

# Učinkovitost i sigurnost bioloških DMARD i ciljanih sintetskih DMARD lijekova u bolesnika s upalnim reumatskim bolestima

---

**Mileta, Antonio**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:725465>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-13**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I  
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Antonio Mileta**

**UČINKOVITOST I SIGURNOST  
BIOLOŠKIH DMARD I CILJANIH  
SINTETSKIH DMARD LIJEKOVA U  
BOLESNIKA S UPALNIM  
REUMATSKIM BOLESTIMA**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2020.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I**  
**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Antonio Mileta**

**UČINKOVITOST I SIGURNOST**  
**BIOLOŠKIH DMARD I CILJANIH**  
**SINTETSKIH DMARD LIJEKOVA U**  
**BOLESNIKA S UPALNIM**  
**REUMATSKIM BOLESTIMA**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2020.**

Rad je ostvaren u Kliničkom bolničkom centru Osijek na Zavodu za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju.

Mentor rada: prof. dr. sc. Jasminka Milas Ahić, dr. med.

Rad ima 31 stranicu, 5 tablica i 5 slika.

# SADRŽAJ

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. UVOD</b> .....                              | <b>1</b>  |
| 1.1. Upalne reumatske bolesti .....               | 1         |
| 1.1.1. Reumatoidni artritis.....                  | 1         |
| 1.1.2. Ankilozantni spondilitis.....              | 2         |
| 1.1.3. Psorijatični artritis .....                | 3         |
| 1.2. Biološki DMARD lijekovi .....                | 4         |
| 1.2.1. Inhibitori TNF- $\alpha$ .....             | 4         |
| 1.2.2. Inhibitori IL-1 .....                      | 5         |
| 1.2.3. Inhibitori IL-6.....                       | 5         |
| 1.2.4. Inhibitori IL-17.....                      | 6         |
| 1.2.5. Inhibitori CD20 antigena.....              | 6         |
| 1.2.6. Inhibitori kostimulacije T-limfocita ..... | 6         |
| 1.3. Ciljani sintetski DMARD lijekovi.....        | 7         |
| 1.3.1. JAK-inhibitori .....                       | 7         |
| 1.3.2. Inhibitori PDE4 .....                      | 8         |
| <b>2. CILJEVI RADA</b> .....                      | <b>9</b>  |
| <b>3. ISPITANICI I METODE</b> .....               | <b>10</b> |
| 3.2. Ispitanici .....                             | 10        |
| 3.3. Metode.....                                  | 10        |
| 3.4. Statističke metode.....                      | 10        |
| <b>4. REZULTATI</b> .....                         | <b>11</b> |
| <b>5. RASPRAVA</b> .....                          | <b>20</b> |
| <b>6. ZAKLJUČAK</b> .....                         | <b>24</b> |
| <b>7. SAŽETAK</b> .....                           | <b>25</b> |
| <b>8. SUMMARY</b> .....                           | <b>26</b> |
| <b>9. LITERATURA</b> .....                        | <b>27</b> |
| <b>10. ŽIVOTOPIS</b> .....                        | <b>31</b> |

## POPIS KRATICA

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| <b>RA</b>                      | reumatoidni artritis  |
| <b>AS</b>                      | ankilozantni spondilitis  |
| <b>PsA</b>                     | psorijatični artritis   |
| <b>RF</b>                      | reumatoidni čimbenik  |
| <b>CCP</b>                     | ciklički citrulinizirani peptid   |
| <b>SE</b>                      | sedimentacija eritrocita  |
| <b>CRP</b>                     | C-reaktivni protein   |
| <b>DMARD</b>                   | lijekovi koji modificiraju tijek bolesti, prema engl. <i>disease modifying antirheumatic drugs</i>              |
| <b>NSAR</b>                    | nesteroidni antireumatici   |
| <b>csDMARD</b>                 | konvencionalni sintetski DMARD, prema engl. <i>conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs</i> |
| <b>bDMARD</b>                  | biološki DMARD, prema engl. <i>biological disease modifying antirheumatic drugs</i>                             |
| <b>tsDMARD</b>                 | ciljani sintetski DMARD prema engl. <i>targeted synthetic disease modifying antirheumatic drugs</i>             |
| <b>TNF-<math>\alpha</math></b> | čimbenik tumorske nekroze- $\alpha$ , prema engl. <i>tumor necrosis factor-<math>\alpha</math></i>              |
| <b>IL-1</b>                    | interleukin-1   |
| <b>IL-6</b>                    | interleukin-6   |
| <b>IL-17</b>                   | interleukin-17  |
| <b>JAK</b>                     | janus kinaza  |
| <b>PDE4</b>                    | fosfodiesteraza-4   |
| <b>DAS28</b>                   | indeks aktivnosti bolesti, prema engl. <i>disease activity score</i>  |
| <b>HAQ</b>                     | engl. <i>health assessment questionnaire</i>  |
| <b>BASFI</b>                   | engl. <i>bath ankylosing spondylitis functional index</i>   |
| <b>BASDAI</b>                  | engl. <i>bath ankylosing spondylitis disease activity index</i>   |
| <b>ASDAS</b>                   | engl. <i>ankylosing spondylitis disease activity score</i>  |

## 1. UVOD

### 1.1. Upalne reumatske bolesti

Upalne su reumatske bolesti heterogena skupina bolesti koje predstavljaju značajan medicinski problem zbog svoje učestalosti i ograničavanja funkcionalnosti oboljelih (1). Produljenje životnog vijeka napretkom medicine rezultiralo je većim brojem oboljelih od reumatskih bolesti (2). Te bolesti prvenstveno uzrokuju zglobna oštećenja, ali također mogu uzrokovati širok spektar izvanzglobnih simptoma poput gubitka koštane mase, fraktura te kardiovaskularnih oštećenja (3). Najčešći su simptomi upalnih reumatskih bolesti bol u zglobovima te zakočenost koja traje satima, a popravljiva se razgibavanjem i fizičkom aktivnošću. Nasuprot tome, za neupalne reumatske bolesti poput osteoartritisa uobičajena je pojava kraćih egzacerbacija uzrokovanih fizičkom aktivnošću (1). Među najčešćim su upalnim reumatskim bolestima reumatoidni artritis, ankilozantni spondilitis i psorijatični artritis (4).

#### 1.1.1. Reumatoidni artritis

Reumatoidni artritis (RA) kronična je upalna bolest nepoznate etiologije, obilježena simetričnim perifernim poliartritisom (1). Od reumatoidnog artritisa boluje 0,5 % do 1 % svjetske populacije, što tu bolest čini najčešćom u skupini upalnih artritisa (5). RA se očituje oticanjem, boli i zakočenošću zglobova koja je većinom jače izražena ujutro (6). Bolest zahvaća žene češće nego muškarce, u omjeru 3 : 1, a vrhunac je incidencije između 45. i 65. godine (6). Najčešće su simetrično zahvaćeni mali zglobovi šake i stopala. Zglobovi šake koji su najčešće zahvaćeni uključuju metakarpofalangealne zglobove, proksimalne interfalangealne zglobove i ručni zglob, dok su metatarzofalangealni zglobovi, proksimalni interfalangealni i distalni interfalangealni zglobovi tipično zahvaćeni na stopalu (3). RA je sistemska bolest te se zato može očitovati i ekstraartikularnim simptomima poput umora, potkožnih čvorića, periferne neuropatije, vaskulitisa i perikarditisa (1). Kod agresivnog, dugotrajnog i neliječenog RA-a mogu se pojaviti deformiteti zglobova i dovesti do invaliditeta (6). Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike, laboratorijskih nalaza i radiološke obrade, prvenstveno šaka i stopala (6). Godine 2010. suradnjom Američkog reumatološkog društva (ACR) i Europske lige za borbu protiv reumatizma (EULAR) predloženi su novi kriteriji za dijagnozu RA-a kako bi se što prije postavila dijagnoza i počela

koristiti terapija. Novi kriteriji daju veći značaj serološkim testiranjima te se analiziraju vrijednosti RF-a, CCP-a, SE-a i CRP-a (5). Prognoza za pacijente oboljele od RA-a značajno se poboljšala u proteklih 25 godina, no unatoč tome RA dovodi do invalidnosti, smanjenja kvalitete života i kraćeg životnog vijeka (5, 7). Rizični čimbenici i lošije prognoze jesu ženski spol, dob pojave bolesti prije 30-e godine, izvanzglobni simptomi, zahvaćenost mnogih zglobova i povišena razina autoantitijela u serumu. RA je također povezan i s kardiovaskularnim rizičnim čimbenicima, infekcijama, respiratornim i malignim bolestima (7). Liječenje RA-a značajno je napredovalo u proteklih 30 godina te se kombinira farmakoterapija s fizikalnom terapijom. U današnje vrijeme većina pacijenata kojima je postavljena dijagnoza RA-a, može očekivati remisiju bolesti ako se na vrijeme započelo s terapijom (5). Odgađanje početka liječenja duže od 3 mjeseca uzrokuje veće oštećenje zglobova i veću vjerojatnost da će biti potrebna trajna DMARD terapija kako bi se održavala remisija (8). Skupine lijekova koje se koriste u liječenju RA-a jesu nesteroidni antireumatici (NSAR), glukokortikoidi, konvencionalni sintetski antireumatski lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (csDMARD), biološki antireumatski lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (bDMARD) i ciljani sintetski lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (tsDMARD) (6). Prvi izbor u liječenju RA-a je metotreksat (MTX) koji pripada skupini csDMARD i ima protuupalne učinke koje postiže stimuliranjem otpuštanja adenzina iz stanica (1, 3). Osim MTX-a, najčešće su korišteni lijekovi iz te skupine klorokin/hidroksiklorokin, sulfasalazin i leflunomid (1). Njihovi učinci nastupaju nakon 3 do 6 mjeseci od početka primjene terapije te istraživanja pokazuju da se tijekom prvih 6 mjeseci terapije trebaju koristiti glukokortikoidi kako bi se smanjilo dugotrajno strukturno oštećenje kostiju (6). MTX se može koristiti kao monoterapija, no kombinirana terapija više csDMARD-ova, od kojih je jedan MTX, pokazala je bolje učinke (6). Ako konvencionalna terapija nije učinkovita, koriste se biološki lijekovi u koje ubrajamo inhibitore TNF- $\alpha$ , inhibitore IL-1, inhibitore IL-6, inhibitore CD20 i inhibitore kostimulacije T-limfocita (1).

### 1.1.2. Ankilozantni spondilitis

Ankilozantni spondilitis (AS) kronična je, autoimuna upalna bolest koja zahvaća prvenstveno zglobove kralježnice uzrokujući jaku i kroničnu bol (9). Bolest se obično javlja u 2. ili 3. desetljeću života i češće zahvaća mušku populaciju nego žensku, u omjeru između 2 : 1 i 3 : 1 (1). AS se pojavljuje u 0,2 % opće populacije (3). Prvi simptom najčešće je bol u leđima uz koju se može osjetiti i bol u stražnjici (3). Bol traje duže od 3 mjeseca, budi oboljelog iz sna, a također je uobičajena jutarnja ukočenost (3). Dugotrajni neliječeni AS vodi do trajne



zakočenosti i progresivnog smanjenja spinalne pokretljivosti (3). Napredovanjem bolesti pacijenti mogu osjetiti bol u prsima, što je posljedica zahvaćenosti torakalnog dijela kralježnice, kostosternalnih zglobova i manubriosternalnog zgloba (5). Osim aksijalnih zglobova, u 35 % slučajeva zahvaćeni su i glenohumeralni zglob i acetabulofemoralni zglob (5). Najčešći je ekstraartikularni znak AS-a iridociklitis koji se pojavljuje u 25 % do 30 % bolesnika uzrokujući bol, crvenilo i smetnje vida (5). Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike, a važnu ulogu imaju i radiološke metode na kojima se može vidjeti postojanje sakroileitisa. Važno je što ranije postaviti dijagnozu kako bi se terapijom spriječio razvoj ireverzibilnih oštećenja (1). Teško je prognozirati ishod bolesti zbog značajnih razlika između pojedinih slučajeva, no životni je vijek smanjen, a rizik od smrti povećan. Uzroci smrti uključuju amiloidozu, frakture kralježnice, kardiovaskularne, gastrointestinalne i bubrežne bolesti (5). Prva linija liječenja AS-a su NSAR i fizikalna terapija. Ciljevi su liječenja smanjiti bol, ukočenost i umor te omogućiti bolesniku normalno fizičko i psihološko funkcioniranje (5). Ne postoje dokazi da konvencionalni DMARD, uključujući MTX i sulfasalazin, smanjuju upalne procese u AS-u. Ako prva linija liječenja ne daje zadovoljavajuće rezultate, koristi se biološka terapija (5).

### 1.1.3. Psorijatični artritis

Psorijatični artritis (PsA) upalna je artropatija udružena sa psorijazom (5). Prevalencija psorijaze iznosi oko 3 %, a u 20 – 30 % pacijenata oboljelih od psorijaze razvit će se PsA (6, 10). Učestalost u muškog i ženskog spola gotovo je jednaka (1). U 60 – 70 % slučajeva prvo se javljaju simptomi psorijaze, u 15 – 20 % slučajeva bolesti se očituju jedna za drugom u kratkom razdoblju, dok 15 – 20 % slučajeva započinje artritismom (1). PsA zahvaća i periferni i aksijalni skelet te se klinička slika može prikazati različito. Kod zahvaćanja perifernog skeleta uobičajena je upala distalnih interfalangealnih zglobova i proksimalnih interfalangealnih zglobova, a u preko 30 % pacijenata javlja se daktilitis (1). Bolesnici također mogu imati i asimetrični oligoartritis koji najčešće uključuje koljeni zglob ili drugi veliki zglob te nekoliko malih zglobova prstiju (1). PsA se može prikazati i simetričnim poliartritismom koji može biti sličan RA-u s obzirom na to koji zglobovi su zahvaćeni, ali postavljanje dijagnoze olakšava prisutnost drugih simptoma uobičajenih za PsA, kao što su promjene na noktima, entezitis, tenosinovitis i daktilitis (1). Promjene na noktima pojavljuju se u 90 % pacijenata s PsA-om, u usporedbi s 40 % pacijenata koji boluju od psorijaze bez artritisa (1). Dijagnoza se postavlja na temelju CASPAR (engl. *Classification of Psoriatic Arthritis*) kriterija. Da bi kriteriji bili zadovoljeni, bolesnik mora imati upalni artritis i barem 3 od 5 kriterija, a to su prisutnost

psorijaze ili psorijaza u povijesti bolesti, distrofija noktiju, negativan test na reumatski čimbenik, prisutnost daktilitisa ili daktilitis u povijesti bolesti i radiografski dokazi formiranja nove kosti u šaci ili stopalu (1). Iako je bolest agresivna i može dovesti do deformiteta i smanjenja kvalitete života, prognoza je nešto bolja u odnosu na RA (11, 12). Liječenje PsA-a slično je liječenju RA-a. Prva su linija NSAR i glukokortikoidi u fazama egzacerbacije bolesti. Ako učinak nije zadovoljavajući, koriste se csDMARD-ovi, a ako ni oni ne pokažu željeni učinak na aktivnost bolesti, koristi se biološka terapija. Ako je zahvaćen samo aksijalni skelet, odmah nakon neuspjeha prve linije liječenja koristi se biološka terapija (6).

## 1.2. Biološki DMARD lijekovi

Pojava biološke terapije dovela je do ogromnog napretka u liječenju upalnih artropatija, prvenstveno RA-a (3). Razumijevanje molekularnih i staničnih mehanizama koji pridonose upalnom procesu i destrukciji zglobova značajno se povećalo u proteklih nekoliko desetljeća (3). Biološki lijekovi ciljaju specifične komponente imunološkog odgovora za koje se smatra da su dio procesa razvoja bolesti (5). Primjena bioloških lijekova indicirana je kod bolesnika koji imaju visoku aktivnost bolesti, odnosno indeks aktivnosti bolesti DAS28 jednak ili veći od 5,1 ili DAS28 jednak ili veći od 3,2 uz 4 bolna i 4 otečena zgloba, BASDAI jednak ili veći od 4,0 ili ASDAS jednak ili veći od 2,1 (13, 14). Učinak se očituje jako brzo, za razliku od konvencionalne terapije koju se treba primjenjivati mjesecima kako bi se vidio učinak (3). Učinak se procjenjuje nakon 3 mjeseca terapije, a cilj je snižavanje DAS28 za 1,2 ili više, BASDAI-a 2,0 ili više, a ASDAS-a 1,1 ili više u odnosu na vrijednost prije početka terapije (13, 14). U najvećem broju slučajeva mehanizam učinka temelji se na inhibiciji proinflammatoryh citokina kao što su TNF- $\alpha$ , IL-1 i IL-6, no postoje i inhibitori CD20 antigena, inhibitori kostimulacije T-limfocita te inhibitori IL-17 (5, 15, 16).

### 1.2.1. Inhibitori TNF- $\alpha$

TNF- $\alpha$  ima središnju ulogu u patogenezi upalnih artropatija i destrukciji hrskavice, a najviše ga proizvode aktivirani makrofazi. TNF- $\alpha$  svoje učinke ostvaruje preko dvaju tipova receptora: TNF-RI i TNF-RII. Vezanjem TNF- $\alpha$  na receptore pokreću se signalni putovi koji uključuju aktivaciju transkripcijskih čimbenika, protein kinaza, proteaza, ali se također induciraju i drugi proinflammatory citokini poput IL-1 i IL-6 (5). Trenutno je odobreno pet inhibitora TNF- $\alpha$  za kliničku upotrebu: infliksimab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol i etanercept (5). Svi inhibitori TNF- $\alpha$  dokazali su u randomiziranim kontrolnim

kliničkim studijama da smanjuju simptome i znakove bolesti, usporavaju radiografsku progresiju oštećenja zglobova i poboljšavaju fizičku funkciju i kvalitetu života (1). Najčešće se koriste u kombinaciji s MTX-om nakon nezadovoljavajućeg odgovora na monoterapiju metotreksatom. Etanercept, adalimumab, golimumab i certolizumab pegol mogu se koristiti i kao monoterapija (1). Inhibitori TNF- $\alpha$  općenito se dobro podnose, ali bi se trebali izbjegavati kod pacijenata s aktivnom infekcijom te su kontraindicirani kod pacijenata s kroničnim hepatitisom B i pacijenata s teškim kongestivnim srčanim zatajenjem. Razlog tomu je povećan rizik od infekcija, uključujući ozbiljne bakterijske infekcije, oportunističke gljivične infekcije, a moguća je i reaktivacija latentne tuberkuloze (1). Rizik od malignih bolesti, posebno limfoma, predmet je rasprava otkad su se uveli inhibitori TNF- $\alpha$  u kliničku upotrebu zato što u teoriji mogu smanjiti obrambene mehanizme pacijenta od maligniteta, no potrebna su daljnja istraživanja i praćenja u registrima bolesnika na biološkoj terapiji kako bi se mogao donijeti zaključak (17).

### 1.2.2. Inhibitori IL-1

IL-1 je jedan od ključnih medijatora upalnog odgovora. Anakinra je rekombinantni homolog receptora za IL-1 te djeluje tako da blokira aktivnost IL-1 kompetitivno inhibirajući vezanje IL-1 za receptor (5). Zbog kratkog poluvijeka eliminacije mora se svakodnevno primjenjivati (3). Učinkovitost u liječenju RA-a manja je u odnosu na inhibitore TNF- $\alpha$ , ali je učinkovita u tretmanu nekih rijetkih nasljednih bolesti ovisnih o proizvodnji IL-1 kao što su Muckle – Wellsov sindrom i Stillova bolest (1). Nije preporučeno koristiti anakinru u kombinaciji s inhibitorima TNF- $\alpha$  zato što je značajno povećan rizik od ozbiljnih infekcija (1). Anakinra je općenito dobro tolerirana, a najčešće su nuspojave kožne reakcije na mjestu primjene. Nije uočena povećana incidencija malignih oboljenja (5).

### 1.2.3. Inhibitori IL-6

IL-6 je proinflamatorni citokin koji sudjeluje u patogenezi upalnih artropatija. Vezanje IL-6 na receptor aktivira signalne putove koji uzrokuju stvaranje upalnih stanica, citokina i aktivaciju osteoklasta (1). Razina IL-6 izravno je proporcionalna razini CRP-a i težini bolesti (5). Tocilizumab je monoklonsko protutijelo koje antagonizira učinke IL-6 vežući se visokim afinitetom za komponentu IL-6 receptora (5). Može se koristiti u kombinaciji s MTX-om ili kao monoterapija (6). Istraživanja su pokazala značajno smanjenje upalnih pokazatelja, SE-a i CRP-a i indeksa aktivnosti bolesti, DAS28 i HAQ-a, nakon primjene tocilizumaba, a također je smanjena i progresija oštećenja zglobova (5). Nuspojave su tocilizumaba povećan rizik od

infekcija, neutropenija, trombocitopenija te povišena razina LDL kolesterola (1). Učestalost infekcija nakon monoterapije tocilizumabom slična je kao kod drugih bioloških lijekova, ali je povećana nakon kombinirane terapije s nekim drugim DMARD-om (5). Istraživanja nisu pokazala povećanu incidenciju malignih oboljenja, reaktivacije tuberkuloze ili hepatitisa (5).

#### 1.2.4. Inhibitori IL-17

Sekukinumab i iksekizumab biološki su lijekovi koji djeluju tako da se vežu za IL-17A i sprječavaju njegovo vezanje za IL-17 receptor (IL-17R) (15, 16). Tako se sprječava uloga IL-17 kao proinflatarnog citokina te se smanjuje upalni proces. Sekukinumab i iksekizumab odobreni su za liječenje psorijatičnog artritisa i ankiloznog spondilitisa (15, 16). Oba lijeka pokazala su visoku učinkovitost te im je sigurnosni profil usporediv s ostalim biološkim lijekovima (18, 19). Najčešće nuspojave sekukinumaba jesu infekcije gornjeg respiratornog trakta i glavobolja, dok su kod iksekizumaba najčešće neutropenija i reakcije preosjetljivosti (16, 19).

#### 1.2.5. Inhibitori CD20 antigena

CD20 antigen nalazi se na staničnoj membrani B limfocita. Njegova funkcija nije poznata, ali smatra se da ima ulogu u staničnim putovima ili mobilizaciji kalcija (5). Rituksimab je kimerično monoklonsko protutijelo usmjereno protiv CD20 antigena te inicira lizu B limfocita smanjujući tako upalni odgovor (1, 5). Rituksimab je odobren za liječenje refraktornog RA-a u kombinaciji s MTX-om te je pokazao veću učinkovitost u liječenju seropozitivnih pacijenata, a koristi se u slučaju slabog odgovora na inhibitore TNF- $\alpha$  (1, 6). Primjena rituksimaba povezana je s blagim do umjerenim infuzijskim reakcijama i povećanim rizikom od infekcija. Intravenska primjena glukokortikoida smanjuje učestalost i ozbiljnost reakcija na infuziju (5). Također postoje izvješća o progresivnoj multifokalnoj leukoencefalopatiji koja može biti smrtonosna (1).

#### 1.2.6. Inhibitori kostimulacije T-limfocita

Aktivacija i proliferacija T-limfocita zahtjeva dvojni stimulacijski signal koji uključuje i T-stanicu i antigen prezentirajuću stanicu. Prekid bilo kojeg dijela tog signalnog kompleksa ometa doprinos T-limfocita upalnom procesu (3). U tome važnu ulogu ima abatacept koji inhibira kostimulaciju T-limfocita blokirajući CD28-CD80/86 interakciju (1). Abatacept se koristi kod pacijenata koji boluju od RA-a koji nisu imali zadovoljavajući odgovor na terapiju inhibitorima TNF- $\alpha$  (5). Istraživanja su pokazala dobru učinkovitost u snižavanju upalnih

parametara i indeksa aktivnosti bolesti, a postoje indikacije da bi ranije uvođenje abatecepta u terapiju moglo pružiti još bolje rezultate (5). Sigurnosni je profil lijeka dobar, a nuspojave su slične kao i u ostalim biološkim lijekovima. Povećan je rizik od infekcija te je moguća pojava reakcija na infuziju. Rizik od malignih oboljenja nije povećan (5).

### 1.3 Ciljani sintetski DMARD lijekovi

Tijekom proteklih 25 godina otkriveni su glavni putovi prijenosa signala od površine stanice do stanične jezgre nakon vezanja liganda na stanične receptore (5). To je pružilo mogućnost razvoja malih molekula koje bi ciljale te putove i prekinule prijenos signala te tako smanjile stvaranje proinflammatoryh citokina (5). Primjena ciljanih sintetskih lijekova indicirana je kod bolesnika koji imaju visoku aktivnost bolesti, odnosno indeks aktivnosti bolesti DAS28 jednak ili veći od 5,1 ili DAS28 jednak ili veći od 3,2 uz 4 bolna i 4 otečena zgloba, BASDAI jednak ili veći od 4,0 ili ASDAS jednak ili veći od 2,1 (13, 14). Učinkovitost im je usporediva s biološkom terapijom (5). Učinak se procjenjuje nakon 3 mjeseca terapije, a cilj je snižavanje DAS28 za 1,2 ili više, BASDAI-a 2,0 ili više, a ASDAS-a 1,1 ili više u odnosu na vrijednost prije početka terapije (13, 14). Za liječenje RA-a u Hrvatskoj odobreni su inhibitori Janus kinaza (JAK) tofacitinib i baricitinib, dok su za liječenje PsA-a odobreni tofacitinib i apremilast, inhibitor PDE4 (13, 14, 20).

#### 1.3.1. JAK-inhibitori

Janus kinaze proteini su koji se aktiviraju nakon vezanja liganda za receptor, što za posljedicu ima aktivaciju STAT proteina (5). JAK/STAT signalni put posreduje stanični odgovor na citokine i čimbenike rasta, a ti odgovori mogu biti proliferacija, diferencijacija, migracija i apoptoza (5). JAK-inhibitori pokazali su značajnu učinkovitost u suzbijanju simptoma i snižavanju indeksa aktivnosti bolesti (21). Mogu se koristiti kao monoterapija ili u kombinaciji s MTX-om (6). Sigurnosni profil JAK-inhibitora prihvatljiv je i usporediv s biološkim lijekovima. Nuspojave uključuju povećan rizik od ozbiljnih infekcija, prvenstveno pneumonije, laboratorijske anomalije poput snižavanja broja neutrofila, limfocita, trombocita i povišenje razina transaminaza i kreatinina u serumu (5). Postoji rizik od reaktivacije latentne tuberkuloze pa je stoga indicirano napraviti test probira prije započinjanja terapije (5). Smatralo se da bi JAK-inhibitori mogli povećati kardiovaskularni rizik, no istraživanja pokazuju da se razina lipida povećava samo u prva 3 mjeseca tretmana, ali se kasnije stabilizira (22). Rizik od malignih bolesti usporediv je s rizikom nakon primjene biološke terapije (5).

### 1.3.2. Inhibitori PDE4

Inhibicijom fosfodiesteraze-4 inhibira se produkcija TNF-  $\alpha$  i drugih proinflamatornih citokina, a svoj učinak ostvaruju cikličkim adenzin monofosfatom (cAMP) (5). Apremilast je odobren za liječenje PsA-a nakon što su istraživanja pokazala dobru učinkovitost i povoljan sigurnosni profil (5). Najčešće su nuspojave proljev, glavobolja, mučnina, a moguće su gubitak težine i depresija (5).

## 2. CILJEVI RADA

Ciljevi istraživanja su:

1. ispitati učinkovitost i sigurnost bDMARD-a u liječenju upalnih reumatskih bolesti
2. ispitati učinkovitost i sigurnost tsDMARD-a u liječenju upalnih reumatskih bolesti
3. usporediti učinkovitost i sigurnost bDMARD-a i tsDMARD-a u liječenju upalnih reumatskih bolesti.

### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1. Ustroj studije

Istraživanje je presječna studija.

#### 3.2. Ispitanici

Istraživanje je provedeno na 248 pacijenata, od kojih 159 boluje od reumatoidnog artritisa, 60 boluje od ankilozantnog spondilitisa, a 29 boluje od psorijatičnog artritisa. Istraživanje je provedeno na Zavodu za reumatologiju, kliničku imunologiju ili alergologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek. Podatci o ispitanicima prikupljeni su tijekom srpnja i kolovoza 2020. godine. Tijekom istraživanja u potpunosti je zaštićena tajnost osobnih podataka ispitanika. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.

#### 3.3. Metode

Podatci su prikupljeni iz povijesti bolesti ispitanika na Zavodu za reumatologiju, kliničku imunologiju ili alergologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek. Bilježili su se dob, spol, dob pri postavljanju dijagnoze, osnovna bolest, laboratorijski parametri (razina C-reaktivnog proteina, sedimentacija eritrocita), indeksi aktivnosti bolesti DAS28, HAQ, BASFI, BASDAI i ASDAS, pojavnost malignih oboljenja, kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja, infekcija i tuberkuloze, vrste bioloških lijekova, linija liječenja te razlog prekida ili promjene biološkog i tsDMARD lijeka.

#### 3.4. Statističke metode

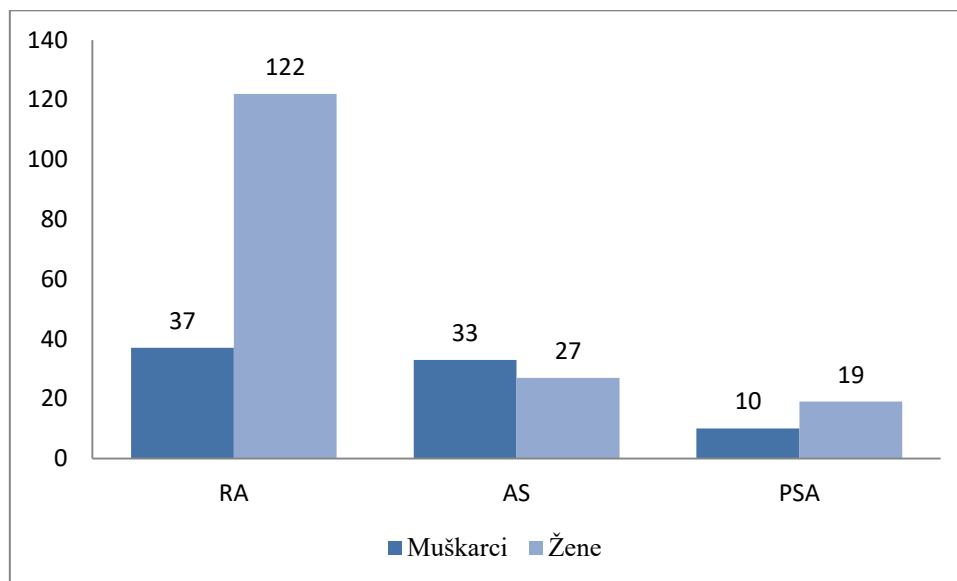
Rezultati analize prikupljenih numeričkih podataka opisani su medijanom i interkvartilnim rasponom. Kategorijski podatci prikazani su apsolutnim frekvencijama i proporcijama. Rezultati su prikazani u tablicama i grafikonima. Za usporedbu kategorijskih podataka korišten je hi-kvadrat test te po potrebi Fisherov egzaktni test, dok su za usporedbu numeričkih nezavisnih podataka korišteni Mann – Whitneyjev U test za dvije nezavisne skupine ispitanika te Kruskal – Wallisov test i Conover *post-hoc* test za tri i više skupine ispitanika.

Statistička analiza učinjena je programskim sustavom MedCalc (inačica 19.4.1, MedCalc Software bvba), uz odabranu razinu značajnosti od  $\alpha = 0,05$ . Sve P vrijednosti dvostrane su.



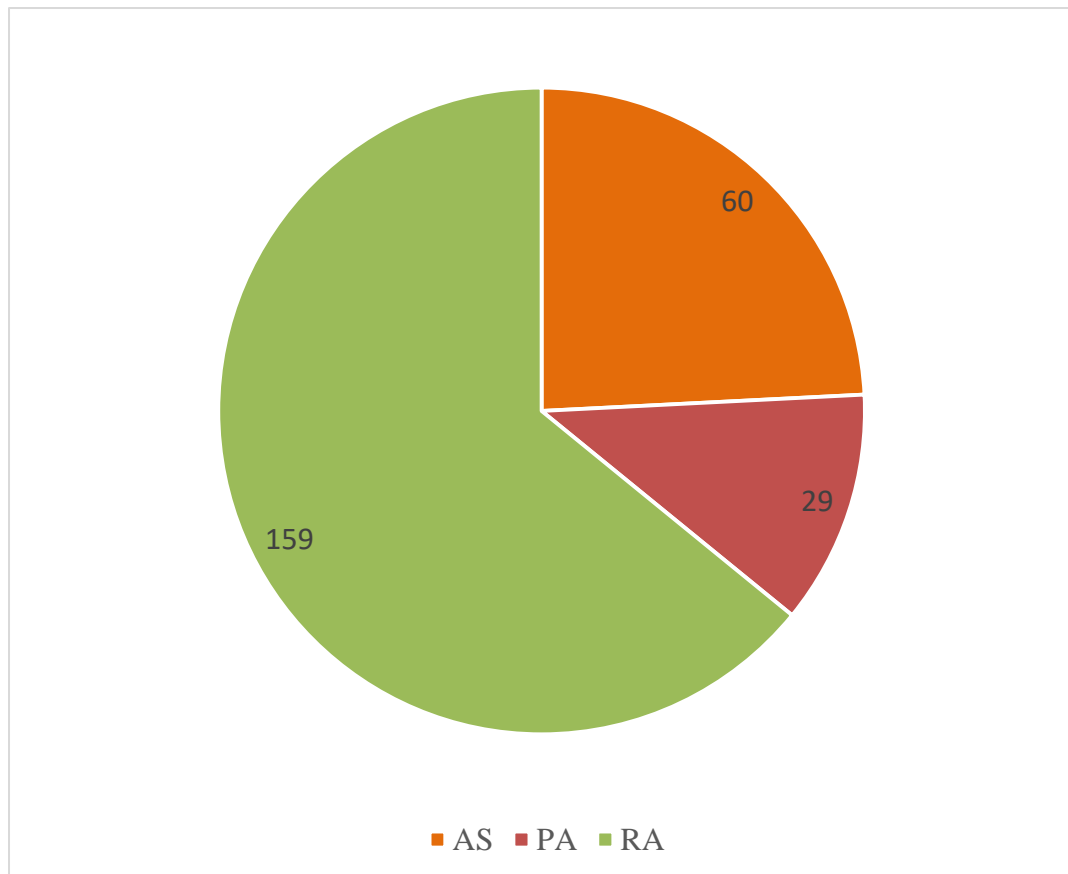
#### 4. REZULTATI

U istraživanju je sudjelovalo ukupno 248 ispitanika. Medijan prosječne starosne dobi iznosio je 59,0 godina, uz interkvartilni raspon 51,0 do 65,0 godina te ukupni raspon 26,0 do 81,0 godine. Značajno je bilo više ispitanika ženskog spola, njih 159 (64,1 %) u odnosu na 89 (35,9 %) ispitanika muškog spola (hi-kvadrat test,  $P = 0,002$ ). Na Slici 1. prikazana je raspodjela prema spolu s obzirom na dijagnoze.



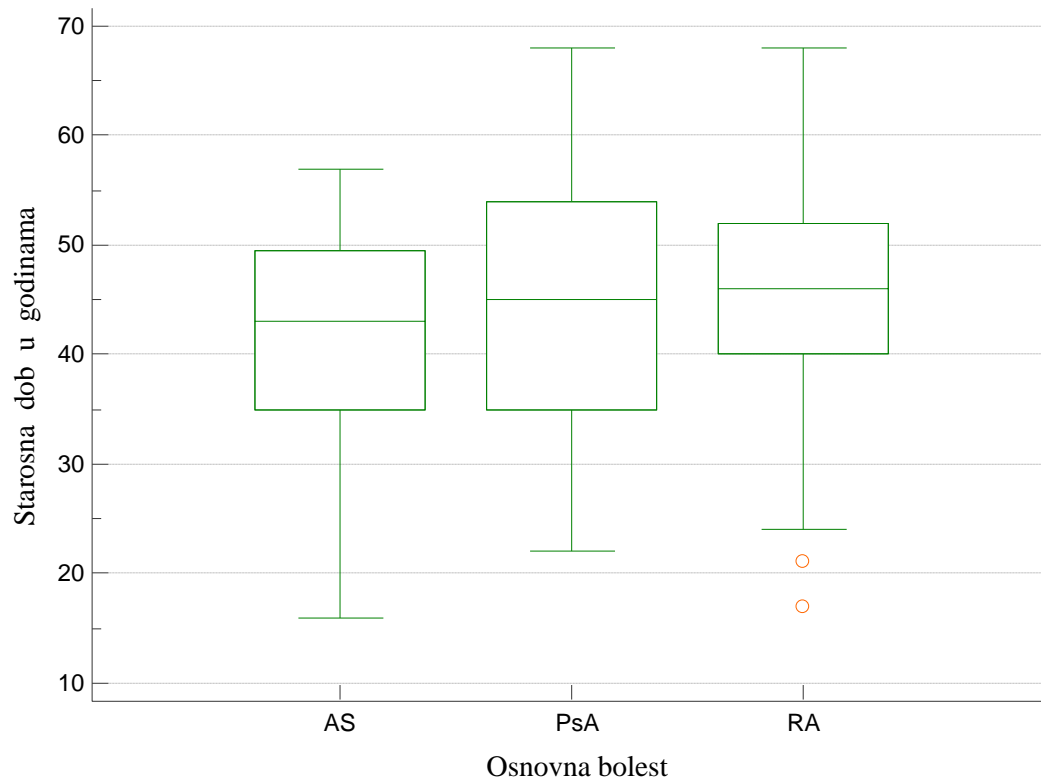
Slika 1. Broj pacijenata po spolu kod pojedine dijagnoze

Analiza proporcije pacijenata s obzirom na postavljenu dijagnozu pokazala je kako je značajno najviše ispitanika (hi-kvadrat test,  $P < 0,001$ ) s reumatoidnim artritisom, njih 159. Pacijenata s ankilozantnim spondilitisom je 60, a pacijenata sa psorijatičnim artritisom 29. (Slika 2.).



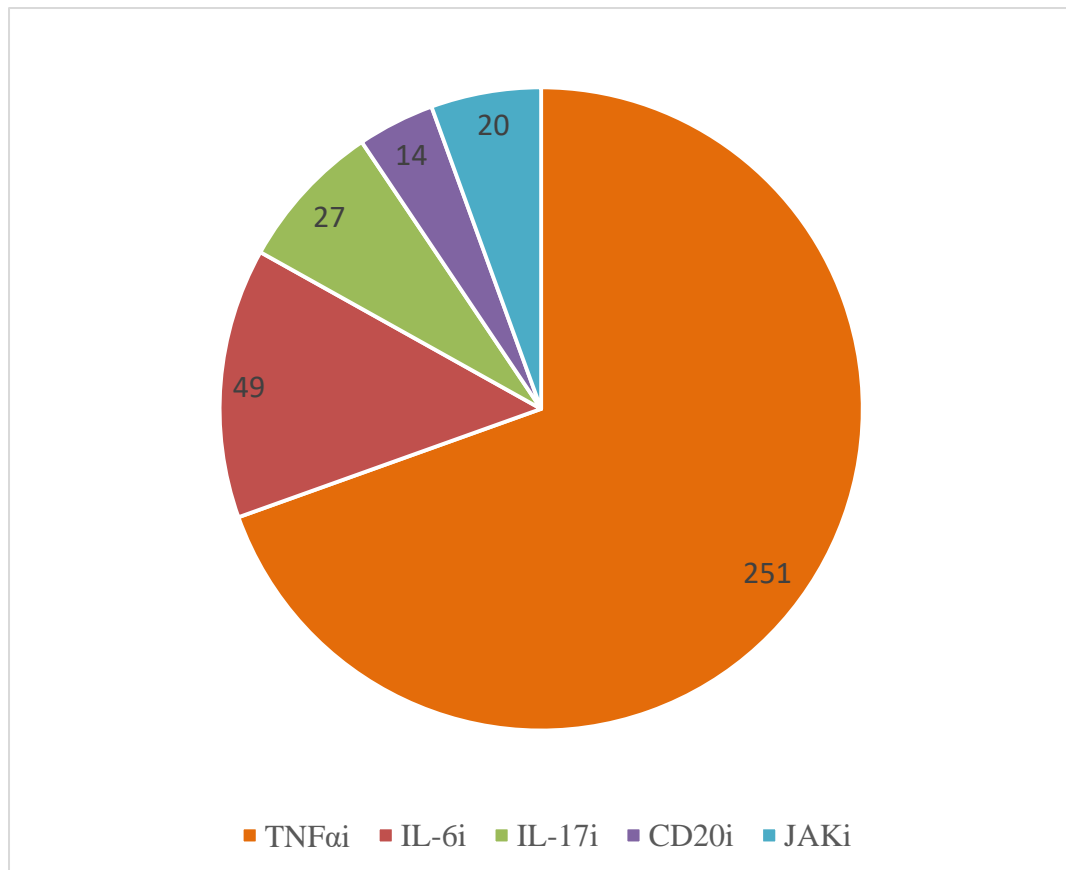
Slika 2. Odnos pacijenata s obzirom na postavljenu dijagnozu

Dob ispitanika prilikom postavljanja pojedine dijagnoze ne razlikuje se značajno s obzirom na dijagnozu (Kruskal – Wallisov test,  $P = 0,29$ ), a medijan dobi za sve tri skupine iznosi između 43 i 46 godina (Slika 3.).



Slika 3. Dob ispitanika prilikom postavljanja pojedine dijagnoze

Korištene su četiri vrste bioloških terapija (inhibitori  $TNF-\alpha$ , inhibitori IL-6, inhibitori IL-17 i inhibitori CD20 antigena) te jedna ciljana sintetska terapija (JAK-inhibitori), a ukupni zbroj korištenih terapija iznosio je 361 (Slika 4.).



Slika 4. Odnos korištenja pojedine terapije

Statistički značajno najzastupljenija je bila terapija inhibitorima TNF- $\alpha$  (hi-kvadrat test,  $P < 0,001$ ), a najmanje zastupljena CD20i terapija (Slika 4.).

Uočena je značajna razlika među promjenama vrijednosti DAS28 indeksa nakon tri mjeseca s obzirom na terapiju (Kruskal – Wallisov test,  $P = 0,03$ ) (Tablica 4.). Kod terapija IL-6i i JAKi zabilježene su prosječno značajno veće promjene vrijednosti DAS28 indeksa nakon tri mjeseca terapije (Conover *post-hoc*,  $P < 0,05$ ), dok su kod TNF- $\alpha$ i i CD20i značajno manje promjene (Tablica 1.).

Tablica 1. Razlike vrijednosti indeksa DAS28 i HAQ-a 3 mjeseca nakon početka terapije i 12 mjeseci nakon početka terapije u odnosu na vrijednosti prije početka terapije

| Indeks aktivnosti bolesti | Medijan (interkvartilni raspon) |                        |                        |                        | P*          |
|---------------------------|---------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------|
|                           | TNF- $\alpha$ i                 | IL-6i                  | CD20i                  | JAKi                   |             |
| DAS28-3                   | -1,9<br>(-2,7 do -1,3)          | -2,5<br>(-3,4 do -1,6) | -1,7<br>(-2,3 do -0,9) | -2,4<br>(-3,4 do -1,4) | <b>0,03</b> |
| DAS28-12                  | -2,6<br>(-3,4 do -1,7)          | -2,4<br>(-3,6 do -1,8) | -2,4<br>(-3,5 do -1,0) | -2,8<br>(-3,6 do -2,5) | 0,61        |
| HAQ-3                     | -0,5<br>(-1,0 do -0,1)          | -0,8<br>(-1,1 do -0,3) | -1,0<br>(-1,3 do -0,6) | -0,5<br>(-0,9 do -0,2) | 0,06        |
| HAQ-12                    | -0,9<br>(-1,3 do -0,2)          | -0,9<br>(-1,3 do -0,4) | -0,8<br>(-1,5 do -0,5) | -0,8<br>(-1,2 do -0,3) | 0,99        |

\*Kruskal - Wallisov test

Prosječna promjena vrijednosti svih triju promatranih indeksa za ankilozantni spondilitis i psorijatični artritis nakon tri mjeseca statistički je značajno veća kod TNF- $\alpha$  terapije u usporedbi s IL-17 terapijom (Mann – Whitneyjev U test,  $P < 0,05$ ). Prosječna promjena ASDAS indeksa značajno se razlikuje i nakon godinu dana s obzirom na primijenjenu terapiju (Mann – Whitneyjev U test,  $P = 0,01$ ) (Tablica 2.).

Tablica 2. Razlike vrijednosti BASFI, BASDAI i ASDAS indeksa 3 mjeseca nakon početka terapije i 12 mjeseci nakon početka terapije u odnosu na vrijednosti prije početka terapije

| Indeks aktivnosti | Medijan (interkvartilni raspon) |                        | P*                |
|-------------------|---------------------------------|------------------------|-------------------|
|                   | TNF- $\alpha$ i                 | IL-17i                 |                   |
| BASFI-3           | -3,1<br>(-4,6 do -1,4)          | -1,7<br>(-3,2 do -0,8) | <b>0,02</b>       |
| BASFI-12          | -3,4<br>(-5,1 do -2,5)          | -3,5<br>(-4,0 do -2,5) | 0,47              |
| BASDAI-3          | -3,7<br>(-4,7 do -2,2)          | -2,0<br>(-2,6 do -1,3) | <b>&lt; 0,001</b> |
| BASDAI-12         | -4,1<br>(-5,1 do -2,6)          | -3,1<br>(-4,5 do -2,5) | 0,22              |
| ASDAS-3           | -2,2<br>(-2,9 do -1,6)          | -1,1<br>(-1,7 do -0,5) | <b>0,04</b>       |
| ASDAS-12          | -2,0<br>(-3,2 do -1,4)          | -0,9<br>(-1,0 do -0,7) | <b>0,01</b>       |

\*Mann – Whitneyjev test

Usporedbom upalnih parametara uočene su značajne razlike za promjenu vrijednosti sedimentacije eritrocita nakon tri mjeseca terapije (Kruskal –Wallisov test,  $P = 0,007$ ) (Tablica 3.).

Tablica 3. Razlike vrijednosti upalnih parametara 3 mjeseca nakon početka terapije i 12 mjeseci nakon početka terapije u odnosu na vrijednosti prije početka terapije

| Upalni parametri | Medijan (interkvartilni raspon) |                              |                          |                              |                               | P*           |
|------------------|---------------------------------|------------------------------|--------------------------|------------------------------|-------------------------------|--------------|
|                  | TNF- $\alpha$ i                 | IL-6i                        | IL-17i                   | CD20i                        | JAKi                          |              |
| CRP-3            | -4,5<br>(-16,0 do -<br>0,1)     | -6,8<br>(-17,4 do -<br>2,3)  | -0,5<br>(-7,0 do<br>3,0) | -0,2<br>(-22,4 do<br>6,8)    | -5,6<br>(-28,9 do -<br>0,4)   | 0,22         |
| CRP-12           | -5,8<br>(-16,4 do -<br>0,6)     | -4,1<br>(-16,2 do -<br>1,4)  | 3,0<br>(-3,0 do<br>8,5)  | -10,1<br>(-22,6 do -<br>0,3) | -6,4<br>(-28,9 do -<br>3,8)   | 0,11         |
| SE-3             | -8,6<br>(-18,0 do<br>0,0)       | -12,5<br>(-26,0 do -<br>8,5) | -1,5<br>(-3,4 do<br>0,5) | -6,5<br>(-9,7 do<br>16,0)    | -14,5<br>(-25,0 do -<br>10,0) | <b>0,007</b> |
| SE-12            | -3,3<br>(-15,0 do<br>4,4)       | -12,8<br>(-23,9 do -<br>4,1) | 0,1<br>(-6,7 do<br>1,0)  | -8,2<br>(-15,2 do -<br>5,5)  | -20,9<br>(-21,7 do 8,6)       | 0,14         |

\*Kruskal – Wallisov test

Najveća prosječna promjena nađena je za JAKi terapiju koja se značajno razlikuje od IL-17i terapije (Conover *post-hoc*,  $P < 0,05$ ). Zatim, značajne su razlike između TNF- $\alpha$ i i IL-6i, TNF- $\alpha$ i i IL-17i, IL-6i i IL-17i te IL-6i i inhibitora CD20 (Conover *post-hoc*,  $P < 0,05$ ) (Tablica 3.).

Analizom podataka uočena je značajna razlika između prekida pojedine terapije zbog primarne i sekundarne neučinkovitosti (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,02$ ). Kod IL-17i i JAKi češća je primarna neučinkovitost, dok je kod TNF- $\alpha$ i, IL-6i i CD20i češća sekundarna neučinkovitost. Po pitanju prekida terapije iz sigurnosnih razloga nije uočena značajna razlika između pojedine terapije (Tablica 4.).

Tablica 4. Razlozi prekida određene terapije

|   | Broj (%) terapija |       |        |       |      | P*          |
|---|-------------------|-------|--------|-------|------|-------------|
|   | TNF- $\alpha$ i   | IL-6i | IL-17i | CD20i | JAKi |             |
| <i>Prekid terapije zbog neučinkovitosti</i> |                   |       |        |       |      |             |
| Primarna neučinkovitost                     | 25 (37)           | 0     | 2/3    | 1/3   | 2/2  | <b>0,02</b> |
| Sekundarna neučinkovitost                   | 42 (63)           | 8/8   | 1/3    | 2/3   | 0    |             |
| Ukupan broj prekida zbog neučinkovitosti    | 67 (100)          | 8/8   | 3/3    | 3/3   | 2/2  |             |
| <i>Prekid terapije zbog sigurnosti</i>      |                   |       |        |       |      |             |
| Maligna oboljenja                           | 4 (14)            | 3/8   | 0      | 1/3   | 0    | <b>0,17</b> |
| Kardiovask. događaj                         | 5 (17)            | 0     | 0      | 1/3   | 0    |             |
| Cerebrovask. događaj                        | 0                 | 0     | 0      | 0     | 0    |             |
| Infekcije                                   | 7 (24)            | 1/8   | 1/1    | 1/3   | 0    |             |
| Tuberkuloza                                 | 0                 | 1/8   | 0      | 0     | 0    |             |
| Ostalo                                      | 13 (45)           | 3/8   | 0      | 0     | 0    |             |
| Ukupan broj prekida radi sigurnosti         | 29 (100)          | 8/8   | 1/1    | 3/3   | 0    |             |

\*Fisherov egzakti test

Tablica 5. Frekventnost prekida određene terapije

|  | Broj (%) terapija |            |            |            |            | P     |
|--|-------------------|------------|------------|------------|------------|-------|
|  | TNF- $\alpha$ i   | IL-6i      | IL-17i     | CD20i      | JAKi       |       |
| <i>Omjer razloga prekida</i>                               |                   |            |            |            |            |       |
| Ukupan broj prekida radi neučinkovitosti                   | 67 (70)           | 8 (50)     | 3 (75)     | 3 (50)     | 2 (100)    | 0,39* |
| Ukupan broj prekida radi sigurnosti                        | 29 (30)           | 8 (50)     | 1 (25)     | 3 (50)     | 0          |       |
| Ukupan broj prekida  | 96 (100)          | 16 (100)   | 4 (100)    | 6 (100)    | 2 (100)    |       |
| <i>Omjer ukupnog broja prekida i neprekinutih terapija</i> |                   |            |            |            |            |       |
| Ukupan broj prekida  | 96 (38,2)         | 16 (32,7)  | 4 (14,8)   | 6 (42,9)   | 2 (10,0)   | 0,02† |
| Broj neprekinutih terapija                                 | 155 (61,8)        | 33 (67,3)  | 23 (85,2)  | 8 (57,1)   | 18 (90,0)  |       |
| Ukupna frekvencija korištenja terapije                     | 251 (100,0)       | 49 (100,0) | 27 (100,0) | 14 (100,0) | 20 (100,0) |       |

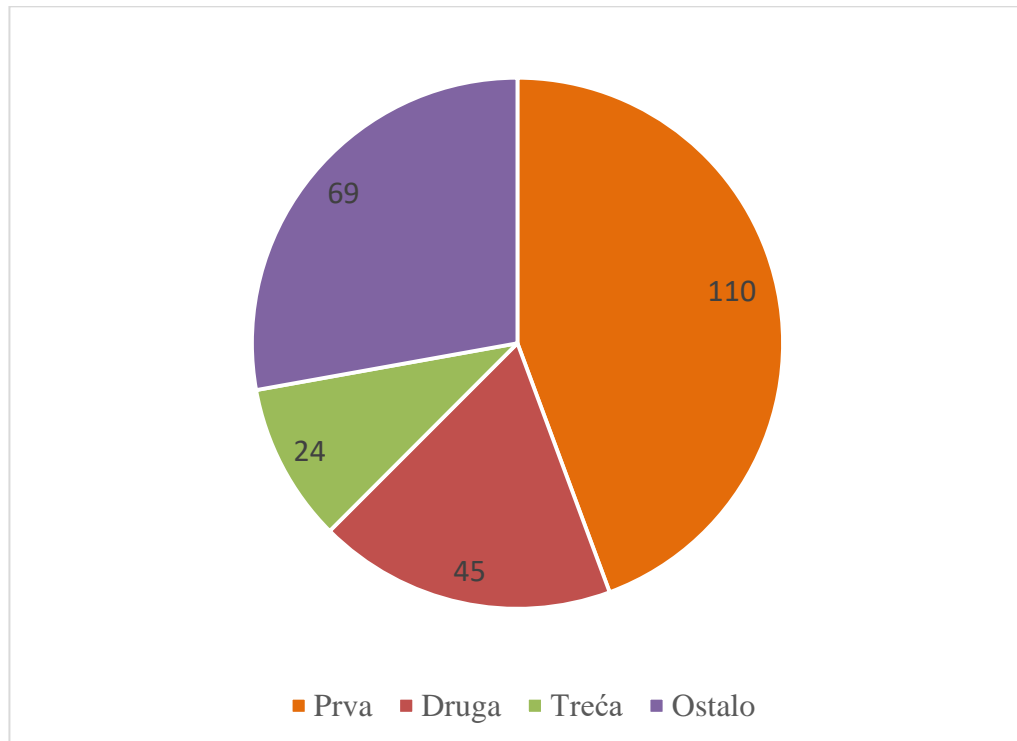
\*Fisherov egzaktni test

†hi-kvadrat test

Rezultati analize proporcija prekida za pojedinu terapiju pokazali su kako je statistički značajno najmanji postotak prekida kod terapije JAK-inhibitorima (10 %), dok su najveći postotci prekida kod terapije inhibitorima CD20 (42,9 %) te kod terapije inhibitorima TNF- $\alpha$  (38,2 %) (Tablica 5.).



Rezultat analize proporcija različitih linija liječenja pokazuje kako je statistički značajno najzastupljenija prva linija liječenja, što potvrđuje učinkovitost i sigurnost izabrane terapije (hi-kvadrat test,  $P < 0,001$ ) (Slika 5.).



Slika 5. Odnos pojedinih linija liječenja

## 5. RASPRAVA

Reumatoidni artritis, ankilozantni spondilitis i psorijatični artritis kronične su bolesti te je potrebno liječiti ih učinkovitim, dobro toleriranim i sigurnim lijekovima. Iako te bolesti nisu neposredno životno ugrožavajuće, mogu dovesti do značajne nesposobnosti, gubitka posla, smanjenja kvalitete života i skraćenja životnog vijeka zbog većeg rizika razvoja kardiovaskularnih bolesti (23).

U ovom istraživanju učinkovitost lijekova u liječenju reumatoidnog artritisa određivala se uspoređivanjem vrijednosti indeksa DAS28 i HAQ-a 3 mjeseca nakon terapije i 12 mjeseci nakon terapije s vrijednostima prije započinjanja terapije. Nakon 3 mjeseca određivala se primarna učinkovitost, a nakon 12 mjeseci određivala se sekundarna učinkovitost terapije. U liječenju RA-a koristile su se 4 skupine lijekova (TNF- $\alpha$ i, IL-6i, CD20i i JAKi).

DAS28 indeks mjera je kojom se iskazuje aktivnost reumatoidnog artritisa. Za izračunavanje DAS28 broje se otečeni i bolni zglobovi, određuje se vrijednost SE-a ili CRP-a te pacijent daje subjektivnu procjenu zdravlja. Lijek se smatra primarno učinkovitim ako je došlo do snižavanja DAS28 za 1,2 ili više nakon 3 mjeseca terapije te se u tom slučaju nastavlja s terapijom. Iz rezultata može se vidjeti da sve korištene terapije snižavaju DAS28 indeks više od 1,2 nakon 3 mjeseca terapije, a uočena je statistički značajna razlika među djelovanjem pojedinih terapija. inhibitori IL-6 i JAK-inhibitori statistički značajno više snižavaju vrijednost DAS28 nakon 3 mjeseca terapije u odnosu na inhibitore TNF- $\alpha$  i inhibitore CD20. Slični rezultati prikazani su u istraživanju koje su proveli Romao i suradnici i istraživanju koje su proveli Choy i suradnici kojima je zaključeno da inhibitori IL-6 statistički značajno više snižavaju vrijednost DAS28 u usporedbi s inhibitorima TNF- $\alpha$  (24, 25). Lijek se smatra sekundarno učinkovitim ako je i nakon 12 mjeseci terapije DAS28 snižen za 1,2 ili više u odnosu na vrijednost prije početka terapije. Svi korišteni lijekovi pokazali su značajnu sekundarnu učinkovitost, a najviše JAK-inhibitori, koji snižavaju DAS28 za 2,8 nakon 12 mjeseci primjene lijeka. Nije pronađena statistički značajna razlika među terapijama u snižavanju BASDAI-a nakon 12 mjeseci. Istraživanje koje su proveli Machado i suradnici također je pokazalo da ne postoji značajna razlika u učinkovitosti između inhibitora TNF- $\alpha$  i JAK-inhibitora kod bolesnika s reumatoidnim artritismom (26).

HAQ je mjera kojom se određuje funkcionalni status i kvaliteta života bolesnika. Rezultat se dobije na temelju upitnika koji se sastoji od brojnih pitanja vezanih za sposobnosti bolesnika da obavlja zadaće iz svakodnevnog života. Smjernice ne zahtijevaju snižavanje vrijednosti HAQ-a kao uvjet za nastavak terapije, no poželjno ga je bilježiti zbog toga što daje dobar uvid u kvalitetu života bolesnika. Cilj je postići sniženje vrijednosti za 0,188 zato što se smatra da se tada postiže značajno poboljšanje funkcionalnog stanja bolesnika (27). Iz rezultata ovog istraživanja može se vidjeti da sve terapije korištene u liječenju reumatoidnog artritisa snižavaju vrijednosti HAQ značajno više od 0,188 i nakon 3 i nakon 12 mjeseci od početka primjene terapije, što znači da se kvaliteta života značajno poboljšava nakon liječenja reumatoidnog artritisa i biološkom i ciljanom sintetskom terapijom. Istraživanje koje su proveli Prisell i suradnici pokazuje slične rezultate djelovanja biološke terapije na vrijednost HAQ-a (28).

Učinkovitost terapija u liječenju ankilozantnog spondilitisa i psorijatičnog artritisa određivala se uspoređivanjem vrijednosti indeksa BASDAI-a i BASFI-a 3 mjeseca nakon terapije i 12 mjeseci nakon terapije s vrijednostima prije početka terapije, a za učinkovitost u liječenju ankilozantnog spondilitisa koristio se još i ASDAS. U liječenju AS-a i PsA-a koristile su se dvije skupine lijekova, inhibitori TNF- $\alpha$  i inhibitori IL-17.

BASDAI je mjera kojom se iskazuje aktivnost ankilozantnog spondilitisa, a može se koristiti i kod psorijatičnog artritisa. Rezultat se dobije ispunjavanjem upitnika koji se sastoji od 6 pitanja vezanih za umor, bolove, oticanje zglobova, jutarnju ukočenost (29). Lijek se smatra primarno učinkovitim ako je došlo do snižavanja BASDAI-a za 2,0 ili više nakon 3 mjeseca terapije te se u tom slučaju nastavlja s terapijom. Rezultati pokazuju da je snižavanje BASDAI-a statistički značajno veće nakon primjene TNF- $\alpha$  terapije u odnosu na terapiju inhibitorima IL-17. Lijek je sekundarno učinkovit ako je i nakon 12 mjeseci terapije BASDAI snižen za 2,0 ili više u odnosu na početak terapije. Obje skupine lijekova pokazale su značajnu sekundarnu učinkovitost bez značajne razlike između terapija. Slične rezultate prikazali su i Micheroli i suradnici u istraživanju koje je pokazalo da ne postoji značajna razlika u učinkovitosti IL-17i i TNF- $\alpha$ i u snižavanju BASDAI-a nakon 12 mjeseci terapije (30).

BASFI je mjera kojom se određuje koliko je pacijent s ankilozantnim spondilitisom funkcionalno ograničen, a rezultat se dobije odgovaranjem na pitanja vezana za mogućnost obavljanja svakodnevnih poslova (29). Smjernice ne zahtijevaju snižavanje BASFI-a, no

pruža nam informacije o funkcionalnim sposobnostima bolesnika te ga je zato preporučljivo bilježiti. Najviša je vrijednost te mjere 10, a što je veća vrijednost znači da je veći funkcionalni deficit (29). Rezultati pokazuju da je snižavanje BASFI-a nakon 3 mjeseca terapije statistički značajno veće nakon primjene inhibitora TNF- $\alpha$  u usporedbi s inhibitorima IL-17. Nakon 12 mjeseci terapije nije uočena razlika u učinkovitosti. Istraživanje koje su proveli Maksymowych i suradnici također pokazuje da su inhibitori TNF- $\alpha$  učinkovitiji od inhibitora IL-17 nakon 3 mjeseca, a da su jednako učinkoviti nakon godinu dana (31).

ASDAS je noviji indeks kojim se određuju aktivnost bolesti, a uz pitanja koja se odnose na stanje pacijenta uključuje i objektivnu mjeru upalne aktivnosti (CRP ili SE). Klinički značajno poboljšanje postiže se sniženjem ASDAS indeksa za 1,1 ili više, dok se znatno poboljšanje postiže sniženjem ASDAS indeksa za 2,0 ili više (32). Rezultati pokazuju da je snižavanje ASDAS indeksa i nakon 3 mjeseca i nakon 12 mjeseci terapije statistički značajno veće nakon primjene inhibitora TNF- $\alpha$  u usporedbi s inhibitorima IL-17.

Vrijednosti upalnih parametara CRP-a i SE-a snižene su nakon 3 mjeseca korištenja svih terapija. Vrijednost CRP-a najviše je snižena nakon terapije inhibitorima IL-6, za 6,8, a vrijednost SE-a nakon terapije JAK-inhibitorima, za 14,5. Nakon 12 mjeseci terapije, vrijednosti CRP-a i SE-a snižene su kod svih terapija osim nakon primjene inhibitora IL-17. Takav rezultat može se objasniti malim uzorkom pacijenata koji je bio na terapiji IL-17 te mogućnosti da je neki drugi upalni proces nezvan za reumatološke bolesti uzrokovao povišenje upalnih parametara. Vrijednost CRP-a nakon 12 mjeseci terapije snižena je najviše nakon terapije inhibitorima CD20, za 10,1, a vrijednost SE-a nakon terapije JAK-inhibitorima, za 20,9. Istraživanje koje su proveli Gavrila i suradnici pokazuje slične rezultate za snižavanje vrijednosti CRP-a i SE-a nakon primjene inhibitora TNF- $\alpha$  i inhibitora CD20 (33).

Sigurnost terapije bila je ispitivana određivanjem učestalosti malignih oboljenja, kardiovaskularnih događaja, cerebrovaskularnih događaja, infekcija, pojavnosti tuberkuloze i drugih nuspojava koje bi uzrokovale prekid, odnosno promjenu terapije, a njih smo u istraživanju zajedno kategorizirali u skupinu „Ostalo“. Druge nuspojave uključuju širok spektar problema koji su se javljali nakon terapije poput kožne reakcije na mjestu primjene lijeka, kolapsa, mučnine, proljeva, hematoloških poremećaja i recidivirajućeg kašlja.

Iz rezultata se može vidjeti da je terapija inhibitorima TNF- $\alpha$  prekinuta 29 (11,6 %) puta iz sigurnosnih razloga, a sveukupno se koristila 251 put. Od tih 29 puta, 13 (45 %) puta razlog

prekida bile su nuspojave iz kategorije „Ostalo“, 7 (24 %) puta razlog su bile infekcije, 5 (17 %) puta kardiovaskularni događaji, a 4 (14 %) puta maligna oboljenja. Niti jedan pacijent na terapiji inhibitorima TNF- $\alpha$  nije imao cerebrovaskularni poremećaj i tuberkulozu. Provedena su mnoga istraživanja na temu sigurnosti inhibitora TNF- $\alpha$  zato što su to najčešće korišteni biološki lijekovi. Istraživanje koje su proveli Ma i suradnici pokazalo je da ne postoji značajna razlika u incidenciji ozbiljnih nuspojava kod bolesnika na terapiji inhibitorima TNF- $\alpha$  u usporedbi s kontrolnom skupinom (34). Istraživanje koje su proveli Liu i suradnici također je pokazalo da ne postoji značajna razlika u pojavi ozbiljnih nuspojava nakon terapije inhibitorima TNF- $\alpha$  u usporedbi s kontrolnom skupinom (35). Terapija inhibitorima IL-6 u ovom istraživanju prekinuta je 8 (16,3 %) puta zbog sigurnosnih razloga od ukupnih 49 puta koliko je korištena, dok je terapija inhibitorima CD20 iz sigurnosnih razloga prekinuta 3 (21,4 %) puta od ukupnih 14 puta koliko je korištena. Komparativna studija učinkovitosti i sigurnosti rituksimaba (CD20i) i inhibitora TNF- $\alpha$  koju su proveli Harrold i suradnici pokazala je da ne postoji statistički značajna razlika u sigurnosti rituksimaba i inhibitora TNF- $\alpha$  (36). Povišen postotak prekida kod terapije inhibitorima CD20 u našem istraživanju može se objasniti malim uzorkom bolesnika koji su bili na terapiji inhibitorima CD20. Terapija JAK-inhibitorima koristila se 20 puta, a niti jednom nije prekinuta zbog sigurnosnih razloga. To se može objasniti malim uzorkom ispitanika koji su bili na terapiji JAK-inhibitorima jer se radi o lijekovima koji su najkraće u upotrebi. Istraživanje koje su proveli Sanchez i suradnici pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika u sigurnosnom profilu bioloških lijekova i JAK-inhibitora (37).

Statistički je značajno najveći broj pacijenata na prvoj liniji liječenja, kod čak 110 od ukupno 248 ispitanika uključenih u istraživanje. 45 ispitanika u trenutku obrade podataka bilo je na drugoj liniji liječenja, dok je 20 ispitanika bilo na trećoj liniji liječenja. Kod 69 ispitanika terapija je prekinuta većinom zbog postizanja remisije ili u malog broja pacijenata zbog nesuradljivosti, odnosno osobnih razloga, ali razlozi prekida nisu bili povezani sa sigurnošću ili učinkovitosti lijeka.

Nedostatci su ovog istraživanja retrospektivni karakter studije te ograničen uzorak pacijenata kod pojedinih terapija zato što su terapije poput JAK-inhibitora i inhibitora IL-17 tek nedavno odobrene za kliničku primjenu. Nedostatak je i što povišenje upalnih parametara poput CRP-a i SE-a mogu biti povezani s upalnim procesom koji nije vezan za reumatološku bolest. Pacijente koji primaju novije terapije bilo bi poželjno pratiti duže vrijeme kako bismo imali više podataka o sigurnosnom profilu tih lijekova.

## 6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenoga istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Biološka terapija učinkovita je u liječenju upalnih reumatskih bolesti.
- Biološka terapija ima zadovoljavajući sigurnosni profil.
- Ciljana sintetska terapija učinkovita je u liječenju upalnih reumatskih bolesti.
- Ciljana sintetska terapija ima zadovoljavajući sigurnosni profil.
- Učinkovitost i sigurnost biološke terapije usporediva je s učinkovitosti i sigurnošću ciljane sintetske terapije.
- Najveći broj pacijenata ostaje na prvoj liniji liječenja.

## 7. SAŽETAK

**Ciljevi istraživanja:** Ispitati učinkovitost i sigurnost biološke terapije, ispitati učinkovitost i sigurnost ciljane sintetske terapije te usporediti učinkovitost i sigurnost biološke i ciljane sintetske terapije

**Nacrt studije:** presječna studija

**Ispitanici i metode:** Ispitanici su 248 pacijenata s dijagnozom reumatoidnog artritisa, ankilozantnog spondilitisa ili psorijatičnog artritisa obrađeni na Zavodu za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju KBC-a Osijek liječenih biološkom ili ciljano sintetskom terapijom. Podatci o ispitanicima prikupljeni su tijekom srpnja i kolovoza 2020. godine, a preuzeti podatci su dob, spol, dob postavljanja dijagnoze, razine CRP-a i SE-a, vrijednosti indeksa DAS28, HAQ, BASDAI, BASFI i ASDAS, pojavnost malignih oboljenja, kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja, infekcija i tuberkuloze, vrste bioloških lijekova, linija liječenja te razlog prekida ili promjene terapije.

**Rezultati:** JAK-inhibitori i inhibitori IL-6 značajno su više snizili vrijednost DAS28 nakon 3 mjeseca terapije u odnosu na inhibitore CD20 i inhibitore TNF- $\alpha$ . Inhibitori TNF- $\alpha$  statistički značajno više snižavaju vrijednosti BASDAI, BASFI i ASDAS nakon 3 mjeseca te ASDAS nakon 12 mjeseci u usporedbi s inhibitorima IL-17. Nije uočena statistički značajna razlika u sigurnosnim profilima između terapija. Statistički značajno najzastupljenija je prva linija liječenja.

**Zaključak:** Biološka i ciljana sintetska terapija učinkovite su u liječenju upalnih reumatskih bolesti te imaju zadovoljavajući sigurnosni profil. Uspoređivanjem njihove učinkovitosti i sigurnosti nisu pronađene značajne razlike.

**Ključne riječi:** biološka terapija, ciljana sintetska terapija, reumatologija, sigurnost, učinkovitost

## 8. SUMMARY

### **Efficacy and safety of biologic DMARDs and targeted synthetic DMARDs in patients with inflammatory rheumatic diseases**

**Objectives:** The aim of this study was to examine efficacy and safety of biologic DMARDs and targeted synthetic DMARDs and to compare efficacy and safety of biologic DMARDs and targeted synthetic DMARDs

**Study design:** cross-sectional study

**Participants and methods:** The study included 248 patients diagnosed with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis treated at the Department of Rheumatology, Clinical Immunology and Alergology of University Hospital Center Osijek. Data were collected during July and August 2020 from patients' medical history. The data included age, sex, age of diagnosis, CRP and ESR levels, DAS28, HAQ, BASDAI, BASFI and ASDAS values, incidence of malignancy, cardiovascular and cerebrovascular disorder, infections and tuberculosis, type of biologic therapy, line of treatment and reason of terminating or switching therapy.

**Results:** JAK-inhibitors and IL-6 inhibitors lowered value of DAS28 after 3 months of therapy significantly more compared to CD20 inhibitors and TNF- $\alpha$  inhibitors. TNF- $\alpha$  inhibitors lowered value of BASDAI, BASFI and ASDAS after 3 months of therapy and value of ASDAS after 12 months of therapy statistically significantly more than IL-17 inhibitors. Statistically significant difference of safety profiles between therapies was not observed. First line of the treatment was significantly most represented.

**Conclusion:** Biologic and targeted synthetic therapy are effective treatments of inflammatory rheumatic diseases and they have good safety profile. In comparing their efficacy and safety, no significant differences we found.

**Key words:** biologic therapy, efficacy, rheumatology, safety, targeted synthetic therapy



## 9. LITERATURA

1. Fauci AS, Langford CA. Harrison's rheumatology. Fourth edition. ed. New York: McGraw-Hill Education Medical; 2017. ix, 346 pages p.
2. Brown GC. Living too long: the current focus of medical research on increasing the quantity, rather than the quality, of life is damaging our health and harming the economy. *EMBO Rep.* 2015;16(2):137-41.
3. Adebajo A, Dunkley L. ABC of rheumatology. Fifth edition. ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc.; 2018. p. p.
4. Radner H, Ramiro S, Buchbinder R, Landewé RBM, van der Heijde D, Aletaha D. Pain management for inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and other spondyloarthritis) and gastrointestinal or liver comorbidity. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2012(1).
5. Firestein GS, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR. Kelley and Firestein's textbook of rheumatology. Tenth edition. ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017. 1 volume (pagings) p.
6. Clunie GPR, Wilkinson N, Nikiphorou E, Jadon D. Oxford handbook of rheumatology. Fourth edition. ed. Oxford: Oxford University Press; 2018. xxii, 755 pages p.
7. Chauhan K, Jandu JS, Goyal A, Bansal P, Al-Dhahir MA. Rheumatoid Arthritis. *StatPearls.* Treasure Island (FL)2020.
8. Wilsdon TD, Hill CL. Managing the drug treatment of rheumatoid arthritis. *Aust Prescr.* 2017;40(2):51-8.
9. Zhu W, He X, Cheng K, Zhang L, Chen D, Wang X, et al. Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. *Bone Res.* 2019;7:22.
10. Ocampo DV, Gladman D. Psoriatic arthritis. *F1000Res.* 2019;8.
11. Tiwari V, Brent LH. Psoriatic Arthritis. *StatPearls.* Treasure Island (FL)2020.
12. Sankowski AJ, Lebkowska UM, Cwikla J, Walecka I, Walecki J. Psoriatic arthritis. *Pol J Radiol.* 2013;78(1):7-17.
13. Grazio S, Novak S, Laktašić-Žerjavić N, Anić B, Babić-Naglić Đ, Grubišić F i sur. Prijedlog preporuka hrvatskoga reumatološkog društva za liječenje odraslih bolesnika s aksijalnim spondiloartritisom i psorijatičnim artritisom biološkim lijekovima i ciljanim sintetskim molekulama 2017. Dostupno na adresi: <https://hrcak.srce.hr/198810>. Datum pristupa: 17.08.2020.

14. Mitrović J, Morović-Vergles J, Martinović Kaliterna D, Anić B, Babić-Naglić Đ, Grazio S i sur. Prijedlog preporuka hrvatskoga reumatološkog društva za liječenje bolesnika s reumatoidnim artritismom biološkim i ciljanim sintetskim lijekovima 2017. Dostupno na adresi: <https://hrcak.srce.hr/198809> Datum pristupa: 17.08.2020.
15. Aboobacker S, Kurn H, Al Aboud AM. Secukinumab. StatPearls. Treasure Island (FL)2020.
16. Preuss CV, Quick J. Ixekizumab. StatPearls. Treasure Island (FL)2020.
17. Gerriets V, Bansal P, Goyal A, Khaddour K. Tumor Necrosis Factor (TNF) Inhibitors. StatPearls. Treasure Island (FL)2020.
18. Shelton SK, Bai SR, Jordan JK, Sheehan AH. Ixekizumab: A Review of Its Use for the Management of Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *Ann Pharmacother.* 2019;53(3):276-84.
19. Frieder J, Kivelevitch D, Menter A. Secukinumab: a review of the anti-IL-17A biologic for the treatment of psoriasis. *Ther Adv Chronic Dis.* 2018;9(1):5-21.
20. Grazio S, Novak S, Laktašić-Žerjavić N, Anić B, Babić-Naglić Đ, Grubišić F i sur. Tofacitinib u liječenju bolesnika sa psorijatičnim artritismom – Dopuna prijedloga preporuka Hrvatskog reumatološkog društva HLZ-a za liječenje odraslih bolesnika s aksijalnim spondiloartritismom i psorijatičnim artritismom biološkim lijekovima i ciljanim sintetskim molekulama 2017. Dostupno na adresi: <http://www.reumatologija.org/Preporuke.aspx?link=TOFA-dopuna> Datum pristupa: 17.08.2020.
21. Taylor PC. Clinical efficacy of launched JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(Suppl 1):i17-i26.
22. Fragoulis GE, McInnes IB, Siebert S. JAK-inhibitors. New players in the field of immune-mediated diseases, beyond rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(Suppl 1):i43-i54.
23. Horton S, Buch MH, Emery P. Efficacy, tolerability and safety of biologic therapy in rheumatoid disease: patient considerations. *Drug Healthc Patient Saf.* 2010;2:101-19.
24. Choy EH, Bernasconi C, Aassi M, Molina JF, Epis OM. Treatment of Rheumatoid Arthritis With Anti-Tumor Necrosis Factor or Tocilizumab Therapy as First Biologic Agent in a Global Comparative Observational Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(10):1484-94.
25. Romao VC, Santos MJ, Polido-Pereira J, Duarte C, Nero P, Miguel C, et al. Comparative Effectiveness of Tocilizumab and TNF Inhibitors in Rheumatoid Arthritis

Patients: Data from the Rheumatic Diseases Portuguese Register, Reuma.pt. *Biomed Res Int.* 2015;2015:279890.

26. Machado MAA, Moura CS, Guerra SF, Curtis JR, Abrahamowicz M, Bernatsky S. Effectiveness and safety of tofacitinib in rheumatoid arthritis: a cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):60.
27. Cassidy JT. *Textbook of pediatric rheumatology.* 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2011. xvi, 794 p. p.
28. Frisell T, Dehlin M, Di Giuseppe D, Feltelius N, Turesson C, Askling J, et al. Comparative effectiveness of abatacept, rituximab, tocilizumab and TNFi biologics in RA: results from the nationwide Swedish register. *Rheumatology.* 2019;58(8):1367-77.
29. Hrvatsko reumatološko društvo, Instrumenti praćenja SpA. Dostupno na adresi: [http://www.reumatologija.org/Preporuke.aspx?link=Instrumenti\\_pracenja\\_SpA](http://www.reumatologija.org/Preporuke.aspx?link=Instrumenti_pracenja_SpA) Datum pristupa 30.08.2020.
30. Micheroli R, Tellenbach C, Scherer A, Bürki K, Niederman K, Nissen MJ, et al. Effectiveness of secukinumab versus an alternative TNF inhibitor in patients with axial spondyloarthritis previously exposed to TNF inhibitors in the Swiss Clinical Quality Management cohort. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2020;79(9):1203-9.
31. Maksymowych WP, Strand V, Nash P, Yazici Y, Thom H, Hunger M, et al. Comparative effectiveness of secukinumab and adalimumab in ankylosing spondylitis as assessed by matching-adjusted indirect comparison. *Eur J Rheumatol.* 2018;5(4):216-23.
32. Assessment of SpondyloArthritis International Society, ASDAS calculator. Dostupno na adresi: <https://www.asas-group.org/clinical-instruments/asdas-calculator/> Datum pristupa: 30.08.2020.
33. Gavrila BI, Ciofu C, Stoica V, Panaitescu E. The efficiency of biologic therapy in a group of patients with rheumatoid arthritis. *J Med Life.* 2015;8(1):79-84.
34. Ma Z, Liu X, Xu X, Jiang J, Zhou J, Wang J, et al. Safety of tumor necrosis factor-alpha inhibitors for treatment of ankylosing spondylitis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(25):e7145.
35. Liu W, Wu YH, Zhang L, Liu XY, Bin X, Bin L, et al. Efficacy and safety of TNF-alpha inhibitors for active ankylosing spondylitis patients: Multiple treatment comparisons in a network meta-analysis. *Sci Rep.* 2016;6:32768.
36. Harrold LR, Reed GW, Shewade A, Magner R, Saunders KC, John A, et al. Effectiveness of Rituximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis in Patients with Prior

Exposure to Anti-TNF: Results from the CORRONA Registry. *J Rheumatol.* 2015;42(7):1090-8.

37. Reyes Sanchez JM, Rodriguez AE, Prieto V. THU0186 Safety of Tofacitinib Compared to Biological Disease Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis Patients with an Inadequate Response to Methotrexate: Overview of Systematic Review. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2015;74(Suppl 2):262-.

## 10. ŽIVOTOPIS

### **Opći podatci:**

Ime i prezime: Antonio Mileta

Mjesto i datum rođenja: Vinkovci, 06.01.1996.

Kućna adresa: Marije Jurić Zagorke 67, 32 000 Vukovar

Kontakt: [antonio.mileta@gmail.com](mailto:antonio.mileta@gmail.com), 092 349 42 59

### **Obrazovanje:**

2002.-2006. Osnovna škola Mitnica Vukovar, područna škola Sotin

2006.-2010. Osnovna škola Mitnica Vukovar

2010.-2014. Gimnazija Vukovar, prirodoslovno-matematički smjer

2014.-2020. Sveučilišni integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine