

*Medicinska edukacija/
Medical education*

BIOLOŠKO LEČENJE PSORIJAZNOG
ARTRITISA*

Correspondence to:

Prof. dr Dušan Z. Stefanović
Klinika za reumatologiju i kliničku
imunologiju VMA Beograd

dustefan@EUnet.rs

BIOLOGICAL TREATMENT OF PSORIASIS
ARTHRITIS

Dušan Stefanović, Ksenija Gardašević

Klinika za reumatologiju i kliničku imunologiju VMA

Ključne reči:

psorijazni artritis, inhibitori faktora nekroze
tumora - alfa, infliksimab, etanercept, adali-
mumab

Key words:

psoriatic arthritis, inhibitor tumor necrosis
factors - alfa, infliximab, etanercept,
adalimumab.

Abstrakt

The psoriatic arthritis (PsA) is a chronic, inflammatory disease of the peripheral joints and the axial skeleton in patients with psoriasis. The traditional DMARDs has limited efficiency to peripheral arthritis and is inefficient to axial disease at PsA.

Modern knowledge about the central role of TNF-alfa (tumor necrosis factor- alfa) in pathophysiological process of psoriasis development and PsA has opened new area on application of biological drugs in patients with PsA. For the treatment of PsA the TNF - alfa inhibitors infliximab, etanercept, adalimumab and golimumab have been approved. The continuous and longtime therapeutic efficiency of infliximab, etanercept and adalimumab to peripheral arthritis, as well as to the inhibition of the radiographic progression of the disease has been proved. Their influence to axial sceletron manifestations with PsA has not been researched, but can be assumed based on evidence of their efficiency in patients with ankylosing spondylitis. Infliximab and adalumumab are a good therapeutic choice for the treatment of active dactylitis. The safety profile at application of infliximab, etanercept and adalimumab in patients with PsA is good. Mostly mild adverse events occur. The recurrence of serious adverse events at six moths application of TNF-alfa inhibitors doesn't differ from the placebo.

Golimumab is a new TNF-alfa inhibitor. Due to previous knowledge it effects all clinical manifestations of PsA with a good safety profile. Also other biological drugs with different modes of action are being researched: rituximab, tocilizumab, certolizumab, ustekinumab, abatacept and others.

* Rad po pozivu

UVOD

Psorijazni artritis (PsA) je hronična, zapaljenska bolest koja zahvata periferne zglobove i aksijalni skelet kod bolesnika sa psorijazom. Od psorijaze boluje 1-3% svetske populacije, a svaki treći bolesnik ima zglobne manifestacije. Erozivni i deformišući artritis se javlja kod 40-60% bolesnika sa PsA, naročito u prvim godinama bolesti. Tradicionalna terapija lekovima koji menjaju tok bolesti (BML) ima ograničenu efikasnost na periferni artritis, a neefikasna je na aksijalnu bolest u PsA. Savremena saznanja o ulozi proinflammacijskih citokina, naročito TNF-alfa (faktor nekroze tumora- alfa) u patofiziološkom procesu nastanka psorijaze i PsA, su široko otvorila vrata primeni bioloških lekova kod ovih bolesnika.

KLINIČKA SLIKA

Glavne kliničke manifestacije u PsA su: periferni artritis, daktilitis, entezitis, spondilitis i sakroiliitis, nokatna i kožna psorijaza. U literaturi postoje više klasifikacija bolesti. Originalna podela u 5 grupa prema Mollu i Wrightu se i danas primenjuje: pretežna zahvaćenost distalnih interfalagnih zglobova šaka i stopala (10%), asimetrični oligoartritis na gornjim i/ili donjim ekstremitetima (60-70%), simetrični poliartritis koji liči na reumatoidni artritis (15%), mutilatni artritis (5%) i sakroiliitis i/ili spondilitis (5%) (1). Ova podela ima svojih nedostataka jer zbog napredovanja bolesti je moguć prelazak iz jednog oblika u drugi.

PROCENA AKTIVNOSTI

Aktivnost bolesti u PsA se određuje prema preporukama GRAPPA (*Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*). Procenjuje se broj inflamiranih

zglobova i stepen njihovog funkcijskog i radiografskog oštećenja, pokretljivost kičmenog stuba, prisustvo daktilitisa i entezitisa i rasprostranjenosti kožnih promena. Na osnovu toga, bolest može biti umerena, umereno-aktivna i aktivna (2).

Kod bolesnika sa PsA se procenjuje terapijski odgovor na periferni artritis postojećim kriterijumima koji se upotrebljavaju u reumatoidnom artritisu (RA), a za zahvatanje aksijalnog skeleta kao u ankilozirajućem spondilitisu. Različiti i neusaglašeni su stavovi za procenu terapijskog efekta na daktilitis i entezitis.

Prediktivni faktori loše prognoze u PsA su: poliartritis, povišeni parametri nespecifične upale (SE i CRP), neefikasnost inicijalne terapije, postojanje kliničkog i/ili radiografskog oštećenja zglobova i smanjena funkcionalna sposobnost bolesnika.

INDIKACIJE ZA PRIMENU BIOLOŠKIH LEKOVA U SRBIJI

Kod odraslih bolesnika sa aktivnim PsA, koji nisu odgovorili na predhodnu terapiju metotreksatom ili drugim imunosupresivnim lekovima koja je primenjivana najmanje 6 meseci, indikovana je primena etanercepta ili infliximaba od strane RZZO. Etanercept i infliximab se uvode na osnovu mišljenja Komisije RZZO za odobravanje upotrebe i obezbeđivanje biološke terapije.

BIOLOŠKI LEKOVI - EFIKASNOST I BEZBEDNOST

Biološki lekovi koji su odobreni u SAD i Evropi za lečenje bolesnika sa PsA su: infliximab (himerno monoklonalno antitelo prema TNF-alfa), etanercept (humani solubilni TNF-alfa receptor) i adalimumab (humano monoklonalno antitelo prema TNF-alfa).

Dve placebo kontrolisane studije (*IMPACT* i *IMPACT II*) su ispitivale primenu infliximaba kod bolesnika sa aktivnim PsA, koji nisu odgovorili na predhodno lečenje BML. Terapijski odgovor na periferni artritis je bio evidentan već nakon dve nedelje, a posle 16 nedelje je 65%, 46% i 29% bolesnika postiglo ACR20/50/70 odgovor. U daljem otvorenom delu studije koji je trajao dve godine, dobar klinički odgovor se kontinuirano održavao (ACR20/50/70 kod 62%, 45% i 35% bolesnika), a inhibicija radiografske progresije bolesti je utvrđeno kod 3/4 bolesnika na terapiji infliximabom (3,4).

U placebo kontrolisanoj studiji (*Mease* i sar.) je ispitivana efikasnost primene etanercepta kod bolesnika sa aktivnim PsA, koji nisu odgovorili na predhodno lečenje BML. Terapijski odgovor na periferni artritis je bio zapažen nakon 4 nedelje, a posle 6 meseci je 59% bolesnika postiglo ACR20 odgovor. U kasnijem otvorenom delu studije, klinički odgovor se održavao ili čak poboljšavao posle godinu dana (ACR20 kod 68% bolesnika), a inhibicija radiografske progresije bolesti i nakon dve godine terapije etanerceptom (5,6).

U placebo kontrolisanoj studiji (*ADEPT*) je ispitivana efikasnost primene adalimumaba kod bolesnika sa aktivnim PsA, koji nisu odgovorili na predhodno lečenje BML. Nakon 24 nedelje, terapijski odgovor ACR20/50/70 je imalo 57%, 39% i 23% bolesnika, dok je kod 9 od 10 bolesnika utvrđena inhibicija radiografske progresije bolesti. U daljem

otvorenom delu studije, održavao se trend dobrog kliničkog odgovora (ACR20/50/70 kod 57%, 45% i 29% bolesnika) kao i inhibicija radiografske progresije bolesti posle više od dve godine terapije adalimumabom (7).

Savremena meta-analiza (*Saad* sar.) je pokazala da su inhibitori TNF-alfa značajno efikasniji od placeba u postizanju kliničkog odgovora na periferne zglobove i kožu kod bolesnika sa PsA. U nedostatku komparativnih studija, indirektnom analizom je zaključeno da nema razlike u efikasnosti između adalimumaba, etanercepta i infliximaba u PsA (8).

Većina autora smatra da je akutni daktilitis pokazatelj aktivnosti PsA. Primena infliximaba i adalimumaba je dala dobre rezultate u lečenju daktilitisa kod bolesnika PsA (3,7).

U dosadašnjim studijama nije određivan uticaj inhibitora TNF-alfa na aksijalne manifestacije u bolesnika sa PsA. Na osnovu podataka o njihovoj efikasnosti kod bolesnika sa ankilozirajućim spondilitisom, može se pretpostaviti da su efikasni i na spinalnu bolest u PsA. Radi konačnog zaključka potrebna su dopunska ispitivanja.

Na osnovu iskustva iz svakodnevne kliničke prakse se može zaključiti da su inhibitori TNF-alfa efikasniji od metotreksata u lečenju bolesnika sa PsA (9).

Učestalost neželjenih efekata u toku terapije inhibitorima TNF-alfa kod bolesnika sa PsA je slična kao kod bolesnika sa RA. Najčešće su blage neželjene pojave: znaci infekcije gornjih respiratornih puteva, lokalna reakcija na mestu primene leka, prolazne infuzione reakcije, artralgijske i mialgijske, glavobolja, bolovi u stomaku i dr. Na osnovu podataka iz predhodno navedene meta-analize, učestalost ozbiljnih neželjenih efekata se nije razlikovao u grupi bolesnika sa PsA lečenih inhibitorima TNF-alfa u odnosu na placebo grupu (8). Ovi podaci su dobijeni na osnovu rezultata primene inhibitora TNF-alfa do 6 meseci. Međutim, kod dugotrajne primene inhibitora TNF-alfa postoji rizik za nastanak oportunističkih infekcija, tuberkuloze, demijelinizacionog oboljenja, limfoproliferativnih i malignih bolesti.

U toku dve godine terapije infliximabom je 2/3 bolesnika sa PsA imalo makar jedan neželjen efekat. Najučestalije su bile blage neželjene pojave. Kod 10% bolesnika su utvrđena novonastala ANA, ali bez razvoja kliničke slike lupus "like" sindroma. Tranzitorni porast serumskih transaminaza, tri puta iznad gornje granice, je imalo 5% bolesnika. Ozbiljne neželjene događaje je imalo oko 10% bolesnika. Kod 5% bolesnika je obustavljena terapija infliximabom uglavnom zbog njene neefikasnosti i održavanja aktivnosti bolesti. Nije bilo oportunističkih infekcija i tuberkuloze.

Bolesnici sa PsA koji su bili na dugotrajnoj terapiji adalimumabom su imali česte blage neželjene pojave. Tranzitorni porast serumskih transaminaza je imalo oko 7% bolesnika. Ozbiljne neželjene događaje je imalo 16% bolesnika i to najčešće holeritijazu. Kod 7% bolesnika je obustavljena terapija adalimumabom zbog neuniformnih neželjenih događaja. Zabeleženi su pojedinačni slučajevi oportunističkih infekcija i tuberkuloze, ali njihova učestalost nije bila značajna.

Bolesnici sa PsA koji su bili na dugotrajnoj terapiji etanerceptom su uglavnom imali blage neželjene pojave. Učestalost ozbiljnih neželjenih efekata je bila mala, a zabeležen jedan slučaj demijelinizacionog oboljenja. Nije bilo ozbiljnih infekcija.

Novi inhibitori TNF-alfa čija je primena u povoju u PsA su: golimumab i certolizumab pegol. Golimumab (humano monoklonalno antitelo prema TNF-alfa) je odobren za lečenje odraslih bolesnika sa PsA od strane FDA (*Food and Drug Administration*). U šestomesečnoj placebo kontrolisanoj studiji (*GO-REVEAL*) je potvrđena njegova efikasnost na sve kliničke manifestacije u PsA uz dobar bezbednosni profil⁽¹⁰⁾. U II fazi ispitivanja je primena certolizumaba pegola (rekombinovano humano monoklonsko antitelo prema TNF-alfa).

Prema dosadašnjim saznanjima terapija anakinrom (rekombinantni antagonist za receptor IL-1) nije efikasna u PsA (11).

Na osnovu iskustava kod bolesnika sa RA, aktuelna su ispitivanja primene i drugih bioloških lekova kod bolesnika sa PsA: rituksimaba (himerno monoklonalno antitelo prema CD20) i tolicizumaba (humano monoklonalno antitelo usmereno na receptor IL-6), a rezultati nisu još objavljeni u literaturi.

Na osnovu dokaza o efikasnosti na kožnu psorijazu, u II fazi ispitivanja je primena ustekinumaba (humano monoklonalno antitelo usmereno na IL12/23) kod bolesnika sa PsA. Preliminarni podaci su pokazali smanjenje aktivnosti perifernog artritisa⁽¹²⁾. Takođe, ispituju se i drugi biološki lekovi usmereni na različite ciljne molekule koji učestvuju u imunološkom odgovoru. Jedan od njih je abatacept - rekombinantni selektivni modulator pratećeg podsticaja.

ZAKLJUČAK

Savremena terapija biološkim lekovima je našla svoje mesto u lečenju bolesnika sa PsA. Inhibitori TNF-alfa su efikasna terapija za sve kliničke manifestacije psorijaznog artritisa. Oni smanjuju aktivnost perifernog artritisa, daktilitisa i entezitisa, sprečavaju strukturno oštećenje zglobova, poboljšavaju funkcionalnu sposobnost i kvalitet života bolesnika sa PsA. Terapija inhibitorima TNF-alfa se dobro podnosi i njihova primena je bezbedna.

Apstrakt

Psorijazni artritis (PsA) je hronična, zapaljenska bolest perifernih zglobova i aksijalnog skeleta kod bolesnika sa psorijazom. Tradicionalna terapija lekovima koji menjaju tok bolesti (BML) ima ograničenu efikasnost na periferni artritis, a neefikasna je na zahvatanje aksijalnog skeleta.

Savremena saznanja o centralnoj ulozi TNF-alfa (faktor nekroze tumora- alfa) u imunopatogenezi psorijaze i PsA, otvorila su vrata primeni bioloških lekova. Za lečenje bolesnika sa PsA su odobreni inhibitori TNF - alfa: infliksimab, etanercept, adalimumab i golimumab. Dokazana je kontinuirana i višegodišnja terapijska efikasnost infliksimaba, etanercepta i adalimumaba na periferni artritis, kao i inhibicija radiografske progresije bolesti. Njihov uticaj na spinalne manifestacije u PsA nije ispitivan, ali se može pretpostaviti da su efikasni na osnovu dokaza njihove efikasnosti kod bolesnika sa ankilozirajućim spondilitisom. Infliksimab i adalimumab su dobar terapijski izbor za lečenje aktivnog daktilitisa. Bezbednosni profil primene infliksimaba, etanercepta i adalimumaba kod bolesnika sa PsA je dobar. Najčešće su blage neželjene pojave. Učestalost ozbiljnih neželjenih događaja kod šestomesečne primene inhibitora TNF-alfa se ne razlikuje u odnosu na placebo.

Golimumab je novi inhibitor TNF-alfa. Prema dosadašnjim saznanjima je efikasan na sve kliničke manifestacije u PsA, uz dobar bezbednosni profil. U fazi ispitivanja su i drugi biološki lekovi sa različitim mehanizmima dejstva: rituksimab, tolicizumab, certolizumab, ustekinumab, abatacept i drugi.

LITERATURA:

1. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973;3:55-78.
2. Ritchlin CT et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1387-1394.
3. Antoni CE et al. Two-years efficacy and safety of infliximab treatment in patients with active psoriatic arthritis: findings of infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *J Rheumatol* 2008;35:869-76.
4. Antoni CE et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1150-57.
5. Mease P et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004;50:2264-72.

6. Mease P et al. Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. *J Rheumatol* 2006;33:712-21.
7. Mease P et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis*. 2009 May;68(5):702-9.
8. Saad AA et al. Risks and benefits of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in the management of psoriatic arthritis: systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol*. 2008 May;35(5):883-90.
9. Heiberg MS et al. The comparative effectiveness of anti-TNF therapy and methotrexate in patients with psoriatic arthritis: 6 month results from a longitudinal, observational, multi-centre study. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:1038-42.

10. Kavanaugh A et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2009 Apr;60(4):976-86.
11. Gibbs A et al. Efficacy of anakinra (Kineret) in psoriatic arthritis, a clinical and immunohistological study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:216.
12. Gottlieb A et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet*. 2009 Feb 21;373(9664):633-40

