

Hrvatsko reumatološko društvo HLZ-a ♦ Šubićeva 9 ♦ 10000 Zagreb

<sup>1</sup>Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju

Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

<sup>2</sup>Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti

Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb

<sup>3</sup>Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti

Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

<sup>4</sup>Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju

Klinička bolnica "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb

## PRIJEDLOG PRIMJENE ANTAGONISTA TNF $\alpha$ U REUMATOIDNOM ARTRITISU

### PROPOSAL FOR ANTI-TNF $\alpha$ THERAPY IN ADULT PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Božidar Ćurković<sup>1</sup> ♦ Đurđica Babić-Naglić<sup>1</sup> ♦ Jadranka Morović-Vergles<sup>2</sup>  
Branimir Anić<sup>3</sup> ♦ Simeon Grazio<sup>4</sup>

#### Sažetak

Reumatoidni artritis je kronična upalna reumatska bolest s prevalencijom od oko 1 %, karakterizirana sa sinovitisom, erozivnim promjenama zglobova, bolovima i oštećenjem funkcije. Etiologija bolesti nije poznata a u patogenezi reumatoidnog artritisa ključnu ulogu imaju proupalni citokini, poglavito, čimbenik nekroze tumora (TNF $\alpha$ ). Lijekovi, antagonisti TNF $\alpha$  imaju brz

i kontinuiran učinak, uz prihvatljiv sigurnosni profil pa su, danas, etablirani lijekovi u ranoj i kasnoj fazi reumatoidnog artritisa. Propisuju se s kontroliranim ograničenjima prema lokalnim preporukama s obzirom na visoku cijenu liječenja. Ispred Hrvatskoga reumatološkog društva iznosimo prijedlog primjene antagonista TNF $\alpha$  u liječenju bolesnika s reumatoidnim artritismom.

#### Ključne riječi

reumatoidni artritis, TNF inhibitori, preporuke

#### Summary

Rheumatoid arthritis is a chronic, inflammatory disease with the prevalence about 1 %. Rheumatoid arthritis is characterized with synovitis, erosive changes of the joints, pain and functional deficit. Etiology is unknown. In the pathogenesis of rheumatoid arthritis the key role have proinflammatory cytokines, particularly, tumour necrosis factor (TNF $\alpha$ ). TNF $\alpha$  blockers have documented, fast and continuous efficacy with gener-

ally well accepted safety profile. Nowadays, TNF $\alpha$  antagonists are established drugs in early and late phase of rheumatoid arthritis. Prescription of TNF $\alpha$  antagonists is controlled, according local restrictions, regarding high costs of the therapy. On behalf of Croatian Society for Rheumatology we propose recommendations for the TNF $\alpha$  antagonist therapy in rheumatoid arthritis.

#### Key words

rheumatoid arthritis, TNF inhibitors, recommendations

#### Uvod

Reumatoidni artritis (RA) je kronična progresivna, sistemna, upalna reumatska bolest karakterizirana sinovitisom, bolovima u zglobovima, jutarnjom zako-

čenošću i oštećenjem funkcije što vodi općoj nesposobnosti, radnoj nesposobnosti i visokim direktnim i indirektnim troškovima. Trideset do 50 % bolesnika u ko-

prof.dr.sc. Božidar Ćurković

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju ♦ Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

jih je bolest počela u radno aktivno vrijeme prestati će raditi nakon 10 godina trajanja bolesti a 50-75% nakon 20 godina (1,2). Etiologija bolesti nije poznata, a prevalencija reumatoidnog artritisa je oko 1%. Troškovi liječenja bolesnika s RA u SAD-u (direktni i indirektni) procjenjuju se na 19 milijardi dolara godišnje (3). Rana dijagnoza i rano otpočeta terapija uvjeti su za bolju prognozu, jer je kratko razdoblje od pojave sinovitisa do

ireverzibilnog oštećenja zglobova i gubitka funkcije (4). U sinovijskoj membrani bolesnika s RA nalaze se povećane količine proupalnih citokina. Ključnu ulogu ima čimbenik nekroze tumora (TNF $\alpha$ ), koji se luči najranije i potiče ekspresiju drugih proupalnih citokina (5). TNF $\alpha$  je medijator upale, a IL-1 je odgovoran za destruktivne promjene (6). Blokada TNF $\alpha$  pokazala se uspješnom u liječenju reumatoidnog artritisa (5,6).

### Antagonisti TNF $\alpha$

Spoznaje o stožernoj ulozi proupalnih citokina u patogenezi reumatoidnog artritisa, razvoj specifičnih antagonista i dokazi o njihovoj kliničkoj djelotvornosti predstavljaju bitan napredak u reumatologiji. S druge strane, povećani troškovi liječenja biološkim lijekovima bolesnika s RA zahtijevaju racionalan pristup. Prije uvođenja bioloških lijekova, medicinski troškovi u liječenju RA u 60% odnosili su se na troškove hospitalizacije a u 20% na lijekove. Primjena bioloških lijekova dovela je do obrnutog odnosa. Prosječni direktni, godišnji trošak po bolesniku s RA u 2001. u studiji Michauda i sur. (7) iznosio je 9.519 dolara, od čega je 66% bilo za lijekove, a samo 17% za troškove hospitalizacije. U spomenutoj studiji je oko 25% bolesnika uzimalo biološke lijekove. Prosječni direktni trošak po bolesniku na biološkim lijekovima iznosio je 19.016 dolara dok je u onih koji nisu bili na biološkim lijekovima bio 6.164 dolara. Povećani troškovi prvenstveno se odnose na cijenu bioloških lijekova. Međutim, snižavanjem visokih troškova hospitalizacije (koja je potrebna manjem broju bolesnika) omogućuje se liječenje većeg broja bolesnika (8). Antagonisti TNF $\alpha$  pokazuju brzu djelotvornost (unutar 2 tjedna) i postojanu djelotvornost tijekom primjene. Primijenjeni u adekvatnoj dozi i načinu dovode do poboljšanja simptoma i znakova bolesti (unutar 8-12 tjedana) te usporavaju ili čak zaustavljaju radiološku progresiju. Općenito su sigurni i dobro podnošljivi, iako su rijetke, ali značajne nuspojave opisane za svaki od tri odobrena antagonista TNF $\alpha$  (infliksimab, etanercept i adalimumab) (8). Liječenje

antagonistima TNF $\alpha$  indicirano je u ranoj i kasnoj fazi RA. U Europi su preporučeni za liječenje aktivnog RA nakon neučinkovitosti primjene klasičnih lijekova koji modificiraju bolest - DMARDs (od engl. Disease modifying antirheumatic drugs) (metotreksata, sulfasalazina, leflunomida i drugih) primjenjenih u punoj dozi, a neučinkovitost primjene metotreksata (MTX) obično je obvezna za primjenu jednog iz skupine antagonista TNF $\alpha$ . Antagonisti TNF $\alpha$  primjenjuju se uz MTX ili ga mogu zamijeniti. Poznato je da su antagonisti TNF $\alpha$  djelotvorni i u bolesnika koji nisu primali MTX kao i u bolesnika sa slabim odgovorom na primjenjeni MTX. Djelotvorni su u ranoj fazi RA kao prvi lijek izbora ali im je primjena ograničena s obzirom na cijenu i sigurnost pri dugotrajnoj primjeni. Etanercept i adalimumab se u liječenju RA mogu primjeniti kao monoterapija ili u kombinaciji s klasičnim DMARDsima dok se infliksimab obvezno primjenjuje s metotreksatom. Ipak, rezultati o djelotvornosti primjene ovih lijekova (infliksimaba, etanercepta i adalimumaba) upućuju na jasnu prednost njihove kombinacije s metotreksatom posebice u odnosu na jako učinkovit odgovor (ACR 70) i radiološku progresiju (9). Nema dokaza da je jedan antagonist TNF $\alpha$  djelotvorniji od drugoga te da bi jedan od njih trebao biti prvim lijekom izbora. Individualni odgovor na primjenjeni antagonist TNF $\alpha$  može se očekivati unutar 12 tjedana. Ako se to ne dogodi treba razmotriti mogućnost povećanja doze ili skraćivanja intervala primjene, odnosno primjene drugog antagonista TNF $\alpha$ .

### Sigurnost primjene

Povećana podložnost tuberkulozi ili reaktivacija latentne tuberkuloze vjerojatno je značajka cijele skupine antagonista TNF $\alpha$ . Više slučajeva tuberkuloze zabilježeno je u bolesnika koji su primali infliksimab i adalimumab u odnosu na etanercept, iako izravnih usporednih studija o tome nema. Probir bolesnika za primjenu antagonista TNF $\alpha$  smanjio je rizik od reaktivacije tuberkuloze. U svakog bolesnika, koji je kandidat za primjenu antagonista TNF $\alpha$ , zbog latentne tuberkuloze treba temeljito ispitati anamnestičke podatke (osobnu i obiteljsku anamnezu), učiniti kožni test (PPD) i radiološku snimku pluća (PA i profil). Liječenje latentne

tuberkuloze tuberkulostaticima treba biti provedeno prema nacionalnom programu za sprječavanje i suzbijanje tuberkuloze i mora biti završeno prije početka primjene TNF $\alpha$  blokatora. Nakon primjene antagonista TNF $\alpha$  treba brižljivo pratiti bolesnike. Pozornost treba obratiti i na oportunističke infekcije (listeriozu, histoplazmozu, kokcidomikozu), iako je njihova pojavnost niska. Ozbiljne bakterijske infekcije mogu biti povezane s TNF $\alpha$  terapijom, posebno ako se takvi lijekovi kombiniraju. Reakcije na mjestu injekcije (etanercept i adalimumab) su češće nego pri primjeni placeba ali izuzetno su rijetko razlogom prekida terapije.

Infuzijske reakcije (infliksimab) su rijetke, češće blage do umjerene a rijetko ozbiljne. Učestalost limfoma je povećana u RA i u svezi je s aktivnosti bolesti. Primjena antagonista TNF $\alpha$  u RA povećava rizik za pojavu limfoma (prvenstveno non-Hodgkin limfoma) dva do 5 puta u odnosu na bolesnike na drugoj terapiji. Djelom to može biti posljedica primjene bioloških lijekova u bolesnika s aktivnijom bolesti. Većina studija pokazala je da primjena antagonista TNF $\alpha$  nije povezana s povećanim rizikom nastanka solidnih tumora, iako je u jednoj metaanalizi taj rizik bio povećan. U rizičnoj skupini pušača ili bolesnika s kroničnom opstruktivnom bolesti pluća povećani rizik može biti za karcinom pluća. Rijetki su opisi bolesnika s pancitopenijom i aplastičnom anemijom. Visoke doze infliksimaba (10mg/kg) mogu biti povezane s pogoršanjem kongestivne bolesti srca i mortalitetom, poglavito u bolesnika NYHA razredom III-IV. Čini se da bolesnici NYHA razreda I na terapiji infliksimabom 5mg/kg ili etanerceptom 25 mg 2x tjedno nisu izloženi većem riziku. Dugotrajna sigurnost u bolesnika s hepatitisom B i C nije poznata. Primjena TNF $\alpha$  blokatora u bolesnika s hepatitisom B nije preporučljiva. Opaženi

porast transaminaza može biti i u svezi s konkomitantnom terapijom, no zahtjeva pažljivo praćenje bolesnika. Nema dovoljno podataka o sigurnosti primjene u trudnoći, iako je u jednog broja žena koje su ostale trudne tijekom primjene TNF $\alpha$  blokatora (koji su izostavljeni iz terapije odmah po ustanovljenju trudnoće) trudnoća uredno iznesena i po porodu nisu uočene malformacije. Nema podataka o primjeni TNF $\alpha$  blokatora u laktaciji. Lupusu sličan sindrom je opažen tijekom primjene TNF $\alpha$  blokatora i zahtjeva prekid terapije. Simptomi isčezavaju po izostavljanju lijeka. Pojava antitijela - ANA, anti-ds-DNA opažena je nakon primjene infliksimaba, no neme čvrste potvrde da je vezana s lupus-like sindromom i čini se da nije efekt skupine. Incidencija demijelinizirajućih sindroma, optičkog neuritisa, transverznog mijelitisa, multiple skleroze i Parkinsonove bolesti nije veća nego u općoj populaciji. Ipak, tijekom primjene TNF $\alpha$  blokatora takve nuspojave opisane su nešto češće na primjenu etanercepta nego infliksimaba a isčezavaju nakon prekida primjene lijeka.

Opisani su slučajevi pojave odnosno pogoršanja psorijaze u bolesnika s RA na TNF $\alpha$  terapiji.

### Preporuke Hrvatskog reumatološkog društva HLZ-a

Na osnovu podataka iz literature i vodiča za primjenu TNF $\alpha$  blokatora (9,10,11,12) Hrvatsko reumatološko društvo HLZ-a je na svom sastanku 22. ožujka 2006. raspravljalo o primjeni antagonista TNF $\alpha$  u liječenju reumatoidnog artritisa. U ime Hrvatskoga reumatološkog društva iznosimo Prijedlog primjene antagonista TNF $\alpha$  u RA u Hrvatskoj.

#### Indikacija

1. sigurna dijagnoza reumatoidnog artritisa i aktivna bolest (ACR I-III/DAS28>5,1,HAQ 1-2,5); 2. u bolesnika koji nisu odgovorili na adekvatnu primjenu najmanje dva lijeka iz skupine lijekova koji modificiraju bolest (DMARDs) od kojih je jedan obvezno metotreksat (adekvatna primjena = liječenje kroz 6 mjeseci, najmanje dva mjeseca na ciljnoj terapijskoj dozi ako nije limitirana nuspojavama ili manje od 6 mjeseci ako je prekid izazvan nuspojavama)

#### Isključni kriteriji

1. trudnice i dojilje; 2. aktivna infekcija; 3. septički artritis unutar godinu dana; 4. NYHA III-IV razred kongestivne bolesti srca; 5. jasna anamneza neke demijelinizirajuće bolesti; 6. anamneza maligne bolesti (limfoma); 7. anamneza hepatitisa B.

### Zaključak

Biološki lijekovi predstavljaju bitan napredak u liječenju bolesnika s reumatoidnim artritisom. Farmakoekonomske studije pokazuju povoljan odnos cijene i dobrobiti. Imaju prihvatljiv, dosada poznati, sigurnosni

#### Mjere opreza

1. SLE i sindromi preklapanja s lupusom; 2. bolesnici skloni infekcijama; 3. anamneza tuberkuloze; 4. HIV infekcija; 5. hepatitis C.

#### Praćenje liječenja

1. nema prihvaćenih smjernica; 2. SE, CRP, KKS, jetrene probe rutinski; 3. fizikalni pregled rutinski; 4. procjena učinka terapije i aktivnosti bolesti nakon 3 mjeseca (DAS); 5. procjena radiološke progresije nakon 6-12 mjeseci.

#### Kriteriji za prekid terapije

1. toksičnost povezana s lijekom; 2. neučinkovitost u smislu nepostizanja poboljšanja DAS28 >1,2 ili smanjenja DAS28  $\leq$  3,2 nakon tri mjeseca primjene; 3. ozbiljna interkurentna infekcija (privremeni prekid ili trajan); 4. trudnoća.

#### Prijedlog propisivanja

Osnovati centralni registar bolesnika. Prednost dati radno aktivnoj populaciji. Propisivanje ograničiti na liječnike subspecijaliste reumatologe. Sredstva osigurati u fondu posebno skupih lijekova da ne terete sredstva pojedinih klinika ili odjela. U prvoj godini primjene osigurati sredstva za 30 bolesnika s RA.

profil pa Hrvatsko reumatološko društvo HLZ-a snažno podupire dostupnost antagonista TNF $\alpha$  za primjenu u odabраних bolesnika s reumatoidnim artritisom u Hrvatskoj na teret fonda skupih lijekova HZZO-a.

## Literatura

1. Yelin E, Meenan RF, Nevitt M, Epstein WV. Work disability in rheumatoid arthritis: effects of disease, social and work factors. *Ann Intern Med* 1980;93: 551-556.
2. Wolfe F, Hawley DJ. The longterm outcomes of rheumatoid arthritis: Work disability: A prospective 18 year study of 823 patients. *J Rheumatol* 1998;25: 2108-2117.
3. Yelin E, Callahan LF. The economic cost and social and psychological impact of musculoskeletal conditions. National Arthritis Data Work Group. *Arthritis Rheum* 1995;38:1351-1362.
4. Čikeš N. Rani reumatoidni artritis. *Reumatizam* 2003;50:18-21.
5. Morović-Vergles J. Patofiziologija reumatoidnog artritisa. *Reumatizam* 2003;50:15-17.
6. Babić-Naglić Đ. Liječenje reumatoidnog artritisa. *Reumatizam* 2003;50:22-27.
7. Michaud K, Messer J, Choi HK, Wolfe F. Direct medical costs and their predictors in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:2750-2762.
8. Breedveld FC, Kalden JR. Appropriate and effective management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:627-633.
9. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2006. *Ann Rheum Dis* 2006;65(suppl.III):112-115.
10. Ledingham J, Deighton C. on behalf of the BSR Standards, Guidelines and Audit working Group (SGWAG). Update on the British Society for rheumatology (BSR) guidelines for prescribing TNF $\alpha$  blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines April 2001). *Rheumatology* 2005;44:157-163.
11. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other immune mediated inflammatory diseases (May 2003). *Ann Rheum Dis* 2003;62(suppl.II):112-119.
12. Fautrel B, Constatin A, Morel J. et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology. TNF-alpha antagonist therapy in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2006;73:433-441.