

Đurđica Babić-Naglić

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Klinički bolnički centar Zagreb
Zagreb • Hrvatska

Liječenje reumatoidnog artritisa

The treatment of rheumatoid arthritis

Adresa za dopisivanje:

prof. dr. sc. Đurđica Babić-Naglić, dr. med.

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12 • 10000 Zagreb • Hrvatska
djbabic@kbc-zagreb.hr

Sažetak

Danas je cilj liječenja reumatoidnog artritisa remisija aktivnosti bolesti koju bi trebalo postići kroz prvih šest mjeseci liječenja konvencionalnim sintetskim lijekovima koji mijenjaju tijek bolesti i redovitim učestalim kontrolama bolesnika na kojima se terapija pril-

agođava statusu bolesnika. Ako izostane remisija ili niska aktivnost bolesti, primjenjuju se biološki lijekovi. Prekid terapije ovisi o procjeni liječnika i bolesnika, a dolazi u obzir tek nakon najmanje šest mjeseci stabilne remisije.

Ključne riječi

reumatoidni artritis; remisija; strategija liječenja; biološki lijekovi

Summary

Today, the goal of the treatment of rheumatoid arthritis is remission of disease activity which should be achieved through the first 6 months of treatment with conventional disease modifying antirheumatic drugs and tight control principle. The treatment must be adjusted to the state of

disease on each visit. In the absence of remission or low disease activity biological drugs are indicated. Tapering or withdrawal of any treatment depends on the judgment of the physician and the patient, and should be considered only after at least 6 months of stable remission.

Keywords

rheumatoid arthritis; remission; treatment strategy; biologics

Uvod

Liječenje reumatoidnog artritisa (RA) trajni je izazov u reumatologiji bez obzira na veliki napredak postignut u

trtmanu bolesnika. Remisija aktivnosti bolesti postala je stvarnost za veliki broj bolesnika s RA. Rana dijagnoza

Tablica 1. **Prijedlog nomenklature lijekova koji mijenjaju tijek bolesti** (prilagođeno prema referenciji 2)

Table 1. **Proposed nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs** (adapted from reference 2)

| Lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti (DMARD-i) kod reumatoidnog artritisa | | | |
|---|---|--|---|
| Sintetski DMARD (sDMARD) | | Biološki DMARD (bDMARD) | |
| Konvencionalni sintetski (csDMARD) | Ciljani sintetski (tsDMARD) | Originalni biološki (boDMARD) | Biosimilari (bsDMARD) |
| Odobreni lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti (DMARD-i) za reumatoidni artritis | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ■ klorokin ■ leflunomid ■ metotreksat ■ sulfasalazin | <ul style="list-style-type: none"> ■ tofacitinib | <ul style="list-style-type: none"> ■ abatacept ■ adalimumab ■ anakinra ■ certolizumab pegol ■ etanercept ■ golimumab ■ infliksimab ■ rituksimab ■ tocilizumab | <ul style="list-style-type: none"> ■ infliksimab |

bolesti i pravodobno učinkovito liječenje znače uklanjanje znakova bolesti, prevenciju komplikacija te očuvanje funkcionalnog zdravlja, radne sposobnosti i produktivnosti. Kada se danas govori o načinu liječenja, govori se o strategiji, a ne o vrsti lijeka. Strategija znači postavljanje određenog cilja do kojeg se dolazi u definiranim vremenskim razmacima i primjenom različitih taktika liječenja (1).

Osnova uspješnog rezultata liječenja su redovite i česte kontrole, sustavna kvantifikacija kliničkih parametara bez obzira na iskaz bolesnika i dojam liječnika koji mogu biti varljivi. Pristup terapiji je proaktivan jer se kod nedostatnog poboljšanja u prethodno zadanom roku terapija mora modificirati do remisije. Dakle, danas se u rutinskoj praksi posve svjesno i planirano teži ka kliničkoj remisiji. Postignuće remisije aktivnosti bolesti prije

svega ovisi kada i kako, a ne koji je lijek primijenjen. Remisija se može postići i u bolesnika liječenih konvencionalnim sintetskim lijekovima koji mijenjaju tijek bolesti (csDMARD od engl. conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs) (2) ako su adekvatno primijenjeni. U tablici 1. prikazani su odobreni i najviše propisivani lijekovi za RA.

Farmakoterapijski plan bolesnika s RA ima nekoliko faza/dilema koje treba imati na umu, a to su: put i vrijeme do remisije aktivnosti bolesti i punog funkcionalnog zdravlja za pojedinca; poimanje remisije; trajanje i održavanje remisije i funkcionalnog zdravlja terapijskom shemom kojom je to postignuto; redukcija ili prekid liječenja glukokortikoidima ili biološkim lijekovima; prekid liječenja – totalna remisija bez lijekova.

Rana dijagnoza i indukcija remisije

Rana dijagnoza od presudne je važnosti za ishod liječenja jer npr. afekcija 1 zgloba može biti vjesnikom RA, što znači potencijalnu afekciju svih sinovijskih zglobova. S druge strane, u kliničkoj remisiji aktivni rezidualni sinovitis jednog zgloba može biti razlogom reaktivacije sustavne bolesti. Za kliničara je najveći izazov procijeniti „malignu” prirodu sinovitisa i na osnovi toga odrediti terapijski plan. Reumatoidni artritis simbol je invalidizirajuće reumatske bolesti koja unakazuje i onesposobljuje. Posljednjih je nekoliko desetljeća bitno i to na bolje izmijenjen klinički pristup i percepcija prognoze bolesnika s RA. Razumijevanje patofiziološkog procesa i napredak biotehnologije iznjedrio je biološke lijekove koji su već 15-ak godina dio svakodnevne reumatološke prakse i koji su promijenili sudbine milijuna bolesnika s RA diljem svijeta. Među svim novim lijekovima jednako je važno stvaranje jasnih kliničkih kriterija dijagnostike i praćenja bolesnika koji su doveli do stvaranja općeprihvaćene strategije lije-

čenja RA prema zadanom cilju (T2T od engl. Treating to Target) (3).

Prednost učestale kontrole i definiranog cilja liječenja kroz određeno razdoblje potvrđena je usporedbom primjene različitih strategija. U više kliničkih ispitivanja uvjerljivo je dokazano da se kroz prvih šest mjeseci liječenja u gotovo 50 % bolesnika može se postići remisija (4 - 10).

U svakodnevnoj praksi uobičajeno je započeti liječenje csDMARD-ima odmah po postavljanju dijagnoze sa ili bez glukokortikoida. Prvi lijek uvijek je metotreksat primijenjen po monoterapijskom načelu iako se mogu propisati dva ili tri DMARD-a. Sve dok se ne postigne zadata kontrola aktivnosti bolesti terapija se mijenja i prilagođava po prethodno utvrđenom protokolu (3). Ako se unatoč optimalnog liječenja csDMARD-ima ne postigne remisija ili niska aktivnost, tada se u većini smjernica preporučuju biološki lijekovi (11 - 13). Nakon postavljanja dijagnoze važno je tijekom prvih šest mjeseci od po-

stavljanja dijagnoze intenzivno monitorirati bolesnika i maksimalno iskoristiti potencijal csDMARD-a kako bi se već tijekom prvih šest mjeseci postigla remisija i ocijenio učinak. U suvremenoj reumatološkoj praksi danas je posve jasna i u kliničkim studijama potvrđena važnost rane dijagnoze, ranog agresivnog liječenja s ciljem remisije i učestalog monitoriranja bolesnika s RA.

U američkim i europskim smjernicama naglašava se važnost što ranijeg postignuća remisije ili niske aktivnosti bolesti (11, 12). Različita su poimanja remisije aktivnosti RA. Najčešće se primjenjuje procjena prema DAS28 (od engl. disease activity score, evaluirano na 28 zglobova), gdje vrijednost manja od 2,6 znači kliničku remisiju aktivnosti bolesti (14). Remisija prema DAS28 uvijek je nepouzdana ako se kliničar oslanja isključivo na vrijednost DAS28. Kod rezultata DAS28 < 2,6 bolesnik može imati čak 10 otečenih zglobova, a DAS28 > 2,6 bez ijednog otečenog zgloba može biti zbog ubrzane sedimentacije eritrocita iz nekog drugog razloga. Remisiju je najbolje proglasiti prema novijim ACR/EULAR kriterijima gdje je manja mogućnost postojanja rezidualnog sinovitisa (15). Stanje kliničke remisije podrazumijeva klinički status bez sinovitisa. Pitanje remisije osobito je delikatno pri terapiji biološkim lijekovima iz medicinskih, etičkih i ekonomskih razloga.

Najpoznatija je T2T strategija koja je implementirana u svakodnevni rad velikog broja reumatologa diljem svijeta. Prema T2T protokolu, kontrole su nužne svaka tri mjeseca, a u slučajevima nekontrolirane bolesti svaki mjesec s prilagodbom terapije. Kada se postigne zadani cilj, stabilna remisija ili niska aktivnost bolesti, intervali se mogu produljiti. U T2T načelu re-

misija je definirana općenito, kao nepostojanje većih znakova i simptoma upalne aktivnosti (3). U EULAR-ovim i mnogim drugim protokolima liječenja RA cilj je remisija koja bi se konvencionalnim načinom trebala postići kroz šest mjeseci agresivnog i protokoliziranog liječenja, a ako izostane, tada dolazi u obzir primjena bioloških lijekova (11, 12, 16). Prvi relevantni učinak liječenja ocjenjuje se nakon tri mjeseca terapije jer je to razdoblje u kojem se očituje učinak svih DMARD-a. Taj učinak ne znači i remisiju bolesti nego dostatno poboljšanje prema DAS28 (DAS od engl. Disease Activity Score) na osnovi kojeg se kod ranog RA može predvidjeti ishod liječenja nakon godinu dana u 80 % bolesnika s ranim RA (17).

Prošlo je 60 godina od prve primjene glukokortikoida u liječenju RA, a još uvijek nema konsenzusa o njihovoj dozi i trajanju primjene niti se posebno spominju u preporukama za liječenje, a u kliničkim ispitivanjima dopušteni su u ekvivalentnim dozama manjim od 10 mg prednisolona. Glukokortikoidi su dio gotovo svake inicijalne terapijske strategije zbog svog brzog i sigurnog učinka, a trebali bi se primjenjivati kao vezna terapija dok se ne postigne remisija. Ako se remisija ne može održati bez glukokortikoida, tada je, prema smjernicama, indicirano propisati biološki lijek. Ova preporuka se može poštovati samo kod ranootkrivenog RA i slobodnog propisivanja bioloških lijekova. Usporedba doza glukokortikoida propisanih od 1980. do 2004. pokazuje pad dnevne doze prednisolona od 10,3 na 3,6 mg/dan, a taj pad dnevne doze povezuje se porastom primjene metotreksata kao prvog csDMARD-a u prvoj godini liječenja (18).

Smanjenje doze i prekid biološke terapije

Prekid liječenja ili smanjenje broja lijekova san je svakog kroničnog bolesnika, ali i ordinarijusa. Uvriježeno je mišljenje da je RA kronična bolest koja zahtijeva neku vrstu doživotne terapije. Pomalo se mijenja i taj stav jer ima radova koji potvrđuju da je i kod uznapredovale bolesti moguće dulje razdoblje bez terapije i bez bitnog pogoršanja. Osnova za redukciju doze ili prekid terapije jest stanje remisije upalne aktivnosti koje mora biti stabilno i trajati barem šest mjeseci (19) jer je tada manja mogućnost egzacerbacije. U EULAR-ovim preporukama za liječenje RA stoji da se u bolesnika u remisiji postignutoj biološkim lijekom može pokušati prekinuti primjena biološkog lijeka uz uvjet da se prvo prekinu glukokortikoidi (11). Prvi optimistični rezultati prekida – prvo biološke pa i preostale terapije – objavljeni su u BeSt (Behandel Strategieën, treatment strategies) studiji. U BeST studiji komparirane su četiri različite strategije u bolesnika s ranim RA s ciljem postignuća DAS ≤ 2,4. Inicijalno primijenjena kombinirana terapija csDMARD-a

rezultirala je znatno ranijim kliničkim i funkcionalnim poboljšanjem u odnosu na monoterapiju. Nakon dvije godine terapije 42 % bolesnika bilo je u remisiji, a oko 18 % bolesnika koji su postigli zadanu remisiju u trajanju od šest mjeseci bilo je bez terapije (20).

Stabilnost ili trajanje remisije u korelaciji je s vremenom u kojem je remisija postignuta i stoga je jedna od preporuka da se to dogodi kroz prvih šest mjeseci terapije (21).

U PRESERVE studiji bolesnici s aktivnim i višegodišnjim RA unatoč primjeni metotreksata primali su etanercept kroz devet mjeseci. Više od 80 % bolesnika postiglo je DAS28 ≤ 2,6, a oni u kojih je niska aktivnost prema DAS28 ≤ 3,2 bila kontinuirano održana šest mjeseci u nastavku terapije bili su randomizirani u skupinu etanercepta, 50 mg tjedno i metotreksata, etanercepta 25 mg i metotreksata ili prekida etanercepta s nastavkom terapije metotreksatom. Egzacerbacija bolesti nakon godinu dana nastupila je u 57 % bolesnika u kojih je etaner-

cept ukinut, 18 % bilo je onih na punoj dozi i 21 % onih sa 25 mg tjedno. Radiološka remisija zabilježena je samo u bolesnika na etanerceptu (22).

Primjena kombinacije adalimumaba i metotreksata naspram metotreksata i placebo kod ranog RA znatno poboljšava kliničke, radiološke i funkcionalne parametre, a ukidanje adalimumaba uspješnije je u bolesnika koji su od početka liječeni biološkim lijekom (23,24). Oko 13 % bolesnika ima očuvanu remisiju ili nisku aktivnost bolesti godinu dana po prekidu liječenja tocilizumabom i bez dodavanja csDMARD-a (25). Slični rezultati dobiveni su i kod primjene drugih bioloških lijekova u bolesnika s etabliranim i ranim RA (26).

Izjava o sukobu interesa

Autor izjavljuje da nije u sukobu interesa.

Literatura

1. Pincus T, Castrejón I. Evidence that the strategy is more important than the agent to treat rheumatoid arthritis. Data from clinical trials of combinations of non-biologic DMARDs, with protocol-driven intensification of therapy for tight control or treat-to-target. *Bull Hosp Jt Dis.* 2013;71(Supl 1):S33-40.
2. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, i sur. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:3-5.
3. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ, i sur. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:631-7.
4. Grigor C, Capell H, Stirling A, i sur. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;364:263-9.
5. Verstappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ, i sur. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. *Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial).* *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1443-9.
6. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, i sur. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3381-90.
7. Hetland ML, Stengaard-Pedersen K, Junker P, i sur. Aggressive combination therapy with intra-articular glucocorticoid injections and conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs in early rheumatoid arthritis: second-year clinical and radiographic results from the CIMESTR study. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:815-22.
8. Saunders SA, Capell HA, Stirling A, i sur. Triple therapy in early active rheumatoid arthritis: a randomized, sin-

Suvremena terapija RA temelji se na načelu rane dijagnoze bolesti dok još nema radiološki vidljivih erozija kosti. Cilj liječenja jest potpuna remisija upalne aktivnosti, zaustavljanje radiološke progresije i očuvanje funkcionalnog zdravlja. Prvih šest mjeseci terapije novootkrivenog RA presudno je za konačni ishod jer je to razdoblje u kojem bi se morala postići remisija csDMARD-ima, a ako se ne postigne, potrebno je započeti terapiju biološkim lijekovima. Terapijska shema kojom je postignuta remisija upalne aktivnosti mora se primjenjivati barem još šest mjeseci od postignuća remisije i tek nakon toga dolazi u obzir postupno ukidanje lijekova prema prethodno utvrđenom planu.

- gle-blind, controlled trial comparing step-up and parallel treatment strategies. *Arthritis Rheum.* 2008;58:1310-7.
9. Verschueren P, Esselens G, Westhovens R. Daily practice effectiveness of a step-down treatment in comparison with a tight step-up for early rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2008;47:59-64.
10. Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, i sur. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2824-35.
11. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, i sur. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:492-509.
12. Singh JA, Furst DE, Bharat A, i sur. 2012 update of the 2008 american college of rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64:625-39.
13. Babić-Naglić D, Anić B, Čikeš N, i sur. Prijedlog Hrvatskog reumatološkog društva HLZ-a za liječenje reumatoidnog artritisa odraslih bolesnika biološkim lijekovima, 2013. *Reumatizam.* 2013;60(1):47-51.
14. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, i sur. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38:44-8.
15. Felson DT, Smolen JS, Wells G, i sur. American College of Rheumatology / European League against Rheu-

- matism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:404-13.
16. Vermeer M, Kuper HH, Hoekstra M, i sur. Implementation of a treat-to-target strategy in very early rheumatoid arthritis: results of the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring remission induction cohort study. *Arthritis Rheum*. 2011;63:2865-72.
17. Curtis JR, McVie T, Mikuls R, i sur. Clinical response within 12 weeks as a predictor of future low disease activity in patients with early RA: results from the TEAR Trial. *J Rheumatol*. 2013;40:572-8.
18. Pincus T, Sokka T, Cutolo M. The past versus the present, 1980 - 2004: reduction of mean initial low-dose, long-term glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis from 10.3 to 3.6 mg/day, concomitant with early methotrexate, with long-term effectiveness and safety of less than 5 mg/day. *Neuroimmunomodulation*. 2015;22:89-103. U tisku.
19. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CE, i sur. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3381-9.
20. van der Kooij SM, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, i sur. Drug-free remission, functioning and radiographic damage after 4 years of response-driven treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:914-21.
21. Schipper LG, Fransen J, den Broeder AA, i sur. Time to achieve remission determines time to be in remission. *Arthritis Res Ther*. 2010;12:R97.
22. Smolen JS, Nash P, Durez P, i sur. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;381:918-29.
23. Kavanaugh A, Fleischmann RM, Emery P, i sur. Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomised, controlled OPTIMA study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:64-71.
24. Kavanaugh A, Emery P, Fleischmann RM, i sur. Withdrawal of adalimumab in early rheumatoid arthritis patients who attained stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate: results of a phase 4, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;iii27-iii38.
25. Nishimoto N, Amano K, Hirabayashi Y. Drug free REmission/low disease activity after cessation of tocilizumab (Actemra) Monotherapy (DREAM) study. *Mod Rheumatol*. 2013. doi: 10.1007/s10165-013-0894-z.
26. Smolen JS, Emery P, Ferraccioli G, i sur. Maintenance of remission in rheumatoid arthritis patients with low-moderate disease activity following withdrawal of certolizumab pegol treatment: week 52 results from the CERTAIN study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(Supl 3):361.