

# Nove EULAR-ove preporuke za liječenje reumatoidnog artritisa sintetskim i biološkim antireumatskim lijekovima koji mijenjaju tijek bolesti

Nove EULAR-ove smjernice za liječenje reumatoidnog artritisa (RA) Smolen i suradnici objavili su u *online* verziji *Annals of Rheumatic Diseases (ARD)* 25. listopada 2013. a zatim u *ARD-u* u ožujku 2014. Već u prethodnim EULAR-ovim smjernicama za liječenje RA objavljenim 2010. bilo je rečeno da će dolazak novih lijekova, kao i akumulacija podataka iz kliničkih istraživanja i registra bolesnika, dovesti do potrebe za formiranjem novih preporuka u razdoblju od 2 do 3 godine.

Grupa od 33 člana, među kojima su 24 reumatologa, različiti specijalisti i predstavnici bolesnika, donijela je 14 preporuka, među kojima se neke razlikuju od preporuka iz 2010. U osnovnim načelima liječenja navodi se da je reumatolog specijalist koji je primarno zadužen za liječenje bolesnika s RA te da odluke o liječenju donose zajednički reumatolog i bolesnik, a na načelima dobre kliničke prakse. Nadalje, bolesnik s RA je skup za društvo zbog troškova liječenja i utjecaja bolesti na produktivnost te tu činjenicu treba imati na umu prilikom donošenja odluka o liječenju.

Prva preporuka navodi da liječenje lijekovima koji mijenjaju tijek upalne reumatske bolesti (engl. disease-modifying antirheumatic drugs, skraćenica DMARD) treba započeti odmah po postavljanju dijagnoze, a dijagnoza se postavlja na osnovi ACR/EULAR klasifikacijskih kriterija za RA iz 2010. Druga preporuka navodi cilj liječenja, a to je postizanje remisije ili u najmanju ruku niske aktivnosti bolesti. Tijekom donošenja prijašnjih preporuka, definicija remisije po ACR/EULAR kriterijima bila je još u razvoju, a sada je naglašeno da treba ciljati upravo na remisiju prema tim kriterijima. Treća preporuka odnosi se na monitoriranje bolesnika koje bi kod aktivne bolesti trebalo biti svakih 1 do 3 mjeseca, a po postizanju remisije svakih šest mjeseci. Ako nema poboljšanja nakon tri mjeseca liječenja ili ako cilj nije postignut nakon šest mjeseci, strategiju liječenja treba mijenjati. Nadalje, metotreksat bi trebao biti uključen u prvu liniju liječenja u aktivnoj bolesti. Treba maksimizirati njegov učinak, što znači da dozu od 25-30 mg/tjedno, ako je moguće, treba postići tijekom nekoliko tjedana i u skladu s prethodnom preporukom zadržati je najmanje osam tjedana prije donošenja odluke o promjeni strategije liječenja. Naglasak na aktivnoj bolesti ostavlja mogućnost eventualnog izbora drugog konvencionalnog sintetskog DMARD-a (csDMARD) u

lakšim oblicima bolesti (CDAI < 10, DAS28 < 3,2), kao i mogućnost kombiniranja dvaju csDMARD-a od samog početka liječenja. Peta preporuka navodi da u slučaju kontraindikacije za metotreksat ili njegove rane intolerancije, leflunomid ili sulfasalazin trebaju biti uključeni u prvu liniju liječenja. Optimalna doza sulfasalazina je 3 do 4 grama na dan, a leflunomida 20 mg dnevno. Šesta preporuka navodi ravnopravnost kombinacije lijekova iz skupine csDMARD (neovisno o dodatku glukokortikoida) s monoterapijom u bolesnika koji prije nisu primali DMARD i tu postoji razlika u odnosu na preporuku iz 2010. koja je preferirala monoterapiju DMARD-a. Sedma preporuka odnosi se na upotrebu malih doza glukokortikoida (GK) tijekom prvih šest mjeseci liječenja RA. Dok se u prijašnjim preporukama to ostavljalo kao mogućnost, sada se takav pristup sugerira. Malom dozom smatra se doza do 7,5 mg prednizona (ili ekvivalenta) na dan, dok je najmanja suglasnost članova radne skupine postignuta oko preporučenog razdoblja liječenja od šest mjeseci s obzirom na to da dio bolesnika zahtijeva i znatno dužu primjenu GK. Ako cilj nije postignut nakon šest mjeseci liječenja, a nema loših prognostičkih faktora kao što su visoke vrijednosti RF i ACP-a, vrlo jake aktivnosti bolesti ili radiološkog oštećenja, sugerira se dodavanje drugog csDMARD-a (najčešće leflunomida ili sulfasalazina). Ako su prisutni navedeni loši prognostički faktori, a nije postignut cilj (deveta preporuka), dotadašnjoj konvencionalnoj terapiji treba dodati biološki DMARD (bDMARD). Dok se u prijašnjim preporukama kao prvi bDMARD sugerirao anti-TNF lijek, sada su s anti-TNF lijekovima ravnopravni tocilizumab i abatacept te u određenim okolnostima (kontraindikacija za profilaksu TBC-a, endemska područja TBC-a, limfom ili demijelinizirajuću bolest u anamnezi) rituksimab. Osim odobrenih anti-TNF lijekova (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab i infliksimab) prvi put se spominju i bioslični lijekovi, a u trenutku pisanja smjernica podaci za CT-P13-biosličan infliksimab pokazuju sličan profil učinkovitosti i sigurnosti kao i originalan lijek. Nadalje, ne sugerira se monoterapija bDMARD-om, ali ako je primjena csDMARD-a kontraindicirana, najviše dokaza za učinkovitost u monoterapiji ima tocilizumab. Ako se s bDMARD-om ne postigne cilj, deseta preporuka sugerira promjenu bDMARDa te su u drugoj lini-

ji anti-TNF lijekovi ravnopravni biološkim lijekovima drugog mehanizma djelovanja (tocilizumab, abatacept, rituksimab). S obzirom na to da *treat-to-target* pristup dovodi do sličnog krajnjeg ishoda, nove preporuke ne sugeriraju bDMARD kao prvi lijek bez obzira na potentnost. Jedanaesta preporuka odnosi se na tofacitinib – JAK inhibitor koji je odobren za liječenje RA u SAD-u, Japanu i Rusiji, a s obzirom na cijenu i sigurnosni profil ove smjernice preporučuju ga nakon što su neučinkovitost pokazala najmanje dva biološka lijeka. Preporuke koje se odnose na ukidanje lijekova po postizanju remisije nisu se mijenjale u odnosu na 2010. Navodi se da je u održanoj remisiji, nakon što su ukinuti GK, moguće razmotriti ukidanje biološkog lijeka, iako sve više kliničkih podataka govori da u bolesnika s etabliranom bolesti nakon ukidanja bDMARD-a često dolazi do pogoršanja. U slučaju održane remisije s csDMARD-om, moguće je postupno ukinuti i taj csDMARD zajedničkom odlukom reumatologa i bolesnika, uz napomenu da

je to moguće samo u bolesnika koji su remisiju postigli u ranom stadiju bolesti. Zadnja, četrnaesta preporuka, navodi da uz aktivnost bolesti pri donošenju odluke o liječenju treba imati na umu i druge čimbenike, kao što su progresija strukturalnih oštećenja, komorbiditeti i sigurnost. Uz te preporuke autori spominju i niz pitanja na koja još uvijek nema odgovora i ona na koja će pokušati odgovoriti klinička istraživanja koja su u tijeku. Zaključno, preporuke su donesene na osnovi pregleda literature i mišljenja eksperata, namijenjene su izravno kliničarima ili nacionalnim društvima koja bi ih trebala implementirati u svoje smjernice.

**Srđan Novak**

#### **Izvor**

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.