

# USPOREDBA UČINKOVITOSTI I SIGURNOSTI TNF INHIBITORA U LIJEČENJU ANKILOZANTNOG SPONDILITISA TIJEKOM TROGODIŠNJEG PRAČENJA

---

Mirić, Filip

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:335099>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-29**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Filip Mirić

**USPOREDBA UČINKOVITOSTI I SIGURNOSTI TNF- $\alpha$   
INHIBITORA U LIJEČENJU ANKILOZANTNOG  
SPONDILITISA TIJEKOM TROGODIŠNJEG PRAĆENJA**

Diplomski rad

Rijeka, 2018.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Filip Mirić

**USPOREDBA UČINKOVITOSTI I SIGURNOSTI TNF- $\alpha$   
INHIBITORA U LIJEČENJU ANKILOZANTNOG  
SPONDILITISA TIJEKOM TROGODIŠNJEG PRAĆENJA**

Diplomski rad

Rijeka, 2018.

Mentor rada: Prof.dr.sc. Srđan Novak, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je dana \_\_21.06.2018.\_\_ na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Prof.dr.sc. Toni Valković, dr. med.
2. Izv. prof.dr.sc. Tea Schnurrer Luke Vrbanić, dr. med.
3. Izv. prof.dr.sc. Sandra Milić, dr. med.

Rad sadrži 39 stranica, 6 slika, 6 tablica, 25 literaturnih navoda.

*Želio bih se ponajprije zahvaliti svome mentoru prof. dr. sc. Srđanu Novaku na pruženoj pomoći, vrijednim savjetima, te strpljenju i usmjeravanju prilikom pisanja ovoga rada.*

*Najveću zahvalu upućujem svojoj obitelji na bezuvjetnoj ljubavi i podršci koju su mi oduvijek pružali.*

## POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

1. AS – ankilozantni spondilitis
2. TNF- $\alpha$  – *tumor necrosis factor alpha*
3. HLA-B27 – humani leukocitni antigen B27
4. SpA – spondiloartritis
5. BASDAI – *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*
6. ASDAS – *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*
7. BASFI – *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*
8. CRP – C reaktivni protein
9. VAS – vizualna analogna skala
10. ASAS – *Assessment of SpondyloArthritis international Society*
11. EULAR – *European League Against Rheumatism*
12. NSAR – nesteroidni antireumatici
13. DMARD – *Disease Modifying AntiRheumatic Drugs*
14. GK – glukokortikoidi
15. IL17 – interleukin 17
16. MR – magnetna rezonancija

# SADRŽAJ RADA

1. Uvod .....	1
1.1. Definicija ankilozantnog spondilitisa .....	1
1.2. Epidemiologija ankilozantnog spondilitisa .....	1
1.3. Etiologija i patogeneza ankilozantnog spondilitisa .....	2
1.4. Klinička slika ankilozantnog spondilitisa.....	3
1.5. Dijagnoza ankilozantnog spondilitisa.....	5
1.6. Ocjena aktivnosti ankilozantnog spondilitisa .....	7
1.7. Liječenje ankilozantnog spondilitisa .....	8
1.7.1. Biološka terapija .....	10
1.8. Prognoza ankilozantnog spondilitisa .....	12
2. Svrha rada.....	13
3. Ispitanici i metode .....	14
3.1. Ispitanici .....	14
3.2. Metode .....	14
3.3. Statistička obrada podataka .....	15
4. Rezultati .....	16
4.1. Raspodjela ispitanika prema dobi i spolu .....	16
4.2. Usporedba ostanka/prekida biološke terapije između skupina.....	18
4.3. Usporedba ispitivanih parametara između skupina .....	19
5. Rasprava .....	26
6. Zaključak.....	33
7. Sažetak .....	34
8. Summary .....	35
9. Literatura .....	36
10. Životopis.....	39

## 1. Uvod

Ankilozantni spondilitis bolest je koja pripada grupi spondiloartritisa, a karakteriziran je kroničnim tijekom i sistemnim obilježjima. Najčešće nastupa već u mlađoj dobi, a bez rane dijagnoze i pravodobnoga liječenja povezan je sa znatnim simptomatskim tegobama i smanjenjem funkcionalne sposobnosti u najproduktivnijim godinama života. (1) U današnje vrijeme učinjeni su znatni pomaci u liječenju ove bolesti gdje glavnu ulogu zauzimaju biološki lijekovi, prvenstveno TNF- $\alpha$  inhibitori. (2) Budući da su na tržištu dostupni različiti TNF- $\alpha$  inhibitori, ovim istraživanjem htjeli smo utvrditi postoje li razlike u njihovoj učinkovitosti i sigurnosti.

### 1.1. Definicija ankilozantnog spondilitisa

Ankilozantni spondilitis (AS, *morbus Bechterew*) jest kronična, sistemska upalna reumatska bolest nepoznata uzroka. Zahvaća kralježnicu i velike proksimalne zglobove, a tipičan nalaz je simetrični sakroileitis uz slabo izražene znakove upalne aktivnosti. Međutim, upalni proces nerijetko može završiti koštanom metaplazijom i ankilozom. Bolest spada u grupu seronegativnih spondiloartritisa, zajedno s psorijatičnim artritismom, rekativnim artritismom, enteropatskim artritismom te nediferenciranim spondiloartritismom. (3)

### 1.2. Epidemiologija ankilozantnog spondilitisa

Incidencija i prevalencija ankilozantnog spondilitisa je između 0,1% i 1,4%. Bolest najčešće počinje u dobi od 20 do 40 godina. Muškarci obolijevaju tri puta češće, dok u žena bolest često ostaje neotkrivena zahvaljujući njenom



asimptomatskom tijeku. Također, postoji značajna povezanost pojavnosti ankilozantnog spondilitisa i HLA-B27 antigena. Tako osobe s pozitivnim HLA-B27 antigenom imaju 1-2%-tni rizik razvoja bolesti, dok krvni srodnik bolesnika pozitivnog na HLA-B27 ima 20%-tni rizik obolijevanja. (4)

### **1.3. Etiologija i patogeneza ankilozantnog spondilitisa**

Uzrok bolesti nije poznat, a smatra se da započinje na mjestima gdje se zglobna hrskavica, ligamenti i ostale strukture pričvršćuju na kost. Ta inicijalna lezija zove se entezitis i predstavlja upalu hvatišta tetiva, sveza i zglobnih čahura. Osim entezitisa, prisutan je još i osteitis, a bolest prate i sinovitis te fibrozna i koštana ankiloza. Zahvaćeni zglob infiltriran je s CD4+ i CD8+ T limfocitima i makrofagima te pokazuje visoke razine TNF- $\alpha$  (*tumor necrosis factor- $\alpha$* ), posebice u ranoj fazi bolesti, dok se obilan transformacijski faktor rasta  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) nalazi u naprednijim lezijama, a povišen je također i IL-6. Periferni sinovitis u AS-u karakteriziran je neutrofilima, makrofagima koji ekspimiraju CD68 i CD163, CD4+ i CD8+ T limfocitima te B limfocitima. Okolna kost također je edematozna i infiltrirana upalnim stanicama. Pretpostavlja se da su TNF- $\alpha$  i TGF- $\beta$  ključni efektorski citokini zaslužni za destrukciju hrskavice i stvaranje nove kosti. Opisane promjene primarno zahvaćaju aksijalni skelet (sakroilijakalni zglobovi, intervertebralni disk, kostovertebralni zglobovi kralježnice), zatim prednji torakalni zid, kosti zdjelice te korijenske (ramena, kukovi) i velike zglobove (laktovi, koljena), dok su šake i stopala rijetko zahvaćeni. (3,5)

#### 1.4. Klinička slika ankilozantnog spondilitisa

Klinička slika ankilozantnog spondilitisa obuhvaća zglobna i izvanzglobna očitovanja, a opći simptomi uključuju umor, gubitak apetita i subfebrilnost. Glavni simptom bolesti jest novonastala križobolja uz pojavu boli koja se širi u gluteuse. Križobolja se pogoršava u jutarnjim satima, slabi pri razgibavanju, a obilježena je buđenjem noću zbog boli te jutarnjom zakočenošću u trajanju do pola sata. Vježbanje i tjelesna aktivnost povoljno djeluju na simptome bolesti, dok hladnoća pogoršava tegobe. (6)

Pojava entezitisa očituje se bolovima u trnastim nastavcima, kristama ilijakama, sjednim kvrgama te petama. Također, bolna su i hvatišta rebara za sternum i kralježnicu, ramena i vratna kralježnica. Dolazi i do pojave spondilodiscitisa koji upućuje na aktivnu bolest te je praćen jakim bolovima u zahvaćenoj razini, ubrzanom sedimentacijom eritrocita i drugim upalnim reaktantima. Osim navedenih tegoba, bolesnici mogu imati i smetnje disanja. Progrijom bolesti dolazi do pogrbljenog držanja s ograničenjem pokretljivosti kralježnice, dok je najčešće simetrični koksitis (17-36% oboljelih) glavni razlog nesposobnosti u ankilozantnom spondilitisu. Uslijed fleksijske kontrakture kukova hod je otežan, kralježnica rigidna, dok su koljena flektirana kompenzirajući kontrakture kukova. (3)

Daljnijim napredovanjem bolesti, kombinacijom erozivnog procesa i stvaranja nove kosti, dolazi do gubitka ventralnog konkavитета trupa kralješka i stvaranja kvadratičnog, tzv. skvering kralješka. Slijedi formiranje sindezmofta i kralježnica poprima izgled poput „bambusovog štapa“. Budući da patofiziološki

proces pokazuje tendenciju ankiloziranju, s vremenom će nastati teška ankiroza cijele kralježnice i korijenskih zglobova. U uznapredovalom stadiju bolesti prisutan je rizik od prijeloma kralježnice uslijed progredirajuće osteoporoze koja kralježnicu čini osjetljivom i na manju traumu, a najčešće stradaju razine C5-6 i C6-7. (6,7)

Izvanzglobna obilježja ankilozantnog spondilitisa obuhvaćaju promjene na očima, aorti, plućima, srcu te bubrezima. Najčešće se javlja akutni anteriorni uveitis (iridociklitis) koji je prisutan u 25-30% bolesnika s AS. Obično je unilateralan te često praćen simptomima poput fotofobije, pojačanog suženja, nejasnog vida, a oko je bolno i crveno. Recidivi su također česti te budu prisutni na oba oka. Od ostalih izvanzglobnih promjena valja istaknuti aortitis u kojem uglavnom bude zahvaćena ascendentna aorta s posljedičnom insuficijencijom aortne valvule (8,5% bolesnika koji boluju dulje od 30 godina), a također treba istaknuti kako je AS bolest u kojoj je povećan rizik od kardiovaskularnih bolesti u odnosu na opću populaciju. Uz spomenute kardiovaskularne manifestacije, prisutne budu i smetnje provođenja u srcu uslijed fibroze provodnog sustava. Promjene na plućima uključuju sporo napredujuću fibrozu pluća koja se može očitovati kašljem i zaduhom te rjeđe hemoptizom, a najčešće se javlja kod dugogodišnjih bolesnika. Od bubrežnih promjena valja istaknuti IgA nefropatiju, dok se vrlo rijetko javlja sekundarna amiloidoza bubrega. Mikroskopska hematurija te proteinurija budu prisutni u do 35% bolesnika, a najčešće su posljedica IgA nefropatije. Bolesnici u oko 50-60% slučajeva imaju ulceracije sluznice tankog ili debelog crijeva, koje su uglavnom asimptomatske, dok vrlo rijetko razviju klinički jasnu upalnu bolest crijeva. Komplikacije na kralježnici poput atlantoaksijalne subluksacije budu uzrok neurološkim simptomima pa tako

dolazi do cervikalne mijelopatije. Od ostalih neuroloških komplikacija može se pojaviti sindrom kaude ekvine, naročito kod dugotrajne bolesti. (8)

### **1.5. Dijagnoza ankilozantnog spondilitisa**

Dijagnoza ankilozantnog spondilitisa temelji se na detaljnoj anamnezi i kvalitetnom kliničkom pregledu, a nakon što se postavi sumnja na bolest, i laboratorijskim nalazima te slikovnim pretragama. Vrlo je važno rano postaviti dijagnozu bolesti (poznato je da protekne 5-10 godina od prvih simptoma do dijagnoze), a to možemo postići detektirajući tri glavna obilježja: upalnu križobolju, HLA-B27 genotip te nalaz sakroileitisa na rendgenskom nalazu, odnosno magnetnoj rezonanciji. (9)

U kliničkom pregledu tipičan je nalaz upalne križobolje, ograničenih kretnji slabinske kralježnice u svim smjerovima, rigidne paravertebralne muskulature te je pozitivan Menellov hvat (hiperekstenzija natkoljenice u potrbušnom položaju pobuđuje bol u istostranom sakroilijakalnom zglobu). Problem u dijagnozi predstavlja i činjenica što ne postoji specifični laboratorijski nalaz koji bi potvrdio dijagnozu AS-a. Dva glavna laboratorijska parametra su HLA-B27 genotip i razina CRP-a. HLA-B27 je najvažniji faktor, pozitivan je u 95% bolesnika, no ne predstavlja siguran biljeg bolesti, već je samo pokazatelj predispozicije. Povišena razina CRP-a i ubrzana sedimentacija prate aktivnu bolest, no ta korelacija je ograničena budući da samo polovica bolesnika sa AS ima povišene vrijednosti CRP-a. Također se može uočiti normocitna anemija, a imunološki testovi su uredni. (3,9)

Za konačnu dijagnozu ankilozantnog spondilitisa ključna je radiološka potvrda sakroileitisa. Sakroileitis se može dokazati konvencionalnom rendgenskom obradom, kompjuteriziranom tomografijom (CT) i scintigrafijom, no zlatni standard predstavlja magnetna rezonancija (MR). Znakovi akutne bolesti na MR-u su edem i nakupljanje kontrasta u periartikularnom dijelu koštane srži, dok kronični sakroileitis na MR-u karakteriziraju erozivni proces, zone skleroze, ankiloza te sindezmofti. Osjetljivost i specifičnost MR-a u detekciji sakroileitisa je vrlo visoka te iznosi i do 90%. Važnost upotrebe MR-a vidljiva je i u činjenici da može ukazati na razvoj radioloških promjena tipičnih za sakroileitis najmanje 3 godine prije nego što se one mogu uočiti konvencionalnim radiogramima, a osim nalaza sakroileitisa vide se i promjene karakteristične za upalni proces kralježnice kao što su spondilitis, spondilofiti, spondilodiscitis, artritis kostotransverzalnih i kostovertebralnih zglobova, artritis malih zglobova te erozije i fokalna masna infiltracija. Osim navedenog, MR je važan i u detekciji sinovitisa i entezitisa, kako u aksijalnom skeletu, tako i kod perifernih zglobova. (7,10)

Dijagnostički kriteriji za ankilozantni spondilitis mijenjali su se kroz povijest pa tako od Amorovih i ESSG-ovih kriterija preko Njujorških i Modificiranih Njujorških kriterija dolazimo i do posljednjih ASAS-ovih klasifikacijskih kriterija. Danas se u dijagnozi ankilozantnog spondilitisa koriste Modificirani Njujorški kriteriji te ASAS-ovi klasifikacijski kriteriji. U Modificiranim Njujorškim kriterijima iz 1984. godine predloženo je da je za klasifikaciju AS-a potrebna prisutnost barem jednoga kliničkog kriterija (križobolja upalnog tipa koja traje duže od 3 mjeseca s povoljnim učinkom vježbanja, a negativnim mirovanja, zatim ograničena pokretljivost slabinske

kralježnice u sagitalnoj i frontatnoj ravnini te ograničeno širenje prsnog koša) u kombinaciji s definitivnim sakroileitisom, koji je definiran kao radiografski sakroileitis II. stupnja obostrano ili III. ili IV. stupnja jednostrano. (1)

Međutim, napredak slikovnih metoda, naročito primjena MR-a, koja je postala preferabilna metoda u bolesnika u kojih se sumnja na rani spondiloartritis s pretežitom aksijalnom lokalizacijom i primjena novih bioloških lijekova, doveli su do novog interesa za klasifikacijom ove bolesti. Tako je međunarodna grupa stručnjaka ASAS (od engl. *Assessment of SpondyloArthritis international Society*) izradila 2009. godine nove klasifikacijske kriterije koji se tiču bolesnika s križoboljom koja traje više od 3 mjeseca (sa ili bez perifernih simptoma) te se javlja prije 45. godine života. Prema tim kriterijima dijagnoza AS može se postaviti ukoliko je dokazan sakroileitis na MR snimci ili nativnom radiogramu (+ prisutno  $\geq 1$  SpA obilježje) ili ukoliko je osoba HLA-B27 pozitivna, ali u tom slučaju moraju biti prisutna još  $\geq 2$  SpA obilježja. U spondiloartritična (SpA) obilježja ubrajaju se: upalna križobolja, artritis, entezitis (peta), uveitis, daktilitis, psorijaza, Crohnova bolest / kolitis, dobar odgovor na NSAR, pozitivna obiteljska anamneza na SpA, HLA-B27 i povišen CRP. Osjetljivost ovih kriterija iznosi 82,9%, a specifičnost 84,4% što je svakako bolje u odnosu na prethodne kriterije. (1,5)

### **1.6. Ocjena aktivnosti ankilozantnog spondilitisa**

Za ocjenu aktivnosti bolesti, što je ujedno i jedan od najvažnijih elemenata u odluci o primjeni bioloških lijekova, koriste se različiti jednodimenzionalni i multidimenzionalni parametri. Najčešće primijenjivan test je BASDAI (od engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) kojim

se putem 6 pitanja evaluira pet glavnih simptoma bolesti (umor, bol u kralježnici, bol i otekline zglobova, područja lokalizirane osjetljivosti na dodir, intenzitet i trajanje jutarnje zakočenosti). U današnje vrijeme sve se više koristi ASDAS (od engl. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*), složeni indeks koji osim bolesnikove ocjene simptoma bolesti uključuje i reaktante akutne faze (CRP ili SE). Iako ova dva indikatora aktivnosti bolesti vrlo dobro koreliraju, ASDAS se danas smatra osjetljivijom metodom. Granične vrijednosti visoke aktivnosti bolesti za BASDAI iznose 4 i više, a za ASDAS 2,1 i više. Osim spomenutih parametara, u uporabi je i BASFI (od engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), mjerni instrument dizajniran radi utvrđivanja stupnja funkcionalne nesposobnosti u bolesnika s AS. Sastavljen je od 10 pitanja, od kojih se prvih 8 pitanja odnose na ograničenja u ciljanim svakodnevnim aktivnostima vezanim uz strukturne promjene lokomotornog sustava, a zadnja 2 pitanja na ograničenja u ukupnoj svakodnevnoj aktivnosti. Na kraju valja spomenuti i vizualnu analognu skalu boli, odnosno VAS (od engl. *Visual Analogue Scale*), koja predstavlja međunarodno priznatu ljestvicu za mjerenje boli. VAS-skala duga je 10 jedinica (centimetara), od 0 do 10, na kojoj između oznake 0 (nema boli) i 10 (najteža moguća bol) bolesnik označi mjesto koje odgovara jačini njegove boli, nakon čega se s druge strane ljestvice očita VAS zbroj. (11,12)

### **1.7. Liječenje ankilozantnog spondilitisa**

Liječenje ankilozantnog spondilitisa uključuje kombinaciju nefarmakoloških i farmakoloških modaliteta. Cilj liječenja ovih bolesnika je poboljšati funkciju, smanjiti bolove, prevenirati strukturne promjene (razvoj

kontraktura i deformacija) i postići remisiju bolesti bez daljnje primjene lijekova. Nefarmakološki aspekt liječenja sastoji se u prvom redu od svakodnevne tjelovježbe kako bi se održala postura i gibljivost kralježnice te korijenskih zglobova. Zagrijavanje prije tjelovježbe djeluje povoljno jer smanjuje zakočenost, a plivanje se smatra optimalnom rekreacijskom aktivnosti. Bolesnici bi trebali hodati uspravno te u svakoj dnevnoj aktivnosti svjesno održavati fiziološke zakrivljenosti kralježnice. Preporuča se spavanje potrbuške čime se izbjegava fleksijska kontraktura kukova i kralježnice. (3)

Nesteroidni antireumatici (NSAR) prva su linija farmakološke terapije za AS. Ovi agensi smanjuju bol i zakočenost te povećavaju pokretljivost kod mnogih bolesnika. NSAR-i se uzimaju s različitom učinkovitošću u oko 70-80% bolesnika s AS-om te je dobar odgovor na njihovo liječenje predložen i kao jedan od dijagnostičkih kriterija. (13) U egzacerbaciji bolesti primjenjuju se u maksimalnim dnevnim dozama, a poslije se propisuju prema bolesnikovim potrebama u analgetskim dozama. Iskustvo bolesnika s pojedinim NSAR-om ima odlučujuću ulogu pri izboru lijeka. (3) U slučaju kontraindikacija ili nuspojava na NSAR-e, ili kada su i dalje prisutni rezidualni bolovi uz njihovu primjenu, u obzir dolazi primjena čistih analgetika (paracetamol, opioidni analgetik). (14)

DMARD-ovi (od engl. *Disease Modifying AntiReumatic Drugs*), odnosno lijekovi koji modificiraju tijek upalne reumatske bolesti, koriste se u liječenju bolesnika koji boluju od perifernog artritisa koji se javlja u sklopu spondiloartritisa. Potrebno je napomenuti kako je modificiranje bolesti u spondiloartritisima puno kompleksnije (aksijalni skelet, periferni skelet, nove koštane formacije, ekstraskelletne manifestacije) od modifikacije u



reumatoidnom artritisu (RA) pa tako konvencionalni DMARD-ovi kao što su sulfasalazin, metotreksat i leflunomid u AS-u često nemaju djelotvornost kao u RA. Međutim, njihova primjena može pomoći u „preživljenju“ biološkog lijeka, premda su i u tom pogledu potrebna daljnja istraživanja. (12,14) Što se tiče primjene glukokortikoida u ankilozantnom spondilitisu, također je ograničena na bolesnike s perifernim artritisom. Prisutan je nedostatak kvalitetnih dokaza o njihovoj učinkovitosti premda neki noviji podatci sugeriraju da kratkotrajno primijenjene visoke doze glukokortikoida (50 mg na dan) mogu imati određeni, iako blaži učinak na znakove i simptome bolesti. (12) Glede lokalnih infiltracija, one mogu biti djelotvorne te je nedvojbeno da intraartikularno primijenjeni glukokortikoidi doprinose kratkotrajnom poboljšanju simptoma. (13)

### **1.7.1. Biološka terapija**

Naposljetku, dolazimo i do primjene biološke terapije u ankilozantnom spondilitisu što je ujedno i predmet interesa ovoga rada. Biološki DMARD-ovi (bDMARDs) primjenjuju se u slučaju kada konvencionalnim liječenjem ne možemo postići odgovarajući terapijski odgovor, što se u prvom redu odnosi na perzistirajuću visoku aktivnost bolesti. Prema preporukama Hrvatskoga reumatološkog društva iz 2017. godine koje su utemeljene na recentnim preporukama i smjernicama međunarodno najrelevantnijih organizacija, *Assessment of SpondyloArthritis International Society / European League Against Rheumatism* (ASAS/EULAR), utvrđeni su kriteriji prema kojima se može indicirati uvođenje biološke terapije. Kriteriji sadrže: dijagnozu reumatologa temeljem Njujorških modificiranih kriterija (iz 1984.g.) ili kriterija ASAS-a (iz 2009.g.), zatim prisustvo aktivne bolesti tijekom najmanje 4 tjedna ( $BASDAI \geq 4,0$  na numeričkoj skali 0-10 ili  $ASDAS \geq 2,1$ ), također i pozitivno

mišljenje reumatologa i globalnu ocjenu težine bolesti  $\geq 4$  (na ljestvici 0 – 10) te izostanak učinka ili nepodnošljivost prethodne terapije (najmanje 2 nesteroidna antireumatika u maksimalnoj podnošljivoj dozi ukupnog trajanja liječenja od barem 4 tjedna te najmanje jedna lokalna primjena glukokortikoida u slučaju perifernih manifestacija bolesti na 1 – 2 lokalizacije; samo ako je, prema mišljenju reumatologa, indicirano). (12,15,16)

U biološkoj terapiji ankilozantnog spondilitisa primjenjuju se TNF- $\alpha$  inhibitori te inhibitori interleukina 17 (sekukinumab). Lijekovi od našeg interesa u ovome radu jesu upravo TNF- $\alpha$  inhibitori, a trenutno je na raspolaganju dostupno njih pet, od kojih su četiri monoklonska protutijela: adalimumab (Humira), golimumab (Simponi), infliksimab (Remicade) i certolizumab pegol (Cimzia), a jedan je solubilni receptor – antagonist TNF- $\alpha$ , etanercept (Enbrel). (12) Adalimumab i golimumab potpuno su humana monoklonska protutijela IgG1 $\kappa$  čija se djelovanja očituju blokadom i solubilnog i transmembranskog TNF- $\alpha$  te prekidom daljnjih učinaka TNF- $\alpha$  u proupalnoj kaskadi. Adalimumab se primjenjuje supkutano u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan, a golimumab jednom mjesečno u dozi od 50 mg. (17,18) Infliksimab je kimerično humano-mišje monoklonsko protutijelo IgG1 $\kappa$ , a također blokira solubilni i transmembranski TNF- $\alpha$ . Primjenjuje se u dozi od 5 mg/kg intravenskom infuzijom, a zatim slijede dodatne infuzije u dozi od 5 mg/kg 2. i 6. tjedna nakon prve infuzije te svakih 8 tjedana nakon toga. (19) Certolizumab pegol je rekombinantni Fab fragment humanog monoklonskog protutijela protiv TNF- $\alpha$ , konjugiran s polietilenglikolom (PEG), a primjenjuje se supkutano u dozi od 400 mg (kao 2 injekcije od po 200 mg u jednom danu) u 0., 2. i 4. tjednu, a potom slijedi doza održavanja od 200 mg svaka 2 tjedna. (20) Posljednji u nizu je

etanercept, dimerički humani p75- Fc fuzijski protein za TNF- $\alpha$  receptore, a njegova uobičajena doza je 25 mg primijenjeno dva puta na tjedan ili 50 mg primijenjeno jednom tjedno supkutano. (21)

Osim TNF- $\alpha$  inhibitora, u biološkoj terapiji ankilozantnog spondilitisa primjenjuje se i prethodno spomenuti sekukinumab (Cosentyx). To je rekombinantno potpuno humano monoklonsko protutijelo selektivno za interleukin-17A (IL-17A), a preporučena doza je 150 mg supkutano u 0., 1., 2., 3. i 4. tjednu, nakon čega slijedi mjesečna doza održavanja. (12)

Danas su u kliničkoj praksi TNF- $\alpha$  inhibitori najčešće primijenjivani lijekovi zahvaljujući pozitivnim rezultatima registracijskih studija i dugogodišnjeg iskustva njihove primjene te utvrđene učinkovitosti i sigurnosti. S obzirom na navedeno, današnja je klinička praksa da su oni prva terapijska opcija, ali također postoje i stavovi o ravnopravnosti primjene bioloških lijekova. (12) Budući da se sekukinumab tek odnedavno počeo primjenjivati u Hrvatskoj, za potrebe ovoga rada nismo imali dovoljno dug vremenski period za istražiti njegov učinak i sigurnost, već je to moglo biti učinjeno jedino za TNF- $\alpha$  inhibitore.

### **1.8. Prognoza ankilozantnog spondilitisa**

Prognoza ankilozantnog spondilitisa načelno je zadovoljavajuća. Životni vijek većine bolesnika ne odstupa od onoga u općoj populaciji te ukoliko su pravilno i pravodobno započeli s liječenjem mogu funkcionirati u svakodnevnom životu bez značajnijih ograničenja. Oko 10% oboljelih pokazuje

težak tijek bolesti s progresivnom ankilozom cijele kralježnice i ostalih zglobova. (3)

## 2. Svrha rada

Svrha ovog rada bila je utvrditi:

- učinkovitost TNF- $\alpha$  inhibitora tijekom trogodišnjeg praćenja u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom koji nikada prije nisu primali biološku terapiju
- sigurnost primjene TNF- $\alpha$  inhibitora i pojavu eventualnih nuspojava
- razloge zbog kojih je došlo do prekida biološke terapije
- postoje li razlike između TNF- $\alpha$  inhibitora s obzirom na parametre aktivnosti bolesti
- postoje li razlike između TNF- $\alpha$  inhibitora s obzirom na parametre upale
- postoje li razlike između TNF- $\alpha$  inhibitora s obzirom na prekid, odnosno ostanak na terapiji („preživljenje“ biološkog lijeka)
- „preživljenje“ biološkog lijeka s obzirom na komedikaciju TNF- $\alpha$  inhibitora s DMARD-om

- kolika je srednja doza glukokortikoida unutar svake skupine nakon tri godine od uvođenja biološke terapije
- prekid, odnosno ostanak na terapiji infliksimabom s obzirom na primjenu originalnog ili biosličnog lijeka

### **3. Ispitanici i metode**

#### **3.1. Ispitanici**

Ovim istraživanjem obuhvaćena je skupina od 29 ispitanika koji su započeli s biološkom terapijom u razdoblju od siječnja 2009. do lipnja 2015. godine. Prvotno su bili podijeljeni u četiri skupine s obzirom na vrstu TNF- $\alpha$  inhibitora (adalimumab, golimumab, infliksimab, etanercept), no budući da je zabilježen samo jedan ispitanik na terapiji etanerceptom, što posljedično dovodi do nemogućnosti kvalitetne statističke analize, isti je izuzet iz istraživanja. Posljedično tome, ispitanike smo podijelili u tri skupine, a prvu skupine čine pacijenti na biološkoj terapiji adalimumabom te su navedeni kao skupina „A“. U drugoj skupini su pacijenti na biološkoj terapiji golimumabom (navedeni kao skupina „G“), dok treću skupinu čine pacijenti liječeni infliksimabom i njemu biosličnim lijekovima (navedeni kao skupina „I“).

#### **3.2. Metode**

Ovo je retrospektivna metoda istraživanja koja je provedena prikupljanjem podataka iz medicinske dokumentacije Odjela za reumatologiju i kliničku imunologiju na Klinici za internu medicinu KBC-a Rijeka. Razdoblje unutar kojeg su podaci prikupljeni je od siječnja 2009. do lipnja 2018. godine.

Svaki pacijent praćen je ukupno tri godine od započinjanja s terapijom, a uvjet je bio da mu je to prvi biološki lijek koji je primio. Bilježen je prekid liječenja i razlozi koji su do toga doveli, te ostanak na pojedinom lijeku nakon tri godine. Za svaku od navedenih skupina trebalo je odrediti sljedeće parametre: BASDAI, BASFI, CRP i VAS. Praćeni su u trenutku započinjanja s terapijom, te nakon 3, 6, 12, 24 i 36 mjeseci. Također je uključena terapija DMARD-ovima gdje je bilježeno „preživljenje“ biološkog lijeka s obzirom na njihovu komedikaciju s TNF- $\alpha$  inhibitorima, te terapija glukokortikoidima kod koje je praćeno njezino doziranje nakon 3 godine. Uz navedeno, uvrštena je i usporedba unutar ispitanika liječenih infliksimabom s obzirom da se u terapiji koristio originalni lijek (Remicade), te njemu bioslični lijekovi (Remsima i Inflectra).

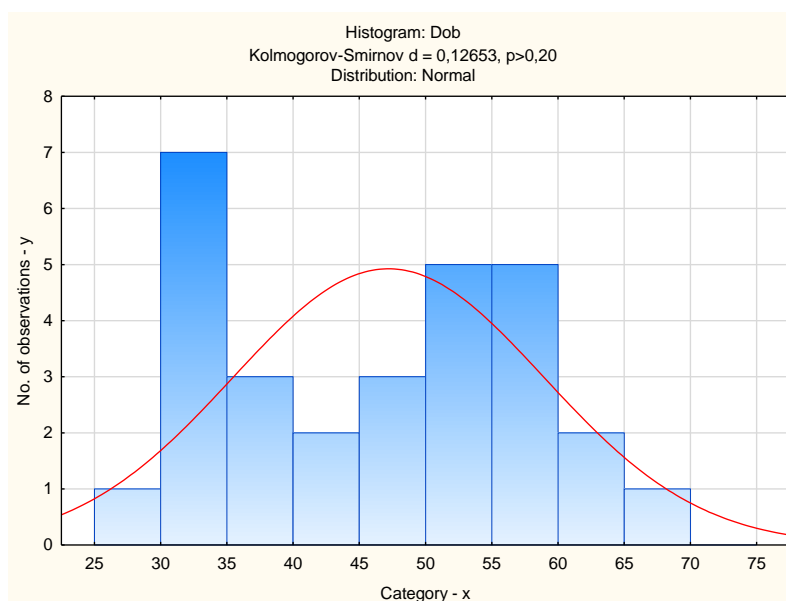
### **3.3. Statistička obrada podataka**

Statistička obrada podataka napravljena je u programu *Statistica* (verzija 13.3, TIBCO Software Inc.). Kolmogorov-Smirnovljevim testom utvrđena je normalnost raspodjele podataka. Normalno raspodijeljene kontinuirane numeričke varijable opisane su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom, a kategoričke (nebrojčane) varijable, kao što je spol ispitanika, opisane su frekvencijom, odnosno postotnim udjelom. Usporedbe vrijednosti numeričkih varijabli (BASDAI, BASFI, CRP, VAS) učinjene su ANOVA testom pomoću F vrijednosti čime se određivalo postoji li statistički značajna razlika između tri skupine TNF- $\alpha$  inhibitora. Kao razina statističke značajnosti zaključivanja u svim analizama primijenjivan je  $p < 0,05$ .

## 4. Rezultati

### 4.1. Raspodjela ispitanika prema dobi i spolu

Životna dob svih ispitanika normalno je raspodijeljena što je pokazano Kolmogorovim-Smirnovljevim testom ( $p > 0,20$ ; Slika 1). Tablica 1 prikazuje raspodjelu ispitanika prema dobi s obzirom na primijenjeni lijek. Tu je dob prikazana aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom, a statističkom analizom nije utvrđena značajna razlika u dobi između skupina A, G i I ( $p > 0,05$ ). Najmlađa osoba ima 30 godina, a najstarija je u dobi od 70 godina.



**Slika 1.** Raspodjela svih ispitanika prema životnoj dobi

**Tablica 1.** Srednja dob ispitanika (ukupno i za svaku skupinu posebno)

Skupina	n	Dob/godine		Statistika
		$\bar{x} \pm SD$	Raspon	
A	11	49,2 ± 10,42	35 - 70	p= 0,672
G	10	44,6 ± 12,28	30 - 62	
I	8	47,6 ± 13,64	31 - 65	
Ukupno	29	47,2 ± 11,74	30 - 70	

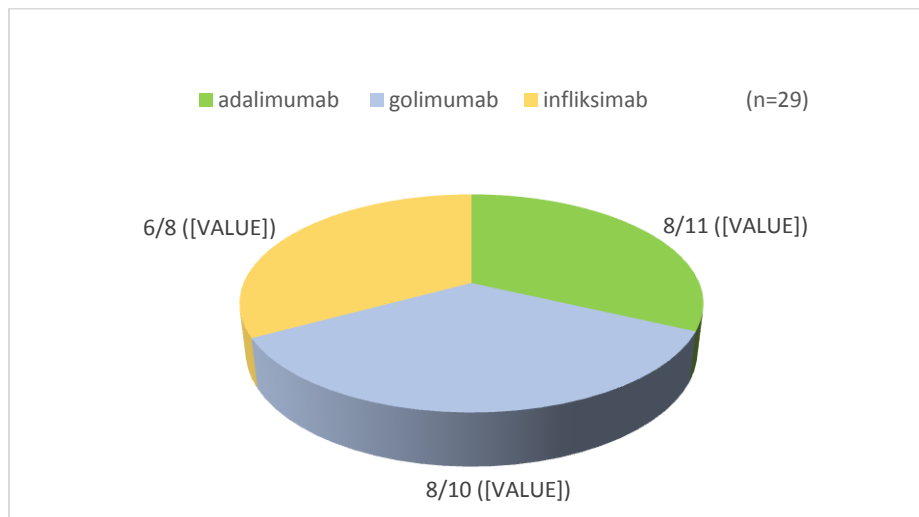
**Tablica 2.** Raspodjela ispitanika prema spolu

Spol/n (%)	Skupina			Statistika
	A	G	I	
M	9 (81,8)	8 (80,0)	6 (75,0)	$\chi^2=0,13$
Ž	2 (18,2)	2 (20,0)	2 (25,0)	p= 0,934
Ukupno	11 (100,0)	10 (100,0)	8 (100,0)	

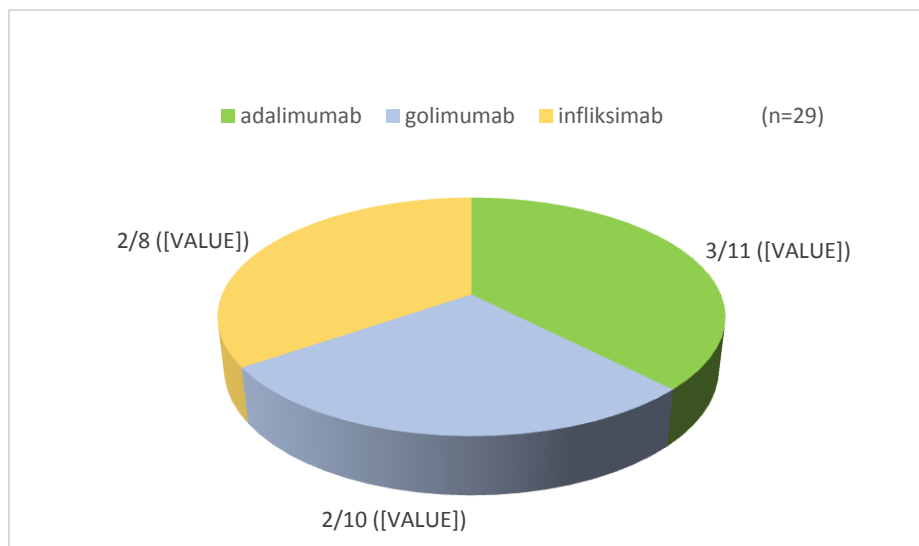
Nije zabilježena statistički značajna razlika s obzirom na spol ispitanika između skupina A, G i I ( $p>0,05$ ). Međutim, utvrđeno je kako je u sve tri skupine značajno više muškaraca ( $p<0,05$ ).



#### 4.2. Usporedba ostanka/prekida biološke terapije između skupina



**Slika 2.** Udio ispitanika koji su ostali na biološkoj terapiji nakon tri godine



**Slika 3.** Udio ispitanika koji su prekinuli s biološkom terapijom unutar tri godine

U nijednom od navedenih istraživanja (ostanak, odnosno prekid terapije) nije utvrđena statistički značajna razlika ( $p > 0,05$ ).

#### 4.3. Usporedba ispitivanih parametara između skupina

**Tablica 3.** Srednje vrijednosti BASDAI-a u ispitanika iz skupina A, G i I s obzirom na vrijeme praćenja

Vrijeme mjerenja	BASDAI $\bar{x} \pm SD$			Statistika	
	A	G	I	F vrijednost	p
prije biol. terapije	6,74 $\pm$ 1,04	6,57 $\pm$ 0,87	6,26 $\pm$ 1,30	0,49	0,620
nakon 3 mjeseca	2,52 $\pm$ 1,30	3,32 $\pm$ 1,96	3,30 $\pm$ 1,43	0,85	0,439
nakon 6 mjeseci	2,42 $\pm$ 1,86	2,64 $\pm$ 1,91	2,71 $\pm$ 1,82	0,06	0,938
nakon 12 mjeseci	1,76 $\pm$ 0,53	1,58 $\pm$ 0,67	2,86 $\pm$ 1,85	3,21	0,06
nakon 24 mjeseca	2,55 $\pm$ 2,06	2,43 $\pm$ 1,45	2,50 $\pm$ 1,82	0,02	0,989

nakon 36 mjeseci	2,26 ± 1,40	1,60 ± 1,29	1,97 ± 1,12	0,54	0,589
------------------	-------------	-------------	-------------	------	-------

Nije utvrđena statistički značajna razlika srednjih vrijednosti BASDAI-a u vremenima praćenja između skupina A, G i I (svi  $p > 0,05$ ).

**Tablica 4.** Srednje vrijednosti BASFI-a u ispitanika iz skupina A, G i I s obzirom na vrijeme praćenja

Vrijeme mjerenja	BASFI / $\bar{x} \pm SD$			Statistika	
	A	G	I	F vrijednost	p
prije biol. terapije	6,29 ± 1,30	6,56 ± 1,32	5,60 ± 1,53	1,13	0,338
nakon 3 mjeseca	3,38 ± 0,84	4,02 ± 1,24	3,42 ± 1,35	0,98	0,390
nakon 6 mjeseci	3,05 ± 1,38	3,28 ± 0,92	2,24 ± 1,14	1,80	0,186
nakon 12 mjeseci	2,48 ± 0,74	2,47 ± 0,85	2,98 ± 1,82	0,50	0,613
nakon 24 mjeseca	2,92 ± 1,60	3,57 ± 2,27	2,71 ± 1,64	0,48	0,628
nakon 36 mjeseci	2,34 ± 1,04	2,60 ± 1,25	2,12 ± 0,71	0,37	0,698

Nema statistički značajne razlike srednjih vrijednosti BASFI-a u vremenima praćenja između skupina A, G i I (svi  $p > 0,05$ ).

**Tablica 5.** Srednje vrijednosti CRP-a u ispitanika iz skupina A, G i I s obzirom na vrijeme praćenja

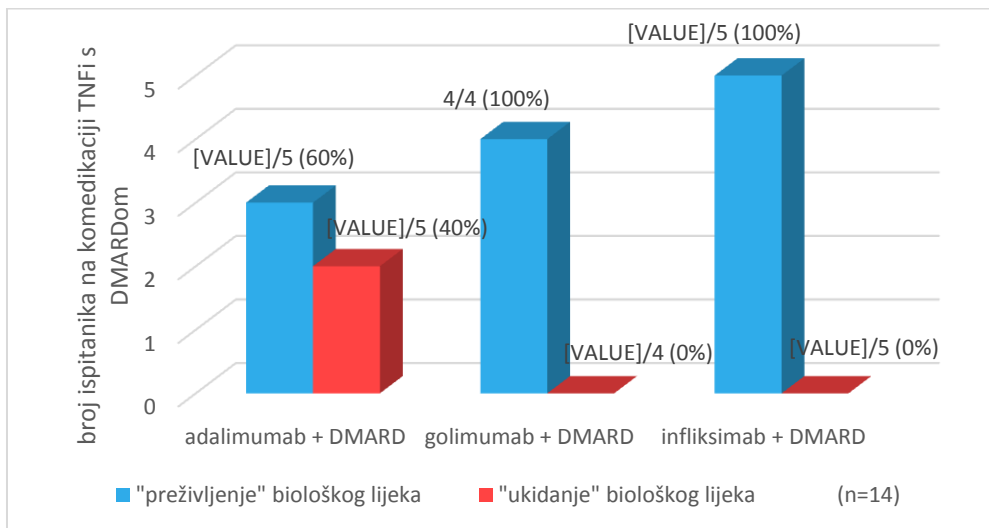
Vrijeme mjerenja	CRP $\bar{x} \pm SD$			Statistika	
	A	G	I	F vrijednost	p
prije biol. terapije	18,95 $\pm$ 8,48	17,15 $\pm$ 7,85	21,75 $\pm$ 9,8	0,63	0,540
nakon 3 mjeseca	4,56 $\pm$ 4,92	3,50 $\pm$ 2,51	4,46 $\pm$ 1,31	0,29	0,752
nakon 6 mjeseci	4,21 $\pm$ 6,31	4,70 $\pm$ 5,51	2,41 $\pm$ 1,15	0,47	0,630
nakon 12 mjeseci	2,39 $\pm$ 1,49	2,51 $\pm$ 2,02	4,71 $\pm$ 3,96	2,14	0,139
nakon 24 mjeseca	3,97 $\pm$ 5,23	2,64 $\pm$ 3,28	6,23 $\pm$ 6,01	1,07	0,360
nakon 36 mjeseci	2,78 $\pm$ 2,02	1,64 $\pm$ 1,01	3,55 $\pm$ 3,07	1,50	0,246

Nigdje nije zabilježena statistička značajna razlika u srednjim vrijednostima CRP-a u vremenima praćenja između ispitanika u skupinama A, G i I (svi  $p > 0,05$ ).

**Tablica 6.** Srednje vrijednosti VAS-a u ispitanika iz skupina A, G i I s obzirom na vrijeme praćenja

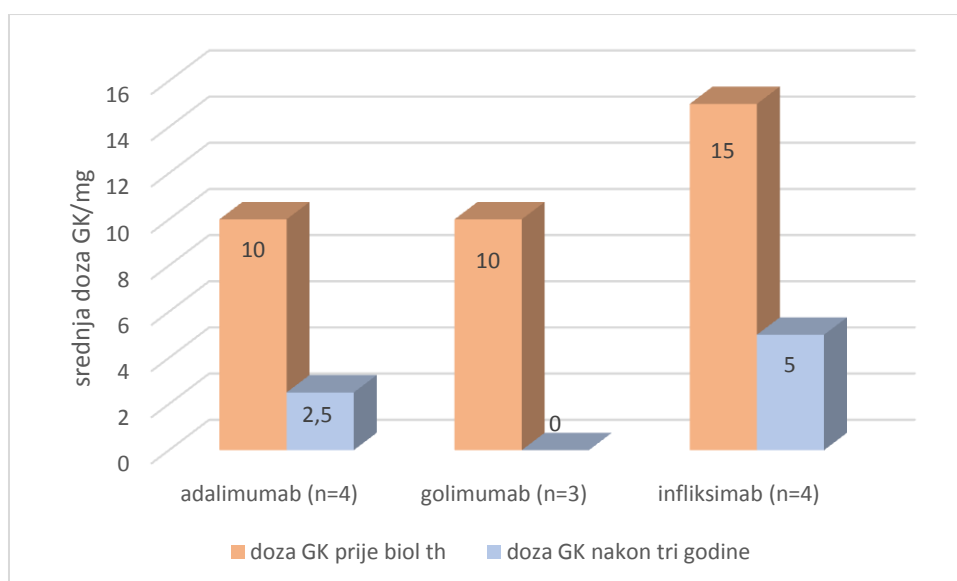
Vrijeme mjerenja	VAS $\bar{x} \pm SD$			Statistika	
	A	G	I	F vrijednost	p
prije biol. terapije	7,09 $\pm$ 0,70	6,90 $\pm$ 0,74	7,38 $\pm$ 1,50	0,51	0,607
nakon 3 mjeseca	2,28 $\pm$ 1,35	2,80 $\pm$ 2,15	2,25 $\pm$ 0,70	0,39	0,682
nakon 6 mjeseci	2,41 $\pm$ 1,90	1,33 $\pm$ 0,71	1,75 $\pm$ 0,71	1,68	0,206
nakon 12 mjeseci	1,70 $\pm$ 0,48	1,56 $\pm$ 0,53	2,65 $\pm$ 2,76	1,24	0,308
nakon 24 mjeseca	2,70 $\pm$ 2,36	2,67 $\pm$ 2,12	2,17 $\pm$ 2,60	0,12	0,885
nakon 36 mjeseci	1,89 $\pm$ 0,93	1,50 $\pm$ 0,53	1,33 $\pm$ 0,52	1,23	0,313

Nije utvrđena statistički značajna razlika VAS vrijednosti u vremenima praćenja između skupina A, G i I (svi  $p > 0,05$ ).



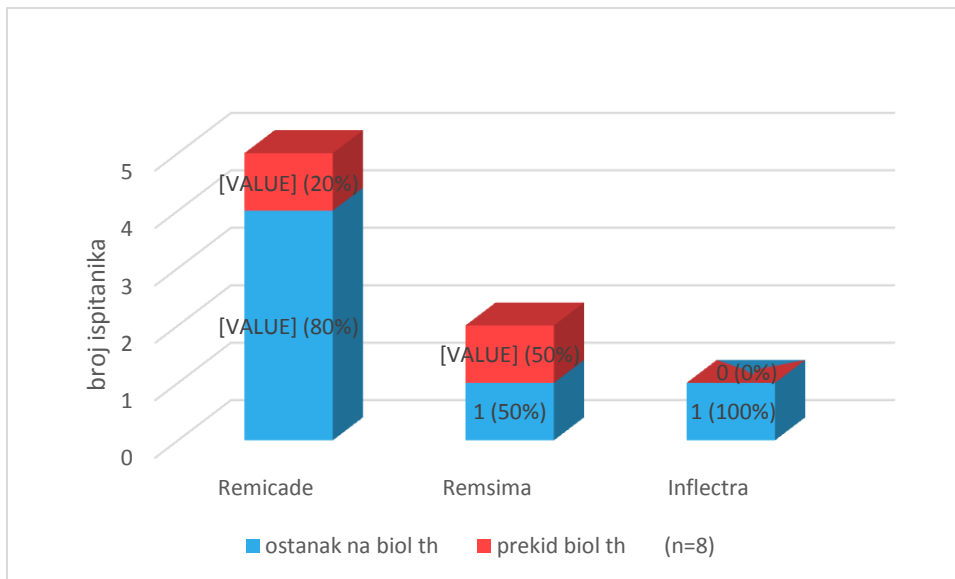
**Slika 4.** Prikaz „preživljenja“/“ukidanja“ biološkog lijeka unutar svake grupe zasebno s obzirom na komedikaciju TNF- $\alpha$  inhibitora s DMARD-om

Unutar svake grupe ispitanika koji boluju od perifernog artritisa u sklopu spondiloartritisa zabilježeno je bolje „preživljenje“ biološkog lijeka kod komedikacije TNF- $\alpha$  inhibitora s DMARD-om.



**Slika 5.** Prikaz srednjih doza glukokortikoida (GK) unutar svake grupe prije uvođenja biološke terapije i nakon tri godine

Zabilježeno je snižavanje srednje doze glukokortikoida unutar svake grupe ispitanika s perifernim artritisom koji se javlja u sklopu spondiloartritisa nakon tri godine od uvođenja biološke terapije.



**Slika 6.** Prikaz ispitanika liječenih infliksimabom koji su ostali, odnosno prekinuli s biološkom terapijom s obzirom na primjenu originalnog (Remicade) ili biosličnog lijeka (Remsima, Inflectra)

Zabilježen je 80%-tni ostanak na terapiji Remicadeom, 50%-tni na terapiji Remsimom te 100%-tni na terapiji Inflectrom.



## 5. Rasprava

Cilj ovoga rada bio je usporediti učinkovitost i sigurnost TNF- $\alpha$  inhibitora u liječenju ankilozantnog spondilitisa. Svi ispitanici u istraživanju zadovoljili su kriterije Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO) koji se tiču uvođenja biološke terapije u liječenju AS-a (dijagnoza AS po Modificiranim Njujorškim kriterijima ili ASAS-ovim kriterijima, BASDAI  $\geq$  4,0 ili ASDAS  $\geq$  2,1, izostanak učinka ili nepodnošljivost za najmanje 2 NSAR-a koji su primjenjivani u punoj dozi tijekom najmanje 4 tjedna te težina bolesti iznad 4 prema procjeni reumatologa), te napominjemo kako je svima to ujedno bio i prvi biološki lijek. (13)

Ispitanici su podijeljeni u tri skupine s obzirom na vrstu TNF- $\alpha$  inhibitora koja je primijenjivana u sklopu biološke terapije. Prva skupina primala je biološki lijek adalimumab te je označena slovom „A“. Drugoj skupini uveden je lijek golimumab i njih smo označili kao skupinu „G“, dok je treća skupina bila na terapiji infliksimabom i označena je slovom „I“. Iz podataka dobivenih ovim istraživanjem vidljivo je kako je udio muškaraca daleko veći u odnosu na udio žena (23:6; Tablica 2.), što je u skladu s epidemiološkom slikom ove bolesti budući da se u muškaraca ona javlja tri puta češće. (3)

Za početak smo htjeli utvrditi postoji li razlika u ostanku, odnosno prekidu biološke terapije između spomenutih skupina ispitanika. Od ukupno 29 ispitanika koji su praćeni u ovom istraživanju, 22 njih ostalo je na biološkom lijeku s kojim su započeli terapiju, dok je kod njih 7 terapija bila prekinuta. Na terapiji adalimumabom nakon tri godine od početka praćenja ostalo je ukupno 8 (72,8%) ispitanika, na terapiji golimumabom također 8 (80%) ispitanika, dok je njih 6 (75%) ostalo na terapiji infliksimabom. Iz navedenoga je zaključeno kako nema statistički značajne razlike u ostanku na terapiji između tri skupine ( $p > 0,05$ ; Slika 2.). Osim ostanka na terapiji, htjeli smo utvrditi i postoji li razlika s obzirom na prekid biološke terapije te njihove razloge. Tako je pokazano da je 3 (27,2%) ispitanika prekinulo

terapiju adalimumabom, 2 (20%) ispitanika golimumabom, te također 2 (25%) terapiju infliksimabom. Kao i u prethodnom slučaju, ni ovdje nije zabilježena statistička značajnost ( $p > 0,05$ ; Slika 3.). Navedeno je sukladno nekim ranijim istraživanjima, kao što je primjerice ono Wanga i suradnika iz 2016. godine, gdje se također pokazalo kako različiti TNF- $\alpha$  inhibitori imaju sličnu učinkovitost. (22) U našem istraživanju pratili smo i razloge zbog kojih je došlo do odustajanja od terapije te je tako utvrđeno kako se kod 5 ispitanika radilo o sekundarnoj neučinkovitosti lijeka, u 2 slučaja riječ je bila o primarnoj neučinkovitosti, dok značajna nuspojava zbog koje bi došlo do prekida terapije nije zabilježena.

Da bismo mogli pratiti kretanje aktivnosti bolesti i njene upalne čimbenike, u svakoj od navedenih skupina uključili smo određene parametre koji nam to omogućavaju. Tako su za svaku skupinu određivani BASDAI, BASFI, CRP i VAS, a vremena u kojima su bilježene njihove vrijednosti bila su: prije uvođenja biološke terapije, te nakon 3, 6, 12, 24 i 36 mjeseci od njenog uvođenja.

Najprije ćemo spomenuti BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) kao jedan od osnovnih pokazatelja ocjene aktivnosti bolesti. Srednja BASDAI vrijednost prije uvođenja biološke terapije za adalimumab iznosila je  $6,74 \pm 1,04$ , za golimumab  $6,57 \pm 0,87$ , a infliksimab  $6,26 \pm 1,30$  te je statističkom analizom utvrđeno kako nema značajne razlike ( $p=0,620$ ; Tablica 3.). Nakon tri mjeseca učinjena je prva kontrola ispitanika te je zabilježen pad vrijednosti u sve tri skupine (adalimumab:  $2,52 \pm 1,30$ ; golimumab:  $3,32 \pm 1,96$ ; infliksimab:  $3,30 \pm 1,43$ ). Premda nema statistički značajne razlike ( $p=0,439$ ), vrijedno je napomenuti kako ovo poboljšanje BASDAI-a za  $\geq 2,0$  u odnosu na vrijeme prije započinjanja s terapijom, predstavlja očekivani pozitivni učinak za svaki od bioloških lijekova. (12) Nakon 6 mjeseci zabilježen je daljnji pad BASDAI vrijednosti u svim skupinama pa tako za adalimumab iznosi  $2,42 \pm 1,86$ , golimumab  $2,64 \pm 1,91$ , a infliksimab  $2,71 \pm 1,82$  ( $p=0,938$ ). Sljedeći ispitivani period bio je nakon 12 mjeseci od

uvođenja terapije, a ovdje vrijednosti iznose  $1,76 \pm 0,53$  za adalimumab,  $1,58 \pm 0,67$  za golimumab te  $2,86 \pm 1,85$  za infliksimab. Iako se navedene vrijednosti razlikuju nešto više od prethodnih mjerenja (osobito skupine G i I), i dalje nije zabilježena statistička razlika koju bismo mogli proglasiti značajnom ( $p=0,06$ ). Nakon 24 mjeseca srednje BASDAI vrijednosti također ne pokazuju statistički značajnu razliku ( $p=0,989$ ). U konačnici, 36 mjeseci od uvođenja terapije najnižu srednju BASDAI vrijednost pokazuje skupina ispitanika na golimumabu ( $1,60 \pm 1,29$ ), no uspoređujući to s ostale dvije skupine, nije utvrđena statistička značajnost ( $p=0,589$ ). Prema tome, iz prikupljenih podataka o BASDAI-u možemo zaključiti kako u nijednom od ispitivanih perioda nije utvrđena razlika između tri skupine ispitanika. Također zamjećujemo kako se unutar svake grupe zasebno vrijednost BASDAI-a s vremenom snižava što je i u skladu s pozitivnim učinkom biološke terapije što se pokazalo i u brojnim dosadašnjim istraživanjima. (17,18,19)

Sljedeći parametar koji je uzet u obzir je BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*). On je također mjeren u spomenutim ispitivanim periodima pa tako za adalimumab prije početka biološke terapije iznosi  $6,29 \pm 1,30$ , golimumab  $6,56 \pm 1,32$ , a infliksimab  $5,60 \pm 1,53$  ( $p=0,338$ ). Nakon tri mjeseca vrijednosti se uvelike smanjuju u sve tri skupine:  $3,38 \pm 0,84$  za adalimumab,  $4,02 \pm 1,24$  za golimumab te  $3,42 \pm 1,35$  za infliksimab. Nije zabilježena statistički značajna razlika ( $p=0,390$ ), ali kao i slučaju BASDAI-a, primjećuje se značajan pad u svakoj grupi zasebno. U narednom periodu napravljene su kontrole još nakon 6, 12 i 24 mjeseci, te u nijednom od navedenih mjerenja nije utvrđena statistički značajna razlika (svi  $p>0,05$ ; Tablica 4.). Zadnja kontrola učinjena je nakon 36 mjeseci, odnosno tri godine od uvođenja terapije. Ona pokazuje kako je BASFI najniži u ispitanika liječenih infliksimabom ( $2,12 \pm 0,71$ ), međutim, statistička značajnost nije zabilježena ( $p=0,698$ ). Kao posljedica navedenih rezultata, nameće se zaključak kako se vrijednost BASFI-a značajno ne razlikuje s obzirom na primijenjeni lijek. U velikoj studiji

Maxwella, Zochlinga i suradnika iz 2015. godine također je pokazano kako BASFI ne pokazuje značajna odstupanja ovisno o tipu navedenih TNF- $\alpha$  inhibitora. (2)

Unutar promatranog perioda od 36 mjeseci praćeni su i parametri upalne aktivnosti bolesti, a kao primjer smo uzeli C-reaktivni protein (CRP). S obzirom na izraženost upalne komponente bolesti, vrijednosti CRP-a prije početka biološke terapije bile su povišene. Tako za adalimumab iznosi  $18,95 \pm 8,48$ , golimumab  $17,15 \pm 7,85$ , infliksimab  $21,75 \pm 9,8$ , a statistički značajna razlika nije utvrđena ( $p=0,540$ ). Već nakon 3 mjeseca razine CRP-a snižavaju se unutar svake skupine ispitanika (adalimumab:  $4,56 \pm 4,92$ ; golimumab:  $3,50 \pm 2,51$ ; infliksimab:  $4,46 \pm 1,31$ ). Ni ovdje, kao ni u ostalim vremenima praćenja (6, 12, 24, 36 mjeseci) nije zabilježena statistički značajna razlika ( $p>0,05$ ; Tablica 5.). S obzirom na to, zaključujemo kako ni razina CRP-a ne pokazuje razliku u ovisnosti o upotrebljenom biološkom lijeku.

U konačnici dolazimo i do posljednjeg parametra aktivnosti bolesti koji smo pratili, odnosno VAS-a (*Visual Analogue Scale*). Srednje vrijednosti VAS-a u ispitivanim skupinama prije uvođenja biološke terapije bile su vrlo visoke što je i u skladu s aktivnošću ove bolesti.

(1) Za ispitanike na adalimumabu srednja vrijednost iznosila je  $7,09 \pm 0,70$ , golimumabu  $6,90 \pm 0,74$ , a infliksimabu  $7,38 \pm 1,50$ , što ne predstavlja statistički značajnu razliku ( $p=0,607$ ). I ovdje nakon 3 mjeseca od uvođenja terapije bilježimo bitne promjene pa je tako srednja vrijednost za adalimumab  $2,28 \pm 1,35$ , golimumab  $2,80 \pm 2,15$  te infliksimab  $2,25 \pm 0,70$  ( $p=0,682$ ). Promatrajući ostala vremena mjerenja, nigdje nije utvrđena statistički značajna razlika (svi  $p>0,05$ ; Tablica 6.). Posljedično tome, dolazimo do zaključka kako se VAS značajno ne razlikuje s obzirom na primijenjeni lijek.

Budući da bolesnici s perifernim artritismom koji se javlja u sklopu spondiloartritisa uzimaju DMARD (*Disease Modifying AntiRheumatic Drugs*) kao dio terapije, a dosadašnja istraživanja pokazuju oprečna stajališta o „preživljenju“ biološkog lijeka u njihovoj

komedikaciji (23,24), htjeli smo istražiti kakva je situacija s našim ispitanicima u vezi toga. Ukupno je njih 14 uzimalo DMARD, a primijenjivani su bili metotreksat i sulfasalazin. Zbog nedostatka dovoljnog broja adekvatnih podataka nismo bili u mogućnosti usporediti tri skupine međusobno, pa smo to učinili za svaku skupinu zasebno (Slika 4.). Što se tiče ispitanika koji su bili na komedikaciji DMARD-a s adalimumabom, kod njih 3 (60%) primijećen je pozitivan učinak na „preživljenje“ biološkog lijeka, dok je u 2 (40%) slučaja biološki lijek ukinut. Svih četvero (100%) ispitanika na komedikaciji DMARD-a s golimumabom ostalo je na početnoj biološkoj terapiji, a isto je zabilježeno i kod 5 (100%) ispitanika na infliksimabu. S obzirom na navedeno, možemo zaključiti kako je u sve tri skupine, a naročito u onih gdje se DMARD primijenjivao s golimumabom, odnosno infliksimabom, prisutan pozitivan učinak na „preživljenje“ biološkog lijeka, a to je također pokazalo i istraživanje Lie i Kristesena iz 2015. godine. (24)

Osim DMARD-ova, uključili smo još jednu skupinu lijekova koji se koriste u bolesnika koji boluju od perifernog artritisa u sklopu spondiloartritisa, a to su glukokortikoidi. Iako neka istraživanja poput onog Haibela i suradnika iz 2014. godine govore u prilog korištenja glukokortikoidne terapije (25), još uvijek nemamo dovoljno kvalitetnih dokaza o njihovoj učinkovitosti, te zasad prevladava pozitivno mišljenje samo za lokalnu aplikaciju (12,15). U ovoj analizi htjeli smo istražiti kolika je bila srednja doza glukokortikoida prije početka primjene biološkog lijeka te je li se promijenila tri godine nakon njegova uvođenja. Ukupno 11 ispitanika uzimalo je glukokortikoidnu terapiju (prednizon ili metilprednizolon), a kao brojčana vrijednost uzeta je doza prednizona te njegov ekvivalent. Kao u prethodnom slučaju, i ovdje je usporedba učinjena unutar svake grupe zasebno (Slika 5.). Tako srednja doza glukokortikoida prije početka biološke terapije kod četvero ispitanika na adalimumabu iznosi 10 mg, a nakon tri godine 2,5 mg. Kod ispitanika liječenih golimumabom (n=3) prije započinjanja biološke terapije srednja doza iznosi 10 mg, dok je nakon tri godine 0 mg budući

da više nijedan ispitanik nije uzimao glukokortikoidnu terapiju. Za ispitanike na infliksimabu (n=4) srednja doza prije uvođenja biološkog lijeka iznosi 15 mg, a po završetku praćenja 5 mg. Iz navedenih podataka proizlazi kako se srednja doza glukokortikoida u svim skupinama značajno smanjila nakon tri godine od uvođenja biološkog lijeka, a u nekih je došlo i do potpunog prekida u njihovoj primjeni (ispitanici na golimumabu), što je u skladu s recentnim međunarodnim i domaćim preporukama. (12,15)

Konačno dolazimo i do posljednje stavke koja je analizirana u ovome radu, a to je usporedba ispitanika na terapiji infliksimabom s obzirom na to jesu li primili originalni (Remicade) ili njemu bioslične lijekove (Remsima i Inflectra). Bioslični lijekovi su kopije referentnih, originalnih bioloških lijekova kojima je istekla licencija. Iako biološki lijekovi različitih proizvođača ne mogu biti identični, oni moraju imati isti profil učinkovitosti i sigurnosti kao i referentni lijek. (12) To je bio povod za analizu kod naših ispitanika koja je prikazana na slici 6. Pratili smo ostanak, odnosno prekid terapije ovisno o primijenjenom originalnom/biosličnom lijeku. Što se tiče ispitanika na Remicadeu, njih 4 (80%) ostalo je na istom lijeku nakon tri godine, dok je 1 (20%) ispitanik s istim prekinuo. Kod ukupno dvoje ispitanika liječenih Remsimom, učinak je polovičan, odnosno 1 (50%) je ostao, a 1 (50%) prekinuo s terapijom. Biosličan lijek Inflectru primao je samo jedan ispitanik te je ujedno i ostao na započetoj terapiji i nakon tri godine (100%). S obzirom na vrlo mali uzorak, nije moguće donijeti neke značajnije zaključke.

Na kraju, spomenimo još i terapiju NSAR-om koja predstavlja vrlo bitan čimbenik u liječenju ankilozantnog spondilitisa, kako prije početka biološke terapije, tako i za vrijeme njezine primjene (13). Budući da je njihova primjena u ankilozantnom spondilitisu vrlo raširena, a podatci o utjecaju na usporavanje progresije bolesti kontroverzni, smatramo da bi uzimanje NSAR-a bilo od velikog značaja u evaluaciji bolesti za vrijeme primjene biološkog lijeka. Međutim, uslijed nedovoljno kvalitetnog praćenja istoga, za što postoje objektivni

razlozi (nepouzdana povratna informacija pacijenta o uzimanju NSAR-a, liječnička nedostatna evidencija), nismo bili u mogućnosti napraviti detaljniju analizu. S obzirom na važnost potencijalnih ishoda takve analize, vjerujemo kako to područje može svakako biti predmet daljnjih istraživanja.

## 6. Zaključak

Mnoga svjetska istraživanja pokazala su učinkovitost biološke terapije u liječenju ankilozantnog spondilitisa, a značajan pomak u sklopu toga napravljen je primjenom TNF- $\alpha$  inhibitora. S obzirom na različitosti unutar te grupe lijekova, ovim istraživanjem podataka prikupljenih na Odjelu reumatologije i kliničke imunologije KBC-a Rijeka, htjeli smo napraviti usporednu analizu njihove učinkovitosti i sigurnosti.

Nakon što su ispitanici praćeni tri godine od uvođenja biološkog lijeka, zaključeno je kako nije prisutna razlika u njihovom ostanku, odnosno prekidu terapije s obzirom na primijenjeni TNF- $\alpha$  inhibitor (adalimumab, golimumab, infliksimab). Također je utvrđeno kako su razlozi za prekid biološke terapije bili primarna ili sekundarna neučinkovitost lijeka, a značajnija nuspojava koja bi dovela do prekida terapije nije zabilježena. Uz navedeno, pokazano je kako se međusobno značajno ne razlikuju u svojoj djelotvornosti jer su svi parametri koje smo uključili u istraživanje (BASDAI, BASFI, CRP, VAS) pokazivali slične vrijednosti. Naposljetku, istraživanje je pokazalo kako se srednja doza glukokortikoida nakon tri godine smanjila unutar svake ispitivane skupine, dok je terapija DMARD-ovima imala pozitivan učinak na „preživljenje“ svakog od bioloških lijekova.

S obzirom na broj ispitanika teško je donositi značajnije zaključke, no i ovaj mali uzorak potvrđuje tezu kako su različiti TNF- $\alpha$  inhibitori podjednako učinkoviti i sigurni u liječenju ankilozantnog spondilitisa.



## **7. Sažetak**

**Uvod:** Ankilozantni spondilitis je kronična, sistemska, upalna bolest koja primarno zahvaća kralježnicu i velike proksimalne zglobove. Liječenje uključuje nefarmakološke i farmakološke mjere, a glavnu ulogu u sklopu biološke terapije imaju TNF- $\alpha$  inhibitori.

**Svrha rada:** Svrha ovog rada bila je prvenstveno utvrditi učinkovitost i sigurnost TNF- $\alpha$  inhibitora (adalimumab, golimumab, infliksimab) tijekom trogodišnjeg praćenja u liječenju ankilozantnog spondilitisa.

**Ispitanici i metode:** Ovim retrospektivnim istraživanjem obuhvaćena je skupina od 29 ispitanika koji su primili prvi biološki lijek na Odjelu reumatologije i kliničke imunologije Kliničkog bolničkog centra Rijeka. Započeli su s biološkim lijekom u razdoblju od siječnja 2009. do lipnja 2015. godine i bili praćeni tri godine nakon početka terapije. Parametri kojima se pratila aktivnost bolesti bili su BASDAI, BASFI, CRP i VAS, a mjereni su prije početka terapije te nakon 3, 6, 12, 24 i 36 mjeseci od njenog uvođenja. Vrijeme i razlozi prekida terapije također su bili praćeni.

**Rezultati:** Od ukupno 29 ispitanika, 11 ih je bilo na adalimumabu, 10 na golimumabu, a 8 na infliksimabu. Kod ispitanika liječenih adalimumabom terapija je bila prekinuta u 3 slučaja (27,2%), kod golimumaba u 2 slučaja (20%) te infliksimaba također 2 (25%). Analizirajući parametre uključene u ovo istraživanje (BASDAI, BASFI, CRP, VAS), u nijednom promatranom periodu nije zabilježena statistički značajna razlika između ispitanika s obzirom na primijenjeni TNF- $\alpha$  inhibitor.

**Zaključak:** Upoređujući ispitanike liječene adalimumabom, golimumabom i infliksimabom u prvoj liniji biološke terapije, naše istraživanje na malom broju ispitanika pokazalo je kako nema značajne razlike u njihovoj učinkovitosti i sigurnosti.

**Ključne riječi:** ankilozantni spondilitis, biološka terapija, TNF- $\alpha$  inhibitori, BASDAI, BASFI

## 8. Summary

**Introduction:** Ankylosing spondylitis is a chronic, systemic, inflammatory disease that primarily affects the spine and large proximal joints. Treatment includes non-pharmacological and pharmacological management, and TNF- $\alpha$  inhibitors play a major role in biological therapy.

**Aim:** Our goal was to compare efficacy and safety of TNF- $\alpha$  inhibitors (adalimumab, golimumab, infliximab) during three-year follow-up in treatment of ankylosing spondylitis.

**Materials and methods:** This retrospective study includes 29 patients who received first biological drug at Department of Rheumatology at Clinical Hospital Center Rijeka. They started with biological drug in the period from 1/2009-6/2015 and were followed for three years after the onset of therapy. Disease activity was measured with BASDAI, BASFI, CRP and VAS on week 0 and 3, 6, 12, 24 and 36 months after first therapy. Time and reasons for discontinuations were followed too.

**Results:** Among 29 patients 11 were on adalimumab, 10 on golimumab, and 8 on infliximab. In patients treated with adalimumab treatment was discontinued in 3 cases (27.2%), for golimumab in 2 cases (20%) and for infliximab in 2 cases (25%). By analyzing the parameters included in this study (BASDAI, BASFI, CRP, VAS) and considering the TNF- $\alpha$  inhibitor which has been used, there is no statistically significant difference in any observed period.

**Conclusion:** Comparing patients treated with adalimumab, golimumab and infliximab as first line of biological therapy, our study on small number of patients has shown that there is no significant difference in their efficacy and safety.

**Key words:** ankylosing spondylitis, biological therapy, TNF- $\alpha$  inhibitors, BASDAI, BASFI

## 9. Literatura

1. Grazio S. Klasifikacija i dijagnoza aksijalnih spondiloartritisa – povijest, sadašnje stanje i perspektive. *Reumatizam* 2016; 63(1):1–17
2. Maxwell LJ, Zochling J et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015.
3. Anić B, Naglić Babić Đ. Seronegativni spondiloartritisi. U: Vrhovac B i sur. *Interna medicina*. Četvrto, promijenjeno i dopunjeno izdanje. Medicinska biblioteka. Zagreb, 2008.: 1380-1382
4. Glasnović M. Epidemiologija spondiloartritisa. *Reumatizam* 2011; 58(2):24-35
5. Taurog JD. The Spondyloarthritides. In: Fauci SA. *Harrison's Rheumatology*, 3rd Edition, 2013.: 135-140 Dostupno na:  
<http://medicinaucr.com/quinto/wpcontent/uploads/2015/02/Harrisons-Rheumatology-3ED-2013.pdf>
6. Kaliterna Martinović D. Klinička slika spondiloartropatija. *Reumatizam* 2011; 58(2):51-53
7. Potočki K. Slikovne metode u prikazu spondiloartritisa. *Reumatizam* 2011; 58(2):57-60
8. Vergles Morović J, Čulo MI. Izvanzglobna obilježja seronegativnih spondiloartritisa. *Reumatizam* 2011; 58(2):54-56
9. Novak S. Rana dijagnoza spondiloartritisa. *Reumatizam* 2011; 58(2):47-50
10. Prutki M, Potočki K i sur. Uloga magnetne rezonancije u seronegativnim spondiloartritisima. *Reumatizam* 2011; 58(2):61-64
11. Bobek D, Žagar I i sur. Ocjena aktivnosti ankilozantnog spondilitisa primjenom BASDAI i ASDAS instrumenta. *Reumatizam* 2011; 58(2):138

12. Grazio S, Novak S i sur. Prijedlog preporuka Hrvatskoga reumatološkog društva za liječenje odraslih bolesnika s aksijalnim spondiloartritisom i psorijatičnim artritisom biološkim lijekovima i ciljanim sintetskim molekulama, 2017. *Reumatizam* 2017; 64(2):71–87
13. Braun J, Sieper J. Therapy of ankylosing spondylitis and other spondyloarthritides: established medical treatment, anti-TNF- $\alpha$  therapy and other novel approaches. *Arthritis Res* 2002, 4:307-321
14. Ćurković B. Farmakoterapija spondiloartritisa. *Reumatizam* 2011; 58(2):65-68
15. Heijde D, Ramiro S et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017;76:978–991
16. Naglič Babić Đ, Grazio S i sur. Prijedlog Hrvatskog reumatološkog društva HLZ-a za primjenu inhibitora TNF- $\alpha$  u odraslih bolesnika sa spondiloartritisima, 2013. *Reumatizam* 2013; 60(1):52-56
17. Mounach A, Maghraoui A. Efficacy and safety of adalimumab in ankylosing spondylitis. *Open Access Rheumatology: Research and Reviews* 2014;6 83–90
18. Anić B, Naglič Babić Đ i sur. Retrospektivna analiza podataka bolesnika oboljelih od upalnih reumatskih bolesti u Hrvatskoj liječenih golimumabom. *Reumatizam* 2015; 62 (1): 12-19
19. Grainger R, Harrison A. Infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis. *Biologics: Targets & Therapy* 2007;1(2) 163–171
20. Goel N, Stephens S. Certolizumab pegol. *mAbs* 2:2, 137-147; 2010
21. Liu FY, Dong H et al. Etanercept in the treatment of ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. *Experimental and therapeutic medicine*: 1585-1592, 2014

22. Wang Y, Wang H et al. Comparative efficacy and acceptability of anti TNF-alpha therapy in ankylosing spondylitis: A mixed treatments comparison. *Cell Physiol Biochem* 2016;39:1679-1694
23. Chen J. Lin S. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 11
24. Lie E, Kristensen LK et al. The effect of comedication with conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs on TNF inhibitor drug survival in patients with ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthritis: results from a nationwide prospective study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2015;74:970–978
25. Haibel H, Fendler C et al. Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2012; 73, Issue 1

## 10. Životopis

Filip Mirić rođen je 23. rujna 1992. godine u Rijeci. Od 1. do 4. razreda pohađao je Osnovnu školu Gelsi, dok je od 5. do 8. razreda pohađao Osnovnu školu Škurinje. Godine 2007. upisuje Prvu sušačku hrvatsku gimnaziju u Rijeci, opći smjer, koju završava 2011. godine. Akademske godine 2011./2012. upisuje studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Za vrijeme studija obnaša dužnost demonstratora na Zavodu za biologiju i medicinsku genetiku te Zavodu za kemiju i biokemiju od akademske godine 2013./14. do 2017./18. Aktivno sudjeluje na više domaćih i međunarodnih studentskih kongresa. Od prve godine studija član je udruge CroMSIC u sklopu koje volontira na brojnim događanjima. Ljeto 2017. godine provodi na profesionalnoj studentskoj razmjeni u Sankt Petersburgu, u Rusiji, gdje boravi na Odjelu vaskularne kirurgije, dok na ljeto 2018. odlazi na profesionalnu razmjenu u Tunis. Aktivno se koristi engleskim jezikom, a pasivno talijanskim i njemačkim.