji s MTX-om brzo i značajno poboljšava kliničke znakove i simptome RA, inhibira progresiju strukturnih oštećenja te po-

boljšava fizičke funkcije i kvalitetu života u bolesnika s aktivnim RA u kojih ranije primijenjen MTX nije imao željeni učinak<sup>19</sup>. Dodatne kliničke prednosti povezane su s niskom stopom reakcija na mjestu ubrizgavanja lijeka, a njegov sigurnosni profil u skladu je s drugim inhibitorima TNF- $\alpha$ . Golimumab je potpuno humano protutijelo na TNF- $\alpha$  dobiveno iz transgeničnih miševa. Primjenjuje se jednom mjesečno u dozi od 50 mg subkutano injekcijom. U kliničkim istraživanjima pokazao je superiornost (naročito u kombinaciji s

Zahvaljujući biološkim lijekovima danas je u liječenju reumatoidnog artritisa moguće postavljati zahtjevan cilj – remisiju bolesti. Većina postojećih smjernica za liječenje reumatoidnog artritisa slažu se da biološku terapiju treba započeti onda kada se u roku od 6 mjeseci ne postigne remisija ili niska aktivnost bolesti primjenom jednog ili dvaju DMARD-a.

MTX-om) u bolesnika kod kojih se MTX pokazao neučinkovit, ali i u onih koji ranije nisu dobivali metotreksat, te u onih kod kojih su se anti-TNF lijekovi pokazali neučinkovitim<sup>20</sup>.

Svi anti-TNF lijekovi pokazali su odličan učinak na umor i malaksalost te značajno pridonose poboljšanju kvalitete života bolesnika s reumatoidnim artritismom.

Od potencijalno težih nuspojava ovih lijekova moguće je obolijevanje od tuberkuloze. Moguća je infekcija mikobakterijom *de novo*, iako su najčešće opisane pojave reaktivacije tuberkuloze. Međutim, pravilnim probirom na latentni TBC, koji uključuje kožni PPD test te kvantiferonski test koji određuje razinu IFN- $\gamma$  kojeg izlučuju aktivirani TH1 limfociti prethodno u organizmu ispitanika aktivirani antigenima mikobakterija tuberkuloze, broj reaktivacija tuberkuloze uslijed anti-TNF terapije značajno je smanjen. Tome dodatno pridonose smjernice za dijagnostiku latentnog TBC-a prije započinjanja anti-TNF terapije, a Hrvatsko reumatološko društvo donijelo ih je još 2008.<sup>21</sup>

Osim anti-TNF $\alpha$  lijekova u liječenju RA koristimo i biološke lijekove drugog mehanizma djelovanja. Tocilizumab je monoklonsko protutijelo koji se veže na receptor za IL-6, a IL-6 ima važnu ulogu u patofiziologiji RA. Radi se o multifunkcionalnom

citokinu uključenom u regulaciju imunog odgovora, upale i hematopoeze, a njegova količina u serumu i sinovijalnoj tekućini RA bolesnika korelira s aktivnosti bolesti<sup>22</sup>. Njegova djelotvornost i učinkovitost na smanjenje radiološke progresije dokazana je brojnim kliničkim studijama, kako u bolesnika koji su ranije primali MTX ili anti-TNF lijek, tako i u bolesnika koji ranije nisu bili liječeni<sup>23</sup>. Primjenom ovog lijeka značajno se poboljšavaju i izvanzglobne manifestacije RA, kao što su anemija i umor. Važne kliničke podatke dale su kliničke studije u kojima je primjenjivana monoterapija tocilizumabom. Kada je riječ o bolesnicima koji ranije nisu primali MTX, primjena tocilizumaba u monoterapiji bila je superiornija u odnosu na metotreksat<sup>24</sup>, a recentna istraživanja u bolesnika u kojih se MTX pokazao neučinkovit ukazuju da nema razlike u postizanju dobrog kliničkog odgovora između onih u kojih se, nakon neučinkovitosti MTX-a, primjenjivao samo tocilizumab i onih u kojih se on kombinira s MTX-om, što nije slučaj s anti-TNF lijekovima<sup>25</sup>. Ipak, definitivna usporedba zahtijeva *head to head* istraživanja koja su u tijeku, a zasad tocilizumab ostaje prvi biološki lijek izbora onda kada je potrebna monoterapija. Nuspojave uključuju infekcije, pogoršanje lipidnog statusa i povećanje jetrenih transaminaza, te će buduće studije biti usmjerene na dugoročno značenje tih nuspojava. Općenito gledajući, tocilizumab ima dobro definiran i zadovoljavajući sigurnosni profil.

Terapijska stremljenja u liječenju RA usmjerena su i na limfocite B. Rituksimab je kimeričko monoklonsko protutijelo usmjereno na CD20, površinski biljeg limfocita B koji se nalazi u svim stadijima sazrijevanja limfocita B, osim ranog pro-B-limfocita i plazma stanica. Iako njegova primjena dovodi do delecije limfocita B, uglavnom ne dolazi do pada u razini imunoglobulina, upravo zbog očuvanja plazma stanica. Učinkovit je u liječenju reumatoidnog artritisa, tj. u postizanju odgovora ACR 20, 50 i 70, kako nakon neuspjeha anti-TNF lijekova<sup>26</sup>, tako i nakon neuspjeha MTX, te dokazano usporava radiološku progresiju bolesti<sup>27</sup>. Meta analiza *Cochrane library* pokazala je da je sigurnosni profil rituksimaba jednak profilu inhibitora TNF $\alpha$ <sup>28</sup>.

Od ostalih lijekova koji u Hrvatskoj nisu dostupni, u liječenju RA odobreni su još abatacept i anakin-

ra. Abatacept je modulator kostimulacije T-limfocita. Dosadašnja klinička istraživanja obuhvatila su njegovu uporabu u bolesnika s ranim početkom artritisa, zatim u onih koji nisu liječeni s MTX-om, te onih s neadekvatnim odgovorom na MTX ili TNF $\alpha$  antagoniste. Pokazalo se da je učinkovit u svim navedenim slučajevima, uključujući i bolesnike s ranim i erozivnim artritisom, a usporava i radiološku progresiju bolesti<sup>29</sup>. Odnos rizika i koristi kod primjene abatacepta bolji je kad se ranije uvede u terapiju<sup>30</sup>. Anakinra je blokator receptora interleukina-1. Odobren je za liječenje RA kao monoterapija ili s metotreksatom. Njegov učinak u liječenju RA je u usporedbi s inhibitorima TNF $\alpha$  i novijim biološkim lijekovima skroman, a dodatno ga ograničava svakodnevna supkutana primjena s čestim reakcijama na mjestu uboda. Osobitosti, doze i način davanja bioloških lijekova nalaze se u tablici 1.

Zahvaljujući postojanju biološke terapije, danas je moguće u liječenju RA postavljati izuzetno zahtjevne ciljeve, odnosno, možemo i moramo nastojati postići remisiju. Većina postojećih smjernica za liječenje RA (sjevernoameričke, europske, engleske, NICE) slažu se da biološku terapiju treba započeti onda kada se u roku od 6 mjeseci ne postigne remisija ili niska aktivnost bolesti primjenom jednog ili dva DMARD-a. Razlike postoje u inicijalnoj aktivnosti bolesti, temeljenoj na DAS-u, koja je potrebna da bi se započelo s biološkim lijekom. Dok se ranije s biološkom terapijom započinjalo kod DAS28 > 5,2, danas se nastoji primijeniti biološki lijek i kod znatno niže aktivnosti bolesti, čak i kod DAS28 > 3,2. Prijedlog smjernica Hrvatskog reumatološkog društva (HRD) za započinjanje biološkog liječenja u RA, kontraindikacije za njegovu primjenu te preporuke za nastavak liječenja date su u tablici 2. Prvi biološki lijek izbora ostaje anti-TNF $\alpha$  lijek i obično se primjenjuje u kombinaciji s DMARD-om, dok nakon neuspjeha anti-TNF $\alpha$  lijeka danas možemo u Hrvatskoj birati između drugog anti-TNF $\alpha$  lijeka, tocilizumaba ili rituksimaba (slika 1), a tamo gdje je dostupan, i abatacepta. Iznimno, u slučaju da je potrebna monoterapija, prvi biološki lijek može biti tocilizumab. Biološke lijekove potrebno je primjenjivati dok se ne postigne potpuna kontrola bolesti, a ako se ne postigne, potrebno ih je mijenjati dok

**Tablica 1.** Biološki lijekovi za liječenje reumatoidnog artritisa (RA)  
**Table 1** Biologic drugs for the treatment of rheumatoid Arthritis (RA)

Lijek	Tip biološke terapije	Cilj	Način primjene	“Loading” protokol	Doza održavanja
Infliximab (Remicade)	Mišje/humano kimeričko antitijelo	Faktor tumorske nekroze alfa (TNF alfa)	Intravenski	Da	3 – 10 mg na kg TT, 4 – 8 tjedana
Etanercept (Enbrel)	Receptor fuzijskog proteina	TNF alfa	Subkutano	Ne	50 mg tjedno
Adalimumab (Humira)	Humano antitijelo	TNF alfa	Subkutano	Ne	40 mg svaka dva tjedna
Certolizumab pegold (Cimzia)	Pegilirani Fab’ fragment humanog antitijela	TNF alfa	Subkutano	Da	200 mg svaki drugi tjedan ili 400 mg mjesečno
Golimumab (Simponi)	Humano antitijelo	TNF alfa	Subkutano	Ne	50 mg mjesečno
Abatacept (Orencia)	Receptor fuzijskog proteina	CD28/B7 T-stanična kostimulacija	Intravenski	Da	500 – 1 000 mg svaka 4 tjedna prema tjelesnoj težini
Rituximab (Mabthera)	Mišje/humano kimeričko antitijelo	CD20 + B-limfociti	Intravenski	Ne	2 x 1 000 mg unutar 2 tjedna, potom svakih 6 mjeseci
Tocilizumab (Actemra)	Humano antitijelo	IL-6 receptor	Intravenski	Ne	4 – 8 mg/kg svaka 4 tjedna
Anakinra (Kineret)	Antagonist receptora IL-1	IL-1 receptor	Subkutano	Da	100 mg dnevno

**Tablica 2.** Preporuke za započinjanje terapije biološkim lijekovima u reumatoidnog artritisa (RA) prema Hrvatskom reumatološkom društvu (HRD-u)

**Table 2** Guidelines for starting the biologics in rheumatoid arthritis (RA) according to Croatian Rheumatology Society (CRS)

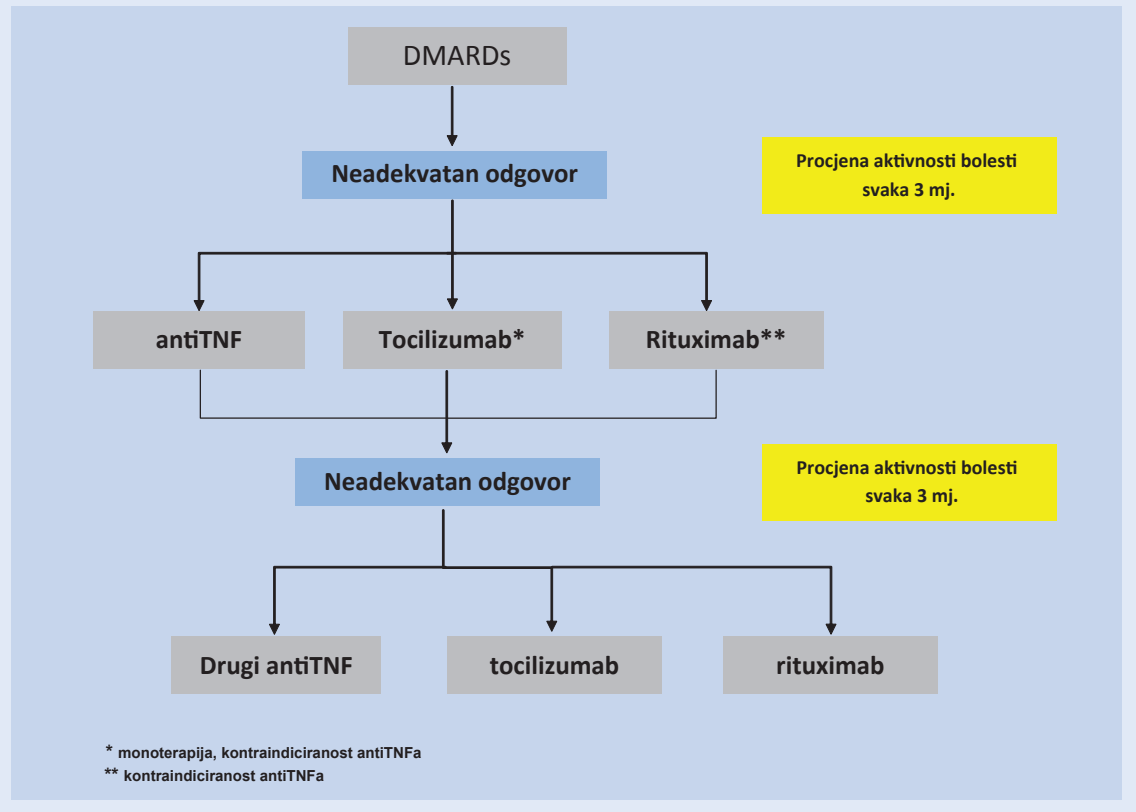
<b>1. Indikacije za primjenu bioloških lijekova kod RA</b>
Dijagnoza RA prema ACR kriterijima i aktivna bolest: DAS28 $\geq$ 5.1 ili DAS28 $\geq$ 3.2 + 6 otečenih zglobova (od 44)
<b>2. Prethodna terapija</b>
Najmanje 2 DMARDs-a kroz 6 mjeseci od kojih je jedan obavezno MTX 20 mg tjedno najmanje tijekom 2 mjeseca
<b>3. Kontraindikacije i mjere opreza</b>
Trudnice i dojilje, aktivna infekcija, TBC, septički artritis unutar 12 mjeseci, NYHA III -IV, demijelinizirajuća bolest, SLE, maligna bolest unazad 10 godina, hepatitis B i C, HIV
<b>4. Zadani učinak nakon 12 tjedana terapije</b>
DAS28 $\geq$ 5.1 na početku liječenja: Pad DAS28 $\geq$ 1.2 u odnosu na početno stanje ili postignuće DAS28 $\geq$ 3.2
DAS28 $\geq$ 3.2 + 6 otečenih zglobova (od 44) na početku liječenja: Pad DAS28 $\geq$ 1.2 + 50% manje ukupno otečenih zglobova (od 4)
<b>5. Prekid terapije</b>
Nuspojave, ozbiljna infekcija (privremeni-trajni prekid, trudnoća, izostanak učinka)

se ne iscrpe svi dostupni biološki lijekovi, naravno ukoliko nema nuspojava ili kontraindikacija. Biološki lijek se privremeno, a nekad i trajno prekida kod ozbiljnijih infekcija i kod planiranih operativnih zahvata. Prekid liječenja kod postignute remisije je predmet mnogobrojnih rasprava među re-

umatolozima, a ovisi i o ekonomskoj situaciji u pojedinim zemljama. Iako su česta pogoršanja nakon prekida terapije, ako se s primjenom biološkog lijeka započelo dovoljno rano, terapiju je moguće prekinuti, obično 12 mjeseci nakon postignute potpune remisije.

**Slika 1.** Prijedlog smjernica liječenja reumatoidnog artritisa (RA) biološkim lijekovima prema Hrvatskom reumatološkom društvu (HRD-u)

**Figure 1** Proposal of guidelines for rheumatoid arthritis (RA) treatment with biologics according to Croatian Rheumatology Society (CRS)



## ZAKLJUČAK

U današnje vrijeme usvojen je koncept liječenja reumatoidnog artritisa koji nazivamo *treating to target*, koji znači da se bolesnik liječi prema unaprijed određenom cilju, a to je remisija. Prema tom konceptu bolesnike moramo redovito kontrolirati, a terapiju prilagođavati ili mijenjati imajući u vidu aktivnost bolesti. Brojni su dokazi da tako liječeni bolesnici s RA imaju manji stupanj invalidnosti, manje erozija zglobova i bolju kvalitetu života. Biološki lijekovi usmjereni protiv TNF $\alpha$ , T-stanične kostimulacije, B stanica i IL-6 učinkoviti su u liječenju bolesnika s RA s neadekvatnim odgovorom na DMARD. Svi navedeni lijekovi mogu usporiti radiološku progresiju bolesti ukazujući time na potencijalnu dobrobit u preveniranju dugoročne invalidnosti, zbog oštećenja zglobova, i kratkoročne, zbog simptoma upale. Ovi snažni lijekovi mogu imati i potencijalno ozbiljne nuspojave koje se mogu izbjeći pravilnim odabirom bolesnika, prethodnim te-

stovima probira, te adekvatnim praćenjem. Kombinacijom sintetskih DMARD-a i bioloških lijekova liječenje RA u posljednjih se desetak godina iz temelja promijenilo, te nudi nadu za održavanjem funkcionalnog i produktivnog života bolesnika s RA.

## LITERATURA

1. Felson D. Defining remission in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl 2):86-8.
2. Breedveld F, Han C, Bala M. Baseline joint damage is a significant predictor of improvement in physical function in RA patients after treatment. *Ann Rheum Dis* 2003;62(Suppl 1):173.
3. Emery P, Breedveld FC, Dougados M. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis : evidence based development of clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002;61:290-7.
4. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:964-75.
5. Kirwan JR, Byron M, Dieppe P. The effect of glucocorticosteroids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995;333:142-6.

6. Wassenberg S, Rau R, Steinfeld P, Zeidler H. Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3371-80
7. Pincus T, Sokka T, Stein CM. Are long term very low doses of prednisone for patients with rheumatoid arthritis as helpful as high doses are harmful? *Ann Intern Med* 2002;136:76-8.
8. Gorter SL, Bijlsma JW, Cutolo M, Gomez-Reino J, Kouloumas M, Smolen JS et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1010-4.
9. Weinblatt ME, Polissin R, Blotner SD. The effects of drug therapy on radiographic progression of rheumatoid arthritis: results of a 36-week randomized trial comparing methotrexate and auranofin. *Arthritis Rheum* 1993;36:613-9.
10. Hoekstra M, van Ede AE, Haagsma (eds). Factors associated with toxicity, final dose, and efficacy of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:423-6.
11. Gaujoux-Viala C, Smolen JS, Landewé R, Dougados M, Kvien TK, Mola EM et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1004-9.
12. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000;39:655-65.
13. O'Dell JR, Leff R, Paulsen G. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine or a combination of all three medications. *Arthritis Rheum* 2002;46:1164-70.
14. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: FC fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999;340:253-9.
15. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;43:1586-92.
16. Kavanaugh AF. Anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody therapy for rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;24:593-614.
17. Lipsky PE, van der Heijde DMFM, St Clair EW. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Anti Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group*. *N Engl J Med* 2000;343:1594-602.
18. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Compagnone D et al. Chantash EK Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor- $\alpha$  monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol* 2003;30:2563-71.
19. Smolen J, Landewe RB, Mease P, Brzezicki J, Mason D, Lijntens K et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2009;68:797-804.
20. Singh JA, Noorbaloochi S, Singh G. Golimumab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;1: CD008341.
21. Popović-Grlje S, Babić-Naglić D. Diagnostics of latent tuberculosis (TB) in adult vaccinated patients (BCG) in Croatia before introduction of tumor necrosis factor antagonist therapy. *Reumatizam* 2008;55:31-5.
22. Choy E. Inhibiting interleukin-6 in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2008;10:413-7.
23. Patel AM, Moreland LW. Interleukin-6 inhibition for treatment of rheumatoid arthritis: a review of tocilizumab therapy. *Drug Des Devel Ther* 2010;4:263-78.
24. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:88-96.
25. Dougados M, Huizinga T, Sheeran T, Tak P, Conaghan P, Navarro-Sarabia T et al. Tocilizumab (TCZ) plus methotrexate (MTX) does not have superior clinical efficacy to TCZ alone in patients with inadequate response to MTX: 24-week results of the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis* 2011;70(Suppl 3):73.
26. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC et al. REFLEX Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2793-806.
27. Keystone E, Emery P, Peterfy CG, Tak PP, Cohen S, Genovese MC et al. Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis* 2009;68:216-21.
28. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD008794.
29. Genovese MC, Becker JC, Schiff M. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibition. *N Engl J Med* 2005;353:1114-23.
30. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate – naive patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1870-7.
31. Curković B, Babić-Naglić D, Morović-Vergles J, Anić B, Grazio S, Kaliterna DM et al. Proposal for biologic drugs therapy in rheumatoid arthritis. *Reumatizam* 2010; 57:29-35.
32. Nam JL, Winthrop KL, van Vollenhoven RF, Pavelka K, Valesini G, Hensor EM et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis* 2010;69: 976-86.