

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

**BIOLOŠKA TERAPIJA
U REUMATOIDNOM ARTITISU - REALNA MOGUĆNOST
POSTIZANJA POTPUNE REMISIJE**

**BIOLOGIC THERAPY
IN RHEUMATOID ARTHRITIS - REAL POSSIBILITIES
OF FULL REMISSION**

Branimir Anić

Reumatoidni artritis (RA) upalna je reumatska bolest sa značajnim izravnim utjecajem na opće zdravlje populacije i bolest sa značajnim socioekonomskim posljedicama. Otprilike 0,5-1,0% europske populacije boluje od RA. Riječ je o bolesti koja značajno skraćuje životni vijek i značajno utječe na radni vijek i invalidnost bolesnika. Invalidnost i funkcionalna nesposobnost u početku RA jasno korelira s upalnom aktivnosti. U kasnijim fazama bolesti funkcionalna nesposobnost prvenstveno korelira sa stupnjem radiološki verificiranih strukturnih promjena. Brojne su dobro dokumentirane studije pokazale da je razina upalnih parametara obrnuto proporcionalna s funkcionalnom sposobnosti bolesnika. Više razine upalnih reaktanata kao što je CRP, izravno su povezane sa stupnjem oštećenja zglobova i kasnijom radiološkom progresijom RA. Na temelju takvih spoznaja pretpostavljeno je da bi se pravodobnom djelotvornom kontrolom i suzbijanjem upalne aktivnosti mogla potpuno spriječiti strukturna oštećenja s posljedičnom trajnom invalidnošću.

Studija ASPIRE pokazala je da je veća sustavna izraženost upale povezana sa značajnijim strukturnim oštećenjem - drugim riječima, pokazano je da viša razina CRP-a ukazuje na rizik većeg strukturnog oštećenja (erozija). U skupini bolesnika s višom početnom razinom CRP-a, primjenom infliksimaba postignut je bolji učinak na radiološku progresiju bolesti (u usporedbi s onima koji su imali nižu razinu CRP). No, osnovni rezultati studije ASPIRE zapravo su pokazali djelotvornost biološke terapije, konkretno infliksimaba, u ranim fazama RA, odnosno pokazali su prednost primjene kombinacije metotreksata i infliksimaba u bolesnika s kratkotrajnom bolesti u odnosu na standardni monoterapijski pristup primjenom metotreksata.

Nakon spoznaje i brojnih dokaza o djelotvornosti bioloških lijekova u liječenju RA postavljeno je pi-

tanje optimalnog terapijskog pristupa. Studija BeSt usporedila je djelotvornost nekoliko različitih terapijskih protokola u liječenju bolesnika s ranim RA. Uspoređeni su: 1. klasični sekvencijski monoterapijski pristup (metotreksat kao prvi lijek, potom sulfasalazin i leflunomid); 2. "step up" pristup dodavanjem dugog i trećeg temeljnog antireumatika (sulfasalazin i hidroklorokin); 3. inicijalna kombinacija temeljnih lijekova (MTX i SLZ) s glukokortikoidima, te konačno 4. inicijalna kombinacija metotreksata i infliksimaba. Rezultati studije BeSt ukazuju da je ranom primjenom kombinacije temeljnih antireumatika (metotreksata) i inhibitora TNF α (infliksimaba) moguće postići potpunu kliničku remisiju i radiološko poboljšanje. Nadalje, pokazano je da bolesnici koji su od početka primali kombiniranu terapiju (MTX + IFX) imaju manja radiološka oštećenja u odnosu na bolesnike kojima je prema terapijskom protokolu kombinirana primjena MTX+IFX započeta kasnije (nakon neuspjeha primjene DMARD). Budući da je time reducirana stopa bolovanja za bolesnike s RA, može se zaključiti da je inicijalna terapija kombinacijom MTX-a i biološkog lijeka (infliksimaba) financijski opravdana. Studija BeSt pokazala je bolje kratkoročne i dugoročne rezultate inicijalne primjene kombinacije infliksimaba i metotreksata u odnosu na klasičnu sekvencijsku monoterapiju temeljnim antireumatikom (MTX), u odnosu na "step up" terapijski pristup dodavanjem drugih temeljnih antireumatika (SLZ, HQ) i konačno u odnosu na naknadno uvođenje kombiniranog liječenja metotreksatom i infliksimabom nakon neuspjeha prethodnog liječenja temeljnim antireumatikom. Studija BeSt pokazala je da je moguće postići potpunu remisiju u bolesnika s RA - bolesnici koji su inicijalno liječeni primjenom infliksimaba i metotreksata u značajnom su postotku postigli kliničku remisiju i mogli su prekinuti uzimanje svih lijekova za RA - postignuta je tzv. *drug free remission*.

Uz prepoznavanje komparativnih prednosti pojedinih strateškog terapijskog pristupa jasno je da je potrebno terapiju maksimalno individualizirati, odnosno prilagoditi svakom pojedinom bolesniku. Da bi se svakom bolesniku propisala optimalna terapija potrebno je na vrijeme prepoznati rizične faktore za progresiju bolesti. EULAR-ove smjernice za postupak s bolesnicima koji imaju rani artritis naglašavaju da je osnovni cilj liječenja postizanje remisije te da se liječnik u postizanju cilja treba služiti praćenjem pokazatelja kliničke aktivnosti bolesti i učinka terapije. U svakom je pojedinog bolesnika s upalnom artropatijom potrebno učiniti standardiziranu obradu koja uz fizikalne parametre (broj otečenih/bolnih zglobova), podrazumijeva određivanje upalnih parametara (SE, CRP) seroloških prediktora razvoja erozivne bolesti (anti-CCP i RF) te radiološku obradu s ustanovljavanjem prisutnosti erozija

na početku bolesti.

Rezultati kliničkih studija pokazali su da je primjenom ranom dijagnostičkom obradom te uvođenjem primjerene i dokazano učinkovite terapije moguće postići potpunu kliničku remisiju reumatoidnog artritisa. Štoviše, u nekih je bolesnika remisija održana čak i nakon ukidanja svih lijekova. Rezultati rane primjene bioloških lijekova u liječenju RA iz temelja mijenjaju dosadašnje stavove i opravdavaju suvremeni “agresivniji” dijagnostičko-terapijski pristup. Postizanje remisije koja se održava i bez uzimanja lijekova za RA nameće pitanje o mogućnosti trajnog izlječenja reumatoidnog artritisa. Postavljanje potpune remisije za terapijski cilj u bolesnika s RA prije desetak godina reumatolozima je bilo posve nezamislivo, no rezultati pokazuju da je to realno dohvatljiv klinički ishod.

Ključne riječi: reumatoidni artritis, biološka terapija