

¹Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb

²Odsjek za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Split ♦ Šoltanska 1 ♦ 21000 Split

ETANERCEPT (ENBREL®) - NAŠA ISKUSTVA ETANERCEPT (ENBREL®) - OUR EXPERIENCES

Jadranka Morović-Vergles¹ ♦ Dušanka Martinović-Kaliterna²

Sažetak

Reumatoidni artritis (RA) je kronična, sistemska upalna bolest koja je tri puta češća u žena. U patogenezi RA i perpetuiranju upale važnu ulogu imaju brojni citokini i imune stanice. Ova spoznaja uspješno je upotrebljena za

razvoj i upotrebu novih i značajno učinkovitijih načina liječenja, primjerice, anticitokinskih pripravaka. Cilj liječenja bolesnika s RA je postizanje remisije. U radu smo prikazali petero bolesnika s RA uspješno liječenih etanerceptom.

Ključne riječi

etanercept, reumatoidni artritis, DAS 28

Summary

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, systemic disease. Female patients outnumber males in a ratio of 3:1. Cytokines and immune cells networks have been identified as important mediators in the pathogenesis and perpetuation of inflammation in RA. This informa-

tion has been successfully used into the development of new and significantly more effective treatments, for example anticytokines agents. The goal in managing RA is to achieve remission. We report five patients with RA successfully treated with etanercept.

Key words

etanercept, rheumatoid arthritis, disease activity score 28 (DAS28)

Reumatoidni artritis (RA) je kronična, sistemska upalna bolest koja je 2 do 3 puta češća u žena. Obilježje RA jest perzistirajući sinovitis koji uglavnom simetrično zahvaća periferne zglobove. Prema rezultatima epidemioloških studija poznato je da RA vodi oštećenju zglobova unutar 2 godine, uzrokuje izrazita funkcijska ograničenja i skraćuje život 5 do 7 godina zbog prerane ateroskleroze. U patogenezi RA i perpetuiranju upale važnu ulogu imaju brojni citokini i imune stanice (1,2). Ova spoznaja uspješno je upotrebljena za razvoj i upotrebu novih i značajno učinkovitijih načina liječenja, primjerice, anticitokinskih pripravaka (3).

Cilj liječenja bolesnika od reumatoidnog artritisa (RA) jest postići remisiju. Aktivnost bolesti označavamo s indeksom aktivnosti - DAS 28. Remisija je definirana ako je DAS 28 <2,6. Mala aktivnosti RA je kad je DAS 28 između 2,6-3,2, a osrednja kad je DAS 28 3,2-5,1. Jaka aktivnost RA je kad je DAS 28 veći od 5,1. (4,5).

Etanercept je prvi lijek, do sada jedini na listi HZ-ZO-a u Hrvatskoj, odobren za liječenje juvenilnog idio-

patskog artritisa (JIA) u djece od 2004. godine. Etanercept je jedan od tri danas prisutna anti-TNF lijeka koja primjenjujemo u liječenju RA i SpA od 2006. godine u nas. Sva tri lijeka inhibiraju aktivnost TNF-alfa, ključnog proupalnog citokina. Infliksimab se mora istodobno primjenjivati s metotrexatom (MTX) koji inhibira stvaranje protutijela protiv infliksimaba - kimeričnog (mišje-ljudskog) monoklonskog protutijela. Adalimumab i etanercept se ne moraju upotrebljavati u kombinaciji s MTX no njihova djelotvornost u poboljšavanju funkcije i sprečavanju oštećenja zgloba je značajno bolja kada se primjenjuju zajedno s MTX (3,6).

Etanercept je 1998. godine odobren od FDA/EMEA za RA, JIA, psorijatični artritis (PsA), ankilozantni spondilitis (AS) i psorijazu (Ps). Dakle, u svijetu se više od 8 godina primjenjuje u liječenju bolesnika s RA i seronegativnim spondiloartritisima (6,7). Etanercept je rekombinantni solubilni TNF receptor (p75). To je humani fuzijski protein sastavljen od izvanstaničnog, ligand-vežućeg dijela visokog afiniteta tipa 2 TNF

Tablica. Prikaz DAS 28 i HAQ tijekom šestomjesečnog liječenja etanerceptom bolesnika s RA
Table. DAS 28 and HAQ during six-month treatment of RA patients with etanercept

Bolesnik	Dob	Spol	Liječenje Prije	Sada	DAS28			HAQ		
					0 tj.	12 tj.	24 tj.	0 tj.	12 tj.	24 tj.
D.J.	25	M	MTX, GK, LFL	MTX	5,30	3,80	2,60	1,7	1,1	<1
A.M.	60	M	MTX, GK, LFL, 3. infliksimab	MTX	6,40	3,50	<2,6	2,0	1,0	<1
J.P.	31	Ž	MTX, GK, LFL, 3. infliksimab	MTX	7,10	4,10	2,60	1,9	0,9	<1
Z.P.	58	Ž	sulfasalazin, resočin, MTX 20 mg/tj., GK	MTX	5,40	4,11	3,19	2,0	1,5	1,0
M.J.	70	Ž	solu zlata, sulfasalazin, resočin, MTX 10 mg/tj. + GK >25 mg	GK	7,34	4,48		2,5	1,0	
N.G.	59	Ž	sulfasalazin, solu zlata, antimalarik, MTX 15 mg/tj. + GK >20 mg	GK	6,02			2,0		

receptora (p75) koji je vezan na Fc dio ljudskog IgG1. Ovaj fuzijski protein veže i TNF-alfa i TNF-beta (limfotoksin). Etanercept ne aktivira komplement, ne izaziva lizu ni kaspaza ovisnu apoptozu stanice. Poluživot mu je 3-5 dana, a klinički učinak nakon 1-2 tjedna primjene. Daje se subkutano (25mg) dva puta tjedno ili jedan puta tjedno 50 mg, kao monoterapija ili u kombinaciji s MTX. Najuočajenija nuspojava u odraslih je blaga reakcija na mjestu primjene lijeka. Među ostale moguće nuspojave ubrajaju se: infekcije (i tuberkuloza), urtikarija, proljev, vrućica i drugi (6).

U radu smo prikazali naša prva iskustva s etanerceptom. U petoro bolesnika s RA (tablica) i jednog bolesnika s PsA, sukladno smjernicama za primjenu anti-TNF-alfa lijekova propisanih od HZZO-a a po preporuci Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a primjenili smo etanercept u dozi od 25 mg subkutano 2x tjedno. U dvoje od petoro bolesnika s RA (bolesnici A.M. i J.P.) etanercept je uveden nakon prekida terapije infliksimabom (po primitku 3. doze) zbog alergijske reakcije odnosno subfebrilnosti nejasnog uzroka. U troje od četvero bolesnika koji su liječeni primjenom etanercepta

ta dulje od 6 mjeseci, nakon 24 tjedna postignuta je remisija bolesti (DAS 28 <2,6), a u jedne bolesnice DAS 28 je 3,19 - mala aktivnosti RA uz značajno poboljšanje funkcijskog statusa iskazanog HAQ-om u svih četvero bolesnika. Svi su bolesnici uz etanercept primali i MTX. U jedne bolesnice primjena etanercepta je u četvrtom mjesecu. Nakon tri mjeseca liječenja samo etanerceptom došlo je do poboljšanja. DAS 28 nakon 12 tjedana liječenja iznosio je 4,48 u odnosu na aktivnost bolesti prije uvođenja etanercepta (DAS 28 7,34). Došlo je i do poboljšanja funkcijskog statusa (HAQ).

Dva mjeseca nakon uspješnog liječenja etanerceptom bolesnika s PsA i šećernom bolesti, lijek je tijekom 4 tjedna izostavljen zbog infekcije mokraćnog sustava koja je liječena antibioticima. Mjesec dana po ponovnom uvođenju etanercepta bolesnik je hospitaliziran zbog vrućice. Iz krvi je izoliran *Staphylococcus aureus*, primijenjeni su antibiotici prema nalazu antibiograma a etanercept izostavljen uz postupno pogoršanje osnovne bolesti - PsA. Razmatramo ponovno započinjanje terapije etanerceptom jer su u bolesnika kotraindicirani NSAR, MTX i Sulfasalazin.

Literatura

- Harris ED. Jr. Rheumatoid arthritis. Pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med* 1990;322:1277-89.
- Morović-Vergles J. Patofiziologija reumatoidnog artritisa. *Reumatizam* 2003;50:15-7.
- Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR. i sur. Updated consensus statement on biological agents for treatment of rheumatoid arthritis and other immune mediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis* 2003;62Suppl:ii2-ii9.
- van der Heijde DM, van't Hof MA, van Riel PL. i sur. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis* 1990;49:916-20.
- van Riel PL. DAS-Score.NL.2004. Available at: <http://www.reuma-nijmegen.nl/www.das-score.nl>. Accessed January 13, 2006.
- Moreland LW, Weinblatt ME, Keystone EC. i sur. Etanercept treatment in adults with established rheumatoid arthritis: 7 years of clinical experience. *J Rheumatol* 2006;33:854-61.
- Davis JC Jr., van der Heijde D, Braun J. i sur. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003;48:3230-3236.