

MULTIBIOMARKER AKTIVNOSTI BOLESTI I STATUS AUTOPROTUTIJELA KAO PREDIKTORI RELAPSA BOLESTI U PACIJENATA S REUMATOIDNIM ARTRITISOM LIJEČENIH POSTUPNIM SNIŽENJEM DOZE DMARDS-a

Postizanje stanja remisije u reumatoidnom artritisu (RA) smatra se glavnim ciljem liječenja. Zahvaljujući ranoj dijagnozi, učinkovitoj primjeni lijekova koji mijenjaju tijek upalne reumatske bolesti (engl. skr. DMARDs) i većem izboru lijekova, sve veći broj oboljelih od RA postiže remisiju. U mnogih se pacijenata stanje remisije održava dulje od dva kontrolna posjeta reumatologu. Stoga je veoma važna strategija nadzora oboljelih od RA u fazi remisije, uključujući mogućnost titracije ili čak prekida liječenja. Osobito su potrebni prediktivni biljezi radi identificiranja pacijenata u kojih titracijsko liječenje može biti uspješno bez visokog rizika od relapsa bolesti.

Studija RETRO usmjerena je na definiranje vjerojatnosti ponovnog javljanja bolesti u oboljelih od RA pri titraciji i/ili prekidu liječenja DMARDs-ima. Radi se o multicentričnoj, randomiziranoj, otvorenoj, prospektivnoj, kontroliranoj, paralelnoj grupnoj studiji faze 3, u pacijenata koji zadovoljavaju klasifikacijske kriterije ACR/EULAR-a iz 2010. za RA. Uključeni su pacijenti koji su bolovali barem 12 mjeseci, u održanoj kliničkoj remisiji s vrijednosti DAS28 nižom od 2,6 temeljenoj na vrijednosti SE tijekom barem 6 mjeseci, te uz stabilnu terapiju konvencionalnim i/ili biološkim DMARDs-ima, a bez promjena doze barem 6 mjeseci. Budući da je stopa ponovnog javljanja bolesti bila viša u pacijenata liječenih titracijom ili nakon prekida liječenja DMARDs-ima, u odnosu prema onima liječenim održanom dozom, zadivljuje činjenica da ipak više od polovice tih pacijenata ostaje u remisiji usprkos titraciji doze DMARDs-a.

Prisutnost anti-CCP-a povisuje rizik od relapsa bolesti pri titraciji na niže doze DMARDs-a, ali njegova primjena kao prediktora relapsa nalaže daljnje analize. Opsežnija procjena upale koja a) dopušta detekciju rezidualne supkliničke upale i b) ide dalje od detekcije odgovora na akutnu fazu, može pomoći u predviđanju relapsa bolesti. Odsutnost kliničke otekline zgloba ne znači nužno i stvarnu odsutnost upale. Naime, nalaz supkliničke upale upućuje na to da su lokalne upalne promjene ipak prisutne u oboljelih od RA u remisiji i mogu potaknuti njezino ponovno javljanje. Stoga je

u studiji RETRO provedena opsežna procjena upale određivanjem multibiomarkera aktivnosti bolesti (engl. skr. MBDA) u serumu oboljelih od RA, koji su bili u neprekinutoj remisiji uz titraciju DMARDs-a. Pretpostavljeno je da pacijenti s visokom razinom upalnih markera mogu imati visok rizik od relapsa u usporedbi s onima niske razine upalnih markera.

Od ukupno 94 pacijenta 35 je bilo u 1. grupi liječenih kontinuirano visokom dozom DMARDs-a duže od jedne godine. Ostalih 59 bilo je raspodijeljeno u 2. grupu sa sniženjem doze DMARDs-a za 50% tijekom godine dana i 3. grupu s prekidom svih DMARDs-a nakon 6 mjeseci titracije. Više od 2/3 pacijenata zadovoljavalo je ACR/EULAR-ove kriterije remisije. Razine CRP-a i SE, kao i vrijednost MBDA bile su podjednako raspodijeljene u sve tri grupe. Većina je pacijenata primala metotreksat (84%), a 37% pacijenata biološke DMARDs-e, i to inhibitore TNF- α kao najzastupljenije. Nakon jedne godine 63 od 94 pacijenta ostala su u remisiji, a 31 pacijent imao je relaps bolesti. Vrijednost MBDA, određena serumskom analizom, u pacijenata u remisiji duljoj od godine dana, bila je pomaknuta na niže vrijednosti (79%), dok pomak s umjerene na visoku vrijednost nije bio čest (21%). Učestalost pak promjene umjerene na visoku vrijednost MBDA bila je dvostruko viša (58%) u pacijenata koji su ušli u relaps.

Analiza pojedinačnih komponenata MBDA pokazala je trend visokih vrijednosti parametara povezanih s akutnom fazom odgovora (CRP, IL-6, SAA), tkivnom upalom i energetske metabolizmom (leptin) u pacijenata u relapsu. Stoga spomenuta značajna razlika u vrijednosti MBDA između pacijenata u relapsu i nerelapsu ovisi o više različitih serumskih parametara. Prisutnost rezidualne upale uz standardizirane markere udružena je s visokom stopom relapsa RA nakon titriranja ili prekida liječenja DMARDs-ima. Dobiveni podaci upućuju na to da su a) markeri upale povišeni u pacijenata s RA u kliničkoj remisiji i da b) pacijenti imaju visok rizik od relapsa ako je njihovo protuupalno liječenje smanjeno. Nadalje, više od 80% relapsa može se predvidjeti upotrebom vrijednosti MBDA s testiranjem anti-CCP-a.

MBDA se temelji na razini 12 različitih serumskih proteina čime se dobiva bolji uvid u upalu za razliku od razine samog CRP-a. Vrijednost MBDA uključuje elemente akutne faze odgovora poput CRP-a, IL-6 i SAA te biljege lokalne tkivne upale (TNFRI, EGF, VEGF-A i VCAM-1) iz sinovijalnih fibroblasta. Nadalje, MBDA uključuje i biljege lokalnoga tkivnog remodeliranja sinovije i hrskavice (MMP-1, MMP-3 i YKL-40) te rezistin i leptin, kao adipokine koji kontroliraju interakciju između metabolizma masti i upale. Porast stope relapsa bolesti u pacijenata s visokom vrijednosti MBDA može održavati supkliničku upalu poput rezidualnog sinovitisa ili osteitisa. Razumljivo je da je upala u tih pacijenata učinkovito suprimirana DMARDs-ima na kliničkoj razini, ali ne i potpuno riješena. Stoga titriranje DMARDs-a prema dolje može dovesti do povratka upalne aktivnosti bolesti povezane s kliničkim relapsom. Nasuprot tomu pacijenti s niskom vrijednosti MBDA mogu se doista riješiti upale, što smanjuje rizik od relapsa bolesti ako se DMARDs-i titriraju. Prema podacima iz ove studije, vrijednost MBDA učinkovitija je u predikciji relapsa bolesti nego klinički složeni upitnici/instrumenti. Tako u ovoj studiji rezultat DAS28

nije imao značajnu prediktivnu vrijednost. U prethodnim je analizama anti-CCP bio jedini neovisni prediktor relapsa potvrđujući time ulogu autoimunosti u tijeku RA. Stopa relapsa viša je od 30% u pacijenata s pozitivnim anti-CCP-om ili visokom vrijednosti MBDA te u više od 75% s istodobno prisutnim anti-CCP-om i visokom vrijednosti MBDA. Čini se da anti-CCP i MBDA djeluju neovisno u ubrzavanju relapsa, uz autoimunost i rezidualnu upalu koje utječu na rizik od relapsa RA.

U zaključku, ova studija je pokazala da je visoka razina vrijednosti MBDA neovisni prediktor relapsa tijekom titriranja ili prekida liječenja DMARDs-ima. Zajedno s procjenom statusa anti-CCP-a vrijednost MBDA prediktor je rizika od relapsa u oboljelih od RA, dopuštajući definiranje pojedinih pacijenata s niskim i visokim rizikom od relapsa tijekom titriranja DMARDs-a.

MONIKA RADOLOVIĆ, dr. med.

(Izvor: Rech J, Hueber AJ, Finzel, Englbrecht M, Haschka J, Manger B i sur. Prediction of disease relapses by multibiomarker disease activity and autoantibody status in patients with rheumatoid arthritis on tapering DMARD treatment. *Ann Rheum Dis* 2016;75(9):1637-44.)

NOVI ALGORITMI ZA PRAGMATIČNU PRIMJENU ULTRAZVUKA U LIJEČENJU PACIJENATA S REUMATOIDNIM ARTRITISOM: OD DIJAGNOZE DO REMISIJE

Nedavno je Europska liga protiv reumatizma (EULAR) izradila preporuke za primjenu slikovnog prikaza kao pomoć u postavljanju dijagnoze, procjeni prognoze, procjeni terapijskog odgovora, aktivnosti bolesti i nadzoru remisije u oboljelih od reumatoidnog artritisa (RA).

U tome se, među različitim slikovnim tehnikama, ultrazvuk (UZ) pokazao osobito korisnim. Usprkos različitim kvalitetama UZ aparata i mogućem različitom stupnju iskustva operatera, objavljeni podaci podupiru vrijednost primjene UZ-a u praćenju pacijenata s upalnim artritisom. Ekspanzija primjene ultrazvuka u reumatologiji povezana je s modelom *treat-to-target* (liječenje prema cilju) u kojem aktivnost bolesti i terapijski odgovor moraju biti pobliže nadzirani.

Primjena ultrazvuka u postavljanju ili potvrđivanju dijagnoze RA

Ranom dijagnozom RA i ranim početkom primjene lijekova koji mijenjaju tijek upalnih reumatskih bolesti (DMARDs-i) smanjuje se upala, ograničava progre-

sija bolesti, kontroliraju simptomi i umanjuje gubitak funkcije. Za potrebe rane dijagnoze klinički pregled i konvencionalna radiografija nisu ni dovoljno osjetljivi ni precizni u detektiranju aktivnosti bolesti i strukturalnih oštećenja. Nasuprot tomu UZ može znatno pomoći u detektiranju sinovitisa u nastajanju i razlikovanju unutarzglobnog sinovitisa i drugih uzroka simptoma/oteklina, kao što su tenosinovitis, burzitis i druge mekotkivne lezije. To se reflektira i u ACR/EULAR-ovim klasifikacijskim kriterijima, u kojima se ultrazvučno detektiran sinovitis klinički nezahvaćenog zgloba može pribrojiti broju zahvaćenih zglobova. Naime, klasifikacijski kriteriji ACR/EULAR-a iz 2010. predloženi su kao pomoć u razvrstavanju pacijenata oboljelih od RA već u ranoj fazi bolesti kako bi pacijent mogao imati dobrobit od što ranijeg odgovarajućeg liječenja i prije strukturalnih oštećenja detektiranih konvencionalnom radiografijom. Ipak, neke studije podupiru činjenicu da i ti novi kriteriji mogu imati nedostatke i u osjetljivosti (kašnjenje dijagnoze) i u specifičnosti (precijenjena prisutnost pravog RA). Postoji

puno dokaza o tome da UZ omogućuje preciznu i osjetljivu dijagnozu RA u odnosu prema kliničkoj promjeni i konvencionalnoj radiografiji, a osobito koristan može biti u diferencijalnoj dijagnozi RA, kao i u razlikovanju upale zgloba i tenosinovitisa, burzitisa i drugih mekotkivnih lezija koje klinički mogu oponašati sinovitis.

Nedavni podaci upućuju na to da doplerski UZ može detektirati supklinički RA u rizičnih seropozitivnih pacijenata (pozitivan RF ili protutijela na anticitrulinizirani peptid (ACPA)) u kojih se još nisu razvili klinički znakovi upale. Kvalitativne i kvantitativne značajke supkliničke upale u seropozitivnih pacijenata prediktor su buduće kliničke progresije u RA. Vrijednost uvođenja UZ-a u rutinsku procjenu čini se važnijom u seronegativnih pacijenata. Stoga preporuke za primjenu UZ-a u dijagnostici RA, a pri izostanku definitivnih erozija na radiogramu jesu: 1) utvrđivanje supkliničkog sinovitisa u rizičnih pacijenata bez kliničkih znakova upale; 2) preispitivanje pacijenata čiji klinički sinovitis ne zadovoljava. Ta dodatna evaluacija može poboljšati pacijentov ishod olakšavajući primjenu ACR/EULAR-ovih kriterija ili povećanjem broja upaljenih zglobova ili, u odsutnosti klinički utvrđene upale, potvrdom prisutnoga supkliničkog sinovitisa, omogućujući dijagnozu u ranom stadiju bolesti. UZ može biti koristan i u isključenju RA u slučaju urednog UZ-og nalaza, ali će daljnji postupci ovisiti o pratećim prognostičkim čimbenicima. Nadalje, iako stoji preporuka da se UZ-i pregled učini i u pacijenata koji početno zadovoljavaju ACR/EULAR-ove kriterije radi pomoći u detekciji lažno pozitivnih, odnosno isključivanja drugih uzroka zglobne patologije, upalne u sklopu osteoartritisa ili bolesti taloženja kristala, temeljem nalaza tipičnih UZ-ih znakova (osteofiti, kristali, prisutnost dvostruke konture itd.), još traje rasprava kako utvrditi prave mogućnosti UZ-a u isključenju bolesti osim RA.

Primjena ultrazvuka u ocjeni odgovora na liječenje

Jednom kad je RA potvrđen, optimalno liječenje nalaže kontrole u kraćim intervalima radi postizanja remisije ili stabilnosti s niskom aktivnosti bolesti u pacijenata s dugotrajnijom bolesti, kao primarnih terapijskih ciljeva prema EULAR-ovim preporukama za liječenje RA (*treat-to-target*). Stoga je nužna rana procjena terapijskog odgovora, odnosno razine upale. UZ pruža objektivnu informaciju o terapijskom odgovoru sinovitisa, bilo na prvi lijek u ranom RA bilo na promjenu terapije u kasnijoj fazi bolesti. Naime, objavljeni podaci pokazuju da UZ može detektirati i terapijski učinak u pacijenata liječenih bilo konvencionalnim sintetskim ili biološkim DMARDs-ima u detekciji upaljenog zgloba primjenom UZ-a (u razdoblju između 1 tjedna i 1 godine). I UZ i dopler bar su podjednako osjetljivi kao

i klinički pregled i laboratorijski nalazi u procjeni terapijskog učinka u pacijenata s RA, a što je UZ pregled opsežniji, to je osjetljiviji u detektiranju promjena. Ipak, UZ-a procjena manjeg broja zglobova pokazala je dobru osjetljivost s fokusom na nekoliko ciljnih zglobova, kao što su ručni zglob, metakarpofalangealni i metatarzofalangealni zglobovi ili nekoliko malih zglobova plus jedan ili dva velika zgloba. Temeljem literature i mišljenja stručnjaka, preporuka je da pacijent s RA na konvencionalnim ili biološkim DMARDs-ima bude podvrgnut UZ-oj procjeni na samom početku liječenja te 3 – 6 mjeseci nakon njega, a radi procjene početnog učinka i pomoći kliničaru u prilagodbi terapije (održavanje, promjena, titracija doze). Nedavne studije propituju korist UZ-a u tretmanu pacijenata s RA pri postizanju terapijskog cilja (kao što je niska aktivnost bolesti) u odnosu prema vrijednosti aktivnosti bolesti (DAS28).

Preporuke za primjenu UZ-a u procjeni terapijskog odgovora u pacijenata s RA jesu: 1) reevaluacija neupalnih uzroka slaboga kliničkog odgovora u pacijenata s UZ-nim nalazom sinovitisa; 2) potpora promjeni terapije u pacijenata sa slabim kliničkim odgovorom i ultrazvučno potvrđenim sinovitisom; 3) održavanje ili titracija doze u pacijenata s dobrim odgovorom uz odsutnost UZ-og nalaza sinovitisa i 4) procjena promjene terapije u pacijenata liječenih konvencionalnim sintetskim DMARDs-ima s dobrim kliničkim odgovorom, ali značajnim UZ-im sinovitisom ili u slučaju procjene pacijenata liječenih biološkim DMARDs-ima, uz mogućnost održavanja terapije, s obzirom na to da je značenje sinovitisa u pacijenata na biološkim DMARDs-ima manje sigurno. Preporuka je i primjena UZ-a u pacijenata sa slabim terapijskim odgovorom, bilo na konvencionalne ili biološke DMARDs-e te se u slučaju dokaza sinovitisa preporučuje promjena terapije, a pri izostanku sinovitisa reevaluacija. U pacijenata s dobrim kliničkim terapijskim odgovorom i UZ-nim nalazom sinovitisa ne preporučuje se titracijska terapija. UZ nalaz sinovitisa može biti prediktor strukturalnih oštećenja i u ranom i uznapređovalom RA. Ipak, značenje sinovitisa u pacijenata liječenih biološkim DMARDs-ima nalaže daljnje istraživanje.

Ultrazvuk u ocjeni remisije /niske aktivnosti bolesti

Nadzor pacijenata u remisiji primjenom UZ-a može pomoći u predviđanju onih s kasnijim novim zglobnim oštećenjem i pogoršanjem bolesti. Naime, 15 – 62% pacijenata, za koje se smatra da su u remisiji temeljenoj na kliničkom pregledu, ima UZ nalaz hipertrofije sinovije, dok između 19 – 30% pacijenata ima nakon daljnje evaluacije radiološku progresiju. Stoga je predloženo da se remisija definira tek ultrazvučnom odsutnosti sinovitisa. Studije su pokazale da se u pacijenata u remisiji supklinički sinovitis detektira i osnovnim

UZ-om i doplerom neovisno o tome je li pacijent liječen konvencionalnim ili biološkim DMARDs-ima. Nadalje, u pacijenata liječenih konvencionalnim sintetskim DMARDs-ima doplerski signal > 1 povezan je s kasnijom radiološkom progresijom erozija, a UZ nalaz sinovitisa upućuje na mogućnost pogoršanja erozija kosti. Prisutnost supkliničkog sinovitisa s doplerskim signalom > 1 povisuje rizik od pogoršanja u pacijenata s RA, koji su u remisiji, dok je doplerski negativan zglob najbolji prediktor izostanka pogoršanja. Također, trebalo bi nastaviti s titracijom doze ili prekidom primjene biološkog DMARD-a radi izbjegavanja pogoršanja. U pacijenata s visokom UZ-nom vrijednošću (osnovnog UZ-a i doplera) vjerojatan je relaps nakon prekida ili titracije biološke terapije, za razliku od pacijenata s niskom UZ-nom vrijednošću.

Temeljem literature i mišljenja stručnjaka, u pacijenata s RA liječenih konvencionalnim sintetskim ili biološkim DMARDs-ima, potrebna je UZ-a procjena bar 6 mjeseci nakon klinički stabilne faze radi utvrđivanja moguće potrebe terapijske izmjene (povišenja ili titracije). Ako UZ-i pregled ne otkriva znakove sinovitisa, tada treba ili nastaviti aktualno liječenje ili razmisliti o titraciji doze. Ako UZ-i pregled pak otkrije sino-

vitis, tad se mora razmotriti ili promjena ili optimizacija aktualne terapije.

Zaključno, napredak u liječenju RA posljednjih godina i desetljeća rezultirao je boljim ishodom u pacijenata do točke gdje svaki od njih sada ima realne šanse za postizanje bilo remisije bilo niske aktivnosti bolesti. Dok su klinička procjena i konvencionalna radiografija pokazale znatnu vrijednost u dijagnostici i praćenju RA, ipak pojedinačno nisu dovoljno osjetljive da podupru pristup *treat-to-target*. Dodatna UZ-a procjena može poboljšati dijagnostiku i liječenje pacijenata s RA u svakodnevnoj kliničkoj praksi, a algoritmi mogu pomoći u postizanju tog cilja, osobito dostupnost visokokvalitetnih uređaja s doplerskim postavkama za analizu sporog protoka u tkivima promijenjenim upalom. U tom kontekstu edukacija i praksa primjene dijagnostičkog UZ-a imaju glavnu ulogu u poboljšanju sposobnosti reumatologa.

MONIKA RADOLOVIĆ, dr. med.

(D'Agostino MA, Terslev L, Wakefield R, Østergaard M, Balint P, Naredo E, et al. Novel algorithms for the pragmatic use of ultrasound in the management of patients with rheumatoid arthritis: from diagnosis to remission. *Ann Rheum Dis* 2016;0:1–7. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209646.)



www.reumatologija.org