

**Đurđica Babić-Naglić<sup>1</sup>**  
**Branimir Anić<sup>2</sup>**  
**Nada Čikeš<sup>2</sup>**  
**Srđan Novak<sup>3</sup>**  
**Simeon Grazio<sup>4</sup>**  
**Jadranka Morović-Vergles<sup>5</sup>**  
**Tatjana Kehler<sup>6</sup>**  
**Daniela Marasović-Krstulović<sup>7</sup>**  
**Sonja Milanović<sup>8</sup>**  
**Marino Hanih<sup>9</sup>**  
**Porin Perić<sup>1</sup>**  
**Tonko Vlaku<sup>10</sup>**  
**Kristina Potočki<sup>11</sup>**  
**Božidar Ćurković<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju  
Klinički bolnički centar Zagreb

<sup>2</sup>Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju  
Klinika za unutarnje bolesti  
Klinički bolnički centar Zagreb

<sup>3</sup>Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju  
Klinika za internu medicinu  
Klinički bolnički centar Rijeka

<sup>4</sup>Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju  
Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice" ♦ Zagreb

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

<sup>6</sup>Thalassotherapia Opatija  
Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju  
i liječenje bolesti srca, pluća i reumatizma

<sup>7</sup>Odjel za kliničku imunologiju i reumatologiju  
Klinika za unutarnje bolesti  
Klinički bolnički centar Split

<sup>8</sup>Služba za fizikalnu medicinu i medicinsku rehabilitaciju  
Opća bolnica Karlovac

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

<sup>10</sup>Odjel za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju  
Klinički bolnički centar Split

<sup>11</sup>Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju  
Klinički bolnički centar Zagreb

## **Prijedlog Hrvatskog reumatološkog društva HLZ-a za liječenje reumatoidnog artritisa odraslih bolesnika biološkim lijekovima, 2013.**

### **The Proposal of the Croatian Society for Rheumatology for the treatment of adult rheumatoid arthritis patients with biologics, 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

Standardiziran pristup bolesnicima s reumatoidnim artritismom (RA) jedan je od uvjeta dobre reumatološke kliničke prakse. Hrvatsko reumatološko društvo (HRD) Hrvatskog liječničkog zbora (HLZ) ažuriralo je Prijedlog liječenja RA biološkim lijekovima u

skladu s novijim spoznajama u reumatologiji kroz posljednje 3 godine. Poštivanjem dogovorenog standarda liječenja izbjegava se nesavjesno liječenje i neracionalna potrošnja, a većini bolesnika pruža veća šansa za povoljan ishod.

## Ključne riječi

reumatoidni artritis, biološki lijekovi, prijedlog liječenja

## Summary

Standardized approach to the patients with rheumatoid arthritis (RA) is one of the requirements of good clinical practice. Croatian Society for Rheumatology (HRD) of Croatian Medical Association (HLZ) updated the Proposed treatment of rheumatoid arthritis (RA) with bio-

logic agents in line with recent findings in rheumatology for the last 3 years. By complying with the agreed standards of treatment we can avoid malpractice and irrational consumption, and to the most patients provide a greater chance for a favorable outcome.

## Keywords

rheumatoid arthritis, biologics, treatment proposal

Reumatoidni artritis (RA) je upalna reumatska bolest koja prvenstveno zahvaća sustav za kretanje i donedavno je bila sinonim invalidizirajuće bolesti skeleta. Zadnjih 20 godina bitno je izmijenjen i sada jasno etabliran klinički i terapijski pristup bolesniku s RA. Danas je osnova uspješnog ishoda rana dijagnoza bolesti, što ranije postignuće kliničke remisije i kontinuirano održavanje remisije ili niske aktivnosti bolesti. Sustavna kontrola aktivnosti bolesti put je do očuvanja kakvoće života i radne sposobnosti, a postiže se učestalim i strukturiranim kontrolnim pregledima bolesnika, brzom promjenom nedovoljno djelotvorne ili nedjelotvorne terapije ili promjenom strategije u pogoršanju bolesti dok se ne postigne zadani cilj kliničke remisije ili niske aktivnosti bolesti (1). Klinička remisija je realan bezuvjetni zahtjev u rano postavljenoj dijagnozi dok se u uznapredovalom RA možemo zadovoljiti i niskom upalnom aktivnosti. U konceptu liječenja RA prema cilju (engl. "Treating RA to target") klinička remisija definirana je kao stanje bez znakova i simptoma značajnije upalne aktivnosti (1). Ova definicija dosta je općenita s mnogo prostora za slobodnu interpretaciju u kojoj je najbitnije obratiti pozornost na mjesta rezidualnog sinovitisisa i reaktante akutne faze upale.

U skladu sa svjetskim kretanjima, a prilagođeno našim prilikama Hrvatsko reumatološko društvo (HRD) Hrvatskog liječničkog zbora (HLZ) izradilo je prijedlog primjene bioloških lijekova u RA 2007. godine te ih dopunilo i ažuriralo 2010. godine (2,3). Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje (HZZO) usvojio je prvi i drugi

prijedlog uz posebne klauzule ograničenja u propisivanju. Prema neslužbenim podacima, biološkim lijekovima u Hrvatskoj trenutno se liječi oko 1 % oboljelih od RA, a realna potreba je za najmanje 10 % bolesnika. Primjena bioloških lijekova danas je terapijski standard za liječenje bolesnika s najčešćim upalnim reumatskim bolestima, a ne terapija predviđena za izuzetke. Obično se, primjenjuju tek kada izostane učinak sintetskih lijekova koji modificiraju tijek bolesti (DMARD od eng. Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs), a takva praksa primjenjuje se u većini zemalja. U području reumatologije kontinuirano i relativno brzo niču novi lijekovi, dokazi učinka novih lijekova i strukturirani programi skrbi za reumatološke bolesnike, koje, kao članovi velike europske obitelji reumatologa, moramo ne samo poznavati nego i primijeniti u rutinskom radu. Nakon zadnjih preporuka HRD-a za liječenje RA biološkim lijekovima Europska reumatološka udruga (engl. European League Against Rheumatism - EULAR) objavila je obnovljene preporuke (4). Stoga je bilo neophodno revidirati postojeće preporuke HRD-a. Na sastanku članova Upravnog odbora HRD-a održanom 8. veljače 2013. analiziran je stari prijedlog primjene bioloških lijekova u RA i iznesen prijedlog modifikacija u skladu s aktualnim europskim preporukama što je reevaluirano na sljedećem sastanku 14. ožujka 2013. kada je prihvaćena opća shema dijagnostike, liječenja i praćenja bolesnika s RA. U shemu su implementirani novi klasifikacijsko dijagnostički kriteriji za rani RA (5,6,7,8) dok u liječenju valja poštivati načelo liječenja RA prema zadanom cilju i taj

Tablica 1. **Opće preporuke Hrvatskog reumatološkog društva Hrvatskog liječničkog zbora za liječenje reumatoidnog artritisa odraslih bolesnika**

Parametar	Klinički alat
Dijagnoza RA	ACR kriteriji 1987., ACR/EULAR kriteriji 2010.
Aktivnost bolesti	DAS28
Funkcionalni status	HAQ
Terapija <sup>1</sup>	metotreksat, leflunomid, sulfasalazin, sintetski antimalarik, glukokortikoidi
Ocjena djelotvornosti	svaka 3 mjeseca uz prilagodbu strategije
Očekivani ishod	DAS28 ≤ 3,2 nakon 6 mjeseci
Izostanak očekivanog učinka nalaže promjenu terapijske strategije	
<b>TNF inhibitori<sup>2</sup> ili tocilizumab prema specifičnim preporukama<sup>3</sup></b>	
Izostanak očekivanog učinka nalaže promjenu terapijske strategije	
<b>Drugi TNF inhibitor ili tocilizumab ili rituksimab prema specifičnim preporukama<sup>4</sup></b>	
Konačni cilj liječenja	Klinička remisija
<sup>1</sup> Maksimalna doza metotreksata, leflunomida, sulfasalazina, sintetskog antimalarika po mono ili kombiniranom načelu; kronična terapija glukokortikoidima ≤ 10 mg; lokalne infiltracije glukokortikoida po procjeni reumatologa.	
<sup>2</sup> U Hrvatskoj su odobreni adalimumab, etanercept, golimumab i infliksimab.	
<sup>3</sup> Specifične preporuke za primjenu biološke terapije u RA.	
<sup>4</sup> Odluka reumatologa.	

RA - reumatoidni artritis ACR - American College of Rheumatology EULAR - European League Against Rheumatism  
DAS - Disease Activity Score HAQ - Health Assessment Questionnaire TNF - Tumor Necrosis Factor

cilj postići u definiranom vremenskom periodu ne samo u primjeni bioloških nego i konvencionalnih lijekova (1,4) (tablica 1).

Prijedlog primjene bioloških lijekova izrađen je prema lijekovima koji su dostupni u Hrvatskoj, a to su: etanercept, infliksimab, adalimumab, golimumab, tocilizumab i rituksimab. Učinkovitost i glavna obilježja etanercep-

ta, infliksimaba, adalimumaba i rituksimaba opisani su u prethodnim tekstovima (2,3), a sada je u prvu liniju biološke terapije nizu TNF- $\alpha$  blokatora dodan golimumab, te ravnopravno uvršten i lijek drugačijeg mehanizma djelovanja, tocilizumab.

Golimumab je humano monoklonsko protutijelo koje inhibira aktivnost solubilnog i membranskog TNF- $\alpha$

Tablica 2. **Prijedlog Hrvatskog reumatološkog društva Hrvatskog liječničkog zbora za primjenu bioloških lijekova u reumatoidnom artritisu u odraslih bolesnika, 2013.**

Parametar	Opaska
1. Indikacija za primjenu	A. Sigurna dijagnoza RA i aktivna bolest: DAS28 $\geq$ 5,1 ili DAS28 $\geq$ 3,2 + 6 otečenih zglobova (od 44) B. Funkcionalni status: HAQ 0,5-2,5.
2. Prethodna terapija	Liječenje s najmanje 2 sintetska DMARD-a kroz 6 mjeseci u punoj dozi od kojih je jedan obavezno metotreksat primijenjen najmanje kroz 2 mjeseca 20 mg/tjedno (ili zbog nepodnošljivosti u nižoj dozi) ili nakon izostanka učinka jednog TNF blokatora <sup>1</sup> ili tocilizumaba <sup>1</sup> .
3. Način primjene, kontraindikacije i mjere opreza	Prema uputi o lijeku, a prije primjene obavezan je probir na hepatitis B i C i latentnu tuberkulozu.
4. Zadani učinak liječenja nakon 12 tjedana primjene	A. Ako je liječenje započeto s DAS28 $\geq$ 5,1: Pad DAS28 za $\geq$ 1,2 u odnosu na početno stanje ili postignuće DAS28 $\leq$ 3,2. B. Ako je započeto s DAS28 $\geq$ 3,2 + 6 otečenih zglobova (od 44): Pad DAS28 za $\geq$ 1,2 + 50% manje otečenih zglobova.
5. Trajanje liječenja	Ukupno trajanje liječenja je individualno, a određuje ga reumatolog u skladu s kliničkim odgovorom i načelima dobre kliničke prakse.
6. Zahtjev za odobrenje liječenja od HZZO-a	Traži reumatolog prvo za period od 3 mjeseca, a kasnije za period od 6 mjeseci i dokumentiranim ishodom kao što je navedeno u točki 4.
7. Prekid terapije	Ozbiljne nuspojave prema uputi o lijeku. Izostanak zadanog učinka.
<sup>1</sup> TNF inhibitori i tocilizumab obično se primjenjuju u kombinaciji s metotreksatom ili nekim drugim sintetskim DMARD-om dok se tocilizumab može primijeniti kao monoterapija, a iznimno i ostali lijekovi.	

DAS28 - Disease Activity Score (ocjena aktivnosti bolesti na 28 zglobova)  
DMARD - Disease Modifying AntiRheumatic Drug HAQ - Health Assessment Questionnaire

(9). Za liječenje RA u Hrvatskoj odobren je 2011. godine. U razvojni klinički program golimumaba uključeno je više od 1500 bolesnika s RA. U 3 temeljna klinička ispitivanja potvrđena je djelotvornost u bolesnika u kojih je izostao učinak metotreksata (MTX), u onih koji nisu primali sintetske DMARD-ove i u onih koji nisu odgovorili na prethodno primijenjen neki drugi TNF- $\alpha$  blokator (10,11,12).

Tocilizumab je humano monoklonsko protutijelo koje inaktivira solubilni i membranski receptor za proupalni citokin interleukin-6 (IL-6). U Hrvatskoj je registriran 2009. godine. Može se primijeniti kao monoterapija pa je podesna opcija za bolesnike koji ne podnose sintetske DMARD. U kliničkim ispitivanjima u preregistracijskoj fazi sudjelovalo je više tisuća bolesnika u kojih je potvrđen brz učinak na kliničke znakove i simptome

RA. Donedavno je u većini europskih zemalja bio pozicioniran u drugoj liniji biološke terapije dakle, nakon inhibitora TNF- $\alpha$ , a sada se nalazi u istoj razini kao i svi TNF- $\alpha$  blokatori (13,14,15).

Indikacija za primjenu biološkog lijeka postavlja se u bolesnika s RA visoke aktivnosti bolesti, u kojih sintetskim DMARD-ovima nije postignut zadovoljavajući učinak. Aktivnost RA ocjenjuje se prema Disease Activity Score (DAS). Uobičajeno je aktivnost ocjenjivati na 28 zglobova gornjih ekstremiteta i koljena, što je usvojeno u prethodnom prijedlogu i prema kojem ishod  $DAS28 \geq 5,1$  predstavlja jaku aktivnost bolesti i indikaciju za biološku terapiju. Kako su u ovom slučaju bolesnici s predominantnom afekcijom stopala isključeni iz indikacija, uveden je dodatni parametar aktivne bolesti  $DAS28 \geq 3,2$  plus 6 otečenih zglobova bilo koje lokalizacije (tablica 2).

## Zaključak

Standardiziran način liječenja dio je dobre kliničke prakse i poželjan iz više razloga. Prethodno je provjeren na velikom broju bolesnika i stoga prihvatljiv za većinu bolesnika. Neiskusnom liječniku pomaže u planu terapije i sustavnom načinu praćenja bolesnika, a iskusan će liječnik uočiti nedostatke i ispraviti ih. S aspekta društva, preporukama se izbjegava nesavjesno liječenje i neracional-

na potrošnja koja je također odgovornost zdravstvenih djelatnika. Prijedlozi, preporuke, smjernice ili algoritmi u medicini nisu rigidne upute jer se u reumatologiji njeguje individualni pristup, ali su okvir koji većini bolesnika pruža najviše. Prijedlog HRD za liječenje RA iznesen u ovom članku je kompromis između suvremenog terapijskog pristupa i onog što je ostvarivo u našoj sredini.

## Literatura

1. 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.
2. Ćurković B, Babić-Naglić D, Morović-Vergles J, Anić B, Grazio S. Prijedlog primjene antagonista TNF- $\alpha$  u reumatoidnom artritisu. *Reumatizam* 2007;54(1):16-19.
3. Ćurković B, Babić-Naglić D, Morović-Vergles J, Anić B, Grazio S, Kaliterna DM, Hanih M, Novak S. Prijedlog primjene bioloških lijekova u reumatoidnom artritisu. *Reumatizam* 2010;57(1):29-35.
4. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC. i sur. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:964-75.
5. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ. i sur. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1580-8.
6. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ. i sur. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62:2569-81.
7. van der Helm-van Mil AHM, Huizinga TWJ. The 2010 ACR/EULAR criteria for rheumatoid arthritis: do they

- affect the classification or diagnosis of rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 2012;71:1596-8.
8. Alves C, Luime JJ, van Zeben D. i sur. Concise report: Diagnostic performance of the ACR/EULAR 2010 criteria for rheumatoid arthritis and two diagnostic algorithms in an early arthritis clinic (REACH). *Ann Rheum Dis* 2011;70(9):1645-7.
9. Voulgari PV. Emerging drugs for rheumatoid arthritis. *Expert Opin Emerging Drugs* 2008;13:175-196.
10. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L. i sur. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor- $\alpha$  given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:789-96.
11. Smolen JS, Kay J, Doyle MK. i sur. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* 2009;374:210-21.
12. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW. i sur. Golimumab (GLM), a human anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:2272-83.
13. NICE technology appraisal guidance 247. February 2012.

14. Food and Drug administration. *Actemra - Highlights of prescribing information*. October 2012.
15. Josef S, Smolen JS, Schoels MM, Nishimoto M. i sur. Extended report: Consensus statement on blocking the effects of interleukin-6 and in particular by interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis and other inflammatory conditions. *Ann Rheum Dis* 2013;72:482-92.