

Đurđica Babić-Naglić¹
Simeon Grazio²
Branimir Anić³
Nada Čikeš³
Srđan Novak⁴
Jadranka Morović-Vergles⁵
Tatjana Kehler⁶
Daniela Marasović-Krstulović⁷
Sonja Milanović⁸
Marino Hanih⁹
Porin Perić¹
Tonko Vlak¹⁰
Kristina Potočki¹¹
Božidar Ćurković¹

¹Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar Zagreb

²Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice" ♦ Zagreb

³Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb

⁴Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju
Klinika za internu medicinu
Klinički bolnički centar Rijeka

⁵Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Zagreb

⁶Thalassotherapia Opatija
Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju
i liječenje bolesti srca, pluća i reumatizma

⁷Odjel za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Split

⁸Služba za fizikalnu medicinu i medicinsku rehabilitaciju
Opća bolnica Karlovac

⁹Odjel za reumatske bolesti, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Opća bolnica "Dr. Josip Benčević" ♦ Slavonski Brod

¹⁰Odjel za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju
Klinički bolnički centar Split

¹¹Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju
Klinički bolnički centar Zagreb

Prijedlog Hrvatskog reumatološkog društva HLZ-a za primjenu inhibitora TNF- α u odraslih bolesnika sa spondiloartritisima, 2013.

**The Proposal of Croatian Society for Rheumatology
for anti-TNF- α therapy
in adult patients
with spondyloarthritides, 2013.**

Adresa za dopisivanje:
prof.dr.sc. Đurđica Babić-Naglić
Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb
dnaglic@kbc-zagreb.hr

Sažetak

Hrvatsko reumatološko društvo Hrvatskog liječničkog zbora ažuriralo je Prijedlog primjene inhibitora TNF- α u odraslih bolesnika sa spondiloartritisima (SpA) u skladu s novom klasifikacijom SpA i europskim prepo-

rukama za liječenje biološkom terapijom. Na ovaj način postiže se standardiziran način dijagnostike, ciljanog liječenja, praćenja i ocjene ishoda primljenjiv za većinu bolesnika.

Ključne riječi

spondiloartritis, klasifikacija, inhibitor TNF- α

Summary

Croatian Society for Rheumatology of Croatian Medical Association updated the proposal for the application of TNF- α inhibitors in adult patients with spondyloarthritis (SpA) in accordance with the new classification of

SpA and european recommendations for the treatment of SpA with biologic agents. In this way a standardized method of diagnosis, targeted treatment, monitoring and evaluating outcomes are proposed.

Keywords

spondyloarthritis, classification, TNF- α inhibitor

Prošlo je 6 godina od objavljivanja Prijedloga Hrvatskog reumatološkog društva (HRD) Hrvatskog liječničkog zbora (HLZ) za primjenu inhibitora faktora tumorske nekroze α (TNF- α od engl. Tumor Necrosis Factor) odraslih bolesnika sa spondiloartritisima (SpA) koji je bio nepotpuno prihvaćen od strane Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO). Tada su priznate samo indikacija za ankilozantni spondilitis (AS) i psorijatični artritis (PsA) (1).

U službenim indikacijama HZZO-a za primjenu biološke terapije bio je izostavljen nediferencirani SpA, jer se nije uklapao u tadašnje formalne kriterije definiranih entiteta. Time je bila onemogućena pravovremena terapija funkcionalno i radno ugroženih bolesnika sa SpA koji nije AS. Najveći problem dijagnoze/klasifikacije SpA je nedostatak uvjerljivih biomarkera i svi dotadašnji kriteriji nastali su analizom skupina bolesnika s razvijenom kliničkom i radiološkom slikom.

U međuvremenu su učinjeni bitni pomaci u razumijevanju dinamike patofiziološkog procesa i stvaranju novih klasifikacijskih kriterija, a tijekom godina stečeno je neprocjenjivo iskustvo u potencijalu suvremenog liječenja. Raznovrsnost vrste i intenziteta simptoma te njihova različita lokalizacija u SpA otežava klasifikaciju i rano prepoznavanje SpA. Klinička slika i potreba za energičnim liječenjem definiranih entiteta u uznapredovaloj fazi (AS ili PsA) je jasna, ali je upitno da li su neki monoentezitis i upalna križobolja u predisponirane osobe početak upalne bolesti kralježnice ili ne. Naime, u toj fazi nema potvrde tipičnog organskog supstrata na konvencionalnim radiogramima, što je npr. zahtjev Njujorških kriterija za AS (2).

Međunarodna radna skupina ASAS (Assesment of SpondyloArthritis international Society) koja se intenzivno bavi istraživanjem SpA izradila je 2011. godine klasifikacijske kriterije primjenjive za dominantno aksijalni i dominantno periferni oblik bolesti, a koji obuhvaćaju sve skeletne i ekstraskelletne kliničke atribute SpA, reaktante upale i prisutnost HLA-B27 (tablice 1,2) (3,4,5).

Ovo su prvi kriteriji u kojima genetski biljeg HLA-B27 ima svoje zasluženno mjesto gotovo jednake važnosti kao i radiološka potvrda sakroileitisa. Na temelju ASAS kriterija, 2011. dozvoljeno je bolesnika s tipičnim kliničkim obilježjima, a bez klasičnih radioloških znakova afekcije aksijalnog skeleta, svrstati u skupinu aksijalnog spondiloartritisa (axSpA). Rana dijagnoza upalne bolesti kralježnice predstavlja dijagnozu AS u preradiološkoj fazi na temelju imunogenetskih, vertebralnih i ekstraverebralnih kliničkih parametara sukladno predloženim ASAS kriterijima. Korištenjem visokosofisticiranih slikovnih metoda moguća je rana detekcija upalnog procesa na kralježnici. U svijetlu rane dijagnoze bolesti uveden je pojam neradiološkog aksijalnog spondiloartritisa (nr-axSpA) kada su prisutni klinički simptomi bolesti kralježnice (upalna križobolja) bez klasične radiološke potvrde sakroileitisa. Aksijalni spondiloartritis može se dokazati magnetskom rezonancijom (MR) kojom se vrlo rano mogu otkriti upalne promjene kralježnice što je uz ostale simptome dovoljno za dijagnozu ax-SpA i temeljitu sumnju na početak AS iako izostaje klasični bilateralni sakroileitis. Dakle, pojam ax-SpA sadrži 2 opcije. Prva, sigurni radiološki sakroileitis u sklopu AS (uznapredovala bolest) i druga, nr-axSpA (rana, preradiološka faza AS) u kojem nema tipičnih promjena na klasičnim radiogramima. Dijagnoza nr-axS-

Tablica 1. **Klasifikacijski kriteriji za aksijalni spondiloartritis, ASAS 2011.** (4)

Bolesnici s križoboljom trajanja ≥ 3 mjeseca i životne dobi < 45 g sa ili bez perifernih manifestacija koji imaju
1. sakroileitis ¹ plus ≥ 1 SpA obilježje ili
2. HLA-B27 plus ≥ 2 SpA obilježja
SpA obilježja
<ul style="list-style-type: none"> ■ upalna križobolja ■ artritis ■ entezitis (peta) ■ uveitis ■ daktilitis ■ psorijaza ■ Crohnova bolest / ulcerozni kolitis ■ dobar terapijski učinak NSAR ■ obiteljska anamneza SpA ■ HLA-B27 ■ povišena razina CRP
¹ Definitivni radiološki sakroileitis ili aktivni (akutni) sakroileitis na magnetskoj rezonanciji.

SpA - spondiloartritis NSAR - nesteroidni antireumatici
CRP - C-reaktivni protein

Tablica 2. **Klasifikacijski kriteriji za periferni spondiloartritis, ASAS 2011.** (5)

Bolesnici s perifernim manifestacijama, a bez križobolje koji imaju artritis¹ ili entezitis ili daktilitis plus
1. ≥ 1 SpA obilježje
<ul style="list-style-type: none"> ■ uveitis ■ psorijaza ■ Crohnova bolest/ulcerozni kolitis ■ prethodna infekcija ■ HLA-B27 ■ sakroileitis (RTG ili MR)
ili
2. ≥ 2 SpA obilježja
<ul style="list-style-type: none"> ■ artritis ■ entezitis ■ daktilitis ■ upalna križobolja ikada ■ SpA u obitelji
¹ Uobičajeno periferni artritis pretežno ekstremiteta i/ili asimetrični artritis.

SpA - spondiloartritis NSAR - nesteroidni antireumatici
CRP-C - reaktivni protein

SpA postavlja se na temelju anamneze upalne križobolje i drugih karakterističnih kliničkih simptoma navedenih u kriterijima ili na temelju nalaza MR koji govori u prilog aktivnog osteitisa. Dobro je poznata činjenica da se dijagnoza AS postavlja 5-10 godina od početka prvih simptoma, a jedan od razloga sigurno je manjkavost standardne radiografije u ranoj fazi bolesti.

Tako je u radu Poddubnya i sur. na prvom reumatološkom pregledu više od 500 bolesnika mlađih od 45 godina i kroničnom križoboljom trajanja više od 3 mjeseca,

a koji su još imali barem 1 od sljedećih kriterija: upalna križobolja, pozitivan nalaz HLA-B27 ili slikovnu potvrdu sakroileitisa, utvrđeno je da ih 44 % ima axSpA. U podskupini s definitivnim axSpA u 52 % bolesnika otkriven je AS, a u 48 % bolesnika dijagnosticiran je nr-axSpA. U onih s trajanjem križobolje do godinu dana češća je dijagnoza nr-axSpA (67 %) nego AS (33 %), kod trajanja simptoma 1-6 godina podjednaka je vjerojatnost AS i nr-axSpA, a nakon 6-9 godina prevalentna je dijagnoza AS. U bolesnika s trajanjem križobolje više od 9 godina vjerojatnost SpA značajno pada jer bi do tada dijagnoza AS već bila postavljena, a razlog za križobolju obično je degenerativna bolest kralježnice (6). Rezultati ranijeg istraživanja istih autora ukazuju da nr-axSpA kroz 2 godine progredira u AS u 12 % bolesnika i da je CRP moguć prediktor radiološkog sakroileitisa (7).

Podaci govore da nr-axSpA najčešće predstavlja početak AS i da se radi o značajnoj skupini bolesnika u kojih valja poduzeti složeniji dijagnostički postupak, praćenje i liječenje. Rana dijagnoza bez tipičnih radioloških promjena može se shvatiti kao "klinička biopsija" kojom se potvrđuje isti patofiziološki proces kao u uznapredovalom AS i za kojeg vrijede jednaka pravila liječenja.

Zbog velikih promjena koje su nastupile u poimanju SpA i važnosti liječenja inhibitorima TNF- α bilo je potrebno ažurirati postojeći prijedlog HRD za liječenje SpA. U prosincu, 2012. u HLZ je održan plenarni sastanak HRD na kojem je prezentiran koncept nr-axSpA, iznesene potrebne promjene i sugestije te još mjesec dana vodila rasprava elektronskim putem nakon čega je dovršen konačni prijedlog smjernica s malim izmjenama u odnosu na prethodni. Dijagnoza AS i dalje se postavlja prema Njujorškim kriterijima, a oni koji ih ne zadovoljavaju svrstavaju se u axSpA. Dakle, aksijalni SpA je širi pojam koji uključuje klasični AS i nr-axSpA, jer se u suštini radi o istoj patofiziološkoj podlozi, a sindezmofti i ankiloza su vidljiva i trajna posljedica upalnog procesa i znače njegov završetak. U prijedlogu HRD i dalje je na prvom mjestu AS radi što boljeg razumijevanja, a i za očekivati je da će takvi bolesnici imati veće potrebe za biološku terapiju. Uvođenjem pojma axSpA koji je udružen sa znakovima izražene aktivnosti bilo bi omogućeno liječenje svim bolesnicima s teškim oblikom SpA.

Psorijatični artritis javlja se u više kliničkih oblika pa je trajni problem u stvaranju optimalnih kriterija. Danas većina reumatologa prihvaća novije klasifikacijske CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis) kriterije koji imaju visoku specifičnost (99 %) i (senzitivnost 91 %) i koji su ugrađeni u novi prijedlog HRD (tablica 3) (8).

U tablici 4 je prikazan prijedlog Hrvatskog reumatološkog društva HLZ za primjenu TNF blokatora u spondiloartritisu odraslih bolesnika. Smjernice su prilagođene hrvatskim propisima i paleti registriranih lijekova. Ono što je zajedničko svim algoritmima jest težina bolesti određena prema

Upalna bolest kralježnice, zglobova ili enteza + 3 ili više sljedećih obilježja
1. Sada manifestna i dokazana psorijaza ¹ , osobna ili obiteljska anamneza psorijaze
2. Sada prisutne tipične promjene na noktima
3. Negativni nalaz reumatoidnog faktora
4. Sada prisutan daktilitis ili daktilitis u anamnezi potvrđen od strane reumatologa
5. Tipičan radiološki nalaz šaka ili stopala (periartikularno stvaranje nove kosti)
¹ Psorijaza sada se boduje s 2, a sve ostalo 1.

općeprihvaćenim indeksima ocjene aktivnosti i funkcionalnog statusa bolesnika s AS ili PsA, prethodno iscrpljena konvencionalna terapija i standardizirana procjena djelotvornosti. Tako je i u ovom prijedlogu gdje nakon neodgovarajućeg učinka konvencionalne terapije, a uz uporabu validiranih ocjene indeksa aktivnosti bolesti i funkcionalnog statusa primjenjujemo jedan od TNF blokatora, a učinak

ocjenjujemo nakon 12 tjedana primjene sa zadanim stupnjem poboljšanja. U Hrvatskoj su raspoloživa 4 inhibitora TNF- α (etanercept, infliksimab, adalimumab i golimumab) koji svi imaju podjednak i dokazan učinak u SpA. Izuzetak je etanercept koji nije primjeren u bolesnika s istodobnom upalnom bolesti crijeva jer, za razliku od monoklonskih protutijela, nema učinak na upalnu bolest crijeva.

Tablica 4. **Prijedlog Hrvatskog reumatološkog društva HLZ-a za primjenu TNF blokatora u spondiloartritisu odraslih bolesnika**

Aksijalna bolest	Periferna bolest
1. Dijagnoza SpA	
AS (NY kriteriji) axSpA (ASAS 2011. kriteriji) ²	PsA ¹ (CASPAR kriteriji)
2. Aktivnost bolesti	
BASDAI ≥ 4	Aktivna bolest ≥ 4 tjedna
	plus
Prema procjeni reumatologa ukupna težina bolesti ≥ 4 na numeričkoj skali 0 - 10 s posebnim osvrtom na: aktivni koksitis, sinovitis i/ili entezitis i/ili MR nalaz aktivne bolesti i/ili radiološka progresija perifernih lezija i/ili aktivni ili recidivirajući uveitis i/ili reaktante akutne faze upale (SE, CRP)	≥ 3 bolna i ≥ 3 otečena zglobova
	plus
3. Vrsta i djelotvornost prethodne terapije	
Izostanak učinka ili nepodnošljivost konvencionalne terapije:	
Najmanje 2 NSAR kroz 2 mjeseca u punoj dozi	
	Primjena najmanje 2 od 3 diferentna lijeka: MTX (20 mg/tjedno) ili LEF (20 mg/dan) ili SSZ (2g/dan) ukupno kroz 6 mjeseci, a 1 od njih najmanje 2 mjeseca u punoj dnevnoj dozi.
4. Primjena i učinak TNF blokatora	
Etanercept ^{2,3} , infliksimab ³ , adalimumab ³ , golimumab ³	
Očekivani učinak za 12 tjedana	
50% poboljšanje BASDAI indeksa ili apsolutno poboljšanje BASDAI indeksa za ≥ 2	50% smanjenje broja bolnih i otečenih zglobova
Prema procjeni reumatologa ukupno poboljšanje za 50% ili apsolutno poboljšanje za ≥ 2 na numeričkoj skali 0-10	
5. Kontraindikacije i mjere opreza	
Prema uputi o lijeku	
6. Trajanje liječenja biološkim lijekovima	
Prekid terapije kod izostanka očekivanog učinka nakon najmanje 12 tjedana primjene ili razvoja ozbiljnih nuspojava.	
Trajna terapija ako je postignuto zadano poboljšanje, dobra podnošljivost i odluka reumatologa	
¹ Procjena zglobne bolesti neovisna o statusu kože.	
² Nije indiciran u enteropatskom obliku SpA.	
³ Koterapija MTX nije neophodna, ali je preporučljiva kod afekcije perifernog skeleta i PsA.	

SpA - spondiloartritis AS - ankilozantni spondilitis PsA - psorijatični artritis NY - Njujorkški kriteriji za ankilozantni spondilitis
 CASPAR - Classification criteria for Psoriatic Arthritis axSpA - aksijalni spondiloartritis
 ASAS - Assessment of SpondyloArthritis international Society BASDAI - Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

Zaključak

Novi Prijedlog Hrvatskog reumatološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora za primjenu TNF blokatora u spondiloartritisu odraslih bolesnika uskla-

đen je s novijim spoznajama o klasifikaciji i liječenju SpA, a predstavlja okvir terapijskog pristupa za većinu bolesnika.

Literatura

1. Babić-Naglić Đ, Laktašić N, Jajić Z, Anić B, Morović-Vergles J, Čurković B. Prijedlog Hrvatskog reumatološkog društva za primjenu inhibitora TNF- α u odraslih bolesnika sa spondiloartritisima. *Reumatizam* 2007;54(1):20-30.
2. Van der Linden, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-8.
3. Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D. i sur. The development of Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis* 2009;68:770-6.
4. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R. i sur. The development of Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68:777-83.
5. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R. i sur. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011;70:25-31.
6. Poddubnyy D, Brandt H, Vahldiek J. i sur. The frequency of non-radiographic axial spondyloarthritis in relation to symptom duration in patients referred because of chronic back pain: results from the Berlin early spondyloarthritis clinic. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1998-2001.
7. Poddubnyy D, Martin Rudwaleit M, Haibel H. i sur. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1369-74.
8. Taylor W, Gladman D, Helliwell P. i sur. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006;54:2665-73.