

Medicinski fakultet ♦ Sveučilište u Zagrebu ♦ Šalata 3 ♦ 10000 Zagreb

FARMAKOTERAPIJA SPONDILOARTRITISA THE PHARMACOTHERAPY OF SPONDYLOARTHRITIS

Božidar Ćurković

Sažetak

Cilj liječenja bolesnika sa spondiloartritisom je poboljšati funkciju, smanjiti bolove, prevenirati strukturne promjene i postići remisiju bolesti bez daljnje primjene lijekova. Nesteroidni antireumatici su i dalje lijekovi prvog izbora za ankilozantni spondilitis. Djeluju brzo simptomatski a u dugotrajnoj primjeni mogu povoljno utjecati na tijek bolesti. Standardni (sintetski) lijekovi koji modificiraju bolest nemaju djelotvornost kao

u reumatoidnom artritisu. U liječenju spondiloartritisa značajan pomak napravili su TNF- α blokatori pokazujući djelotvornost u aksijalnoj bolesti, perifernom artritisu, entezitisima i izvanzglobnim manifestacijama kao psorijazi ili uveitisu. Zasad, nema dokaza o djelotvornosti drugih bioloških lijekova u ankilozantnom spondilitisu i psorijatičnom artritisu pa se moramo usmjeriti na optimalnu primjenu TNF- α inhibitora.

Ključne riječi

spondilartritis, farmakoterapija

Summary

The objectives of treatment of spondyloarthritis are to improve functional status, diminish pain, prevent structural deterioration and reach drug free remission of disease. Nonsteroidal antiinflammatory drugs are the cornerstone of pharmacological intervention for ankylosing spondylitis, rapidly reducing pain and stiffness, and possibly modifying natural course of disease when given continuously. Conventional disease-modifying antirheumatic drugs which have been shown to be

effective in the treatment of rheumatoid arthritis, have no proven such efficacy in spondyloarthritis. TNF- α blockade is highly effective in targeting the different disease features (axial disease, peripheral arthritis, enthesitis, and extra-articular features such as psoriasis or uveitis). There is no current evidence for the efficacy of other biological therapies in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis and every effort must be made to use TNF- α antagonists optimally.

Keywords

spondyloarthritis, pharmacotherapy

Uvod

Posljednjih godina napravljeni su značajni pomaci u ranijem prepoznavanju i razumijevanju patofizioloških i genetskih mehanizama spondiloartritisa (SpA), klasifikaciji, liječenju i praćenju djelotvornosti terapije i procjeni ishoda. Cilj liječenja bolesnika sa spondiloartritisom je poboljšati funkciju, smanjiti bolove, prevenirati strukturne promjene i postići remisiju bolesti bez daljnje primjene lijekova (1). Farmakoterapija je važna sastavnica noveliranih

ASAS/EULAR (Assessment of Spondyloarthritis international Society/European League against Rheumatism) prepruka za terapiju ankilozantnog spondilitisa (2). Liječenje treba personalizirati u odnosu na aktualne manifestacije bolesti (aksijalni skelet, periferni, enteze, ekstraartikularni simptomi i znakovi), težinu simptoma, prognostičke indikatore i opći status (spol, dob, komorbiditet, konkomitantna terapija, psihosocijalni čimbenici) (2).

Nesteroidni antireumatici

Nesteroidni antireumatici (NSAR) su i dalje lijekovi prvog izbora za ankilozantni spondilitis (AS) s brzim (48-72 sata) i dobrim učinkom na bol i zakočenost. Dapače brz učinak NSAR i recidiv po njihovom ukida-

nju uvršten je u klasifikacijske kriterije spondiloartritisa Amora i suradnika (3). Osim brzog simptomatskog učinka čini se da bi u kontinuiranoj primjeni NSAR mogli povoljno utjecati na druge mjere ishoda. U dvo-

godišnjoj randomiziranoj kontroliranoj studiji pokazano je da kontinuirano uzimanje NSAR, u komparaciji s povremenim, smanjuje, značajno, radiološku progresiju u bolesnika s AS. Gastrointestinalne i kardiovaskularne nuspojave češće su zabilježene u skupini bolesnika koji su NSAR uzimali kontinuirano ali razlika nije bila statistički značajna (4). Nema dokaza da pojedini NSAR bolje djeluje od drugoga premda u bolesnika s afekcijom aksijalnog skeleta indometacin može biti djelotvoran ako se ne postigne učinak s nekim drugim NSAR te

Lijekovi koji modificiraju bolest

Modificiranje bolesti u spondiloartritisima je puno kompleksnije (aksijalni skelet, periferni skelet, nove koštane formacije, ekstraskelne manifestacije etc.) od modifikacije u reumatoidnom artritisu (RA) (6).

Konvencionalni lijekovi koji modificiraju bolest (DMARDs, engleski Disease Modifying AntiRheumatic Drugs) kao sulfasalazin, metotreksat i leflunomid, u ak-

TNF- α blokatori

U liječenju spondiloartritisa značajan pomak napravili su blokatori TNF- α (čimbenik nekroze tumora, engleski Tumour necrosis factor α). Primjenom TNF inhibitora mogu se postići razni ciljevi u liječenju spondiloartritisa. TNF inhibitori su djelotvorni u aksijalnoj bolesti, perifernom artritisu, entezitisima i izvanzglobnim manifestacijama kao psorijazi ili uveitisu. Utječu i na opće simptome poput umora i fizičke sposobnosti i poboljšavaju kvalitetu života. Djelotvornost je održana više godina a sigurnosni profil je sličan kao kad se primjenjuju u RA. Pojedini TNF inhibitori su podjednako djelotvorni u spondiloartritisima uz iznimku upalne bolesti crijeva gdje bi monoklonska antitijela mogla imati prednost u odnosu na etanercept (1,2). Djelotvornost anti-TNF- α lijekova u ankilozantnom spondilitisu, mjerena kao ASAS 20 (8) odgovor, je oko 60% (9,10).

U noveliranim internacionalnim ASAS preporukama (11) primjena TNF- α inhibitora je indicirana što ranije, već u bolesnika koji ispunjavaju ASAS kriterije za aksijalne SpA (12), a prethodna obvezna primjena 2 NSAR skraćena je na samo 4 tjedna procjene učinka u odnosu na prijašnja 3 mjeseca. Za razliku od RA nema preporuka da bi se u aksijalnim spondiloartropatijama kombinirali TNF- α inhibitori i DMARDsi. U bolesnika sa simptomatskim perifernim artritisom liječenje konvencionalnim DMARDom, poglavito sulfasalazinom, je preporučeno ali ne i obilgatno. Konačno, procjena učinka je nakon 3 mjeseca primjene (11). TNF- α antagonisti su značajno poboljšali tretman ankilozantnog spondilitisa postižući u 60% bolesnika ASAS 20 odgovor u odnosu na 20% bolesnika na placebo u kliničkim ispitivanjima, ali je on u svakodnevnoj praksi, čini se, ipak, manji (13). Djelotvornost TNF- α inhibitora održana je kroz 2-3

je primjena indometacina uvrštena i u smjernice za primjenu bioloških lijekova pa tako i u smjernice Hrvatskog reumatološkog društva (5).

Analgetici (paracetamol, slabi opioidi) mogu se preporučiti kad postoje rezidualni bolovi uz NSAR ili su nesteroidni antireumatici kontraindicirani ili nepodnošljivi (2).

Primjena glukokortikoida, sistemski, u bolesnika s afekcijom aksijalnog skeleta nema potpore u dokazima a lokalne infiltracije mogu biti djelotvorne (2).

sijalnim spondiloartropatijama ili entezitisima nemaju djelotvornost kao u reumatoidnom artritisu (1). Sulfasalazin može smanjiti simptome u bolesnika s AS u ranoj fazi, koji imaju ubrzanu sedimentaciju i periferni artritis (7). U drugim spondiloartritisima metotreksat, sulfasalazin i leflunomid su relativno često korišteni lijekovi ali bez čvrstih dokaza o djelotvornosti (2,6).

godine, pa i 8 godina (16) (parcijalna remisija i/ili niska aktivnost bolesti). Čini se da je brzi odgovor na terapiju (prva 3 mjeseca) prediktor dugotrajnog ishoda liječenja (14-16). U većine bolesnika koji prekinu liječenje TNF- α inhibitorima dolazi do relapsa bolesti unutar godinu dana (17). TNF- α blokatori usporavaju destrukciju perifernih zglobova u spondiloartropatijama ali dokazi za usporevanje radiološke progresije (nove koštane formacije - ankiloze) aksijalnog skeleta su zasad slabi (18-20).

TNF- α inhibitori nisu djelotvorni u svih bolesnika, 20 do 40% bolesnika ne odgovori dobro na njihovu primjenu. Zasad još nema čvrstih prediktora terapijskog odgovora na TNF- α blokatore (21-23). Prediktori djelotvornosti TNF- α inhibitora su mlađa dob, umjerenno funkcionalno oštećenje, jača upalna aktivnost i pozitivan HLA-B27. U nekim studijama (infliximab i golimumab) kombinirani su u matriks model za predikciju odgovora (13).

TNF- α inhibitori su djelotvorni u psorijatičnom artritisu (PsA) za kontrolu simptoma i znakova bolesti i redukciji radiološke progresije u bolesnika koji nisu adekvatno odgovorili na primjenu NSAR i/ili DMARDsa. Podatci ukazuju i na mogućnost smanjenja pojavnosti daktilitisa i entezitisa u bolesnika s perifernim artritisom. Djelotvornost različitih TNF- α inhibitora je slična u odnosu na zglobne simptome a eventualne razlike mogu se evidentirati u odgovoru na kožne lezije (24). Ukoliko se ne postigne dobar odgovor primjenom prvog TNF- α inhibitora može se postići promjenom na drugi, i u AS i u PsA (15,25,26). U noveliranim ASAS/EULAR smjernicama (2) po prvi put je preporučeno prebacivanje na drugi TNF- α inhibitor u slučaju izostanka učinka ili nepodnošljivosti prvog.

Moguća primjena rituksimaba ili tocilizumaba nije, zasad, dostatno valorizirana u SpA (27,28). Zasad, nema dokaza o djelotvornosti drugih bioloških lijekova u AS i PsA (1,2) tako i dalje postoji potreba za dje-

lotvornijom protuupalnom terapijom, terapijom koja će dovesti do remisije i zaustaviti strukturnu progresiju. S obzirom na nedostatak alternative moramo se usmjeriti na optimalnu primjenu TNF- α inhibitora.

Literatura

1. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet* 2011;377:2127-2137.
2. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X. et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:896-904.
3. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Criteria of the classification of spondylarthropathies. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1990;57:85-89.
4. Wanders A, Heijde D, Landewé R. et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:1756-65.
5. 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;54:20-30.
6. Lories RJU, de Vlam K, Luyten FP. Are current available therapies disease-modifying in spondyloarthritis? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24:625-635.
7. Chen J, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Apr 18;(2):CD004800.
8. Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D, Felson DT, Dougados M. Ankylosing Spondylitis Assessment Group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1876-1886.
9. Brandt J, Marzo-Ortega H, Emery P. Ankylosing spondylitis: New treatment Modalities. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:559-570.
10. Inman RD, Davis JC, van der Heijde D. et al. Efficacy and Safety of Golimumab in Patients With Ankylosing Spondylitis. Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial. *Arthritis Rheum* 2008;58:3402-3412.
11. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP. et al. 2010 update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:905-908.
12. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R. et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (partII). Validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68:777-783.
13. Wendling D. Optimizing TNF antagonist therapy in patients with spondyloarthritis: Why and how? Editorial Joint *Bone Spine* 2011;78:225-227.
14. Coates LC, Cawkwell LS, Ng NW. et al. Real life experience confirms sustained response to long-term biologics and switching in ankylosing spondylitis. *Rheumatology* (Oxford). 2008;47:897-900.
15. Coates LC, Cawkwell LS, Ng NW. et al. Sustained response to long-term biologics and switching in psoriatic arthritis: results from real life experience. *Ann Rheum Dis* 2008;67:717-719.
16. Baraliakos X, Listing J, Fritz C. Persistent clinical efficacy and safety of infliximab in ankylosing spondylitis after 8 years - early clinical response predicts long-term outcome. *Rheumatology* (Oxford). 2011 Jun 14.
17. Baraliakos X, Listing J, Brandt J. et al. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R439-444.
18. van der Heijde D, Kavanaugh A, Gladman DD. et al. Infliximab inhibits progression of radiographic damage in patients with active psoriatic arthritis through one year of treatment: results from the induction and maintenance psoriatic arthritis clinical trial 2. *Arthritis Rheum* 2007;56:2698-2707.
19. van der Heijde D, Salonen D, Weissman BN. et al. Assessment of radiographic progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R127.
20. van der Heijde D, Landewe R, Baraliakos X. et al. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2008;58:3063-3070.
21. Lukas C, Landewe R, Sieper J. et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (AS-DAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:18-24.
22. Arends S, Brouwer E, van der Veer E. et al. Baseline predictors of response and discontinuation of TNF-alpha blocking therapy in ankylosing spondylitis: a prospective longitudinal observational cohort study. *Arthritis Research & Therapy* 2011;13:R94.
23. Vastesaegeer N, van der Heijde D, Inman RD. et al. Predicting the outcome of ankylosing spondylitis therapy. *Ann Rheum Dis* 2011;70:973-981.
24. Ash Z, Gaujoux-Viala C, Gossec L. et al. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the

management of psoriatic arthritis *Ann Rheum Dis* 2011; doi:10.1136/ard.2011.150995

25. Rudwaleit M, van den Bosch F, Kron M, Sonja Kary S, Kupper H. Effectiveness and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis and history of anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Research & Therapy* 2010;12:R117.

26. Cantini F, Niccoli L, Benucci M. et al. Switching From Infliximab to Once-Weekly Administration of 50 mg Etanercept in Resistant or Intolerant Patients With Ankylosing Spondylitis: Results of a Fifty-Four-

Week Study. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)* 2006;55:812-816.

27. Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M. et al. Different response to rituximab in tumor necrosis factor blocker - naive patients with active ankylosing spondylitis and in patients in whom tumor necrosis factor blockers have failed: a twenty-four-week clinical trial. *Arthritis Rheum* 2010;62:1290-1297.

28. Henes JC, Horger M, Guenaydin I, Kanz L, Koetter I. Mixed response to tocilizumab for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2217-2218.