

Биолошко лечење реуматоидног артритиса

Немања Дамјанов¹, Јелена Војиновић²

¹Институт за реуматологију, Београд, Србија;

²Клиника за деце интерне болести, Клинички центар, Ниш, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Реуматоидни артритис и јувенилни идиопатски артритис јесу болести с хроничном упалом зглобова која настаје услед поремећаја у регулацији имуних механизма. Иреверзibilно оштећење зглобова и трајна неспособност са честом појавом придружених болести и компликација најчешће су последице ових обољења. Нова ера у лечењу реуматских болести почела је применом тзв. биолошких лекова, који имају способност имуномодулације. Примена биолошких лекова довела је до револуционарних промена концепта лечења реуматоидног артритиса и јувенилног идиопатског артритиса с могућношћу спречавања или одлагања значајних промена на зглобу. Група биолошких лекова који су у клиничкој употреби се, према механизму свог деловања, дели на: 1) анти-*TNF* лекове (етанерцепт, инфликсимаб и адалимумаб); 2) блокаторе *IL-1* (анакинра); 3) блокаторе *IL-6* (тоцилизумаб); 4) блокаторе костимулаторних сигнала (абатацепт); и 5) блокаторе *CD20* (ритуксимаб). Нови концепт лечења подразумева рано постављање дијагнозе, рано агресивно лечење лековима који мењају ток болести (метотрексат, лефлуномид, сулфасалазин, хлорохин). Уколико ови лекови не смире активност болести после шест месеци лечења, почиње се с применом биолошке терапије. Најчешће коришћени биолошки лекови прве линије су анти-*TNF* лекови, а у случају неуспеха у терапију се могу увести ритуксимаб или абатацепт. Примена биолошких лекова код стотина хиљада болесника у свету показала је велику терапијску ефикасност са значајним смањењем активности артритиса и успоравањем радиолошки видљивог напредовања болести уз видно побољшање квалитета живота болесника. У Србији се већ три године примењују неки биолошки лекови, а позитивни терапијски ефекти слични су резултатима објављеним у литератури.

Кључне речи: реуматоидни артритис; јувенилни идиопатски артритис; биолошко лечење

УВОД

Реуматоидни артритис (РА) и јувенилни идиопатски артритис (ЈИА) јесу болести с хроничном упалом зглобова која настаје услед поремећаја у регулацији имуних механизма [1]. Иреверзibilно оштећење зглобова, које настаје већ у првим месецима, и трајна неспособност с честом појавом придружених болести и компликација најчешће су последице ових обољења [2].

Ново доба у лечењу реуматских болести почело је пре петнаест година првом терапијском применом нових тзв. биолошких лекова. То су различити протеини који имају способност имуномодулације, тј. директне регулације имуног одговора. Назив биолошки добили су јер могу блокирати или стимулирати стварање и функцију супстанци и молекула у организму који настају током биолошких процеса регулације упалног имуног одговора. Поред овога, често је реч о биолошки добијеним антителима на специфичан протеин или рецептор [3].

Реуматоидни артритис

Од РА оболева 0,5-1% популације, а код 15% оболелих се бележи хронични деструктивни ток болести. РА се испољава најчешће између 40. и 70. године, с тим да жене оболевају три пута чешће од мушкараца. Дијагноза обољења се поставља уколико су задовољена четири међународно усвојена критеријума од укупно седам, које је установило Америчко удружење за реуматологију (*American*

College of Rheumatology – ACR) 1987. године. Заступљеност реуматоидног фактора и антицитрулинских антитела (анти-*CCP*), висока седиментација и повећане вредности *C*-реактивног протеина (*CRP*), те рани радиолошки налаз ерозија зглобова указују на лошу прогнозу болести [4]. Током прве две године трајања болести долази до развоја умерене неспособности, а после десет година чак 30% болесника има тешке деформитете зглобова. Животни век особа оболелих од РА краћи је него опште популације.

За процену степена напредовања болести и одговора на лечење развијено је неколико клиничких метода процене. Једна од метода је примена критеријума *ACR* (*ACR 20, 50, 70*) који захтевају побољшање од 20%, 50% или 70% у броју болних зглобова, отечених зглобова, општој процени тежине болести, интензитету бола и степену неспособности на основу резултата упитника за процену стања здравља (*Health Assessment Questionnaire – HAQ*) и способности обављања дневних активности (бодовна скала 0-3) и једном од параметара упале (седиментација или *CRP*). Друга метода је одређивање индекса активности болести применом *DAS28* (*Disease Activity Score*), који је развило Европско удружење реуматолога (*EULAR*) [5]. Овај индекс се израчунава помоћу формуле на основу вредности броја отечених и болних зглобова од укупно 28 прегледаних, процене општег стања болесника употребом визуелне аналогне скале (*VAS, 0-100*) и вредности седиментације. Вредности *DAS28* веће од 5,1 упућују на високо активну болест, вредности 3,2-5,1 указују на умерено активну болест, док вредности 2,6-3,2

указује на слабо активну болест. Уколико је вредност *DAS28* мања од 2,6, сматра се да је болест у ремисији. Смањење *DAS28* индекса користи се за процену терапијског ефекта лекова који се примењују у лечењу РА. Тако се смањење *DAS28* за 0,6 сматра slabим терапијским одговором, док смањење од 1,2 указује на умерен или добар одговор на лечење.

Јувенилни идиопатски артритис

ЈИА је најчешће реуматско обољење код деце које се одликује хроничним артритисом (сличан оном у РА) непознате етиологије (идиопатски) пре 16. године [6]. Савремена класификација препознаје чак седам различитих облика ЈИА. Највећи број студија открива да током сваке године од овог обољења оболи 5-18 деце на сваких 100.000. Студија која се бавила исходом ЈИА пре ере примене биолошких лекова показала је да 47% болесника има активну болест и у одраслом добу, 46% проблеме у свакодневном животу, 22% неку хируршкоортопедску интервенцију, а чак 40% проблеме при запошљавању [7]. И за ЈИА развијени су критеријуми процене терапијске ефикасности (*PEDI 30, 50, 70*), који подразумевају дефиницију: а) побољшања болести од најмање 30% (или 50%, или 70%) у најмање три од шест дефинисаних критеријума, уз погоршање од највише 30% у једном од њих; б) погоршања болести ако се бележи погоршање од 30% (или 50%, или 70%) у три од шест критеријума. Критеријуми који улазе у дефиницију и континуирано се процењују су: 1) општа процена лекара (помоћу *VAS*); 2) општа процена болесника, односно родитеља (*VAS*); 3) број активних зглобова; 4) број зглобова с ограниченом покретљивошћу; 5) процена функционалне способности (помоћу упитника *CHAQ*); и 6) ниво седиментације или *CRP* [8].

МОГУЋНОСТИ ЛЕЧЕЊА

Пре ере значајних открића у области генетике и имунологије медицина је имала релативно скромне могућности за лечење ових болести. Основни лекови који су се користили били су нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ), као што су напроксен, ибупрофен, диклофенак, и, најалост, често лекови из групе кортикостероидних лекова. Ови лекови могу да смање субјективне тегобе болесника, пре свега бол и оток, али не могу да спрече напредовање болести и тешка оштећења на зглобовима. Такође, ови лекови често доводе до нежељених ефеката као што су оштећења дигестивног тракта с појавом крварења, секундарна остеопороза, ендокрини поремећаји, катаракта и многи други [9]. За исход болести најважније је што раније постављање дијагнозе и започињање агресивне терапије применом цитостатских лекова који мењају ток болести (ЛМТБ), међу којима су метотрексат, лефлуномид, сулфасалазин и ресохин, чије имunosупресивно дејство има много већу ефикасност у лечењу [10]. Метотрексат се због своје изразито добре терапијске ефи-

касности и релативно благих нежељених ефеката сматра тзв. златним стандардом у лечењу РА, али до ремисије, тј. потпуног повлачења симптома болести, доводи само код 40% болесника, док се код великог броја болесника испољавају и знаци нетолеранције на лек [11].

Савремени концепт лечења РА има за циљ што раније заустављање хроничне упале, смиривање артритиса, тј. отока, бола и упале зглобова, с појавом трајних деформитета и оштећења зглобова, као и спречавање настанка удаљених компликација. Такође је веома важно побољшати квалитет живота и функционалне и радне способности болесника [12].

ИМУНОБИОЛОШКИ МЕХАНИЗМИ ДЕЛОВАЊА БИОЛОШКИХ ЛЕКОВА

Цитокини интерлеукин 1 (*IL-1*) и *TNF* (енгл. *tumor necrosis factor* – фактор некрозе ћелија тумора) омогућавају почетак и одржавање упалне реакције. Упална реакција подразумева повећано стварање ових цитокина, што покреће стварање других цитокина који одржавају упалу. Блокирање њихове функције доводи до смањења упале и блокаде стварања различитих биолошких молекула битних за упалу (Схема 1) [13, 14].

Блокирањем деловања ових цитокина смањује се стварање протеолитичких ензима, разарање хрскавице, бујање синовије и њена активност у разарању зглоба, као и активност остеокласта у разарању кости [15].

Блокада *TNF-α* постиже се везивањем антитела за циркулишући *TNF-α* употребом моноклонских анти-*TNF* антитела (инфликсимаб) или везивањем антитела за растворене *TNF* рецепторе (етанерцепт) или употребом специфичних инхибитора мале молекуларне масе – *TACE* инхибитори [16, 17]. *IL-1* и други цитокини могу се блокирати на сличне начине [18].

IL-6 је цитокин који делује на скоро сва ткива и подстиче *B*-ћелије да се развију у плазма ћелије, као и *T*-ћелије да се размножавају и постану цитотоксичне *T*-ћелије. Заустављањем активности *IL-6* значајно се смањује активност артритиса [19].

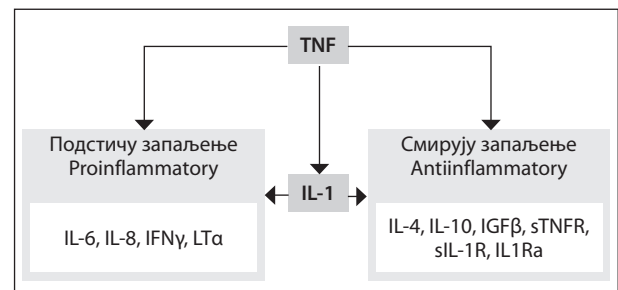


Схема 1. Значај *TNF* и *IL-1* у хроничној упали

Scheme 1. Importance of *TNF* and *IL-1* in chronic inflammation

TNF – фактор некрозе тумора; *IL-1* – интерлеукин 1; *sIL-1R* – растворљиви интерлеукин 1 рецептор; *IL-1Ra* – интерлеукин 1 рецептор антагониста; *IL-4* – интерлеукин 4; *IL-10* – интерлеукин 10; *TGFB* – трансформишући фактор раста бета; *sTNRF* – растворљиви рецептор фактора некрозе тумора; *IL-6* – интерлеукин 6; *IL-8* – интерлеукин 8; *IFNγ* – интерферон гама; *LTα* – лимфотоксин

TNF – tumour necrosis factor; *IL-1* – interleukin 1; *sIL-1R* – soluble interleukin 1 receptor; *IL-1Ra* – interleukin 1 receptor antagonist; *IL-4* – interleukin 4; *IL-10* – interleukin 10; *TGFB* – transforming grow factor beta; *sTNRF* – soluble tumor necrosis receptor; *IL-6* – interleukin 6; *IL-8* – interleukin 8; *IFNγ* – interferon gamma; *LTα* – lymphotoxin

Када се антиген на мембрани ћелија које представљају антиген (енгл. *antigen presenting cells* – APC) споји са T-ћелијом, настаје сигнал неопходан за њено активирање. Активација је делотворна уколико делује бар још један сигнал који се назива пратећи подстицај (енгл. *costimulatory signal*). Регулаторне T-ћелије, које управљају имуним одговором, на својој површини имају молекулу назван *CTLA4*, који се веома лако веже за рецептор *CD80/86* на APC [20]. Када се *CTLA4* веже за *CD80/86*, он спречава пратећи подстицај. Једна група биолошких лекова сличних молекулу *CTLA4* користи овај механизам за мењање пратећег подстицаја (енгл. *selective co-stimulation modulation*), чиме се утиче се на имуни одговор.

Најзад, B-ћелије играју значајну улогу у регулацији имуног одговора и стварању различитих антитела и имуних комплекса [21]. Продужено преживљавање и активација ових ћелија битни су за стварање вишка имуних комплекса, стварање *TNF- α* и одржавање запаљења. Смањење броја B-ћелија употребом анти-*CD20* (химера моноклонална антитела) сматра се једним од погодних начина лечења поремећаја имуне регулације посредоване B-ћелијама у РА.

КЛИНИЧКА ПРИМЕНА БИОЛОШКИХ ЛЕКОВА

Блокатори *TNF- α*

Различити анти-*TNF* лекови примењују се већ дуго година у лечењу РА и ЈИА, а њихову употребу одобрили су Завод за храну и примену лекова (*Food and Drug Administration* – FDA) и Европска агенција за лекове (EMA). Најзначајнији у овој групи лекова су етанерцепт (*Enbrel*[®], *Wyeth Pharmaceuticals*), адалимумаб (*Humira*[®], *Abbott Laboratories*) и инфликсимаб (*Remicade*[®], *Schering-Plough Ltd.*) [22]. Код већине болесника анти-*TNF* лекови користе се у комбинацији са другим ЛИМТБ, обично метотрексатом, али има резултата и у комбинацији са сулфосалазином и лефлуномидом. Анти-*TNF* лекови (етанерцепт и адалимумаб) могу се користити и као монотерапија, док се инфликсимаб може искључиво давати у комбинацији са метотрексатом. Ипак, резултати неколико студија показују да је комбинована терапија значајно делотворнија [23]. Све три врсте анти-*TNF* лекова одобрене су за лечење полиартикуларног ЈИА. Већина студија показала је да анти-*TNF* лекови примењени у пуној дози за лечење РА и ЈИА доводе до значајног побољшања стања и смиривања клиничких и лабораторијских знакова болести, али ниједна студија није показала предност или бољу ефикасност једног у односу на други анти-*TNF* препарат. Студије покушаја „пребацивања” с једног на други анти-*TNF* препарат уколико терапијски одговор није био задовољавајући током лечења првим анти-*TNF* препаратом показале су да болесници који примарно не одговоре на један анти-*TNF* препарат вероватно неће одговорити ни на другу врсту овог лека. Позитиван терапијски ефекат на примену анти-*TNF* лека очекује се током три до шест месеци, те уколико до њега дође, ле-

чење започетим анти-*TNF* леком треба наставити до постизања потпуне ремисије болести [24].

У Србији је већ неколико година етанерцепт (*Enbrel*[®], *Wyeth Pharmaceuticals*) одобрен за лечење РА и ЈИА; адалимумаб није регистрован, а инфликсимаб је одобрен за лечење улцерозног колитиса, али не и РА.

Етанерцепт се даје у виду супкутаних инјекција у дози од 0,4 mg/kg два пута недељно или 0,8 mg/kg једанпут недељно. Две најзначајније студије доказале су терапијску ефикасност и омогућиле широку примену овога лека: студија *TEMPO* [25], која је обухватила болеснике с раним обликом РА који су имали претходно неадекватан одговор на лечење БМЛ (осим метотрексата), и студија *ERA* [26], која је доказала делотворност овог лека такође код болесника с раним обликом РА, али код којих је упоређиван ефекат монотерапије етанерцептом, односно метотрексатом. У овим двоструко слепо контролисаним испитивањима после годину дана 35% болесника постигло је ремисију када су лечени комбинованом терапијом, док је код монотерапије метотрексатом овај резултат постигнут код 13%, а код монотерапије етанерцептом код 16% болесника. Радиолошка прогресија била је смањена код 80% испитаника на комбинованој терапији, за разлику од 68% на монотерапији етанерцептом и 57% на монотерапији метотрексатом. Степен постизања ремисије код примене комбиноване терапије у студији *TEMPO* један је од најбољих резултата постигнутих применом биолошких лекова у РА. У овој студији је 85% испитаника испунило ACR 20 критеријуме побољшања, 69% ACR 50, а 43% ACR 70 критеријуме. Важно је истаћи да су болесници укључени у ова истраживања боловали дуго, у просеку шест и више година. Ово показује да је оптимално време за почетак примене биолошке терапије вероватно значајно раније, на почетку болести, пре него што болест пређе у хроничан облик и када се значајније може утицати на биолошке механизме [27]. Раном применом анти-*TNF* лекова (током прве године болести) може се спречити радиолошка прогресија болести, што доводи до значајно бољег клиничког и функционалног исхода. Због тога се све чешће говори о правом „терапијском прозору” за почетак биолошке терапије [28].

Прва студија примене етанерцепта код деце с полиартикуларним ЈИА, након које је и одобрен за лечење деце, била је Ловела (*Lovell*) и сарадника [29], а показала је да и након четири године примене лека постоји значајно клиничко побољшање. Наиме, критеријуме побољшања болести ЈИА *PEDI 30* испуњавало је 94%, *PEDI 50* испуњавало је 82%, а *PEDI 70* чак 78% болесника. С обзиром на то да се лек у нашој земљи примењује тек три године код укупно 85 болесника с ЈИА, искуства у лечењу деце с најтежим облицима ЈИА су одлична и слична резултатима у другим европским земљама. Наши резултати су показали да је после годину дана дошло до побољшања *PEDI 30* код 85%, *PEDI 50* код 72%, а *PEDI 70* код 43% болесника, те да се овај позитиван ефекат одржавао и две године након примене терапије [30]. Посебна предност ове терапије је пријатност и могућност амбулантне при-

мене кроз дневну болницу уз редовне контроле. Наиме, после двонедељне едукације болесници могу самостално, у кућним условима, два пута недељно дати себи лек у виду супкутаних инјекција (попут инсулина), што значајно утиче на њихов квалитет живота, смањује изостанак из школе и олакшава прихватање овог вида лечења [31].

Примена анти-*TNF* лекова може изазвати нежељене ефекте, тако да је безбедност примене ове терапије под сталном лупом стручне јавности [32]. Најчешћи описани нежељени ефекти су реакције на месту примене лека, које су углавном благе и умерене. Код супкутане примене етанерцепта то су реакције на кожи, али инфликсимаб и адлимумаб могу довести до тешких инфузионих реакција, због чега се уз њихову примену саветује премедикација кортикостероидима и антихистаминицима. Примећена је и чешћа појава инфекција, а досадашњи резултати су показали да је код болесника који примају ову терапију повећан релативни ризик од развоја уобичајених инфекција.

Тешке инфекције и опортуне инфекције такође се чешће јављају код ових болесника у поређењу са болесницима оболелим од РА који примају само ЛМТБ [33], али не и у односу на болеснике који су на кортикостероидној терапији. Посебно постоји повећан ризик од развоја туберкулозе, како примарне, тако и реактивације ранијих латентних инфекција. Повећана склоност ка развоју туберкулозе јавља се и код примене ЛМТБ; већи ризик се бележи код примене инфликсимаба и адалимумаба него код етанерцепта. Клиничка слика туберкулозе код ових болесника може бити нетипична, те се пре почетка лечења саветују скрининг на туберкулозу и превентивна примена изонијазида месец дана пре анти-*TNF* терапије у сумњивим случајевима [34].

Појава малигнитета, посебно лимфома, чешћа је од два до пет пута код особа оболелих од РА у односу на општу популацију. Исти релативни ризик уочен је и код болесника с РА који се лече анти-*TNF* терапијом. Подаци везани за ризик од развоја карцинома су, међутим, контрадикторни. Једна студија није показала повећан ризик, али је друга, која је посматрала и бележила нежељене ефекте инфликсимаба и адалимумаба, истакла да можда постоји умерено повећан ризик од развоја лимфома, солидних и тумора коже [35]. Због тога се сви болесници који су икада лечени анти-*TNF* терапијом континуирано прате, а подаци редовно анализирају. Уочено је да се већина случајева малигнитета јавља код болесника који су уз анти-*TNF* терапију лечени и различитим цитостатским лековима или су раније лечени због малигнитета. Ипак, на основу досадашњих искустава, код хиљада болесника лечених анти-*TNF* лековима може се рећи да су релативно безбедни.

Од других значајнијих нежељених ефеката примећена је парадоксална појава других аутоимунних болести и реактивација неких вирусних инфекција. Резултати свих досадашњих студија показују да није дозвољена комбинована примена два биолошка лека и више њих, јер чешће доводи до појаве тешких нежељених реакција [36].

Блокатори *IL-1*

Досада је у свету за клиничку употребу одобрен само један блокатор *IL-1* – анакинра (*Kineret*[®], *Amgen*). Лек се може користити за лечење РА као монотерапија или у комбинацији са метотрексатом, у дози од 100 mg на дан супкутано, уколико је постојао неадекватан одговор на ЛМТБ (обично метотрексат). Ипак, резултати студија су показали да примена овог биолошког лека даје значајно боље резултате у лечењу аутоинфламаторних синдрома (наследних синдрома периодичне фебрилности) и системске форме ЈИА. У нашој земљи овај лек још није регистрован за клиничку употребу [37].

Блокатори костимулаторних сигнала

Абатацепт (*Orencia*[®], *Bristol Mayers Squibb*) одобрен је за лечење РА као монотерапија или у комбинацији са другим ЛМТБ. Дозира се као интравенска инфузија до 10 mg/kg (500 mg за тежину до 60 kg или 750 mg за тежину до 100 kg) на почетку лечења, у другој и четвртој недељи лечења, а затим једанпут месечно. Лек се може примењивати само ако се претходни покушај лечења са ЛМТБ и неким анти-*TNF* леком завршио без успеха. Нежељени ефекти су слични анти-*TNF* лековима уз нешто чешће забележену појаву карцинома плућа и тешких инфекција. У нашој земљи овај лек још није регистрован за клиничку употребу [38].

Блокатори *IL-6*

Тоцилизумаб (*Actemra*[®], *F. Hoffman La Roche* и *Chugai Pharmaceuticals*) је биолошки лек чија је регистрација за клиничку употребу у току и који је у клиничком истраживању код болесника са РА и ЈИА због доказане ефикасности. Дозира се као интравенска инфузија у дози 4-8 mg/kg једанпут месечно [39]. Лек је још у фази клиничког испитивања и регистрације.

Анти-*CD20* моноклонска антитела

Ритуксимаб (*MabThera*[®], *F. Hoffman La Roche*) је одобрен за лечење умереног и тешког РА код болесника код којих претходна анти-*TNF* терапија није имала успеха. Лек се даје у виду интравенске инфузије у дози од 1000 mg на почетку и у другој недељи лечења, а примена исте дозе лека може се поновити након шест месеци уколико поново почну да се испољавају симптоми болести. Због могуће појаве инфузионе анафилактичке реакције препоручује се адекватна премедикација стероидима и антихистаминицима.

Најзначајније две студије које су испитивале ефекте лечења ритуксимабом су: студија *DANCER*, која је обухватила 465 болесника и показала да комбинација ритуксимаба и метотрексата постиже бољи ACR 20, 50 и 70 одговор него монотерапија метотрексатом, и студија *REFLEX*, која је испитала 520 болесника са РА ко-

ји нису адекватно одговорили на анти-*TNF* терапију и показала да лечење овим леком постиже побољшање *ACR 20* код 51% болесника и *ACR 50* код 27% болесника после шест месеци [40]. Ове и друге досадашње студије показале су да је ритуксимаб посебно ефикасан код болесника позитивних на реуматоидни фактор, док су различити резултати добијени код болесника који су имали неадекватан терапијски одговор на ЛМТБ, анти-*TNF* лекове или су били негативни на овај фактор. Комбинована терапија са метотрексатом, слично као код анти-*TNF* лекова, показала је боље резултате, а поновљене инфузије код болесника који су претходно имали добар терапијски одговор на ритуксимаб омогућавају одржавање побољшања болести. Неке студије су показале да ритуксимаб може успорити радиолошко напредовање болести код болесника са РА који претходно нису имали позитиван терапијски одговор на примену једног анти-*TNF* лека или више њих [41, 42].

У Србији је ритуксимаб регистрован за лечење болесника са РА, а одскора се може добити и на терет здравственог осигурања ако су испуњени одређени критеријуми. Једина искуства примене овога лека забележена су у студији *MATADOR* код 15 болесника са РА претходно лечених само метотрексатом, у којој је постигнуто смањење *DAS28* скорa за 2,98 након шест месеци од терапије [43].

Најчешћи нежељени ефекат примене овога лека је анафилактична инфузиона реакција, која је чешћа код прве примене лека (35%), а ређа код наредних (10%). Ове реакције се могу спречити корекцијом брзине инфузије и адекватном премедикацијом. Појава учесталих тешких инфекција слична је као и код анти-*TNF* лекова, уз значајно мањи ризик за појаву туберкулозе.

ЗАКЉУЧАК

На основу свих изнетих чињеница и анализом великог броја клиничких истраживања јасно је да савремени концепт лечења РА, који се заснива на смерницама *NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence)*, почива на неколико препорука: 1) рано постављање дијагнозе (током прва три месеца до шест месеци од појаве тегоба); 2) рано агресивно лечење малим дозама стероида и увођење оптималних доза метотрексата (10-25 *mg* недељно), уз постепено смањивање дозе и укидање кортикостероида; 3) уколико нема задовољавајућег ефекта или се јаве знаци нетолеранције метотрексата, уводи се биолошки лек (најчешће анти-*TNF*); и 4) уколико после 3-6 месеци нема задовољавајућег одговора, покушати лечење другим биолошким леком (најчешће блокатор *CD20*) [44].

Увођење биолошких лекова довело је до значајног побољшања резултата лечења РА и ЈИА у односу на раније примењиване лекове и дало наду да ће се правом биолошком имуномодулаторном терапијом, што раније у развоју болести, омогућити спречавање или одлагање значајних промена зглобова и постићи значајно бољи квалитет живота оболелих особа. У свету се биолошки лекови примењују већ дуго година код стотина хиљада особа оболелих од РА и ЈИА, уз јасне доказе позитивног терапијског ефекта и релативно низак ризик појаве нежељених последица. У годинама које долазе треба очекивати повећање броја нових биолошких лекова, као и сумирање резултата терапијског и безбедносног профила већ постојећих лекова методама медицине засноване на доказима.

ЛИТЕРАТУРА

- Mangge H, Vojinovic J, Schaunstein K. Do chemokines spark autoimmunity in juvenile and adult rheumatic disease. *Immunobiology*. 2002;4:459-71.
- Pincus T, Callahan LF, Sale WG, Brooks AL, Payne LE, Vaughn WK. Severe functional declines, work disability and increased mortality in seventy five RA patients studied over 9 years. *Arthritis Rheum*. 1984;27:864-72.
- Foxwell B, Andreakos E, Brennan F, Feldmann M, Smith C. Prospects for the development of small molecular weight compounds to replace anti-tumor necrosis factor biological agents. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(Suppl II):ii90-ii93.
- Wolfe F, Pincus T, O'Dell J. Evaluation and documentation of rheumatoid arthritis disease status in the clinic: which variables best predict change in therapy. *J Rheumatol*. 2001;28:1712-7.
- Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42:244-57.
- Fink C. Task force for the classification criteria. A proposal for the development of classification criteria for idiopathic arthritides of childhood. *J Rheumatol*. 1995;22:1566-9.
- Raveli A. Toward an understanding of the long term outcome of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheum*. 2004;22:271-5.
- Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1202-9.
- Vojinović J. Terapija reumatičkih bolesti u detinjstvu. In: Popović M, Stefanović D, Mitrović D. Reumatička i srodna oboljenja: dijagnoza i terapija. Priručnik: Podsetnik – vodič za reumatologe. Atlas iz kliničke reumatologije. Beograd: Vojnoizdavački zavod; 2000. p.682-8.
- Korpela M, Lassonen L, Hannonen P, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M, Hakala M, et al. Retardation of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease modifying anti-rheumatic drugs. *Arthritis Rheum*. 2004;50(7):2072-81.
- Kremer JM, Kil Lee J. The safety and efficacy of the use of methotrexate in long-term therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1986;29:822-31.
- de Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YPM, Verpoot KN, Schreuder GM, Ewals JA, Terwiel JP, et al. Progression of joint damage in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58:1293-8.
- Damjanov N. Biološki lekovi u sistemskim bolestima vezivnog tkiva – uloga i značaj. Zbornik uvodnih predavanja XII kongresa alergologa i kliničkih imunologa Srbije i Crne Gore; 2004. p.121-5.
- Kalden J. Emerging role of anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatic diseases. *Arthritis Res*. 2002;4(Suppl 2):S34-S40.
- Sfikakis PP, Kollias G. Tumor necrosis factor biology in experimental and clinical arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2003;15:380-6.
- Vojinović J. Imunobiološki principi terapijske primene anti-TNF alfa. Zbornik uvodnih predavanja XII kongresa alergologa i kliničkih imunologa Srbije i Crne Gore; 2004. p.125-8.
- Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Bijlsma JW, et al. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor α (TNF α) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2005. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64(Suppl 4):iv2-14.
- Dayer JM, Feige U, Edwards III CK, Burger D. Anti-interleukin-1 therapy in rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2001;13(3):170-6.

19. Flannery CR, Little CB, Hughes CE, Curtis CL, Caterson B, Jones SA. IL-6 and its soluble receptor augment aggrecanase-mediated proteoglycan catabolism in articular cartilage. *Matrix Biol.* 2000; 19:549-53.
20. Manzotti C, Tipping H, Perry LC, Mead KI, Blair PJ, Zheng Y, et al. Inhibition of human T cell proliferation by CTLA-4 utilizes CD80 and requires CD25+ regulatory cells. *Eur J Immunol.* 2002;32:2888-96.
21. Edwards JCW, Cambridge G, Abrahams VM. Do self-perpetuating B lymphocytes drive human autoimmune disease? *Immunology.* 1999;97:1868-76.
22. Furst DE, Breedveld J, Kalden J, Smolen JS, Burmester GR, Sieper J, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(Suppl III):iii2-iii22.
23. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med.* 1999;340(4):253-9.
24. Weaver AL, Lautzenheiser RL, Schiff MH, Rubin BR, Polis AB, Tershakovec AM. Real world effectiveness of select biologic and DMARD monotherapy and combination therapy in the treatment of rheumatoid arthritis: result from the RADIUS observational registry. *Curr Med Res Opin.* 2006;22:185-98.
25. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomized controlled trial. *Lancet.* 2004;363:675-81.
26. Bathon JM, Genovese MC. The Early Rheumatoid Arthritis (ERA) trial comparing the efficacy and safety of etanercept and methotrexate. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21(5 Suppl 31):S195-7.
27. van Vollenhaven RF. Switching between anti-tumour necrosis factors: trying to get a handle on a complex issue. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66(7):849-51.
28. Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet.* 2008;372(9636):375-82.
29. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Jones OY, Schneider R, Olson JC, et al. Long term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48:218-26.
30. Vojinovic J, Susic G, Damjanov N, Stojanovic R. Serbian etanercept registry. One-year follow-up. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:558-9.
31. Vojinović J. Terapija juvenilnog idiopatskog artritisa. In: Zdravković D, editor. *Problemi u pedijatriji 2006.* Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2007. p.150-6.
32. Keystone EC. Safety of biologic therapies: an update. *J Rheumatol.* 2005;74(Suppl):8-12.
33. Listing J, Strangefeld A, Rau R, Rau R, von Hinuber U, Stoyanova-Scholz M, et al. Infections in RA patients treated with infliximab or etanercept. *Arthritis Rheum.* 2005;52(11):3403-12.
34. Furst DE, Wallis R, Broder M, Beenhouwer DO. Tumor necrosis antagonists: different kinetics and/or mechanisms of action may explain differences in the risk for developing granulomatous infection. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;36:159-67.
35. Askling J, Forel CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, et al. Risk of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumor necrosis factor antagonist. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1421-6.
36. Okada SK, Siegal JN. Anti-TNF antibody therapy in RA and risk of serious infections and malignancies. *JAMA.* 2006;296:2201-2.
37. Fleischman R, Stern R, Iqbal I. Anakinra: an inhibitor of IL-1 for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2004;4:1333-44.
38. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006;144:865-76.
39. Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor Antibody: a multi-center, double blind, placebo controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1761-9.
40. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, Kyburz D, Möller B, Dehler S, et al. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1417-23.
41. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2793-806.
42. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54(5):1390-400.
43. Damjanov N, Stefanović D, Ilić T, Prodanović S, Stojanović R. Rituksimab u lečenju reumatoidnog artritisa – kliničko ispitivanje kod 12 bolesnika sa aktivnim RA koji prethodno nisu reagovali na lekove koji modifikuju tok bolesti. *Acta Rheumatologica Belgradensia.* 2007; (Suppl 1):72.
44. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American Collage of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59(6):762-84.

Biologic Therapy of Rheumatoid Arthritis

Nemanja Damjanov¹, Jelena Vojinović²

¹Institute of Rheumatology, Belgrade, Serbia;

²Clinic of Paediatrics, Clinical Centre of Niš, Niš, Serbia

SUMMARY

Rheumatoid arthritis (RA) and juvenile idiopathic/rheumatoid arthritis (JIA) are chronic, inflammatory, systemic, autoimmune diseases characterized by chronic arthritis leading to progressive joint erosions. The individual functional and social impact of rheumatoid arthritis is of great importance. Disability and joint damage occur rapidly and early in the course of the disease. The remarkably improved outcomes have been achieved initiating biologic therapy with close monitoring of disease progression. Biologic agents are drugs, usually proteins, which can influence chronic immune dysregulation resulting in chronic arthritis. According to the mechanism of action these drugs include: 1) anti-TNF drugs (etanercept, infliximab, adalimumab); 2) IL-1 blocking drugs (anakinra); 3)

IL-6 blocking drugs (tocilizumab); 4) agents blocking selective co-stimulation modulation (abatacept); 5) CD 20 blocking drugs (rituximab). Biologics targeting TNF-alpha with methotrexate have revolutionized the treatment of RA, producing significant improvement in clinical, radiographic, and functional outcomes not seen previously. The new concept of rheumatoid arthritis treatment defines early diagnosis, early aggressive therapy with optimal doses of disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and, if no improvement has been achieved during six months, early introduction of biologic drugs. The three-year experience of biologic therapy in Serbia has shown a positive effect on disease outcome.

Keywords: rheumatoid arthritis; juvenile idiopathic arthritis; biologic therapy

Jelena VOJINOVIĆ

Prvomajska 24a, 18000 Niš, Srbija

Tel.: +381 (0)18 295 505; Faks: +381 (0)18 231 550; Email: jelena2@eunet.rs