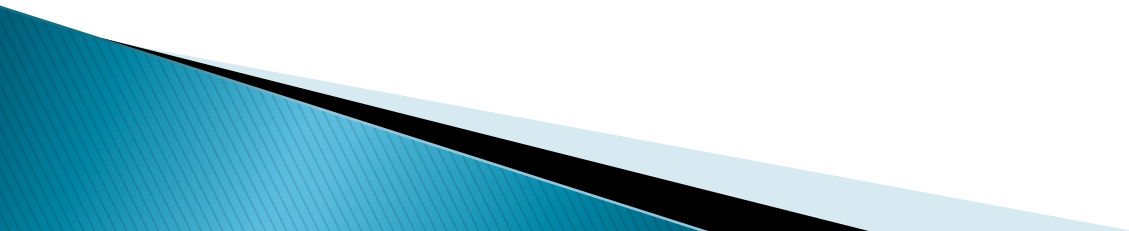


Terapija reumatoidnog artritisa

Prof. dr Mirjana Šefik Bukilica
Institut za reumatologiju, Medicinski fakultet
Univerziteta u Beogradu

Izjava o mogućem sukobu interesa

Sadržaj ovog predavanja je nezavisan od finansijskog ili bilo kog drugog uticaja i interesa.



Reumatoidni artritis (RA)

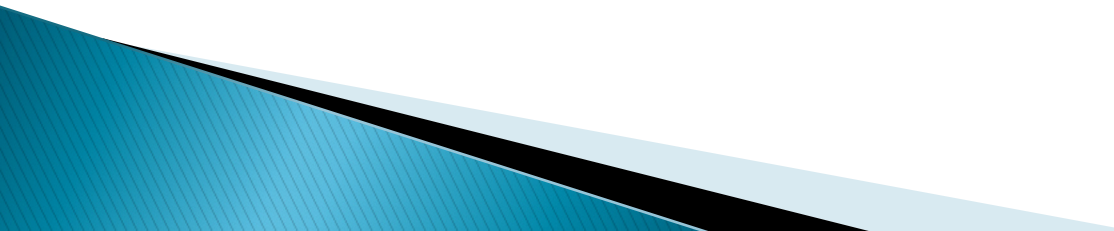
je boleost koju karakteriše hroničan, periferan
i simetričan poliartritis

Hroničan – traje duže od 6 nedelja (doživotno)

Periferan – zahvata pre svih zglobove šaka i stopala

Simetričan - simetrična zahvaćenost zglobova leve i desne strane tela

Poliartritis – zahvaćeno pet ili više zglobova



Reumatoidni artritis je destruktivni artritis i dovodi do deformiteta i trajnog oštećenja zglobova



RANI RA



DUGOTRAJNI RA

Reumatoidni artritis je sistemska bolest jer može da zahvati i druge organske sisteme

Vanzglobne manifestacije reumatoidnog artritisa

reumatoidni čvorići, vaskulitis

pleuralni izliv, čvorići, fibrozirajući alveolitis, Kaplanov sindrom

tenosinovitis, burzitis

skleritis, skleromalacija, Sjogrenov sindrom

anemija, trombocitoza

limfadenopatija

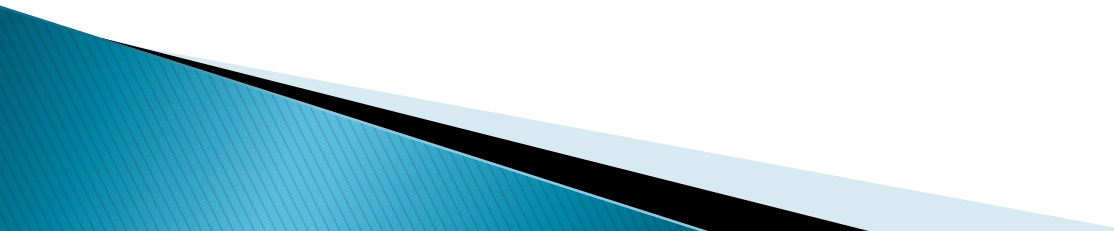
perikarditis

atlanto–aksijalna luksacija

senzorimotorna polineuropatija, neurokompresivni sindromi

osteoporoza, amiloidoza

Koji su preduslovi za uspešnu terapiju reumatoidnog artritisa?

1. RANA DIJAGNOZA
 2. RANA AGRESIVNA TERAPIJA
 3. STRATEGIJA T2T (engl. treat to target)
Strategija lečenja radi postizanja i održavanja terapijskog cilja
- 

1. Rana dijagnoza reumatoidnog artritisa

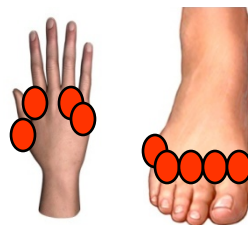
Zašto je rana dijagnoza reumatoidnog artritisa važna ?

- Reumatoidni artritis je najagresivniji i po zglobove najdestruktivniji u prvoj godini trajanja bolesti
- Jednom nastala anatomska oštećenja su ireverzibilna

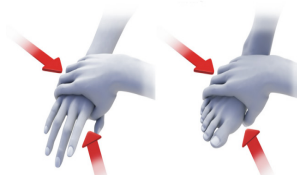
Kada izabrani lekar treba da posumnja da se radi o RA i bolesnika pošalje reumatologu ?

- ▶ Otok tri ili više zglobova

- ▶ Otok MTP ili MCP zglobova



- ▶ Pozitivan “test stezanja”



- ▶ Jutarnja ukočenost > 30 min



Dijagnozu ranog reumatoidnog artritisa postavlja reumatolog

- Iskustvo u pregledu zglobova
- Dostupnost dodatnih seroloških analiza
 - **reumatoidni faktor (RF)** – dijagnostički i prognostički značaj
 - **antinukleusna antitela (ANA)** – zbog diferencijalne dijagnoze
 - **antitela na citrulinisane peptide (ACPA, anti-CCP)** – dijagnostički i prognostički značaj
- Dostupnost drugih metoda vizualizacije
 - **UZ pregled zglobova** – rano otkrivanje erozivnog artritisa
 - **MR zglobova** - rano otkrivanje erozivnog artritisa

ACR/EULAR klasifikacioni kriterijumi za RA

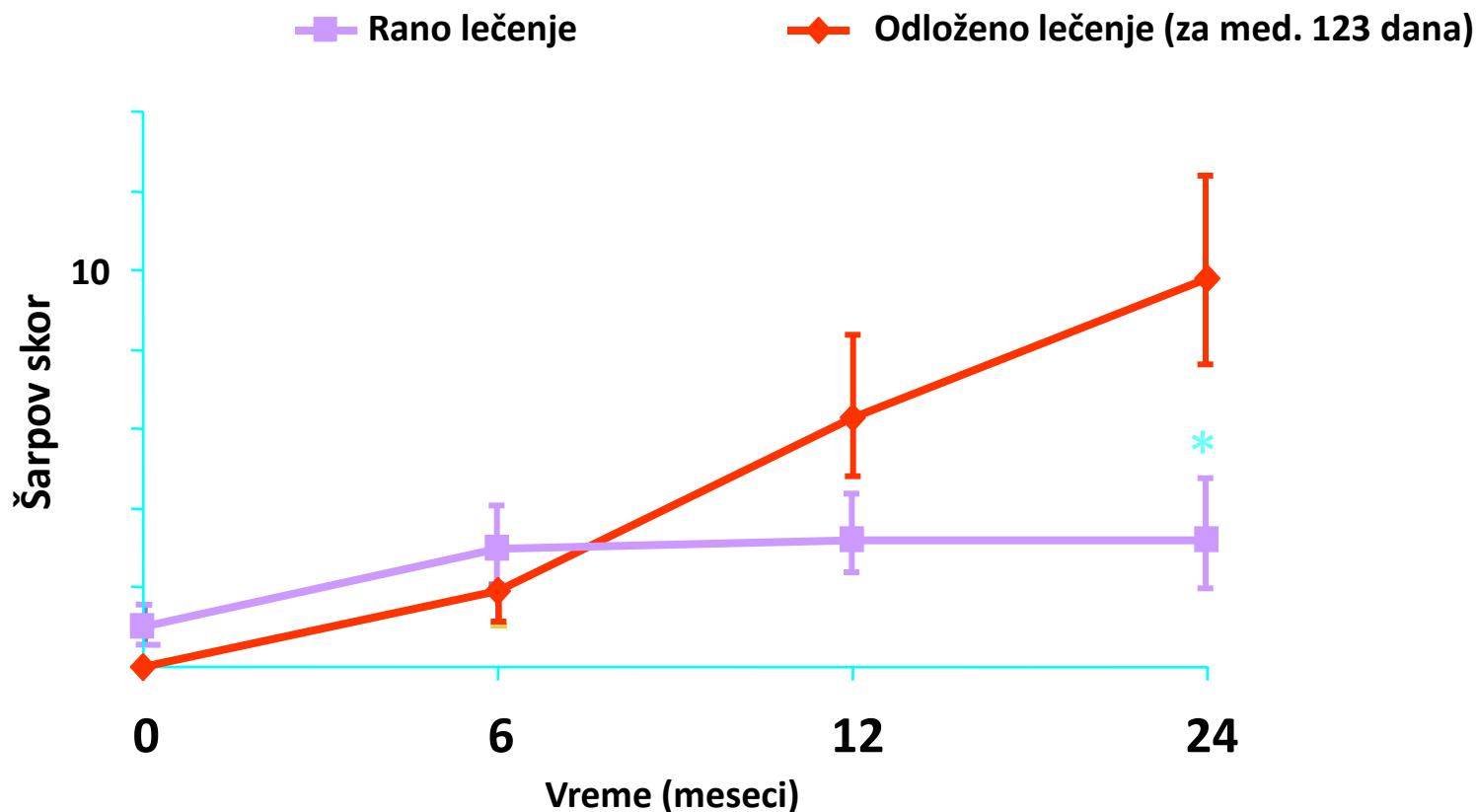
ZGLOBOVI ZAHVAĆENI UPALOM (0-5)	
1 veliki zglob	0
2-10 velikih zglobova	1
1-3 malih zglobova	2
4-10 malih zglobova	3
> 10 zglobova (najmanje jedan mali zglob)	5
SEROLOGIJA (0-3)	
Negativni RF i negativna ACPA	0
Nisko pozitivan RF ILI nisko pozitivna ACPA	2
Visoko pozitivni RF ILI visoko pozitivna ACPA	3
REAKTANTI AKUTNE FAZE (0-1)	
Normalan CRP i normalna SE	0
Povišen CRP ILI ubrzana SE	1
TRAJANJE SIMPTOMA (0-1)	
< 6 nedelja	0
≥ 6 nedelja	1
Definitivni RA	6/10

2. Rana agresivna terapija hroničnih artritisa

Rana agresivna terapija

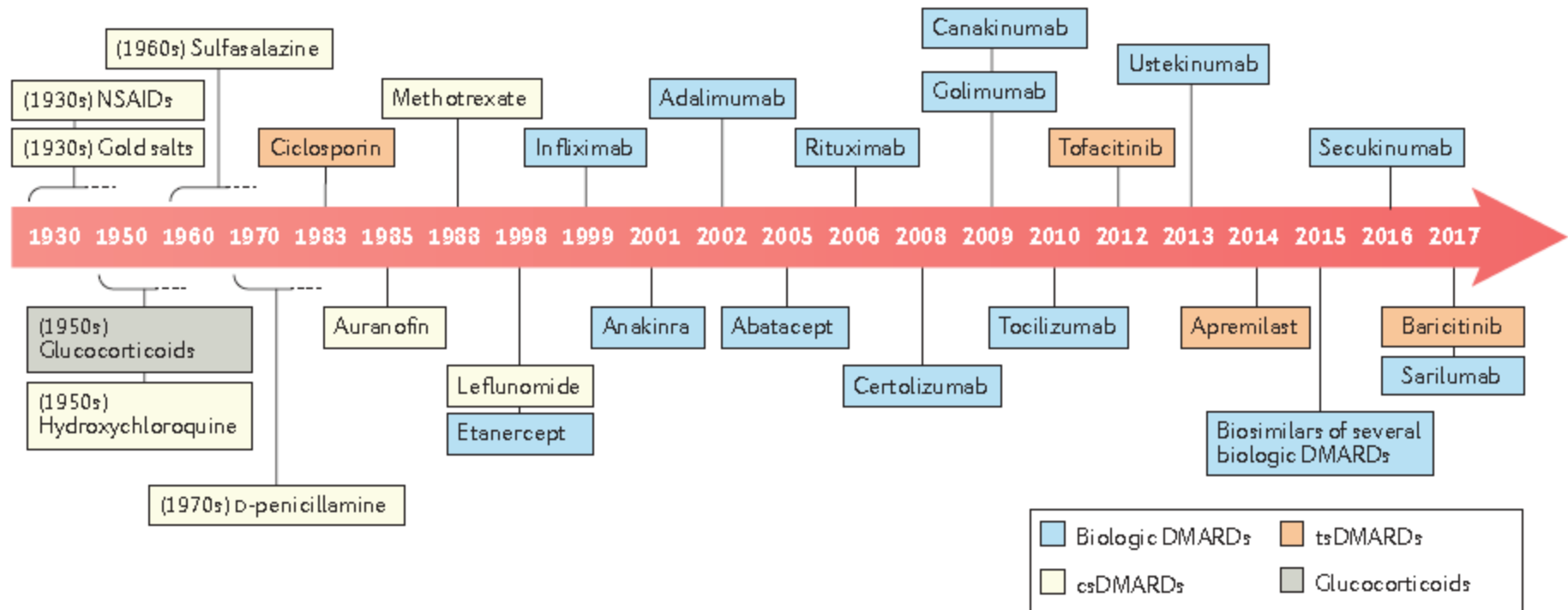
1. Sprečava anatomska oštećenja zglobova
2. Ima večí potencijal za postizanje dobre kontrole bolesti
3. Održava bolji funkcionalni status
4. Sprečava invaliditet

Radiološka procena oštećenja zglobova: rano vs. odloženo lečenje



* $p < 0.05$ u poređenju sa grupom koja je imala odložen početak lečenja

Evolucija tretmana reumatoidnog artritisa



Terapija reumatoidnog artritisa

▶ **Medikamentozna terapija**

- ❖ **Lekovi koji menjaju tok bolesti (LMTB)**
- ❖ **Glikokortikoidi** (terapija premošćavanja dok LMBT ne počnu da deluju, terapija vanzglobnih manifestacija)
- ❖ **Antimalarici** (obično u kombinaciji sa LMTB)
- ❖ **Nesteroidni antiinflamatorni lekovi** (simptomatska terapija – što kraće u najmanjoj efikasnoj dozi)

▶ **Fizikalna terapija**

▶ **Hirurška terapija**

Lekovi koji menjaju tok bolesti – LMTB (“Bolest-modifikujući lekovi”, “Bazična terapija”)

Konvencionalni sintetski LMTB (conventional syntetic DMARD – csDMARD)

- ▶ Metotreksat
- ▶ Leflunomid
- ▶ Sulfasalazin

Sintetski LMTB sa ciljanim dejstvom (targeted syntetic DMARD – tsDMARD)

- ▶ Tofacitnib, baricitinib

Biološki referentni LMTB (biological originator DMARD– boDMARD)

- ▶ TNF–inhibitori (etanercept, infliksimab, adalimumab, golimumab)
- ▶ Rituksimab
- ▶ Tocilizumab

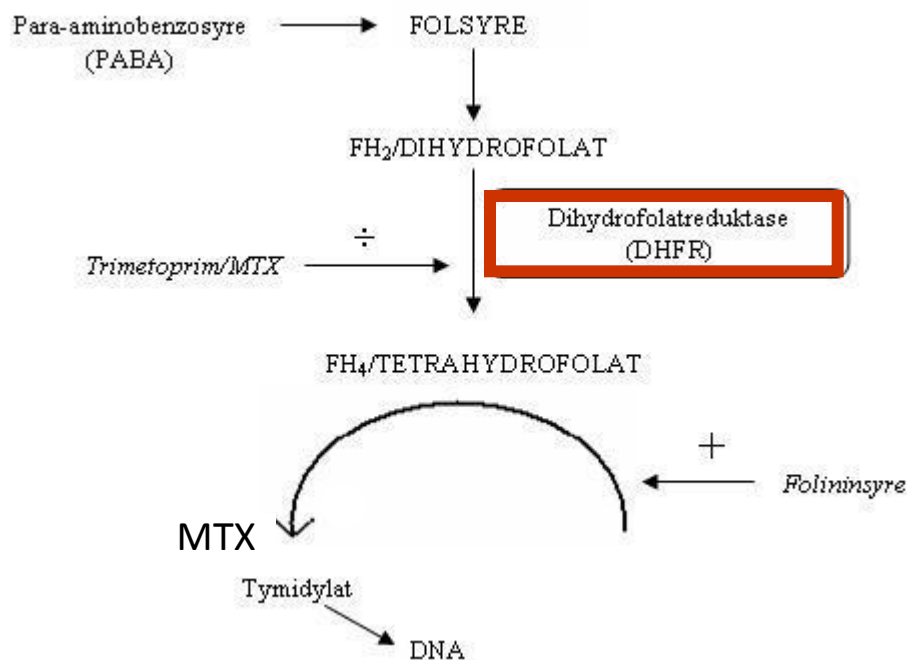
Biosimilararni LMTB (biosimilar DMARD– bsDMARD)

• svi boDMARD koji su odobreni i kao biosimilarari od strane EMA/FDA

Metotreksat – zlatni standard za začetek zdravljenja RA

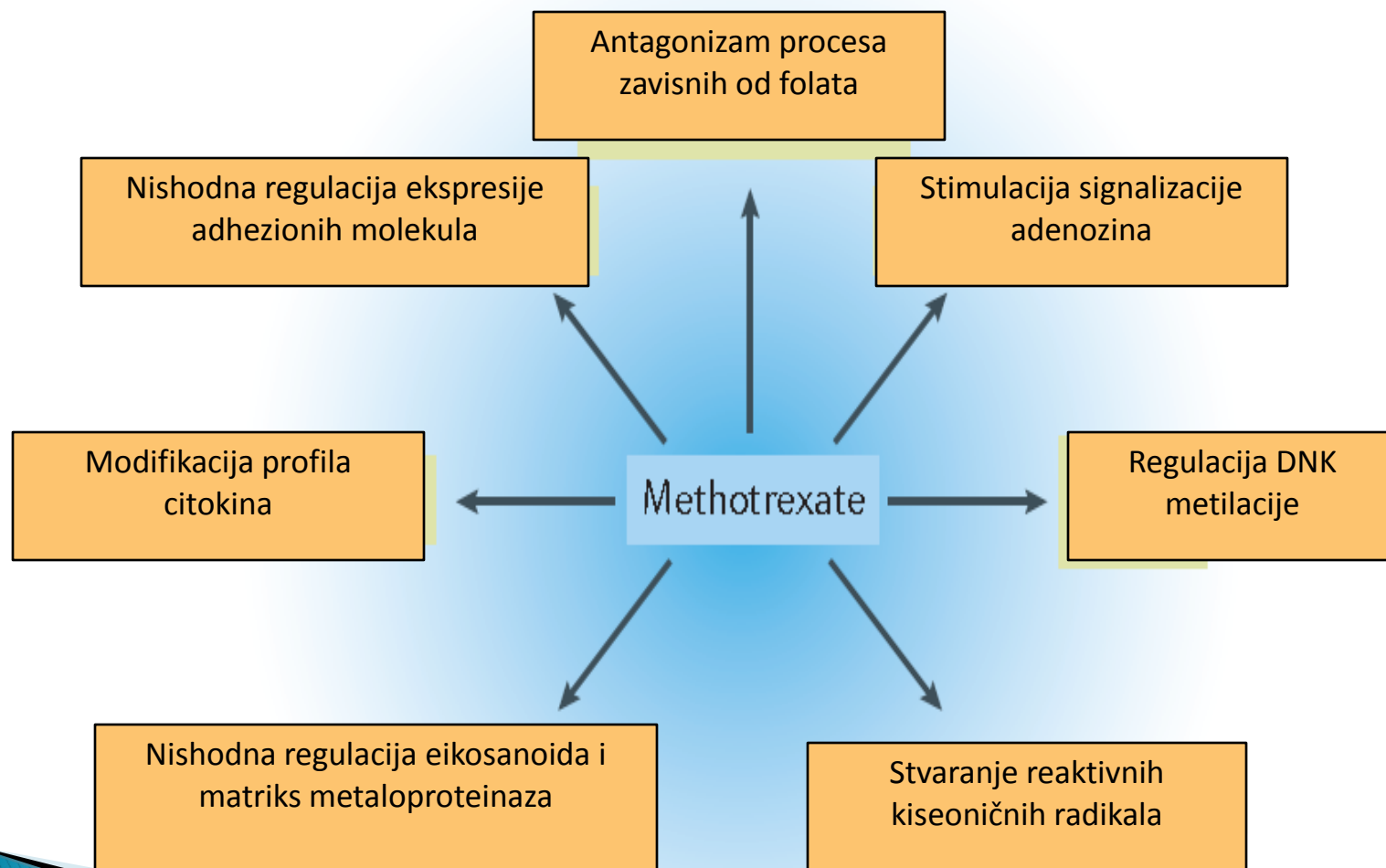
Inhibitor sinteze purina
(adenin, guanin) – putem
inhibicije enzima
dihidrofolat reduktaze

Terapijska doza: 20–25mg/nedeljno
Vreme ispoljavanja efekta: 4–6 nedelja



Zbog antifolatne aktivnosti
MTX neophodna je
protektivna primena folne
kiseline (5 mg jednom
nedeljno), 24 časa posle
uzetog MTX.

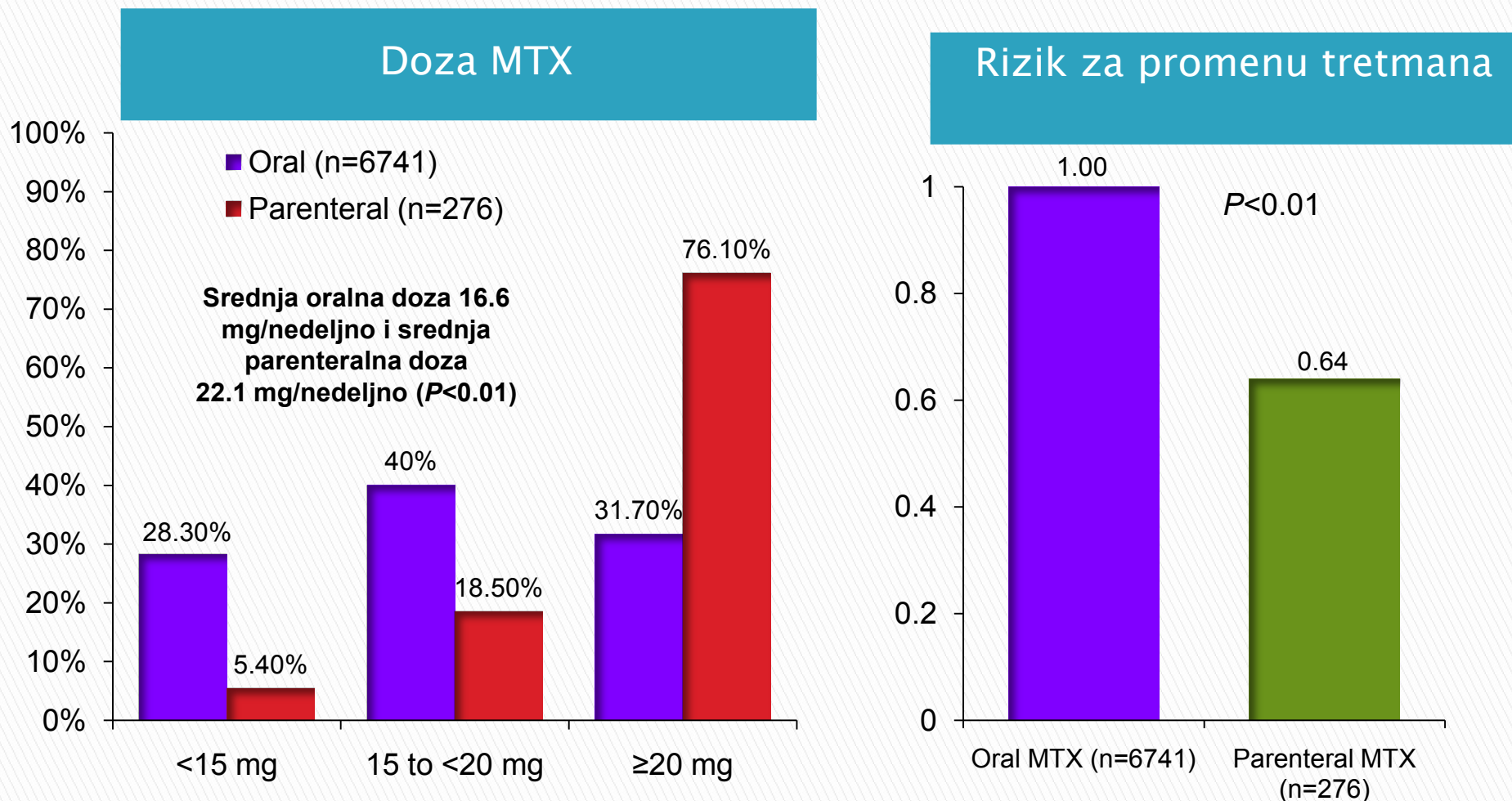
Potencijalni mehanizmi delovanja metotreksata u RA



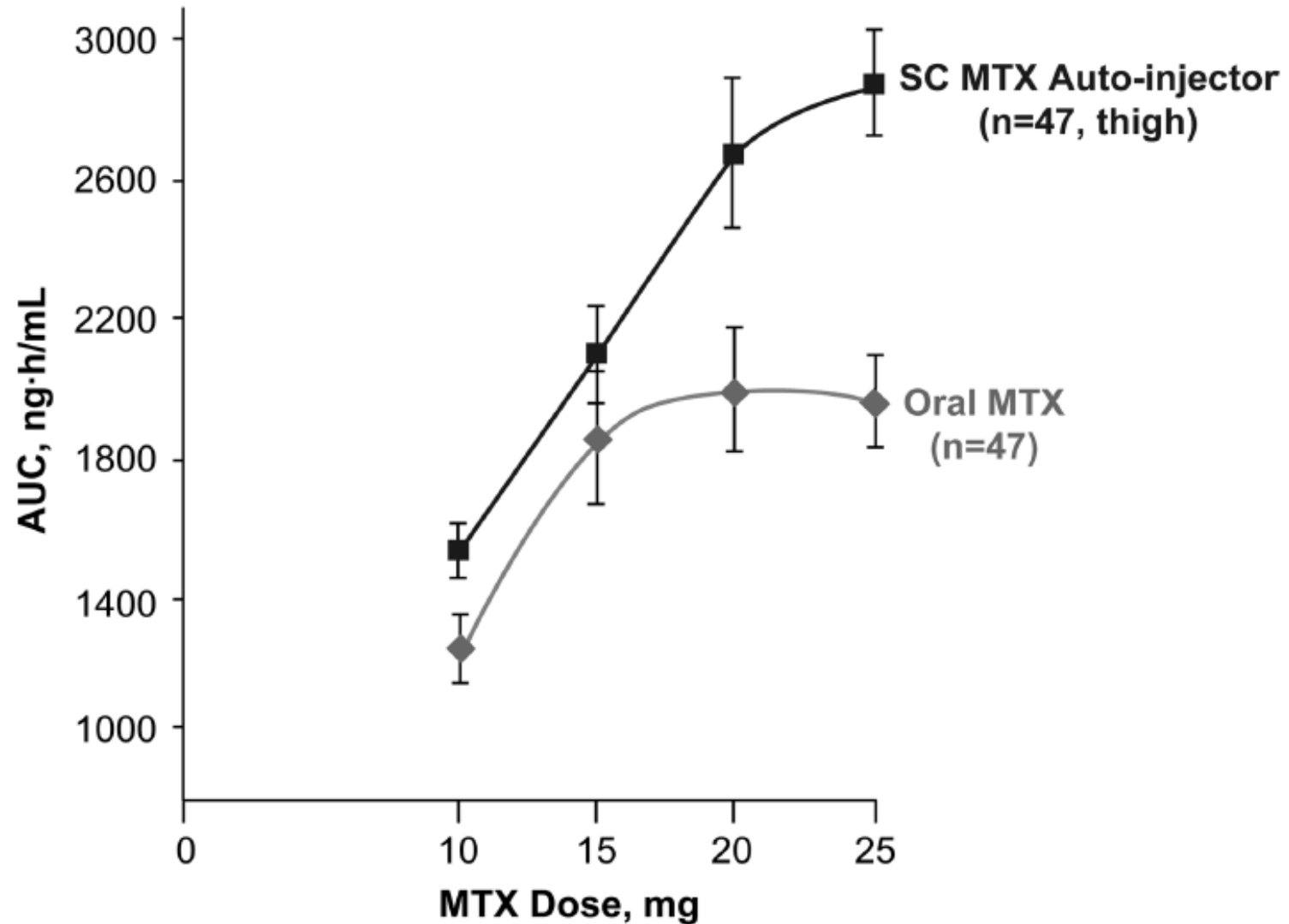
Metotreksat

- ▶ Najčešće neželjene reakcije:
 - gastrička nepodnošljivost
 - porast transaminaza
 - megaloblastna anemija
 - citopenije (supresija kostne srži)
- ▶ U slučaju nepodnošljivosti, mučnine, nedovoljne efikasnosti i malapsorpcije oralna terapija može da bude zamenjena potkožnim injekcijama.

Parenteralni MTX: veća postignuta doza i manji rizik za promenu terapije u odnosu na oralni MTX



Bioraspoloživost metotreksata (sc vs po)



Kontraindikacije za primenu metotreksata

Trudnoća i dojenje

Zloupotreba alkohola

Teško oštećenje funkcije jetre

Imunodeficijencija

Teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina <20 mL/min)

Hipoplazija koštane srži, leukopenija, trombocitopenija ili značajna anemija

Preosetljivost na metotreksat ili bilo koji sastojak leka

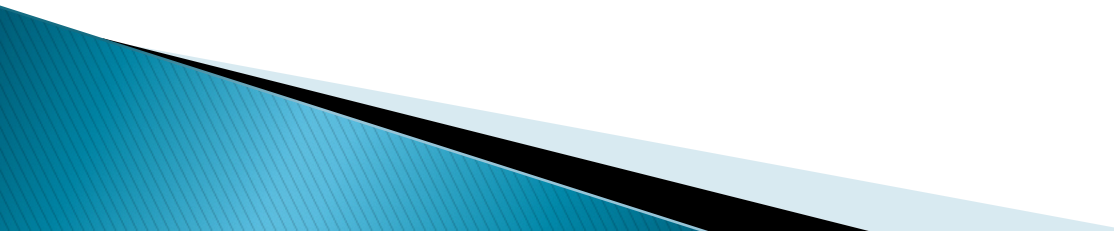
Pneumonitis izazvan metotreksatom (nije dozno zavisano)

Teške akutne ili hronične infekcije

Biološki lekovi i JAK–inhibitori

Koriste se u lečenju bolesnika sa reumatoidnim artritisom kada je prethodno lečenje konvencionalnim sintetskim LMTB (ksLMTB) pretrpelo neuspeh.

Treba ih kombinovati sa ksLMTB (MTX je lek izbora u dozi ≥ 10 mg/nedeljno). Ukoliko to nije moguće, prednost dati tocilizumabu ili JAK–inhibitorima.



Biološki lekovi	
Inhibitori TNFα	Način primene i režim doziranja
Etanercept	s.c. 50 mg nedeljno
Adalimumab	s.c. 40 mg nedeljno
Infliksimab, infliksimabu bioslični lekovi	i.v. 3 mg/kg svakih 4-8 nedelja
Golimumab	s.c. 50mg mesečno
Blokatori receptora za IL-6	
Tocilizumab	i.v. infuzija 8 mg/kg na IV nedelje s.c. 162mg nedeljno
Lekovi koji deluju na B limfocite	
Rituksimab* (sprečava aktivaciju B-limfocita, vezuje se za CD20)	i.v. 2x1000 mg na 6 meseci

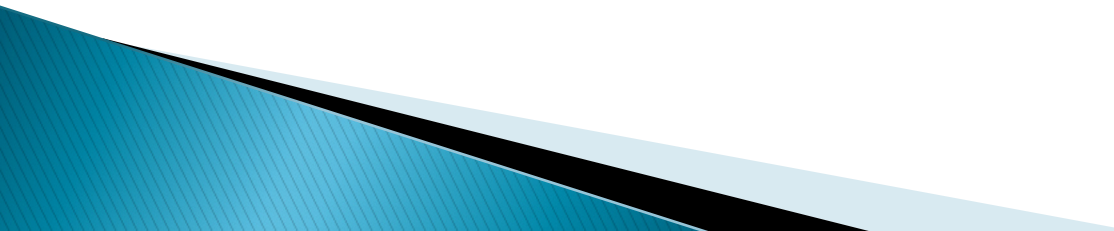
*** II terapijska linija**

Jak–inhibitori

- ▶ Organski mali molekuli
- ▶ Inhibiraju enzime (Janus kinaze) koji su ključni za prenošenje signala citokina koji učestvuju u patogenezi RA (IFN α , IFN β , IL–6, IL–7, IL–10, IL–12, IL–15, IL–21, IL–23, GM–CSF)
- ▶ Uzimaju se per os

Jak–inhibitori	Režim doziranja
Tofacitinib	2x5mg
Baricitinib	1x4mg

Neželjeni efekti bioloških lekova

- ▶ Reakcije na mestu davanja leka
 - ▶ Sistemske alergijske reakcije
 - ▶ Povećan rizik za bakterijske, virusne, i/ili gljivične infekcije
 - ▶ Povećan rizik za nemelanomski karcinom kože
 - ▶ Indukcija autoimunskih fenomena/bolesti
 - ▶ Imunogenost – stvaranje antitela na lek
- 

Posebne mere opreza pri primeni bioloških lekova i JAK–inhibitora

- ▶ Demijelinizaciona bolest (npr. multipla skleroza) – TNF inhibitori
- ▶ Umerena ili teška srčana insuficijencija (NYHA III/IV) – TNF inhibitori
- ▶ Rizik za gastrointestinalnu perforaciju (npr. kod bolesnika sa divertikulozom creva) – tocilizumab
- ▶ Laboratorijsko praćenje zbog mogućeg pada broja neutrofila i trombocita, promene lipidnog statusa i aktivnosti jetrinih enzima – tocilizumab.
- ▶ Prisutan rizik za tromboembolije za tromboembolije (JAK–inhibitori)
- ▶ Trudnoća i laktacija

3. Strategija lečenja radi postizanja i održavanja terapijskog cilja (T2T)

T2T preporuke u tretmanu reumatoidnog artritisa

1. Cilj lečenja – remisija bolesti
2. Ukoliko se remisija ne može postići, prihvatljiva je i niska aktivnost
3. Aktivnost bolesti treba da se meri jednom mesečno (ako je bolest umereno ili visoko aktivna), odnosno jednom u 3–6 meseci (ako je bolest u remisiji ili je nisko aktivna)
4. Korišćenje prihvaćenih pokazatelja aktivnosti bolesti treba da bude deo rutinskog rada
5. Strukturne promene i funkcijsku sposobnost treba uzeti u obzir kod donošenja odluka
6. Nivo utvrđenog cilja može biti uslovljen pridruženim bolestima, nepodnošenjem lekova, faktorima koji zavise od bolesnika i slično.
7. Bolesnik treba da bude detaljno obavešten o cilju terapije i strategiji kojom se teži dostizanje cilja

Procena aktivnosti hroničnih artritisa

Procena aktivnosti reumatoidnog artritisa

Aktivnost	DAS28	SDAI	CDAI
Remisija	< 2.6	≤ 3.3	≤ 2.8
Niska	2.6 do 3.2	3.4 do 11.0	2.9 do 10.0
Umerena	3.2 do 5.1	11.1 do 26.0	10.1 do 22.0
Visoka	> 5.1	26.1 do 86.0	22.1 do 76.0

DAS28-ESR

$$0.56 \times \sqrt{(28\text{TJC})} + 0.28 \times \sqrt{(28\text{SJC})} + 0.70 \times \ln(\text{ESR}) + 0.014 \times \text{PtGA}$$

CDAI

$$28\text{SJC} + 28\text{TJC} + \text{PtGA} + \text{PtGA}$$

SDAI

$$28\text{SJC} + 28\text{TJC} + \text{PtGA} + \text{PtGA} + \text{CRP}$$

Procena aktivnosti reumatoidnog artritisa

DAS_{28} (*Disease activity score, engl.*)

- Broj zglobova bolnih na pritisak pri pregledu
- Broj otečenih zglobova pri pregledu
- Brzina sedimentacije eritrocita (SE)
- Bolesnika procena aktivnosti bolesti na VAS

$$DAS28 = 0.56 \sqrt{\text{bol. zgl.}} + 0.28 \sqrt{\text{otec. zgl.}} + 0.36 \cdot \ln(SE) + 0.0014 \cdot (VAS)$$



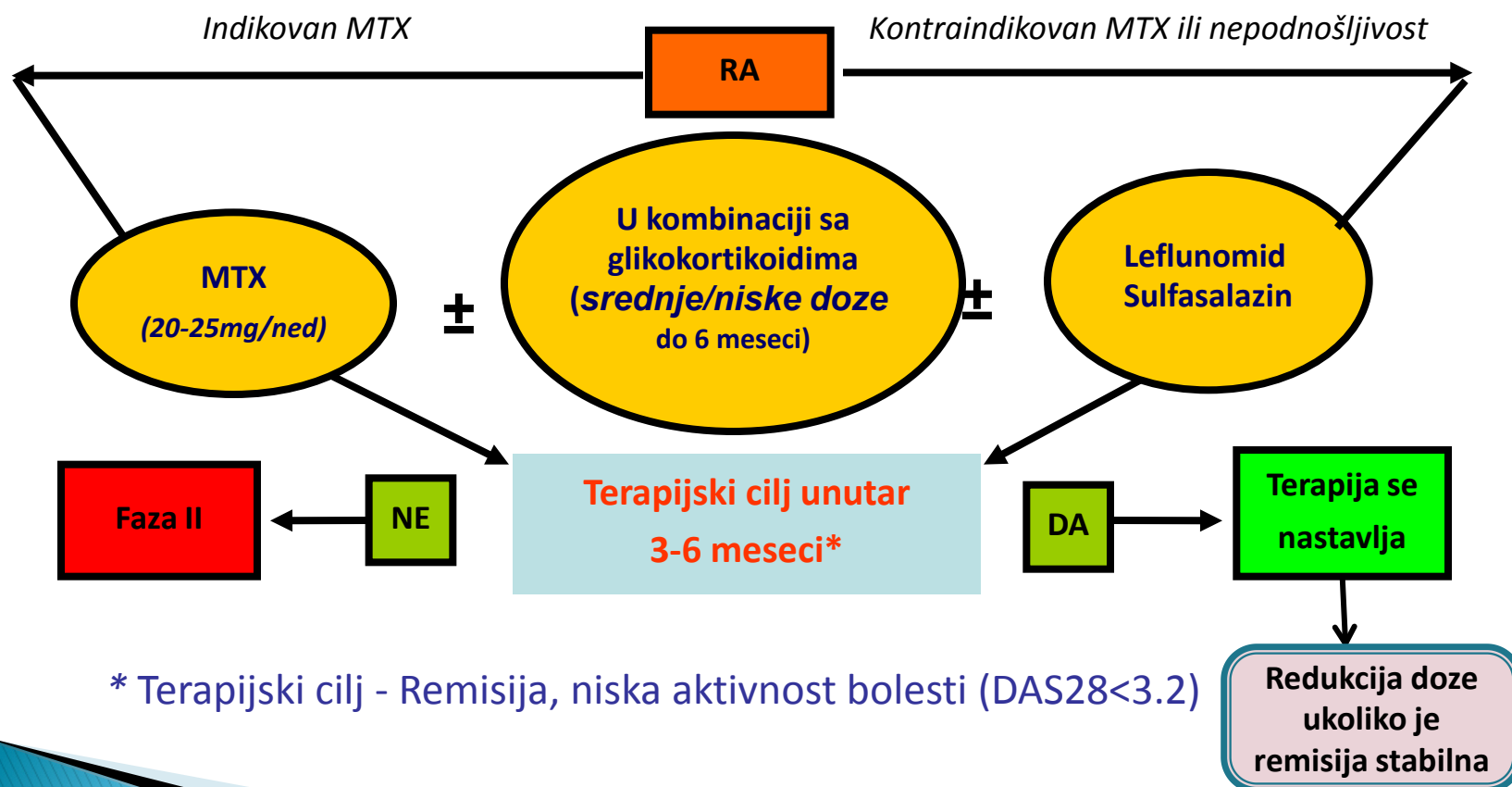
ACR/EULAR kriterijumi za remisiju RA

- ▶ Broj bolnih zglobova ≤ 1
- ▶ Broj otečenih zglobova ≤ 1
- ▶ CRP ≤ 1 mg/dL
- ▶ Bolesnikova opšta procena aktivnosti bolesti ≤ 1 (na skali 0–10)

Preporuke za lečenje hroničnih artritisa

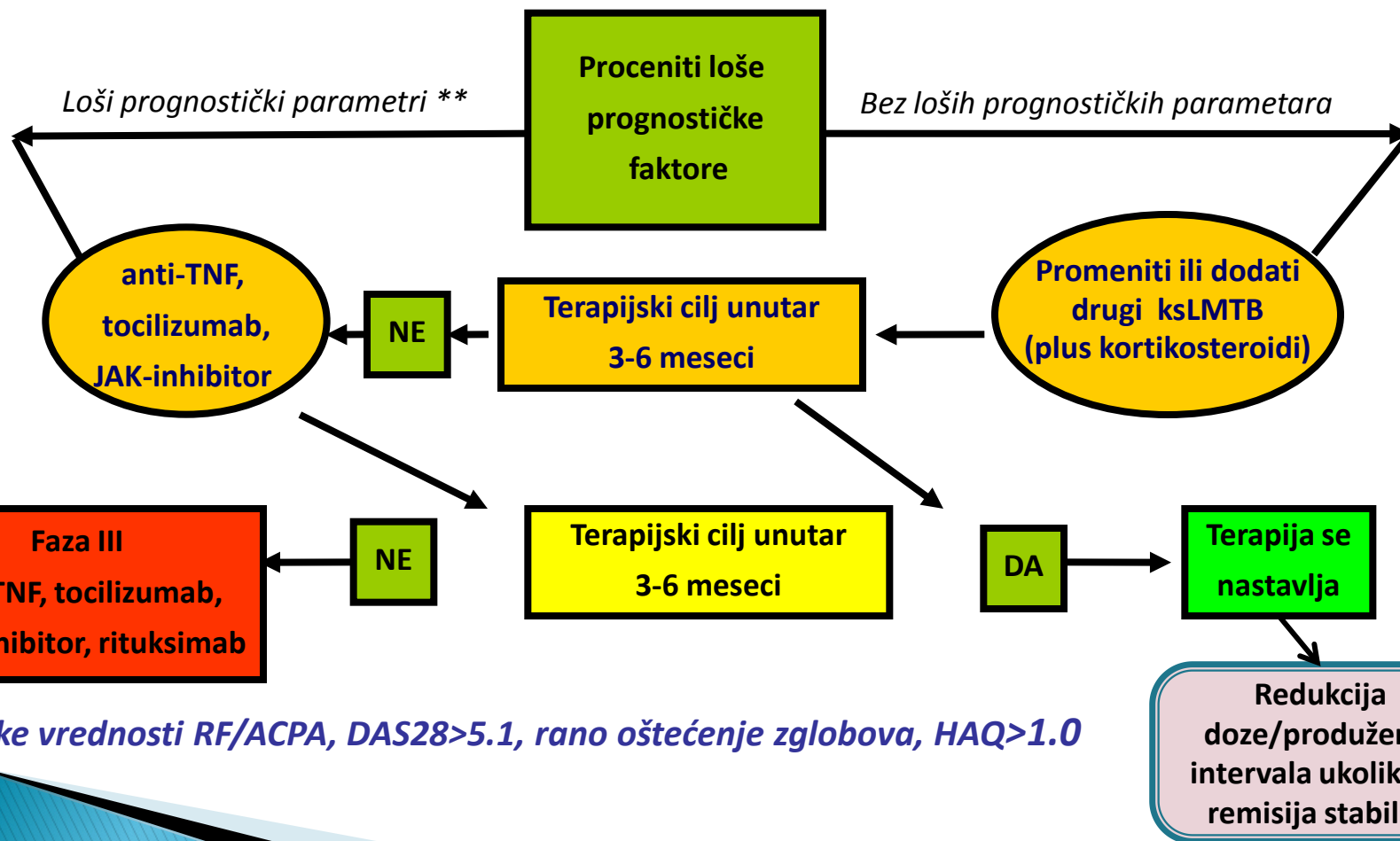
EULAR preporuke za lečenje RA

FAZA I - početak terapije RA
(odmah po postavljanju dijagnoze)



EULAR preporuke za lečenje RA

FAZA II



**** Visoke vrednosti RF/ACPA, DAS28>5.1, rano oštećenje zglobova, HAQ>1.0**

Stabilna remisija RA

- ▶ Kada se postigne stabilna remisija (odsustvo bolnih i otečenih zlobova, normalizacija pokazatelja upale i odsustvo jutarnje ukočenosti 6–12 meseci), može da se razmotri smanjenje doze bLMTB ili JAK–inhibitora posebno ako je tretman u kombinaciji sa csLMTB.
- ▶ Kod bolesnika koji su samo na csLMTB doza leka se smanjuje na najmanju potrebnu (efikasnu) dozu, kojom se održava postignuta kontrola inflamacije zglobova.

Terapijski problemi u RA

- Pravu remisiju postiže mali broj obolelih
- “Izlečenje” ostaje nedostižan cilj
- 20–30% obolelih su refraktarni na sve trenutno dostupne terapijske modalitete
- Toksičnost i neželjeni efekti lekova
- Destruktivni proces ne može biti zaustavljen kod svih obolelih
- Popravljanje prethodnog oštećenja ostaje nedostižno
- Za sada ne postoje biomarkeri koji bi nam pomogli u izboru terapije

Zaključak

- ▶ Rano prepoznavanje reumatoidnog artritisa je ključno za pravovremeno uvođenje terapije.
 - ▶ Terapija uvedena dovoljno rano ima veću šansu da dovede do remisije ili niske aktivnosti bolesti.
 - ▶ Biološki lekovi i JAK–inhibitori su značajno unapredili terapiju RA.
 - ▶ Redovno praćenje aktivnosti bolesti i pravovremena izmena terapije su neophodni da bi se postigao terapijski cilj.
- 