

# Učinkovitost liječenja biološkim lijekovima u reumatoidnom artritisu na postizanje remisije i niske aktivnosti bolesti

---

Hutinec, Kristina

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:647515>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-07**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Kristina Hutinec**

**Učinkovitost liječenja biološkim lijekovima u  
reumatoidnom artritisu na postizanje remisije i  
niske aktivnosti bolesti**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2019.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Kristina Hutinec**

**Učinkovitost liječenja biološkim lijekovima u  
reumatoidnom artritisu na postizanje remisije i  
niske aktivnosti bolesti**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2019.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za reumatske bolesti i rehabilitaciju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc. dr. sc. Nadice Laktašić Žerjavić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

## Popis kratica

ACR (*engl. American College of Rheumatology*) – Američko reumatološko društvo

Anti-CCP – protutijela protiv citruliranih peptida

CRP – C reaktivni protein

DAS (*engl. Disease Activity Score*) – indeks za procjenu aktivnosti bolesti

DMARD (*engl. Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug*) – lijek koji modificira tijek bolesti

EULAR (*engl. European League Against Rheumatism*) – Europska liga za borbu protiv reumatizma

GK - glukokortikoidi

HAQ (*engl. Health Assessment Questionnaire*) – upitnik za procjenu funkcionalne sposobnosti bolesnika

HLA (*engl. Human Leukocyte Antigen*) – humani leukocitni antigen

IgG – imunoglobulin G

IL – interleukin

JAK – Janus kinaza

MTX - metotreksat

NSAR – nesteroidni antireumatici

RA – reumatoidni artritis

RF – reumatoidni faktor

SE – sedimentacija eritrocita

TNF- $\alpha$  – faktor nekroze tumora alfa

VAS – vizualno – analogna skala

## Sažetak

### Učinkovitost liječenja biološkim lijekovima u reumatoidnom artritisu na postizanje remisije i niske aktivnosti bolesti,

Kristina Hutinec

Reumatoidni artritis (RA) je kronična sustavna autoimunosna bolest nepoznata uzroka koja primarno zahvaća zglobove, ali može zahvatiti i druge organske sustave. Karakteristično obilježje bolesti je perzistirajući simetrični sinovitis koji najčešće zahvaća periferne zglobove ekstremiteta. Standardno liječenje sustavnog RA podrazumijeva primjenu različitih skupina lijekova – analgetici, NSAR, glukokortikoidi (GK) i DMARDs. Prema definiciji HALMED-a biološki lijekovi su lijekovi čija se djelatna tvar proizvodi ili izlučuje iz biološkog izvora. Odobreni i najčešće korišteni biološki i ciljani sintetski lijekovi za liječenje RA u Republici Hrvatskoj su inhibitori TNF- $\alpha$ , inhibitori IL-6, inhibitori B-limfocita te JAK inhibitori.

Osnovni cilj ovog istraživanja bio je utvrditi udio bolesnika koji su preživjeli 12 mjeseci na prvom biološkom lijeku te utvrditi njihov ishod bolesti. Ostali ciljevi istraživanja bili su utvrditi učestalost i razloge prekida biološke terapije prvim biološkim lijekom, utvrditi učestalost nuspojava te usporediti dvije skupine lijekova (TNF- $\alpha$  inhibitori i lijekovi drugog mehanizma djelovanja).

U istraživanje je bilo uključeno 49 bolesnika prosječne starosti 49,63 ( $\pm$  12,12) godina, s prosječnim trajanjem bolesti prije početka biološke terapije od 11,31 ( $\pm$  6,55) godina. U skupini analiziranih, njih 34 (69,39%) je biološku terapiju započelo lijekovima iz skupine inhibitora TNF- $\alpha$ , a 15 (30,61%) lijekovima drugog mehanizma djelovanja (inhibitori IL-6, inhibitori B – limfocita i JAK inhibitori). Pratio se tijek terapije na prvom biološkom lijeku tijekom 12 mjeseci.

Rezultati su pokazali da je 39 (79,59%) bolesnika preživjelo na prvom biološkom lijeku 12 mjeseci. Od preživjelih bolesnika je, prema EULAR-ovim smjernicama, remisiju postiglo 20 (51,28%) bolesnika, a nisku aktivnost bolesti 6 (15,38%). Najčešći razlog prekida terapije bila je primarna nedjelotvornost lijeka (70%), a udio nuspojava u ukupnom uzorku iznosila je 28,57%. Uspoređujući dvije skupine lijekova, skupina lijekova drugog mehanizma djelovanja, pokazala je veći broj bolesnika koji su na prvom biološkom lijeku preživjeli 12 mjeseci (86,67% vs 76,47%) te veću prosječnu promjenu aktivnosti bolesti kod tih bolesnika ( $\Delta$ DAS28 3,65 vs 2,95).

## Summary

### **Effect of biological drug treatment in rheumatoid arthritis on achievement of remission and low disease activity,**

**Kristina Hutinec**

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic systemic autoimmune disease of unknown cause, which primarily affects joints, but can also affect other organic systems. The main feature of RA is a persistent symmetric synovitis that affects distal joints of extremities. Standard treatment includes a variety of drugs – analgetics, NSARs, glucocorticoids (GC) and DMARDs. By definition of HALMED, biological drugs are drugs whose active substance is made or produced by biological source – human, animal or microbiologic. In Republic of Croatia, approved and the most commonly used biologic and targeted synthetic DMARDs are TNF- $\alpha$  inhibitors, IL-6 inhibitors, inhibitors of lymphocytes type B and JAK inhibitors.

The aim of this study was to determine how many patients treated with biological drugs survived 12 months on a therapy with first biologic drugs, and what was the outcome of a disease. Other aims were to evaluate the frequency and reasons of discontinuation of a therapy, frequency of side effects and comparison of two groups of drugs (TNF- $\alpha$  inhibitors and other inhibitors).

This study included 49 patients with RA with an average age of 49,63 ( $\pm$  12,12), and average duration of illness before treatment with biologic drugs 11.31  $\pm$  6.55 years. In the analyzed group, 34 (69,39%) of patients started biologic treatment with TNF- $\alpha$  inhibitors, whereas 15 (30,61%) of patients started their treatment using some other biological drugs (IL-6 inhibitors, inhibitors of lymphocytes type B and JAK inhibitors). The course of therapy on the first biologic drug was monitored for a period of 12 months.

Results showed that 39 (79,59%) of patients survived 12 months being treated with biologic drug. From the survivors, following EULAR guidelines, remission is established in 20 (51,28%) of patients, whereas 6 (15,38%) of patients showed low activity of a disease. The most common reason of discontinuation of treatment was primary inefficiency of a drug (70%). The percentage of side effects was 28,57%. Comparing two groups of drugs, group of other inhibitors (non TNF- $\alpha$  inhibitors) showed higher percentage of patients who survived 12 months on a therapy (86,67% vs 76,47%). Results also showed greater alteration of disease activity in patients using non TNF- $\alpha$  inhibitors ( $\Delta$ DAS28 3,65 vs 2,95)

# Sadržaj

Sažetak .....	
Summary .....	
1. Uvod .....	1
1.1. Reumatoidni artritis .....	1
1.1.1. Epidemiologija .....	1
1.1.2. Etiologija i patogeneza .....	1
1.1.3. Patoanatomske promjene .....	2
1.1.4. Klinička slika .....	3
1.1.5. Dijagnostika .....	3
1.1.6. Procjena aktivnosti bolesti .....	5
1.1.7. Liječenje .....	5
1.2. Biološki lijekovi .....	7
1.2.1. Inhibitori TNF- $\alpha$ .....	8
1.2.2. Inhibitori IL-6 .....	10
1.2.3. Inhibitori B-limfocita .....	11
1.2.4. Inhibitori Janus kinaze .....	11
2. Ciljevi rada .....	13
3. Bolesnici i metode .....	14
4. Rezultati .....	17
5. Rasprava .....	21
6. Zaključak .....	24
7. Zahvale .....	25
8. Literatura .....	26
9. Životopis .....	30



# 1. Uvod

## 1.1. Reumatoidni artritis

Reumatoidni artritis (RA) je kronična sustavna autoimunosna bolest nepoznata uzroka koja primarno zahvaća zglobove, ali može zahvatiti i druge organske sustave. Karakteristično obilježje bolesti je perzistirajući simetrični sinovitis koji najčešće zahvaća periferne zglobove ekstremiteta te uzrokuje destrukciju zglobne hrskavice i koštane erozije. Reumatoidni artritis je jedna od najčešćih, ali i najtežih autoimunih i kroničnih upalnih bolesti čiji je klinički tijek varijabilan: klinička slika se može kretati od blagog oligoartritisa sve do teškog progresivnog poliartritisa s velikim oštećenjima koja mogu uzrokovati tešku invalidnost (1,2).

### 1.1.1. Epidemiologija

Reumatoidni artritis zahvaća 1-3% odrasle populacije većine europskih zemalja i SAD-a. Bolest češće zahvaća žene – na jednog bolesnog muškarca dolazi 2 do 3 oboljele žene (1,3). RA se može pojaviti u bilo kojoj dobi, no najčešće se javlja u dobi od 35 - 50 godina i učestalost javljanja raste sa starenjem (3,4).

### 1.1.2. Etiologija i patogeneza

Etiologija RA još uvijek nije poznata. Smatra se da se radi o autoimunosnoj bolesti s genetskom osnovom kojoj pridonosi utjecaj okolišnih faktora, najčešće infektivnih (mikoplazma, klamidija, EBV virus, virus rubeole, difteroid, klostridijum perfringens) (1,4,5,6). Osim infektivnih čimbenika, bolest mogu potaknuti i okolnosti poput traume, težih fizičkih napora, jaka psihička uzbuđenost, porođaj, klimakterij i dr. U precipitirajuće okolišne čimbenike ubrajaju se sastojci dima cigareta, industrijski polutani, konzumacija alkohola te promjena mikrobiološke flore, osobito u desnimima i probavnom traktu (5).

Smatra se da čak 60% u nastanku bolesti čini nasljeđe tako što zajedno s čimbenicima okoliša povećava osjetljivost domaćina za RA na jednoj od tri razine: 1. promjenom opće reaktivnosti imunološkog sustava; 2. modifikacijom antigen –

specifičnog odgovora i 3. mijenjanjem sposobnosti moduliranja upalnog odgovora od strane ciljnih tkiva (2,5). Od genetskih čimbenika, poznata je povezanost bolesti s haplotipom HLA-DR1 (koji se smatra rizičnim čimbenikom za nastup bolesti) i s haplotipom HLA-DR4. U RA postoji stalna aktivnost upalnih stanica (limfociti T i B, makrofagi i neutrofilii) čiji produkti (proupalni citokini i enzimi) još više pridonose razvoju upale te oštećuju hrskavično i okolno tkivo u zglobovima (1).

Gubitku hrskavice pridonosi i odlaganje imunokompleksa koje stvaraju protutijela nastala uslijed neprimjerene aktivacije limfocita B. Patogenetski najvažnija protutijela zajednički se nazivaju protutijela protiv ciklički citruliranih peptida (CCP). Anti-CCP protutijela su važna za dijagnozu RA te su prediktor lošije prognoze bolesti. U 80% bolesnika se u serumu i sinovijalnoj tekućini nalaze i autoantitijela koja se nazivaju reumatoidni faktor (RF). Reumatoidni faktor nije specifičan za RA jer se može javiti i u drugim autoimunim bolestima, a također i u 1-3% zdrave populacije. Odlaganje imunokompleksa dovodi do stvaranja invazivnog panusa koji uzrokuje gubitak hrskavice, a na posljepku pod utjecajem osteoklasta dolazi i do destrukcije podležeće kosti (1,3,4).

### **1.1.3. Patoanatomske promjene**

Patološke promjene se mogu naći u mnogim organima, ali ipak se najčešće javljaju u zglobovima i koži. Makroskopski se u zglobovima može primijetiti zadebljana sinovijalna membrana čije su resice umnožene i zdepaste. Mikroskopski se u vezivu sinovije nalaze zastojne i upalno promijenjene krvne žile (vaskulitis) okružene upalnim infiltratom. Kasniji stadiji RA obilježeni su prerastanjem panusa preko oštećene hrskavice; sazrijevanjem panusa dolazi do ankiloze (ukočenja) zahvaćenih zglobova, koja je najprije fibrozna, a kasnije postaje koštana. Supkutani reumatoidni čvorići se mogu vidjeti u 25% bolesnika i obično ukazuju na lošiju prognozu bolesti. Tipično se javljaju na mjestima koja su izložena pritisku. Makroskopski su okrugli do ovalni, elastični, pomični i bezbolni, a mikroskopski pokazuju troslojnu građu (4,7).

U rijetkim slučajevima promjene se mogu vidjeti na očima, plućima te krvožilnom sustavu. Promjene se mogu očitovati u obliku upala seroznih ovojnica ili pojave čvorića koji su patohistološki identični onima na koži. U plućima se uz čvoriće mogu razviti i promjene intersticija i plućna fibroza (1).

#### **1.1.4. Klinička slika**

Reumatoidni artritis u 80% bolesnika počinje postupno. U rijetkim slučajevima može početi naglo, pojavom otekline jednog ili više zglobova uz poremećaj općeg stanja. Početak bolesti je obično obilježen nespecifičnim simptomima (umor, pojačano znojenje, gubitak apetita i težine te nesаница) nakon kojih slijedi jutarnja zakočenost, bol te oteklina malih zglobova (osobito šaka). Jutarnja ukočenost popušta nakon razgibavanja te napredovanjem bolesti traje sve duže. Bol je prisutna najprije samo kod pritiska i pokreta, a kasnije se javlja i u mirovanju, dok se oteklina karakteristično javlja simetrično na istoimenim zglobnim razinama malih zglobova šaka ili stopala (3).

Razvojem poliartritisа nastaju teške, ali karakteristične deformacije zglobova, osobito na šakama (deformacije poput rupice za gumb i poput labuđeg vrata). Reumatoidni artritis na šakama karakteristično zahvaća metakarpofalangealne i proksimalne interfalangealne zglobove dok distalni interfalangealni zglobovi obično ostaju pošteđeni. S malih zglobova šake i stopala, RA se centripetalno širi na ostale zglobove (3). Izvanzglobne promjene najuočljivije su na koži u obliku supkutanih reumatoidnih čvorića. Bolest može zahvatiti i srce, pluća, oči, živčani sustav i bubrege (1).

Tijek bolesti je dugotrajan i progresivan, obilježen izmjenjivanjem faza egzacerbacije i remisije. Napredovanjem bolesti, opće stanje bolesnika postaje sve lošije. Neliječena bolest dovodi do značajnog funkcionalnog deficita i invalidnosti, uz skraćeno očekivano trajanje života u odnosu na zdravu populaciju (7).

#### **1.1.5. Dijagnostika**

Cilj je postaviti dijagnozu u preerozivnoj fazi bolesti (dok još nema težih ireverzibilnih oštećenja) jer su tad šanse za uspješnije liječenje i rehabilitaciju bolesnika veće. (8) Rana dijagnoza RA postavlja se ciljanom kliničkom, laboratorijskom, serološkom, imunogenetskom te radiološkom obradom. Potrebno je napraviti sve rutinske hematološke, biokemijske i upalne pokazatelje te odrediti titar anti-CCP i RF. (3) Magnetska rezonancija (MR) i ultrazvuk (UZV) osjetljive su i neinvazivne metode za otkrivanje početnih promjena u RA. Magnetska rezonancija omogućuje prikaz preerozivnih promjena na kostima (edem), a MR i UZV omogućuju prikaz

perzistirajućeg sinovitisa (mjerenje debljine i prokrvljenosti sinovijalne membrane) kada su klasični radiogrami još uredni (3,9).

Definitivna dijagnoza RA postavlja se prema novim klasifikacijskim kriterijima Američkog reumatološkog društva (ACR – American College of Rheumatology) i Europske lige za borbu protiv reumatizma (EULAR – European League Against Rheumatism) iz 2010. godine. (Tablica 1.) Za postavljanje dijagnoze je potrebno 6 od mogućih 10 bodova (3).

**Tablica 1.** ACR/EULAR klasifikacijski i dijagnostički kriteriji iz 2010. godine (3)

<b>ACR/EULAR klasifikacijski i dijagnostički kriteriji, 2010.</b>	
odnose se na sve bolesnike koji imaju <u>najmanje 1 sigurno otečeni zglob</u>	
<b>Otečeni ili bolni zglobovi (0-5)</b>	
• 1 veliki zglob	= 0
• 2-10 velikih zglobova*	= 1
• 1-3 mala zgloba** (s ili bez afekcije velikih)	= 2
• 4-10 malih zglobova (s ili bez afekcije velikih)	= 3
• > 10 zglobova (najmanje 1 mali zglob)	= 5
<b>Serologija (0-3)</b>	
• Negativni RF ili anti-CCP	= 0
• Niski RF ili CCP ( ≤ 3x normale)	= 2
• Visoki RF ili CCP ( > 3x normale)	= 3
<b>Reaktanti akutne faze (0-1)</b>	
• Normalni CRP i SE	= 0
• Povišeni CRP i SE	= 1
<b>Trajanje simptoma (0-1)</b>	
• < 6 tjedana	= 0
• ≥ 6 tjedana	= 1
* veliki zglobovi ramena, laktovi, kukovi, koljena, gležnjevi	
** mali zglobovi RC, MCP, PIP, IF palaca šaka, II-IV MTP	

### 1.1.6. Procjena aktivnosti bolesti

Potpuna klinička, laboratorijska i funkcionalna evaluacija bolesnikovog stanja kod prvog pregleda ili postavljanja dijagnoze predstavlja osnovu za daljnje praćenje bolesnikovog stanja jer on sam sebi postaje kontrola (1). Aktivnost bolesti i učinkovitost liječenja prate se prema kriterijima ACR-a i EULAR-a. ACR kriteriji uključuju praćenje broja bolnih i otečenih zglobova te sljedećih 5 domena: bolesnikovu ocjenu boli na vizualnoj analognoj skali (VAS), bolesnikovu ocjenu aktivnosti bolesti (VAS), liječnikovu ocjenu aktivnosti bolesti (VAS), bolesnikovu ocjenu funkcionalne sposobnosti (HAQ – *Health Assessment Questionnaire*) i praćenje reaktanata akutne faze (SE/CRP). ACR20, ACR50 i ACR70 kriteriji odgovora na liječenje znače 20%, 50% i 70%-tno poboljšanje u broju bolnih i otečenih zglobova te 20%, 50% i 70%-tno poboljšanje u preostale 3 od 5 domena. EULAR-ova procjena aktivnosti bolesti najčešće uključuje primjenu DAS28 indeksa (engl. *Disease Activity Score – DAS*) koji se izračunava kombinacijom sljedećih varijabli: broj bolnih i broj otečenih zglobova od ukupno 28 zglobova (obostrano: rame, lakat, ručni zglob, MCP i PIP zglobovi šaka, koljeno), sedimentacija eritrocita ili CRP i općenita procjena zdravlja bolesnika na vizualnoj analognoj skali. Vrijednosti  $DAS28 \geq 5,1$  ili  $DAS28 \geq 3,2$  uz 4 otečena i 4 bolna zgloba bilo koje lokalizacije označuju visoku aktivnost bolesti.  $DAS28 < 3,2$  definira nisku aktivnost bolesti, dok vrijednosti manje od 2,6 označavaju remisiju (3,10,11).

### 1.1.7. Liječenje

Ciljevi liječenja RA su brza kontrola bolova, supresija upalnog procesa, zaustavljanje ili usporavanje strukturnih oštećenja zglobova te održavanje funkcionalne sposobnosti bolesnika. Liječenje se sastoji od kombinacije farmakoloških i nefarmakoloških metoda. Nefarmakološko liječenje podrazumijeva promjenu životnog stila i prehrane te razne oblike fizikalne terapije. Farmakološko liječenje je potrebno započeti što ranije, a cilj je postići remisiju u bolesnika s ranim oblikom bolesti ( $DAS28 < 2,6$ ) ili nisku aktivnost bolesti u bolesnika u kojih se bolest otkrila kasnije i traje duže vrijeme ( $DAS28 < 3,2$ ) (1,10,12). Promjeni strategije liječenja značajno je doprinjelo uvođenje bioloških lijekova te se sada provodi liječenje prema zadanom cilju

(T2T strategija, *engl. Treat to Target*), pa je u ranom reumatoidnom artritisu cilj remisija bolesti, a u uznapređovalom remisija bolesti ili niska aktivnost bolesti. Navedena strategija se provodi učestalim kontrolama bolesnika (svakih 3-6 mjeseci ovisno o aktivnosti bolesti) te prilagođavanjem terapije prema aktivnosti bolesti (koristi se DAS28 indeks) što je dovelo do toga da su klinički tijek i prognoza RA značajno bolji nego prije 10-ak godina. Standardno liječenje sustavnog RA podrazumijeva primjenu različitih skupina lijekova – analgetici, nesteroidni antireumatici (NSAR), glukokortikoidi (GK) te lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (DMARDs – *engl. Disease Modifying AntiRheumatic Drugs*). Lijekovi se mogu primjenjivati kao monoterapija ili kao kombinacija više lijekova s različitim mehanizmom djelovanja (1).

## 1.2. Biološki lijekovi

Prema definiciji Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) biološki lijekovi su lijekovi čija se djelatna tvar proizvodi ili izlučuje iz biološkog izvoga koji može biti ljudski, životinjski ili mikrobiološki. U skupinu bioloških lijekova se ubrajaju imunološki lijekovi (cjepiva, toksini, serumi, alergeni), lijekovi iz ljudske krvi ili plazme (albumini, imunoglobulini), lijekovi dobiveni biotehnološkim postupcima, lijekovi za naprednu terapiju (genska terapija, terapija somatskim stanicama ili tkivno inženjstvo) te ostali lijekovi koji su dobiveni iz biološkog izvora (npr. heparin ili pankreatin). Biološke lijekove možemo podijeliti na originalne i bioslične lijekove. Bioslični lijekovi su lijekovi koji su vrlo slični izvornom biološkom lijeku u kakvoći, biološkoj aktivnosti, sigurnosti primjene i djelotvornosti (10,13). Obilježje bioloških lijekova je djelovanje na specifične molekularne ciljeve u tijelu – citokini ili receptori za citokine (14). Na takav način biološki lijekovi modificiraju tijek bolesti i suprimiraju upalni proces.

Prema novijoj nomenklaturi biološki lijekovi ubrajaju se u bDMARDs (*engl. biologic DMARDs*) skupinu koja pripada skupini DMARDs (lijekovi koji modificiraju tijek bolesti), unutar koje se nalaze još i konvencionalni sintetski lijekovi (*engl. conventional synthetic DMARDs-csDMARDs*) te ciljani sintetski lijekovi (*engl. targeted synthetic DMARDs - tsDMARDs*). (10) U csDMARDs ubrajamo metotreksat (MTX), leflunomid (LFL), sulfasalazin (SSZ), antimalarike (klorokin i hidroksiklorokin – CLQ) i azatioprin (AZA). Metotreksat se smatra najvažnijim temeljnim lijekom zbog svoje djelotvornosti u liječenju RA i prvi je lijek izbora u liječenju te se daje u dozi do 25mg jednom tjedno peroralno ili supkutano. Po preporukama Hrvatskog reumatološkog društva (HRD) biološki lijekovi se u liječenju RA primjenjuju u bolesnika u kojih liječenje uobičajenom kombinacijom lijekova (NSAR +csDMARD +GK) tijekom ukupno 6 mjeseci u punoj ili maksimalno podnošljivoj dozi nije rezultiralo zadovoljavajućim ishodom (remisija ili niska aktivnost bolesti). Važno je da je u tih 6 mjeseci bilo primjenjeno najmanje dva lijeka iz csDMARDs skupine od kojih je jedan metotreksat (MTX) (3,10,14).

Prije početka primjene bDMARDs-a i tsDMARDs-a potrebna je standardna dijagnostička obrada bolesnika koja uključuje kompletnu krvnu sliku, procjenu jetrene

i bubrežne funkcije te isključenje aktivne i latentne tuberkuloze (RTG pluća, PPD, Quantiferonski test) (15). U slučaju pozitivnog nalaza za latentnu tuberkulozu potrebno je provesti kemoprofilaksu izonijazidom kroz 6 mjeseci, a biološki lijek se može uvesti nakon 2 mjeseca uzimanja kemoprofilakse (12). Nema sigurnih dokaza da ovi lijekovi povećavaju rizik od razvoja maligne bolesti, no rizike i koristi od liječenja bDMARDs i tsDMARDs treba razmotriti prije početka terapije u bolesnika s trenutnom ili malignom bolesti u anamnezi, osim uspješno liječenog nemelanomskog raka kože (engl. *non-melanoma skin cancer, NMSC*), jer postoji mogućnost da ovi lijekovi utječu na obrambeni sustav domaćina protiv malignih bolesti. Najčešće nuspojave ovih lijekova su infekcije (3,21).

Dokazano je da intenzivno liječenje kombinacijom csDMARDs-a (u prvom redu MTX-a) sa bDMARDs ili sa tsDMARDs povećava učestalost remisije kod bolesnika s RA. (16) Odobreni i najčešće korišteni biološki i ciljani sintetski lijekovi za liječenje RA u Republici Hrvatskoj su inhibitori tumorskog faktora nekroze  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), inhibitori interleukina 6 (IL-6), inhibitori B-limfocita te inhibitori Janus kinaze (JAK) (10).

### **1.2.1. Inhibitori TNF- $\alpha$**

Inhibitori TNF-a su lijekovi usmjereni protiv proupalnog citokina TNF- $\alpha$  - ključnog medijatora zglobne upale koji se luči najranije i potiče ekspresiju ostalih medijatora upale (proupalnih citokina). Svi TNF inhibitori se tipično koriste u kombinaciji s MTX te pokazuju brzu (unutar 2 tjedna) i postojanu djelotvornost, ako se primijene na adekvatan način i u adekvatnoj dozi. Pokazali su se učinkovitim u redukciji znakova i simptoma bolesti (unutar 8-12 tjedana), usporenju, pa čak i zaustavljanju, radiološke progresije zglobnih oštećenja te poboljšanju fizičke funkcije i kvalitete života. (3,17) Lijekovi ove skupine su kontraindicirani u bolesnika s aktivnom infekcijom, u bolesnika s hepatitisom B i u bolesnika s kongestivnim srčanim zatajenjem. Glavna nuspojava inhibitora TNF- $\alpha$  je povećana učestalost infekcija i mogućnost reaktivacije latentne tuberkuloze (3). Povećan je rizik i za plućnu i za izvanplućnu tuberkulozu u kasnijim stadijima liječenja, čak i nakon provedene kemoprofilakse. (18) U bolesnika liječenih inhibitorima TNF- $\alpha$  (češće u bolesnika liječenih infliksimabom i adalimumabom) zabilježena je pojava antitijela na navedene lijekove. Pretpostavlja se da stvaranje antitijela može dovesti do hipersenzitivne reakcije na lijek ili do smanjenja učinkovitosti lijeka (11).



**Etanercept (Enbrel, Benepali)** je rekombinantni fuzijski protein koji se sastoji od dviju molekula topljivog receptora za TNF- $\alpha$  (p75 receptor) koje su vezane za Fc fragment humanog IgG<sub>1</sub>. Lijek djeluje tako što na sebe veže molekule TNF- $\alpha$  onemogućujući njihovo vezivanje za stanični receptor. Primjenjuje se supkutano u tjednoj dozi od 50mg. Odobren je i kao monoterapija. Prednost etanercepta prema ostalim predstavnicima ove skupine je rjeđa aktivacija latentne tuberkuloze (3,10).

**Infliksimumab (Remicade, Inflectra, Remsima)** je kimerično humano-mišje monoklonsko protutijelo IgG<sub>1</sub> klase s visokim afinitetom za topljivi i za membranu vezani TNF- $\alpha$ . Infliksimumab se primjenjuje u intravenskim infuzijama uobičajene doze 3-5 mg/kg svakih 8 tjedana. Među pacijentima liječenim infliksimumabom zabilježeni su slučajevi teških demijelinizacijskih bolesti, stoga je multipla skleroza kontraindikacija za primjenu (3,10,11).

**Adalimumab (Humira, Hulio)** je humano monoklonsko protutijelo IgG<sub>1</sub> klase. Vezanjem s topljivim TNF- $\alpha$ , adalimumab sprječava njegovu interakciju s p55 i p75 receptorima koji se nalaze na staničnoj površini što posljedično dovodi do supresije aktivnosti makrofaga i funkcije limfocita T. Preporuča se primjenjivati ga zajedno s MTX-om radi bolje učinkovitosti i manjeg rizika od stvaranja neutralizirajućih protutijela i sekundarne neučinkovitosti. Lijek se primjenjuje subkutano u uobičajenoj dozi od 40mg svaki drugi tjedan. Odobren je i kao monoterapija (3,10).

**Golimumab (Simponi)** humano je monoklonsko protutijelo IgG<sub>1</sub> klase. Usmjeren je protiv solubilnog i membranski vezanog TNF- $\alpha$ . Dostupan je za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog RA - primjenjuje se subkutano u dozi od 50mg mjesečno u kombinaciji s MTX. Osim povećane učestalosti infekcija, ostale nuspojave golimumaba su hipertenzija, mučnina, poremećaj jetrene funkcije i lokalne kožne reakcije. U nekim slučajevima zabilježena je i pojava malignih bolesti (3,10,12).

**Certolizumab pegol (Cimzia)** pegilirani je Fab fragment humaniziranog TNF- $\alpha$  monoklonskog protutijela koji ima duži poluživot od običnih protutijela. Prednost certolizumaba je reducirani rizik od citotoksičnosti zbog nedostatka Fc fragmenta te mogućnost primjene lijeka u trudnoći, stoga ima prednost u žena generativne dobi. Odobren je za liječenje aktivnog RA te se primjenjuje subkutano svaka 2 tjedna u dozi od 400mg (3,10).

### 1.2.2. Inhibitori IL-6

U bolesnika s RA prisutna je povišena razina IL-6 u krvi i sinovijalnoj tekućini zahvaćenih zglobova. IL-6 je, uz TNF- $\alpha$ , glavni citokin u upalnoj reakciji u RA. Djeluje tako što pojačava upalnu kaskadu te sudjeluje u aktivaciji T i B - stanica. Glavne nuspojave su infekcije (pneumonija, gastroenteritis i infekcije urinarnog trakta). Potreban je oprez kod primjene lijeka u bolesnika s divertikulozom/divertikulitisom crijeva. Čest je porast vrijednosti jetrenih transaminaza i kolesterola, neutropeija i trombocitopenija što zahtijeva prilagodbu doze, privremeni ili trajni prekid liječenja. Potreban je oprez kod primjene lijeka u bolesnika s divertikulozom/divertikulitisom crijeva zbog zabilježenih slučajeva perforacije crijeva (3).

Prvi odobreni predstavnik inhibitora IL-6 je **tocilizumab (RoActemra)**, monoklonsko protutijelo koje veže solubilni i membranski IL-6 receptor. Omogućuje učinkovito liječenje teškog, aktivnog i progresivnog RA u bolesnika koji nisu prethodno liječeni MTX-om, a također je djelotvoran i kao prvi biološki lijek ili kao druga linija terapije nakon neadekvatnog odgovora/intoleranciju na terapiju scDMARDs-a ili inhibitorima TNF- $\alpha$ . Primjenjuje se intravenski u dozi od 8 mg/kg svaka 4 tjedna, ili supkutano u dozi od 162 mg tjedno. Pokazao je podjednaku učinkovito u kombiniranoj terapiji s MTX-om i u monoterapiji. Osim što suprimira upalni proces, djeluje i na smanjenje izvanzglobnih manifestacija RA kao što su umor, anemija, osteoporoza i depresija, a također smanjuje i incidenciju kardiovaskularnih bolesti. Glavne nuspojave su infekcije (pneumonija, gastroenteritis i infekcije urinarnog trakta) (3,10,19,20).

Od 2018. godine na hrvatskom tržištu se pojavio i **sarilumab (Kevzara)** – humano IgG1 anti-IL-6 receptor  $\alpha$  (anti-IL-6R $\alpha$ ) monoklonsko protutijelo. Mehanizam djelovanja je selektivno vezanje za membranski i solubilni IL-6R. U kombinaciji s MTX-om, indiciran je za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog RA u bolesnika koji nisu pokazali adekvatan odgovor na jedan ili više lijekova iz csDMARDs skupine. Lijek je odobren i za primjenu u obliku monoterapije u slučaju nepodnošenja MTX-a. Preporučena doza sarilumaba je 200 mg subkutano svaka 2 tjedna. Najčešće primjećene ozbiljne nuspojave primjene sarilumaba bile su pneumonija i celulitis (3,21).

### 1.2.3. Inhibitori B-limfocita

Inhibitori B-limfocita su lijekovi usmjereni protiv CD20 molekule koja se nalazi na staničnoj površini većine zrelih limfocita B (CD20+ B-limfociti). Predstavnik te skupine lijekova je **rituksimab (Mabthera)** - kimerično monoklonsko protutijelo koje svojim djelovanjem na CD20 molekulu smanjuje broj perifernih limfocita B. Nestanak limfocita B ima za posljedicu smanjenje lučenja proupalnih citokina što ograničava upalni proces. Rituksimab se primjenjuje u bolesnika s umjerenim i teškim aktivnim RA kod kojih nije došlo do zadovoljavajućeg terapijskog ishoda nakon primjene jednog ili više TNF- $\alpha$  inhibitora. U kombinaciji s MTX je učinkovit u liječenju seropozitivnog i refraktornog RA (3,10). Primjena rituksimaba kao prvog bDMARD preporučuje se ako su prisutne posebne okolnosti, primjerice, u bolesnika liječenih od limfoma ili kod kojih u anamnezi postoji demijelinizacijska bolest, u bolesnika s latentnom TBC kod kojih je kontraindicirana ili onemogućena primjena kemoprofilakse, kod bolesnika koji dolaze iz područja u kojima je TBC endemski prisutna te kod bolesnika koji su u anamnezi imali malignu bolest. Moguća prednost je i primjena u bolesnika s intersticijskom bolesti pluća u sklopu RA. Primjenjuje se intravenski u obliku infuzije. Potrebne su dvije infuzije u dozi od 1000mg rituksimaba u razmaku od 2 tjedna. Po potrebi, liječenje se može ponoviti svakih 6-9 mjeseci. Najčešća nuspojava rituksimaba je pojava osipa kao reakcije na infuziju (3). Nuspojave mogu biti i teže – anafilaktički šok tijekom prve infuzije, tamponada srca, spontani pobačaj i progresivni RA, stoga se prije svake infuzije lijeka daje premedikacija. Kontraindikacije za primjenu lijeka su prethodne alergijske reakcije na rituksimab, aktivne infekcije i teško zatajenje srca (NYHA IV) (11).

### 1.2.4. Inhibitori Janus kinaze

Inhibitori Janus kinaze pripadaju tsDMARDs skupini, ali su zbog svog ciljanog djelovanja (kao i biološki lijekovi) uključeni u ovaj rad. JAK inhibitori novi su pristup u liječenju RA, blokiraju intracelularnu Janus kinazu koja je važna u prijenosu signala posredovanih citokinima (10). Blokiranjem JAK-a 1,2 i 3, lijekovi iz ove skupine blokiraju interleukine IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 i IL-21. Prednost JAK inhibitora nad bDMARDs skupinom je peroralna primjena što povećava suradljivost bolesnika. Nuspojave ove skupine lijekova uključuju jetreno oštećenje, neutropeniju, povišene

razine kolesterola i serumskog kreatinina te povećanu učestalost od infekcija, a zabilježen je i povišen rizik od tromboembolije te perforacije crijeva. Prije započinjanja terapije JAK-ovima također treba napraviti probir na tuberkulozu i na virusni hepatitis (3,22,23).

**Tofacinib (Xeljanz)** oralni je JAK 1 inhibitor. Primjenjuje se u dozi od 5 miligrama dva puta dnevno. Može se primjenjivati kao monoterapija ili u kombinaciji s MTX-om (3,10,23).

**Baricitinib (Olmiant)** oralni je JAK 1/2 inhibitor. Primjenjuje se u dozi od 4mg jednom dnevno. Također se može primjenjivati kao monoterapija ili u kombinaciji s MTX-om (3,10,23).

## 2. Ciljevi rada

Ciljevi ovog rada su:

1. Utvrditi udio bolesnika koji su preživjeli 12 mjeseci na prvom biološkom lijeku.
2. Utvrditi učestalost i razloge prekida biološke terapije prvim biološkim lijekom
3. Analizirati promjenu aktivnosti bolesti u skupini bolesnika koji su preživjeli 12 mjeseci na prvom biološkom lijeku.
4. Analizirati promjenu aktivnosti bolesti u skupini bolesnika kod kojih je došlo do prekida terapije prvim biološkim lijeku.
5. Utvrditi ishod bolesti kod bolesnika koji su preživjeli 12 mjeseci na prvom biološkom lijeku.
6. Usporediti 12-mjesečno preživljenje, učestalost nuspojava te prosječnu promjenu aktivnosti bolesti između bolesnika koji su liječeni inhibitorima tumorskog faktora nekroze alfa i biološkim lijekovima drugog mehanizma djelovanja.

### 3. Bolesnici i metode

U ovo retrospektivno kohortno istraživanje uključeni su bolesnici s područja Republike Hrvatske koji se liječe biološkom terapijom zbog reumatoidnog artritisa u Klinici za reumatske bolesti i rehabilitaciju Kliničkog bolničkog centra u Zagrebu (u daljnjem tekstu Klinika). U istraživanje su uključeni samo bDMARD naivni bolesnici, tj. oni kojima je to bio prvi biološki lijek. Uzorak se sastojao od 49 bolesnika od čega je 83,67% bilo žena, a 16,33% muškaraca. Prosječna životna dob bolesnika bila je  $49,63 \pm 12,12$  godina (medijan 51 godina, raspon 22 – 70 godina), a prosječno trajanje njihove bolesti do početka biološke terapije iznosilo je  $11,31 \pm 6,55$  godina (medijan 10 godina, raspon 1 - 26 godina). Pri započinjanju biološke terapije, radiološke su utvrđene erozije na šakama i/ili stopalima kod 41 (83,7 %) bolesnika, udio RF pozitivnih bolesnika bio je 39 (79,59%), a anti-CCP pozitivnih 34 (69,39%). Prije početka biološke terapije, 11 (22,00%) bolesnika provelo je kemoprofilaksu izonijazidom zbog pozitivnog Quantiferonskog testa na mikobakteriju tuberkuloze. Prije početka primjene biološke terapije 38 (77,55%) bolesnika je u terapiji primalo neki od lijekova iz scDMARDs skupine, od čega 30 (78,95%) MTX u prosječnoj dozi od 16,25 mg tjedno. U 34 (69,39%) bolesnika prvi biološki lijek bio je iz skupine inhibitora TNF- $\alpha$  (etanercept, adalimumab, golimumab, infliksimab, cerolizumab pegol), a u 15 (30,61%) bolesnika je liječenje započelo biološkim lijekom drugog mehanizma djelovanja (inhibitor IL-6: tocilizumab, inhibitor B – limfocita: rituksimab i JAK inhibitori: tofacinib i baricitinib). Osnovne podatke o uzorku prikazuje Tablica 2.

U ovo istraživanje nisu bili uključeni bolesnici koji su već liječeni nekim od bioloških lijekova, tj. oni koji nisu bili bDMARD naivni. Također, iz istraživanja su isključeni bolesnici koji su prije početka liječenja biološkom terapijom na teret HZZO-a bili kratkotrajno uključeni u neke od studija bioloških lijekova, te su stoga imali prekid u liječenju prvim biološkim lijekom, te bolesnici koji su prije manje od 12 mjeseci počeli primati biološku terapiju.

**Tablica 2.** Osnovne karakteristike bolesnika pri uvođenju biološke terapije

<b>SPOL</b>	<b>N (%)</b>	<b>DOB</b>	<b>Godine</b>
Muškarci	8 (16,33)	Srednja vrijednost ( $\pm$ SD)	49,63 ( $\pm$ 12,12)
Žene	41 (83,67)	Medijan (raspon)	51 (22-70)
Ukupno	49 (100,00)		
<b>TRAJANJE BOLESTI</b>		<b>Godine</b>	
Srednja vrijednost ( $\pm$ SD)		11,31 ( $\pm$ 6,55)	
Medijan (raspon)		10 (1-26)	
<b>EROZIJE</b>	<b>N (%)</b>	<b>SEROPOZITIVNOST</b>	<b>N (%)</b>
Prisutne	41 (83,67)	RF pozitivni	39 (79,59)
		anti-CCP pozitivni	34 (69,39)
<b>LATENTNA TUBERKULOZA</b>		N (%)	11 (22,00)
<b>PROVEDENA KEMOPROFILAKSA</b>		N (%)	11 (22,00)
<b>Terapija csDMARDs</b>			
Ukupan broj bolesnika (%)		38 (77,55)	
Broj bolesnika na MTX (%)		30 (78,95)	
Prosječna tjedna doza MTX, miligrami		16,25	
<b>BIOLOŠKI LIJEK</b>		<b>N (%)</b>	
Inhibitori TNF- $\alpha$		34 (69,39)	
Ostali*		15 (30,61)	

N - broj bolesnika, RF – reumatoidni faktor, anti-CCP – protutijela na citrulinizirane proteine, MTX – metotrexat, TNF- $\alpha$  - faktor tumorske nekroze alfa, \* inhibitori interleukina 6, inhibitor B limfocita i Jak inhibitori

Podaci su prikupljeni pregledom dostupne medicinske dokumentacije iz reumatološke ambulante i dnevne bolnice Klinike. U ovom istraživanju praćen je tijek terapije na prvom biološkom lijeku tijekom 12 mjeseci. Analiziran je udio bolesnika koji su na prvom biološkom lijeku preživjeli 12 mjeseci. Prikupljeni su podaci o učestalosti i razlozima prekida terapije. Analizirane su prosječne promjene aktivnosti bolesti ( $\Delta$ DAS28) nakon 12 mjeseci primanja biološke terapije odnosno u trenutku prekida kod bolesnika koji nisu preživjeli 12 mjeseci na prvom biološkom lijeku. Analizirani su ishodi bolesti nakon 12 mjeseci biološke terapije – udio bolesnika s postignutom kliničkom remisijom, udio bolesnika s niskom aktivnošću bolesti, udio bolesnika s umjereno aktivnom bolesti te udio bolesnika s visoko aktivnom bolesti (prema DAS28 indeksu). Prikupljeni su podaci o učestalosti nuspojava. Skupine lijekova su uspoređene prema udjelu 12-mjesečnog preživljenja na prvom biološkom lijeku, prosječnoj promjeni aktivnosti bolesti i učestalosti nuspojava.



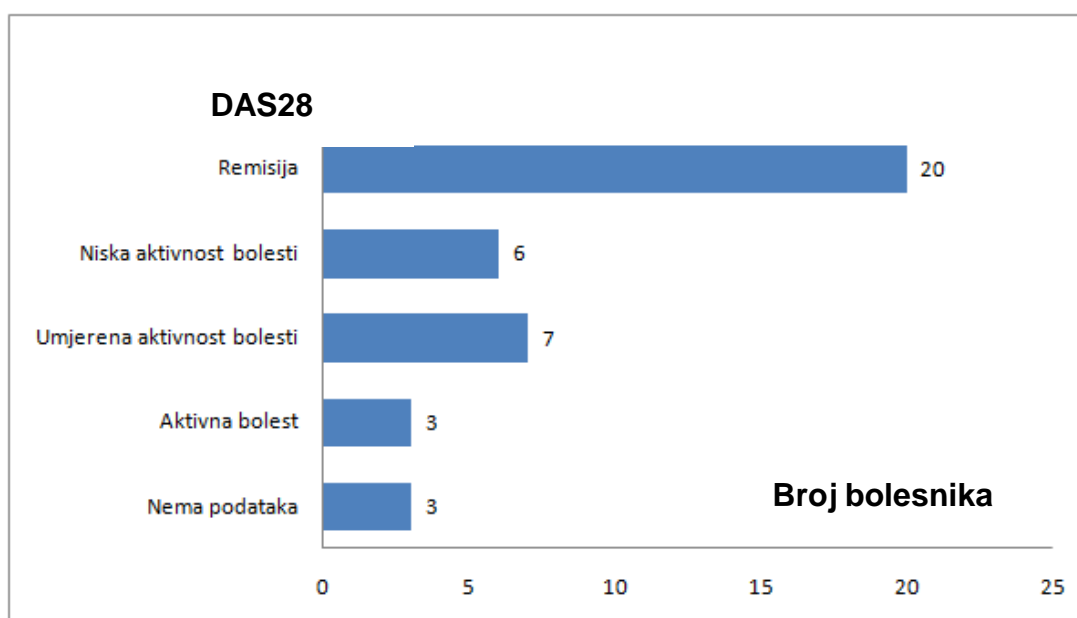
## 4. Rezultati

Od ukupnog broja bolesnika, 39 (79,59%) preživjelo je 12 mjeseci na prvom biološkom lijeku. Od preživjelih bolesnika, 26 (66,67%) bilo je liječeno inhibitorima TNF- $\alpha$ , a 13 (33,33%) lijekovima drugog mehanizma djelovanja.

Od ukupno 34 (69,39%) bolesnika kojima je TNF- $\alpha$  inhibitor bio prvi biološki lijek, 12 mjeseci na lijeku je preživjelo 26 (76,47%). A od ukupno 15 (30,61%) bolesnika kojima je prvi biološki lijek bio drugog mehanizma djelovanja, 12 mjeseci na lijeku je preživjelo 13 (86,67%).

Prosječna aktivnost bolesti (DAS28) prije početka biološke terapije kod bolesnika koji su preživjeli 12 mjeseci na prvom biološkom lijeku bila je 5,89 ( $\pm 1,03$ ) (prema EULAR smjernicama – visoka aktivnost bolesti), a nakon 12 mjeseci liječenja 2,72 ( $\pm 1,19$ ) (prema EULAR smjernicama – niska aktivnost bolesti), što označava smanjenje aktivnosti bolesti za 3,17 ( $\Delta$ DAS28).

Ishod bolesti kod bolesnika preživjelih 12 mjeseci na prvom biološkom lijeku prikazan je na slici 1.



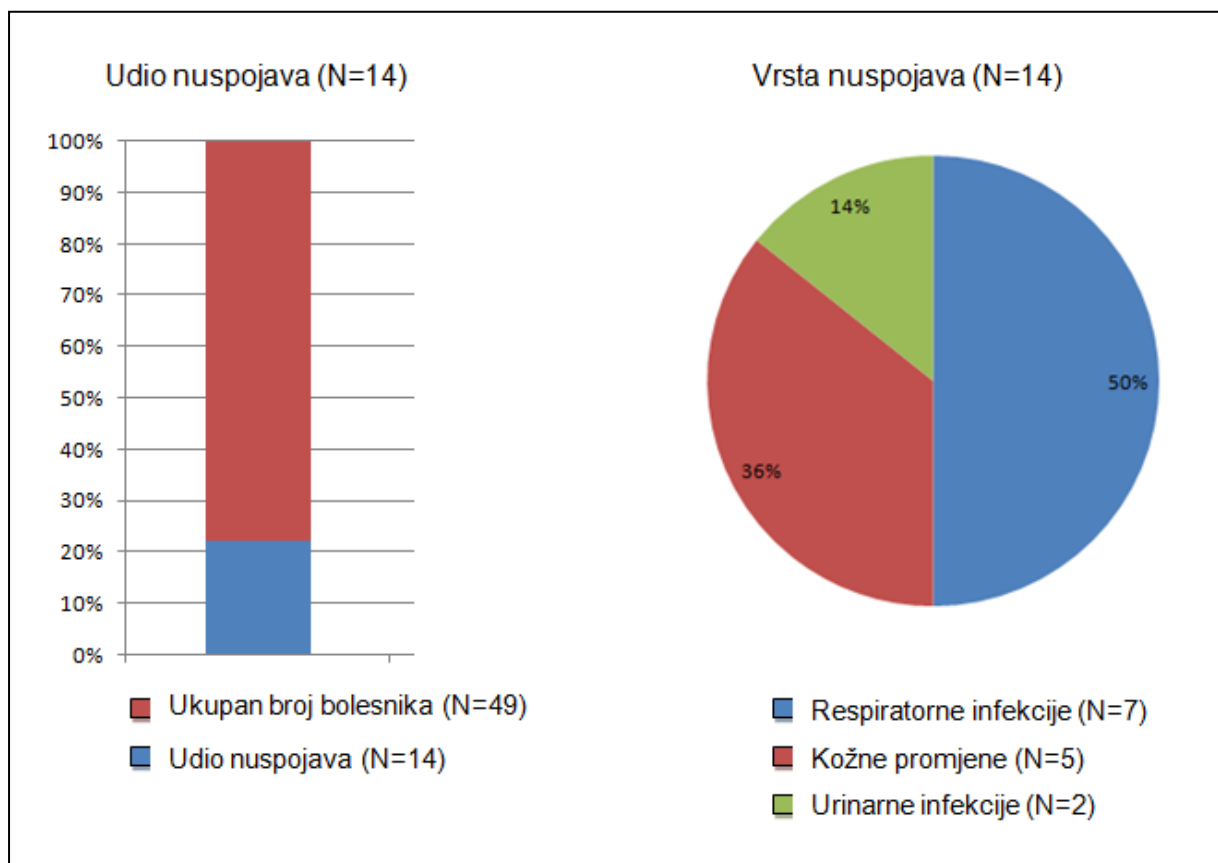
**Slika 1.** Ishod bolesti prema vrijednosti DAS28 indeksa kod bolesnika koji su preživjeli 12 mjeseci na prvom biološkom lijeku. Za svaki ishod bolesti prikazan je broj bolesnika (ukupan broj bolesnika=39).

DAS28: > 5,1 visoka aktivnost bolesti, između 3,2 i 5,1 umjerena aktivnost bolesti, između 2,6 i 3,2 niska aktivnost bolesti, < 2,6 remisija.

Do prekida terapije došlo je kod 10 (20,41%) bolesnika, od kojih je u 70% slučajeva do prekida došlo zbog primarne nedjelotvornosti lijekova, u 20% slučajeva prekid biološke terapije je uslijedio zbog pojave nuspojava, a u 10% slučajeva zbog postizanja remisije bolesti. Prosječno trajanje terapije prije prekida iznosilo je 5,40 ( $\pm$  2,91) mjeseci.

Prosječna aktivnost bolesti (DAS28) prije početka biološke terapije, kod bolesnika kod kojih je došlo do prekida bolesti, iznosio je 5,79. Prosječni DAS28 u trenutku prekida iznosio je 5,62. Prosječna promjena DAS28 ( $\Delta$ DAS28) bila je -0,17.

Nuspojave su zabilježene u 28,57% slučajeva (od ukupnog broja bolesnika). Najčešće nuspojave bile su respiratorne infekcije (50%), slijede kožne promjene (35,71%), dok su najrjeđe bile urinarne infekcije (14,29%).

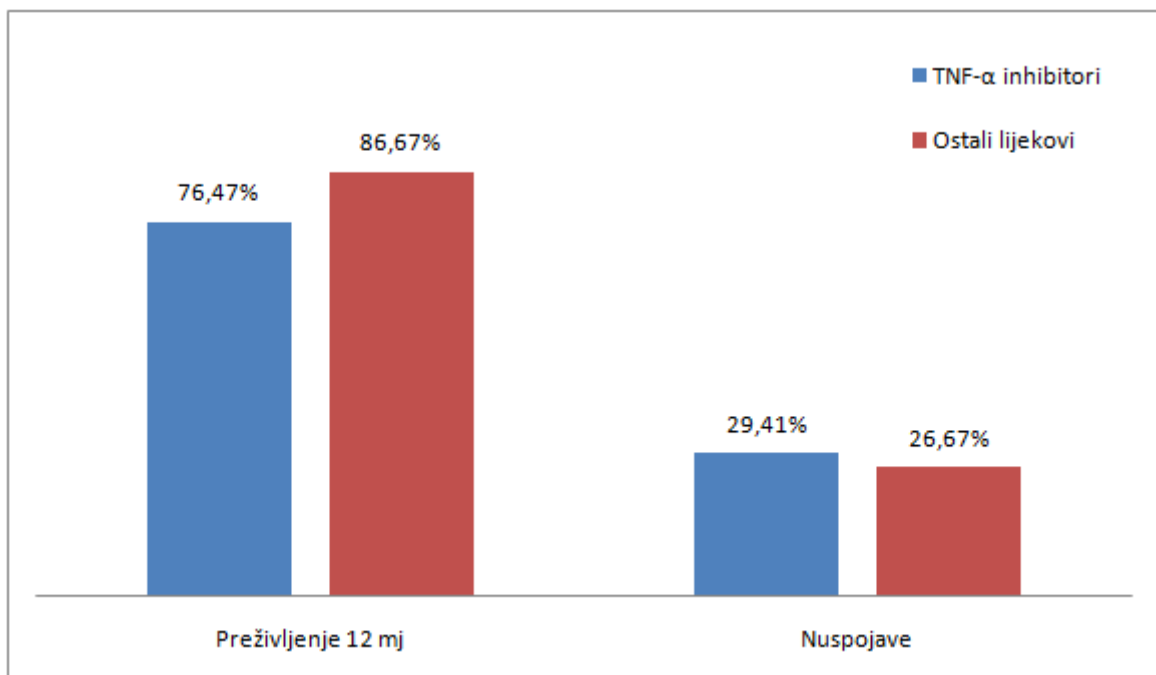


**Slika 2.** Udio i vrste nuspojava.

Usporedbom između skupina lijekova utvrđeno je da je u skupini bolesnika koji su liječeni inhibitorom TNF- $\alpha$  bilo 26 (76,47%) bolesnika koji su na prvom biološkom

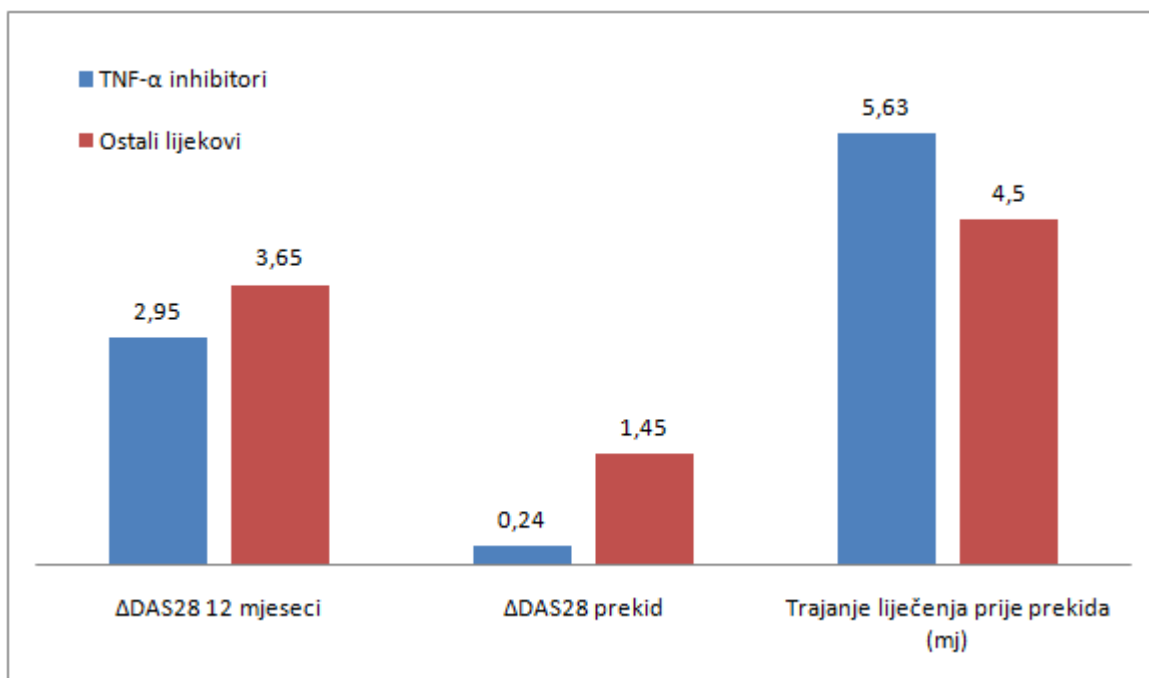
lijeku preživjeli 12 mjeseci. DAS28 prije početka biološke terapije u tih je bolesnika iznosio je 6,02 ( $\pm 0,87$ ), a nakon 12 mjeseci terapije 3,08 ( $\pm 1,14$ ) što znači da je  $\Delta$ DAS28 iznosio - 2,95. Promjena aktivnosti bolesti kod bolesnika koji su prekinuli terapiju iznosila je 0,24 (prosječni DAS28 prije početka terapije 5,72, prosječni DAS28 u trenutku prekida 5,96). Prosječno trajanje terapije prije prekida iznosilo je 5,63 ( $\pm 3,16$ ) mjeseci. Udio nuspojava u skupini bolesnika na inhibitorima TNF- $\alpha$  iznosio je 29,41%.

U skupini bolesnika koji su liječeni biološkim lijekom drugog mehanizma djelovanja, 13 (86,67%) bolesnika je preživjelo na prvom biološkom lijeku 12 mjeseci. Prosječna promjena DAS28 kod tih je bolesnika iznosila - 3,65 (DAS28 prije početka terapije vs DAS28 nakon 12 mjeseci terapije: 5,65 vs 2,00). U skupini bolesnika koji su prekinuli liječenje biološkim lijekom drugog mehanizma djelovanja prije isteka 12 mjeseci prosječna promjena aktivnosti bolesti ( $\Delta$ DAS28) iznosila je 1,45 (DAS28 prije početka biološke terapije vs DAS28 nakon 12 mjeseci: 6,03 vs 4,59) Prosječno trajanje terapije prije prekida iznosilo je 4,5 ( $\pm 2,12$ ) mjeseci. Udio nuspojava u ovoj skupini bolesnika iznosio je 26,67%. Usporedbu između skupina lijekova prikazuju slike 3 i 4.



**Slika 3.** Usporedba preživljenja 12 mjeseci na prvom biološkom lijeku i pojave nuspojava između dvije skupine lijekova.

Ostali lijekovi – lijekovi drugog mehanizma djelovanja (ne-TNFalfa lijekovi)



**Slika 4.** Usporedba prosječnog smanjenja aktivnosti bolesti i trajanja liječenja između dvije skupine lijekova

Usporedba prosječno postignutog smanjenja vrijednosti DAS28 indeksa kod bolesnika koji su preživjeli 12 mjeseci na prvom biološkom lijeku između dvije skupine lijekova (ΔDAS28 12 mjeseci).

Usporedba prosječno postignutog smanjenja vrijednosti DAS28 indeksa kod bolesnika su prekinuli liječenje prvim biološkim lijekom prije isteka 12 mjeseci između dvije skupine lijekova (ΔDAS28 prekid).

Usporedba prosječnog trajanja liječenja u mjesecima prije prekida terapije između dvije skupine lijekova (trajanje liječenja prije prekida terapije).

prosječne promjene DAS28 izražene su u apsolutnim brojevima, ostali lijekovi – lijekovi drugog mehanizma djelovanja (ne-TNFalfa lijekovi)

## 5. Rasprava

Većinu bolesnika su u ovom istraživanju činile žene (83,67%), što je i očekivano jer od RA najčešće oboljevaju osobe ženskog spola (2-3 puta češće od muškaraca) (3). Prosječna dob bolesnika bila je  $49,63 \pm 12,12$  godina što se uklapa u biološku dob pojavljivanja bolesti (između 35 i 55 godina) (4). Duljina prosječnog vremena trajanja bolesti do početka biološke terapije kod bolesnika ( $11,31 \pm 6,55$  godina) ne iznenađuje jer je službena primjena biološke terapije za liječenje upalnih reumatskih bolesti u Republici Hrvatskoj počela tek 2006. godine, a nekim bolesnicima je dijagnoza postavljena 90.-ih godina (24). U analiziranoj skupini bolesnika bilo je puno seropozitivnih bolesnika (79,59% RF pozitivnih, 69,39 % CCP pozitivnih), što kolerira i sa velikim brojem bolesnika s radiološki utvrđenim erozijama (83,67%) jer prisutnost RF i anti-CCP u serumu mogu ukazivati na brzu radiološku progresiju bolesti (25). Većina bolesnika liječena je lijekovima iz skupine inhibitora TNF- $\alpha$ . Ta je skupina u svijetu, kao i kod nas prva linija biološke terapije, a također su i prva skupina bioloških lijekova odobrena za liječenje RA (3,10,26). Zastupljenost primjene pojedinog biološkog lijeka iz skupine u velikoj je mjeri posljedica redoslijeda registracije i uvođenja lijeka u terapiju upalnih reumatskih bolesti.

Vrijednost DAS28, kod bolesnika koji su na prvom biološkom lijeku preživjeli 12 mjeseci, smanjila se za 3,17 što označava dobar učinak liječenja (promjena DAS28 za  $> 1,2$ ). U bolesnika kod kojih je došlo do prekida terapije, prosječno smanjenje DAS28 za 0,17 ukazuje na loš terapijski odgovor ( $\Delta$ DAS28  $\leq 0,6$ ) na liječenje biološkom terapijom i čini opravdanim prekid liječenja te uvođenje drugog biološkog lijeka istog ili različitog mehanizma djelovanja. Zbog lošeg terapijskog odgovora na liječenje, terapija se prema preporukama HRD može prekinuti/promijeniti već nakon 3 do 6 mjeseci liječenja. (10)

Udio bolesnika koji prežive 12 mjeseci na prvom biološkom lijeku razlikuje se od istraživanja do istraživanja, u našem istraživanju iznosio je 79,59%, a u istraživanju provedenom u Japanu, udio preživjelih na prvom biološkom lijeku tijekom 12 mjeseci bio je veći 95% (27).

Postizanje remisije kod 20 (51,28%) bolesnika koji su na prvom biološkom lijeku preživjeli 12 mjeseci može biti povezano s mogućim ranijim postavljanjem dijagnoze

RA, manje uznapredovalom bolesti prije početka biološke terapije te ranim početkom intenzivnog farmakološkog liječenja i ranijim uvođenjem bioloških lijekova u terapiju jer prema literaturi (3) to su osnovni preduvjeti uspješnog tretmana RA. Bolesnici kod kojih je bolest ostala umjereno i izrazito aktivna potrebno je razmatrati primjenu drugih bioloških lijekova istog ili drugačijeg mehanizma djelovanja – biološke lijekove potrebno je primjenjivati dok se ne postigne očekivani ishod bolesti (remisija ili niska aktivnost bolesti), a ako se ne postigne, potrebno ih je mijenjati do iscrpljenja svih dostupnih bioloških lijekova (28).

Do prekida terapije došlo je u 20,41% slučajeva što je manje u usporedbi s prospektivnom kohortnim istraživanjem provedenom u Ujedinjenom Kraljevstvu u kojem su bolesnici (n=6,739) bili praćeni tijekom 15 mjeseci. U tom je istraživanju do prekida terapije prvim biološkim lijekom došlo u 27,66% bolesnika (29).

Nuspojave su zabilježene kod skoro trećine bolesnika (28,57%), a najčešće su respiratorne infekcije (50%), nakon njih slijede kožne promjene (35,71%), a najmanje je zabilježeno urinarnih infekcija (14,29%). Najveći udio respiratornih infekcija kolerira s time što su respiratorne infekcije najčešće infekcije u općoj populaciji te se smatraju najčešćim bolestima čovjeka uopće (30). Kožne promjene najčešće su alergijske prirode na mjestu primjene lijeka i karakteristične su za određene biološke lijekove, npr. rituksimab (3).

U ovom je istraživanju, udio preživjelih 12 mjeseci na prvom biološkom lijeku bio je veći u skupini ne-TNF- $\alpha$  lijekova (86,67% vs 76,47%). Slične rezultate pokazuju i neki radovi. U mađarskom retrospektivnom istraživanju je perzistencija ne-TNF- $\alpha$  inhibitora (u prvom redu za tocilizumab) bila značajno veća od TNF- $\alpha$  inhibitora (26). Tocilizumab je veću perzistenciju nad TNF- $\alpha$  inhibitorima pokazao i u japanskom istraživanju (31). S druge strane, u Grčkoj, su TNF- $\alpha$  inhibitori pokazali visok udio preživjelih bolesnika tijekom prve godine terapije, dok je nakon razdoblja od pet godina taj udio počeo padati, a najčešći razlozi prekida terapije bile su nuspojave i nedjelotvornost lijeka (32).

Obje skupine lijekova su pokazale dobar terapijski učinak nakon 12 mjeseci liječenja prema EULAR-ovim smjernicama (promjena DAS28 za  $> 1,2$ ), ali prosječno smanjenje aktivnosti bolesti veće je u skupini ne-TNF- $\alpha$  inhibitora. Rezultati su slični rezultatima iz literature. Prema istraživanju provedenom na 524 bolesnika s RA (429

TNF- $\alpha$ , 95 tocilizumab) pokazano je da je prema prosječnoj promjeni DAS28 vrijednosti, dvije trećine bolesnika liječenih tocilizumabom imalo je dobar terapijski učinak lijeka nakon 6 mjeseci liječenja, dok je u skupini liječenih s TNF- $\alpha$  inhibitorima, takvih bolesnika bila jedna trećina (33). Slične rezultate na većem uzorku pacijenata pokazuje i istraživanje Backhausa i suradnika iz 2015. godine (34). Istraživanje o usporedbi učinkovitosti inhibitora TNF- $\alpha$  i rituksimaba provedeno je na uzorku od 295 bolesnika s RA koji su bili nasumično podijeljeni u dvije skupine. Jedna skupina (n=144) primala je rituksimab, a druga je skupina (n=151) primala TNF- $\alpha$  inhibitor. Nakon 12 mjeseci praćenja terapije, prosječne DAS28 promjene bile su veće u skupini bolesnika liječenih rituksimabom (iako je u obje skupine pokazan dobar terapijski učinak lijekova) (35).

Nema podataka o JAK inhibitorima. Skupina JAK inhibitora je nova skupina lijekova koja se tek kratko primjenjuje u liječenju RA, stoga se njihov učinak u usporedbi s lijekovima iz bDMARD skupine mora tek istražiti.

## 6. Zaključak

Veliki udio pacijenata pokazuje 12-mjesečno preživljenje na prvom biološkom lijeku, a do prijevremenog prekida terapije u najvećem postotku slučajeva dolazi zbog primarne nedjelotvornosti biološkog lijeka.

U skupini bolesnika koji su preživjeli 12 mjeseci na terapiji prvim biološkim lijekom, najviše bolesnika postiglo je očekivani ishod bolesti (postizanje remisije i niske aktivnosti bolesti) što biološku terapiju čini učinkovitom u liječenju RA.

Usporedbom inhibitora TNF- $\alpha$  i ne-TNF- $\alpha$  inhibitora, uočava se dobar terapijski odgovor u obje skupine lijekova, ali ipak su lijekovi drugog mehanizma djelovanja pokazali nešto bolji učinak liječenja.



## **7. Zahvale**

Zahvaljujem svojom mentorici, docentici Nadici Laktašić Žerjavić, na susretljivosti i savjetima pri izradi ovog rada. Zahvaljujem dr. med. Sandi Špoljarić Carević na pomoći oko prikupljanja i obrade podataka. Zahvaljujem svojoj obitelji, dečku i prijateljima na razumijevanju i podršci tijekom cijelog studija.

## 8. Literatura

1. Vrhovac B. i sur. INTERNA MEDICINA, 4. izd., ur Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B Zagreb: Ljevak 2008 Reumatoidni artritis, str. 1371-1378
2. Ravlić-Gulan J, Novak S, Gulan G. Patogenetski mehanizmi u reumatoidnom artritisu. Medicina fluminensis 2012;48(4):403-413.
3. Perić P, Laktašić-Žerjavić N. Suvremeni pristup dijagnostici i liječenju najčešćih reumatskih bolesti, Medicinska naklada 2019
4. Damjanov I , Seiwert S , Jukić S , Nola M. Patologija, 4. izd., Zagreb: Medicinska naklada 2014 Reumatoidni artritis, str. 105-106
5. Anić B, Mayer M. Patogeneza reumatoidnog artritisa. Reumatizam, 2014;61(2):19-23
6. Jajić I, Jajić Z. Reumatologija u praksi, Zagreb 1999
7. Dürriegl T. Reumatologija, Zagreb 1997
8. Babić-Naglić Đ, Žagar I. Rana dijagnoza reumatoidnog artritisa. Fizikalna i rehabilitacijska medicina 2007;21(1-2):10-16
9. Potočki K. Reumatoidni artritis – nove slikovne metode. Reumatizam 2008;55(2):34-38.
10. Mitrović J, Morović-Vergles J, Martinović Kaliterna D, Anić B, Babić-Naglić Đ, Grazio S, i sur. Prijedlog preporuka Hrvatskog reumatološkog društva za liječenje bolesnika s reumatoidnim artritisom biološkim i ciljanim sintetskim lijekovima. Reumatizam 2017;(364):263-9.
11. Perić P. Novosti u medikamentoznom liječenju reumatoidnog artritisa (RA). Fizikalna i rehabilitacijska medicina 2007;21(1-2):23-39.
12. Anić B, Babić-Naglić Đ, Grazio S, Kehler T, Martinović Kaliterna D, Maštrović Radončić K, i sur. Retrospektivna analiza podataka bolesnika oboljelih od upalnih reumatskih bolesti u Hrvatskoj liječenih golimumabom. Reumatizam 2015;62(1):12-19.

13. <http://new.halmed.hr/Lijekovi/Informacije-o-lijekovima/Bioloski-i-bioslicni-lijekovi/>  
Zadnji pristup 18.6.2019.

14. Barbarić V, Stjepanović J, Bunjački B. Primjena biološke terapije u reumatoidnom artritisu. Reumatizam 2011;58(2):207-208.

15. Laktašić-Žerjavić N, Žagar I, Perić P, Kovač Durmiš K, Babić Naglić Đ, Ćurković B. Biološka terapija reumatoidnog artritisa: naša iskustva. Reumatizam 2008;55(2):88-89.

16. Hughes CD, Scott DL, Ibrahim F. Intensive therapy and remissions in rheumatoid arthritis: a systematic review. BMC Musculoskelet Disord 2018;19(1):389.

17. Ćurković B, Babić-Baglić Đ, Morović-Vergles J, Anić B, Grazio S. Prijedlog primjene antagonista TNF $\alpha$  u reumatoidnom artritisu. Reumatizam 2008;55(1):22-25.

18. Borekci S, Atahan E, Demir Yilmaz D, Mazıcan N, Duman B, Ozguler Y i sur. Factors affecting the tuberculosis risk in patients receiving anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  treatment. Respiration 2015;90(3):191-8.

19. Biggioggero M, Crotti C, Becciolini A, Favalli EG. Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis: an evidence-based review and patient selection. Drug Des Devel Ther 2018;13:57-70.

20. Scott LJ. Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis. Drugs 2017;77(17):1865–1879.

21. <https://mediately.co/hr/drugs>

Zadnji pristup 15.6.2019.

22. Stipić-Marković A, Ferček I, Čubela M, Artuković M, Maštrović Radončić K, Lugović-Mihić L. Klinički odgovor na JAK inhibitore u bolesnika s poliartritisom: prikaz slučaja. Acta Clin Croat 2015;54(2):236-42.

23. Nakayamada, S, Kubo, S, Iwata S, Tanaka Y. Recent Progress in JAK Inhibitors for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. BioDrugs 2016;30(5):407-419.

24. Anić B, Bosnić D, Sentić M, Mayer M, Barešić M, Cerovec M i sur. Biološka terapija upalnih reumatskih bolesti – 6-godišnje iskustvo. *Reumatizam* 2012;59(2):160-160.
25. Novak S. Optimizacija liječenja reumatoidnog artritisa rituksimabom – individualni pristup bolesniku. *Reumatizam* 2010;57(2):857-58
26. Brodszky V, Bíró A, Szekanecz Z, Soós B, Baji P, Rencz F, Tóthfalusi L, Gulácsi L, Péntek M. Determinants of biological drug survival in rheumatoid arthritis: evidence from a Hungarian rheumatology center over 8 years of retrospective data. *Clinicoecon Outcomes Res* 2017;9:139-47.
27. Mahlich J, Sruamsiri R. Persistence with biologic agents for the treatment of rheumatoid arthritis in Japan. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:1509–1519.
28. Novak S, Tatjana Z, Ravlić-Gulan J. Liječenje reumatoidnog artritisa. *Medicina fluminensis*. 2012;4:414-21.
29. Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Silman AJ (2007) Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum* 1:13-20
30. Kuzman I. Infekcije dišnog sustava: najčešće bolesti čovjeka. *Medicus* 2005;14(1):19-25.
31. Hishitani Y, Ogata A, Shima Y, Hirano T, Ebina K, Kunugiza Y, et al. Retention of tocilizumab and anti-tumour necrosis factor drugs in the treatment of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2013;42(4):253–9.
32. Markatseli TE, Alamanos Y, Saougou I, Voulgari PV, Drosos AA. Survival of TNF-alpha antagonists in rheumatoid arthritis: a long-term study. *Clin Exp Rheumatol* 2012 Jan-Feb;30(1):31-8.
33. Romao VC, Santos MJ, Polido-Pereira J i sur. Comparative effectiveness of tocilizumab and TNF- $\alpha$  inhibitors in rheumatoid arthritis patients: Data from the Rheumatic diseases Portuguese Register, *Reuma*. pt. *Biomed Res Int*. 2015;34:673-81.

34. Bachaus M, Kaufmann J, Richter C i sur. Comparison of tocilizumab and tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of 1063 patients managed in routine clinical practice. *Clin Rheumatol* 2015;34:673-81.
35. Porter D, van Melckebeke J, Dale J i sur. Tumour Necrosis Factor Inhibition Versus Rituximab for Patients With Rheumatoid Arthritis Who Require Biological Treatment (ORBIT): An Open-Label, Randomised Controlled, Non-Inferiority, Trial. *Lancet* 2016;388(10041):239-47.

## 9. Životopis

Rođena sam 25.05.1994 u gradu Tuapse (Ruska Federacija). Prva dva razreda osnovne škole sam završila u 6. Osnovnoj školi u gradu Tuapse, a nastavak osnovnoškolskog obrazovanja uslijedio je u 1. Osnovnoj školi Čakovec. Nakon završene osnovne škole upisala sam Gimnaziju Josipa Slavenskog Čakovec. Tijekom osnovnoškolskog i srednjoškolskog obrazovanja sudjelovala sam na mnogim školskim i županijskim natjecanjima, a najveći uspjeh bio je osvojeno 3. mjesto na državnom natjecanju u Ekološkom kvizu „Lijepa naša“. Deset godina sam pohađala Školu animiranog filma u Čakovcu. Medicinski fakultet u Zagrebu sam upisala 2013. godine. Tijekom studentskog obrazovanja bila sam demonstratorica na predmetima Anatomija i Histologija i embriologija. Bila sam članica CROMSIC-a te sudjelovala u mnogim aktivnostima promicanja zdravlja. Položila sam Tečaj osnovnog održavanja života uz korištenje automatskog vanjskog defibrilatora Europskog vijeća za reanimatologiju te sam prošla STEPP trauma edukaciju „Zbrinjavanje ozlijeđene osobe“. Govorim ruski, engleski i njemački jezik.