

## **Novosti u medikamentoznom liječenju spondiloartritisa**

**Porin PERIĆ**

*Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju  
Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, Zagreb*

*Primljeno / Received : 2007-10-14; Prihvaćeno / Accepted: 2007-10-22*

### **Sažetak**

Terapijske opcije za liječenje bolesnika s težim formama spondiloartritisa prilično su ograničene. U pregledu su prikazana novija saznanja i lijekovi u liječenju spondiloartritisa. Danas postoje brojni jasni dokazi da je terapija lijekovima usmjerenim prema tumor-necrosis factor-alpha (TNF-alfa) vrlo učinkovita u bolesnika sa SpA, posebice u psorijatičnom artritisu (PsA) i ankilozantnom spondilitisu (AS).

**KLjučne riječi:** biološki lijekovi, spondiloarthritis, anti-TNF lijekovi

## **The new therapeutic options in the treatment of spondyloarthritides**

**Porin PERIĆ**

*Clinic for Rheumatic Diseases and Rehabilitation  
Clinical Hospital Center Zagreb, Kišpatićeva 12, Zagreb*

### **Summary**

Therapeutic options for patients suffering from the more severe forms of SpA have been rather limited. The review focuses on the new therapeutic options in treatment spondyloarthritides. There is now clearly evidence that TNF-alpha inhibitors are effective and safe agents in managing psoriathic arthritis (PsA) and ankylosing spondylitis (AS).

**Key words:** biological agents, spondyloarthritides, TNF-alpha inhibitors

## Uvod

Psorijatični artritis (PsA) kronična je upalna reumatska bolest udružena s psorijazom i odsutnošću reumatoidnog faktora. Danas znamo da bolest može imati poliarтикуlarni, oligoartikularni i spinalni oblik i da po svim obilježjima pripada skupini spondiloartritisa (SpA). To je i potvrđeno u studijama u kojima je korištena magnetna rezonancija (MR) i utvrđeno postojanje brojnih entezitisa u sklopu PsA, ali ne i u reumatoidnom artritisu (RA) (1). PsA zahvaća podjednako oba spola, s incidencijom od 6 bolesnika/100 000 i prevalencijom oko 100 bolesnika/100 000. PsA se pojavljuje u oko 1/3 bolesnika sa psorijazom i donedavno je smatran prilično benignom bolesti (2). Međutim, zadnjih nekoliko godina nekoliko je studija pokazalo da aksijalna i periferna bolest mogu biti progresivne u više od polovice bolesnika sa PsA, te da 1/3 bolesnika može imati invalidizirajuće posljedice bolesti (3,4). Bolesnici sa PsA imaju povećani rizik smrti ako je ubrzana sedimentacija eritrocita ili ako je oštećenje zgloba vidljivo na radiogramima. Takvi nalazi sugeriraju važnost rane kontrole inflamacije i prevencije strukturnog oštećenja, što može dugoročno dovesti do poboljšanja ishoda bolesti (5,6).

Ankilozantni spondilitis (AS) kronična je upalna reumatska bolest koja primarno zahvaća aksijalni skelet, zatim periferne zglobove i enteze. AS je prototip skupine bolesti poznate po zajedničkom nazivu spondiloartritis (SpA). Prevalencija AS je podcijenjena, a novije procjene upozoravaju na prevalenciju bolesti od 0,55% među bijelcima (7). Čini se da TNF-alfa ima ključnu ulogu u upalnom procesu u bolesnika s AS. Točnije, nađene su povećane koncentracije TNF-alfa mRNA (messenger RNA) u biopsijama tkiva iz sakroilijakalnih zglobova u bolesnika s AS (8). Do unatrag nekoliko godina dostupno nam je bilo samo nekoliko terapijskih opcija za AS, koje su dovodile samo do simptomatskog poboljšanja, bez utjecaja na spinalnu mobilnost ili razinu C-reaktivnog proteina (CRP) (9). Izostajao je i dugoročni učinak tih lijekova na bolest (10).

## Biološki lijekovi u liječenju proriјatičkog artritisa

U liječenju umjerenog do teškog PsA nastojalo se primijeniti iste lijekove koji su korišteni u liječenju reumatoidnog artritisa (RA) poput metotreksata (MTX), leflunomida, azatioprina, soli zlata i sulfasalazina – DMARDs- disease modifying antirheumatic drugs), iako se znalo da postoji znatno manje dokaza o učinkovitosti tih lijekova u PsA, te da nije bilo dokaza da utječu na radiografsku progresiju bolesti (11,12,13). S druge strane nekoliko kliničkih ispitivanja u posljednjih nekoliko godina pokazalo je da su anti-TNF lijekovi (etanercept i

infliksimab) učinkoviti i sigurni u liječenju PsA, te da dovode i do usporavanja radiografske progresije bolesti (14,15,16,17,18).

Ovdje ću spomenuti noviju studiju iz 2005. godine koja je ispitala učinkovitost adalimumaba u psorijatičnom artritisu (ADEPT – The Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial) (19). Riječ je o dosada najvećem ispitivanju jednog anti-TNF inhibitora u bolesnika sa PsA. (ukupan broj ispitanika n=313, 151 u skupini s adalimumabom i 162 u placebo skupini).

ADEPT studija je 24-tjedno, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje potpuno humanog anti-TNF monoklonskog protutijela u komparaciji s placebo u bolesnika sa PsA. Adalimumab je primjenjivan u dozi od 40 mg supkutano svaka dva tjedna. Nakon 24 tjedna adalimumab se pokazao efikasnijim od placeba u liječenju artritisa, kožne bolesti uz usporavanje radiografske progresije bolesti u skupini bolesnika s adalimumabom. Također je došlo do značajnih poboljšanja fizičke funkcije i kvalitete života bolesnika sa PsA u skupini bolesnika s adalimumabom.

A nakon 24 tjedna, ADEPT studija nastavljena je još 24 tjedna u otvorenom ispitivanju na 285 bolesnika koji su završili originalnu studiju (138 u skupini s adalimumabom i 147 u placebo skupini) (20). Rezultati nakon 48-tjednog ispitivanja samo su potvrdili rezultate dobivene u dvostruko slijepom dijelu studije. Adalimumab je doveo do poboljšanja zglobnih i kožnih lezija (mjereno ACR odgovorima i PASI indeksom – Psoriasis Area and Severity Index), smanjenja nesposobnosti (mjereno HAQ upitnikom) te usporavanja radiografske progresije bolesti praćene modificiranim Sharpovim skorom. Najčešće nuspojave primjene adalimumaba bile su: respiratorne infekcije gornjih dišnih putova (13,7%), nazofaringitis (10,9%) i lokalne reakcije na mjestu injekcije (8,4% bolesnika), Tijekom 48 tjedana primjene adalimumaba, nije zabilježen niti jedan smrtni ishod, niti je bilo slučajeva tuberkuloze, drugih granulomatoznih infekcija ili malignih bolesti.

## **Biološki lijekovi u liječenju ankilozantnog spondilitisa**

Slično kao i u liječenju PsA, posljednjih je godina provedeno nekoliko kontroliranih kliničkih ispitivanja, koja su pokazala učinkovitost i sigurnu primjenu etanercepta i infliksimaba u liječenju ankilozantnog spondilitisa (AS) (21–26).

Adalimumab, prvo potpuno humano monoklonsko protutijelo protiv TNF-alfa, pokazao s uspješnim u bolesnika s RA i PsA, dovodeći do značajnog

kliničkog poboljšanja, fizičke funkcije, kvalitete života i što je važno usporenja radiološke progresije bolesti (19,20,27,28). Učinkovitost i sigurnost primjene adalimumaba ispitana je i u ATLAS (the Adalimumab Trial Evaluating Long-term Efficacy and safety for Ankylosing Spondylitis) studiji u trajanju od 24 tjedna (29). Evaluiran je adalimumab u standardnoj dozi od 40 mg supkutano svaka dva tjedna u odnosu na placebo na ukupno 315 bolesnika s AS (208 u skupini s adalimumabom i 107 u placebo skupini). Primarni cilj istraživanja bio je postotak bolesnika koji ispunjavaju ASAS20 kriterije (ASsessment in Ankylosing Spondylitis International Working Group) za poboljšanje nakon 12 tjedana. Nakon 12 tjedana došlo je do značajnog poboljšanja ASAS20 odgovora u skupni bolesnika s adalimumabom (58,2%) u odnosu na placebo (20,6%). Bolesnici koji su primali adalimumab u većem su postotku postigli barem 50-postotno poboljšanje u BASDAI indeksu (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) u odnosu na placebo (45,2% u odnosu na 15,9% u placebo grupi). Nuspojave su bile blage ili umjerene i nisu se razlikovale od dosada opisanih za adalimumab u drugim studijama. Adalimumab primijenjen u 24-tjednoj studiji u bolesnika s AS pokazao je značajnu redukciju kliničkih znakova AS uz dobar sigurnosni profil lijeka.

## **Zaključak**

Primjena bioloških lijekova u liječenju spondiloartritisa velik je napredak u dosadašnjem liječenju tih bolesti, primarno psorijatičnog artritisa i ankilozantnog spondilitisa. Rezultati navedenih studija pokazuju da primjena bioloških lijekova definitivno dovodi do poboljšanja kliničkih simptoma i poboljšanja kvalitete života u bolesnika sa SpA. Biološki lijekovi također mogu dovesti do usporenja radiološke progresije u PsA, ali nema jasnih dokaza da je to moguće i u AS. Dosada postoji samo jedna kontrolirana studija (publicirana kao sažetak) o učinku etanercepta tijekom dvije godine na radiološku progresiju AS s negativnim rezultatom (30). Pri propisivanju lijeka potreban je pravilan odabir bolesnika i pažljivo monitoriranje zbog mogućih nuspojava i procjene učinkovitosti terapije. Hrvatsko reumatološko društvo donijelo je i smjernice za primjenu anti-TNF lijekova u spondiloartritisima ([www.reumatologija.org](http://www.reumatologija.org)). Konačno, nedostaju podatci s duljim praćenjem bolesnika na anti-TNF terapiji, o stvaranju antitijela na TNF i podatci o učincima tih lijekova u ranim fazama bolesti, što će biti predmet budućih istraživanja o primjeni anti-TNF lijekova u spondiloartritisima.

## Literatura:

1. McGonagle D, Gibbon W, O'Connor P i sur. Characteristic magnetic resonance imaging enthesal changes of knee synovitis in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1998;41:694-799.
2. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis* 2005;64 (Suppl):14-7.
3. Kane D, Stafford L, Bresnihan B i sur. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience, *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:1460-8.
4. McHugh NJ, Balachrishnan C, Jones SM. Progression of peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a 5-yr prospective study. *Rheumatology* 2003;42:778-83.
5. Wong K, Gladman DD, Husted J, Long JA, Farewell VT. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient clinic. I. Causes and risk of death. *Arthritis Rheum* 1997;40:1868-72.
6. Gladman DD, Farewell VT, Wong K, Husted J. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient center. II. Prognostic indicators for death. *Arthritis Rheum* 1998;41:1103-10.
7. Akkoc N, Khan MA. Overestimation of the prevalence of ankylosing spondylitis in the Berlin study: comment on the article by Braun et al (letter). *Arthritis Rheum* 2005;52:4048-9.
8. Braun J, Bollow M, Neure L i sur. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 499-505.
9. Wanders A, van der Heijde D, Landewe R i sur. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:1756-65.
10. Zochling J, van der Heijde D, Dougados M, Braun J. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/ EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:423-32.
11. Abu-Shakra M, Gladman DD, Thorne JC, Long J, Gough J, Farewell VT. Long-term methotrexate therapy in psoriatic arthritis: clinical and radiological outcome. *J Rheumatol* 1995;2:241-5.
12. Lee JC, Gladman DD, Schentag CT, Cook RJ. The long-term use of azathioprine in patients with psoriatic arthritis. *J Clin Rheumatol* 2001;7:160-5.
13. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman i sur. Efficacy and safety of leflunomid in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1939-50.

14. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck A, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomized trial. *Lancet* 2000; 356:385-90.
15. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B i sur. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). *Arthritis Rheum* 2005;52:1227-36.
16. Antoni CE, Krueger GG, de Vlam K i sur. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1150-7.
17. Kavanaugh A, Antoni CE, Gladman D i sur. The Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT): results of radiographic analyses after 1 year. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1038-43.
18. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX i sur. Inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. *J Rheumatol* 2006;33:3-10.
19. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT i sur. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3279-89.
20. Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin CT i sur. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: forty-eight week data from the Adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. *Arthritis Rheum* 2007;56:476-88.
21. Zochling J, van der Heijde D, Dougados M, Braun J. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/ EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:423-32.
22. Van der Bosch F, Kruithof E, Baeten D i sur. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (infliximab) versus placebo in active spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2002;46:755-65.
23. Braun J, Brandt J, Listing J i sur. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomized controlled multicentre trial. *Lancet* 2002;359:1187-93.
24. Davis JC Jr, van der Heijde D, Braun J i sur, for the Enbrel Ankylosing Spondylitis Study Group. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis; a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:3230-6.
25. Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis; results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005;52:582-91.

26. Davies JC, van der Heijde D, Braun J, i sur. Sustained durability and tolerability of etanercept in ankylosing spondylitis for 96 weeks. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1557-62.
27. Weinblatt M, Keystone E, Furst D i sur. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:35-45.
28. Weinblatt M, Keystone E, Furst D i sur. Long term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: ARMADA 4 year extended study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:753-9.
29. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff M i sur. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis; results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:2136-46.
30. Van der Heijde D, Landewe RB, Ory P i sur. Two-year etanercept therapy does not inhibit radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65(Suppl):81.