

LIJEČENJE BIOLOŠKIM LIJEKOM DRUKČIJEG MEHANIZMA DJELOVANJA UČINKOVITIJE JE NEGO DRUGI TNF-A-INHIBITOR U BOLESNIKA S REFRAKTORNIM REUMATOIDNIM ARTRITISOM

Inhibitori čimbenika tumorske nekroze-alfa (engl. *tumor necrosis factor-alpha* – TNF- α) doveli su do znatnog napretka u liječenju bolesnika oboljelih od reumatoidnog artritisa. Unatoč navedenom oko trećine bolesnika ima nedostatan odgovor na terapiju i posljedično trajno aktivnu bolest. U tih bolesnika postoje dvije terapijske opcije, drugi TNF- α -inhibitor (engl. *cycling*) ili lijek drukčijeg mehanizma djelovanja (engl. *switching*), odnosno strategija ne-TNF- α . Najčešće upotrebljavani biološki lijekovi drukčijeg mehanizma djelovanja jesu tocilizumab, rituksimab i abatacept. Obje terapijske strategije pokazale su učinkovitost u kliničkoj praksi te u studijama kontroliranim placebom i opservacijskim studijama. Međutim, do sada ove strategije nikada nisu uspoređene u prospektivnoj, kontroliranoj, kliničkoj studiji.

Gottenberg i suradnici proveli su prvu prospektivnu, multicentričnu, randomiziranu, otvorenu studiju koja je usporedila ove dvije terapijske strategije. Rezultati ove studije, nazvane ROC (engl. *Rotation Or Change*), objavljeni su u časopisu JAMA.

Studija je provedena u 47 kliničkih centara u Francuskoj. Bolesnici su uključeni između 2009. i 2012. god., a praćenje je trajalo 52 tjedna. Radilo se o bolesnicima starijima od 18 god. s dijagnozom reumatoidnog artritisa prema kriterijima ACR-a (engl. *American College of Rheumatology*) iz 1987. g. i s radiološki prisutnim erozijama, čiji je DAS28-SE bio veći ili jednak od 3,2, uz nedostatan odgovor na terapiju TNF- α -inhibitorom. Bolesnici su morali biti na stabilnoj dozi glukokortikoida (maksimalno 15 mg/dan prednizona) i klasičnih lijekova koji mijenjaju tijek bolesti (engl. *Disease-Modifying AntiRheumatic Drugs* – DMARD) najmanje 4 tjedna prije uključivanja u studiju. Oni u kojih je prvi TNF- α -inhibitor isključen zbog nuspojava, koji su prethodno liječeni s dva ili više TNF- α -inhibitora te oni prethodno liječeni tocilizumabom, rituksimabom ili abateceptom nisu bili uključeni u studiju. Ukupno je regrutirano 300 bolesnika koji su nasumično podijeljeni u dvije skupine. Prva skupina liječena je drugim TNF- α -inhibitorom (adalimumab – 39%, certolizumab pegol – 16%, etanercept – 36%, infliksimab – 5%; golimumab nije bio dostupan), dok je druga ne-TNF- α -skupina liječena biološkim lijekom drukčijeg mehanizma djelovanja (abatacept – 23%, rituksimab – 28% ili tocilizumab – 48%). Nakon randomizacije u pojedinu skupinu izbor biološkog lijeka kojim će

provesti liječenje bolesnika prepušten je mjerodavnom reumatologu.

Kao primarni ishod studije definiran je udio bolesnika s dobrim ili umjerenim EULAR-ovim odgovorom u 24. tjednu studije. Kao sekundarni ishodi uzeti su EULAR-ov odgovor u 12. i 52. tjednu studije, niska aktivnost bolesti i remisija bolesti definirana s DAS28-SE u 12., 24. i 52. tjednu, srednja doza glukokortikoida u 24. i 52. tjednu, udio bolesnika koji nisu prekinuli započetu biološku terapiju u 24. i 52. tjednu i HAQ (engl. *Health Assessment Questionnaire*) u 12., 24. i 52. tjednu. Tijekom cijele studije analizirana je i sigurnost liječenja, odnosno učestalost neželjenih događaja i infekcija.

U 24. tjednu studije 69% bolesnika u ne-TNF- α -skupini i 52% u skupini liječenih drugim TNF- α -inhibitorom postiglo je dobar ili umjeren EULAR-ov odgovor, što je bio primarni ishod studije. U ne-TNF- α -skupini 39% bolesnika imalo je dobar i 30% umjeren EULAR-ov odgovor, dok je u skupini liječenoj drugim TNF- α -inhibitorom 21% imalo dobar i 31% umjeren dobar EULAR-ov odgovor (OR 2,12; 95%-tni CI 1,31 – 3,46; $p = .003$; apsolutna razlika 17,6%; 95%-tni CI 6,4 – 28,8, bez imputacije podataka koji nedostaju, odnosno 2,06; 95%-tni CI 1,27 – 3,37; $p = .004$; apsolutna razlika 17,2%; 95%-tni CI 6,2 – 28,2%, s imputacijom podataka koji nedostaju (4 u svakoj grupi)).

Ne-TNF- α -strategija pokazala se znatno boljom i u svim sekundarnim ishodima studije ROC osim u HAQ-indeksu.

Nije zabilježena statistički značajna razlika u učestalosti teških nuspojava i infekcija između dvije terapijske skupine.

Važno je istaknuti i nekoliko ograničenja studije ROC koja su mogla utjecati na rezultate. Prvo, radi se o otvorenoj studiji u kojoj primjena pojedinog lijeka nije bila „slijepa“. Drugo, snaga studije nije bila dovoljna da bi se mogli detektirati učinkovitost ili sigurnost pojedinih lijekova i njihov pojedinačni utjecaj na učinkovitost i sigurnost terapijske strategije. Treće, približno 40% bolesnika u obje skupine nije primalo metotreksat. Izostanak konkomitantne terapije tim DMARDs-om vjerojatno najmanje utječe na učinkovitost terapije u bolesnika liječenih tocilizumabom. Četvrto, moguće su znatne razlike u adherenciji prema terapiji, s obzirom na to da su se svi ne-TNF- α -lijekovi primjenjivali intravenski, pod nadzorom liječnika, dok

gotovo sve TNF- α -inhibitore (osim infliksimaba) primjenjuju samostalno sami bolesnici.

U konačnici, studija ROC iznimno je važna pragmatična studija koja je usporedila dvije osnovne terapijske strategije u liječenju bolesnika oboljelih od reumatoidnog artritisa, koji nisu imali odgovarajući terapijski odgovor na prvi TNF- α -inhibitor. Pokazano je da terapija drugim TNF- α -inhibitorom, kao i terapija biološkim lijekom drukčijeg mehanizma djelovanja mogu

biti učinkovite iako se strategija liječenja lijekom drukčijeg mehanizma djelovanja (ne-TNF- α -strategija) pokazala boljom uz podjednak sigurnosni profil.

GORAN ŠUKARA

Izvor: Gottenberg JE, Brocq O, Perdriger A, et al. *Non-TNF-targeted biologic vs a second anti-TNF drug to treat rheumatoid arthritis in patients with insufficient response to a first anti-TNF drug.* JAMA. 2016;316(11):1172-1180.

NOVE EULAR-OVE PREPORUKE ZA LIJEČENJE SISTEMSKE SKLEROZE

Klinička kompleksnost i heterogenost sistemske skleroze (SSc) čine liječenje ove bolesti iznimno zahtjevnim. Stvaranje EULAR-ovih (*European League Against Rheumatism*) preporuka za liječenje SSc iz 2009. godine značilo je prekretnicu u poboljšanju skrbi za bolesnike koji boluju od te bolesti pa ih je međunarodna stručna zajednica dobro prihvatila. Uvidom u recentne spoznaje u liječenju SSc sa zahvaćanjem unutarnjih organa proizašla je potreba za dopunom tih preporuka s posebnim naglaskom na nova terapijska pitanja. Proces odabira kliničkih pitanja od posebnog interesa i sustavno istraživanje literature rezultirali su razvojem šesnaest preporuka koje se odnose na liječenje teških komplikacija sistemske skleroze, a to su: Raynaudov fenomen, digitalne ulceracije (DU), plućna hipertenzija (PAH), kožna i plućna bolest, sklerodermijska renalna kriza (SRC) i gastrointestinalna očitovanja bolesti.

Uzimajući u obzir dugotrajno iskustvo i dobar sigurnosni profil, u liječenju Raynaudova fenomena u bolesnika sa SSc kao prvu liniju terapije trebalo bi razmotriti primjenu dihidropiridinskih kalcijevih antagonista (uobičajeno peroralni nifedipin). Inhibitori fosfodiesteraze 5 (PDE-5) također bi trebali biti razmotreni u bolesnika s teškim oblikom Raynaudova fenomena i/ili u onih koji nisu zadovoljavajuće odgovorili na terapiju blokatorima kalcijevih kanala. Metaanalize su dokazale da obje skupine lijekova smanjuju učestalost i težinu ishemijskih napadaja u Raynaudovu fenomenu, a inhibitori PDE-5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil) dodatno smanjuju i trajanje ishemijskih epizoda. U slučaju neuspjeha peroralne terapije nifedipinom i/ili inhibitorima PDE-5 preporučuje se primjena intravenskih prostanoida (iloprost). Oni se općenito čine manje učinkovitima od intravenskog iloprosta u liječenju Raynaudova fenomena. Potrebno je obratiti posebnu pozornost pri istodobnoj primjeni prostanoida s drugim vazodilatatorima, jer većina lijekova koji se rabe u liječenju Raynaudova fenomena može imati vaskularne nuspojave. Usprkos relativno niskoj kvaliteti dokaza prepoznata je primjena fluoksetina u praksi te se on smatra korisnom alternativom u liječenju Raynaudova

fenomena, posebice u bolesnika koji ne podnose ili nemaju dobar odgovor na terapiju vazodilatatorima.

Intravenska primjena iloprosta preporučena je kao terapija digitalnih ulceracija u slučaju neadekvatnog odgovora na peroralnu terapiju. Dokazano je da znatno smanjuje broj i poboljšava cijeljenje DU. Daljnje su studije potrebne za potvrdu pozitivnih učinaka intravenskog iloprosta u prevenciji nastanka novih DU. U teškim slučajevima kombinacija terapije peroralnim vazodilatatorom i intravenskim iloprostom može se primijeniti uz uzimanje u obzir povišenog rizika od nuspojava. Temeljem dokaza o učinkovitosti nekih inhibitora PDE-5 (sildenafil, tadalafil) u poboljšanju cijeljenja DU, a za tadalafil i sniženja rizika od nastanka novih DU, ova skupina lijekova također je uvrštena u preporuke za liječenje DU. Uvidom u rezultate studija *RAPIDS 1 i 2* koje su evaluirale učinak bosentana (dualnog antagonista endotelinskih receptora) na prevenciju i cijeljenje DU i uzimajući u obzir potencijalnu toksičnost (jetreno oštećenje, teratogenost), primjena tog lijeka preporučuje se za prevenciju nastanka novih DU napose u bolesnika koji imaju multiple DU (četiri ili više), a usprkos liječenju drugim vazodilatatorima poput kalcijevih blokatora, inhibitora PDE-5 i iloprosta.

U nekoliko randomiziranih kontroliranih studija (RCT) koje su uključivale bolesnike s raznim oblicima plućne arterijske hipertenzije (uključujući i PAH povezan sa sistemskim bolestima vezivnog tkiva), antagonisti endotelinskih receptora (ERA) (bosentan, ambri-sentan i macitentan), kao i selektivni inhibitori PDE-5 (sildenafil i tadalafil) dokazano poboljšavaju funkcionalni kapacitet i produljuju vrijeme do nastanka kliničkog pogoršanja u bolesnika s PAH. Slični dokazi poboljšanja funkcionalnog kapaciteta, produženja vremena do kliničkog pogoršanja, kao i poboljšanja hemodinamičkih parametara u bolesnika s PAH objavljeni su za riociguat, solubilni stimulator gvanilat ciklaze. Stoga je u liječenju bolesnika s PAH u SSc preporučeno razmotriti primjenu ERA, selektivnih inhibitora PDE-5 i riociguata, sukladno međunarodnim smjernicama za liječenje PAH. Sitaksentan, selektivni ERA koji je bio

uključen u preporuke iz 2009. godine, povučen je s tržišta zbog hepatotoksičnosti. U slučaju teške i progredirajuće PAH dolazi u obzir kombinacija terapije s različitim specifičnim lijekovima za PAH.

Temeljem razmotrenog odnosa rizika i koristi terapije kontinuiranom intravenskom infuzijom epoprostenola, a u suglasju s vrijedećim smjernicama za liječenje PAH, taj je lijek preporučen kao terapija izbora u teškoj, terapijski rezistentnoj PAH povezanoj sa SSc (WHO razred III i IV). Epoprostenol u kombinaciji s konvencionalnom terapijom pokazao se boljim od same konvencionalne terapije (diuretici, oralni antikoagulansi, oksigenoterapija, glikozidi).

Usprkos nedostatku specifičnih istraživanja koja evaluiraju učinke drugih prostaciklinskih analoga poput treprostinila (intravenski, supkutano ili inhalacije) i iloprost (inhalacije) samo u pacijenata sa SSc, preporučljivo je razmotriti njihovu primjenu u liječenju PAH u SSc, također u suglasju s međunarodnim smjernicama.

U liječenju kožnih manifestacija u SSc potvrđene su prijašnje preporuke o uporabi metotreksata u ranoj difuznoj SSc, zbog dokazanog učinka na poboljšanje modificiranog Rodnanova kožnog skora, no bez znatnijih učinaka na druge zahvaćene organe. Ciklofosfamid (CYC) također dokazano poboljšava kožne promjene u bolesnika sa SSc, a i drugi lijekovi poput mofetil-mikofenolata i azatioprina rabe se iako njihov učinak u liječenju kožne bolesti do sada nije ekstenzivno istražen.

Uvidom u rezultate dviju visokokvalitetnih randomiziranih kontroliranih studija koje su proučavale učinak ciklofosfamida (primijenjenog peroralno i intravenski) u bolesnika sa SSc i intersticijskom bolesti pluća (ILD), a pokazale su povoljan učinak CYC na plućne volumene, kvalitetu života i poboljšanje HRCT-skora, terapija s CYC preporučuje se za liječenje ILD u SSc, posebice u bolesnika s progresivnom ILD. U navedenim studijama nije zabilježen znatan učinak na DLCO. Daljnje praćenje bolesnika iz istraživanja *Scleroderma Lung Study* pokazalo je da se FVC nastavljao poboljšavati i nakon prekida terapije s CYC, a povoljni učinak lijeka nestao je godinu dana nakon završetka terapije. Učinak CYC bio je jači u pacijenata s težom plućnom, tj. kožnom bolesti. Kao i u preporukama iz 2009., donesen je jednoglasni konsenzus o dozi i trajanju liječenja CYC, koji bi se trebali određivati individualno, ovisno o kliničkom stanju i odgovoru na terapiju.

Transplantacija krvotvornih matičnih stanica (KMS) trebala bi biti razmotrena kao terapijska opcija u odabranih bolesnika s brzoprogresivnom SSc i visokim rizikom od organskog zatajenja. Prikazani su rezultati dviju RCT, koje su pokazale superiornost liječenja transplantacijom KMS u usporedbi s terapijom ciklofosfamidom u poboljšanju kožnog skora i plućnih volumena. Transplantacija KMS povezana je s povišenim mortalitetom u prvoj godini praćenja, no znatno poboljšava sveukupno preživljenje bolesnika. S obzirom na visoki rizik od nuspojava i ranog mortaliteta povezanog s ovim oblikom liječenja, od ključne su važnosti pažljiva selekcija pacijenata i iskustvo medicinskog tima.

U liječenju sklerodermijske renalne krize preporučuje se neposredna primjena ACE-inhibitora. Iako nedostaju randomizirane kontrolirane studije koje evaluiraju njihov učinak u ovome rijetkom stanju, dostupan je velik broj pojedinačnih prikaza bolesnika i nekontroliranih studija koje pokazuju korisnost primjene ACE-inhibitora u smislu više stope preživljenja i poboljšanja ishoda liječenja. ACE-inhibitori trebali bi biti primjenjivani kao dugoročna terapija dok god postoje izgledi za dodatno poboljšanje bubrežne funkcije. Naglašeno je da objavljeni dokazi ne podupiru preventivnu uporabu ACE-inhibitora radi sniženja rizika od nastanka ili poboljšanja ishoda sklerodermijske renalne krize. Preporučuje se pažljivo nadziranje krvnog tlaka i bubrežne funkcije u bolesnika koji primaju glukokortikoidnu terapiju. Glukokortikoidi su prepoznati kao dio terapijske strategije u liječenju raznih manifestacija SSc (ILD, difuzna kožna bolest, muskuloskeletne manifestacije). Dokazi o utjecaju glukokortikoida na razvoj SRC dolaze uglavnom iz retrospektivnih studija, većina kojih je pokazala znatnu povezanost primjene glukokortikoida i incidencije SRC.

Inhibitori protonske pumpe (IPP) trebali bi biti razmotreni u liječenju gastroezofagealnog refluksa povezanog sa SSc te prevenciji ezofagealnih ulkusa i striktura. Usprkos nedostatku velikih studija objavljena je manja RCT koja upućuje na mogućnost poboljšanja simptoma u bolesnika sa SSc. U asimptomatskih bolesnika IPP bi se trebali rabiti s oprezom jer dugotrajna terapija ovim lijekovima može dovesti do nutritivnih deficita (smanjena intestinalna apsorpcija i povišen rizik od infekcija). Svi dostupni prokinetici mogu biti upotrijebljeni za liječenje simptomatskih poremećaja motiliteta (disfagija, GERB, rana zasićenost, napuhnutost, pseudoopstrukcija) na individualnoj osnovi, uzimajući u obzir potencijalne koristi i rizike. Intermittentno ili rotirajuće liječenje simptomatskog sindroma bakterijskog preraščivanja antibioticima može biti korisno u poboljšanju simptoma u ovih bolesnika.

U usporedbi s preporukama iz 2009. godine nove su preporuke uvrstile inhibitore PDE-5 u liječenje RP i DU, riociguat te nova saznanja o primjeni antagonista endotelinskih receptora, analoga prostaciklina i inhibitora PDE-5 u liječenju PAH u SSc. Također su dodane nove preporuke za uporabu fluoksetina za liječenje RP, kao i transplantacija krvotvornih matičnih stanica za odabrane bolesnike s brzoprogresivnom SSc. Nove preporuke odnose se na farmakološko liječenje SSc, no treba naglasiti da liječenje ovih bolesnika obuhvaća i rano postavljanje dijagnoze, rano prepoznavanje zahvaćanja unutarnjih organa, identifikaciju bolesnika s visokim rizikom od razvoja komplikacija bolesti te nefarmakološko liječenje. Preporuke trebaju biti interpretirane u svjetlu kliničareva razumijevanja svakog bolesnika i prosudbe ravnoteže između učinkovitosti i toksičnosti određene terapije.

MIRNA REIHL, dr. med.

Izvor: Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al.

Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. Published Online First: 09 November 2016. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209909.