

Ефикасност и сигурност етанерцепта у терапији реуматоидног артритиса

Татјана Илић^{1,2}, Биљана Милић^{1,2}, Дејан Ћелић^{1,2}, Биљана Вучковић^{1,3}, Игор Митић^{1,2}

¹Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду, Нови Сад, Србија;

²Клиника за нефрологију и клиничку имунологију, Клинички центар Војводине, Нови Сад, Србија;

³Одељење за тромбозу, хемостазу и хематолошку дијагностику, Центар за лабораторијску медицину, Нови Сад, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Етанерцепт, антагонист фактора некрозе тумора алфа (*TNF-α*), смањује активност болести у реуматоидном артритису (РА) и спречава даље оштећење зглобова уз очување физичке функције и побољшање квалитета живота болесника.

Циљ рада Циљ рада је била процена ефикасности и сигурности примене етанерцепта у комбинацији с антиреуматским лековима који мењају ток болести (енгл. *disease-modifying antirheumatic drugs – DMARD*) код болесника са РА.

Методe рада Испитаницима с активним РА који примају *DMARD* у терапију је укључен етанерцепт у недељној дози од 50 mg, уз наставак *DMARD* терапије. Ефикасност лечења процењивана је у 12. недељи. Одржавање ефекта лечења процењивано је у 24, 48. и 96. недељи. Дугорочна сигурност примене етанерцепта односи се на бележење нежељених догађаја током две године надгледања 40 болесника.

Резултати Након 12 недеља лечења етанерцептом код 80% испитаника постигнут је *ACR20* одговор, док је код 85% болесника забележено клинички значајно снижење индекса *DAS28*. Ремисија је забележена код пет болесника (12,5%), а ниска активност болести код 17 (42,5%). Током 96 недеља клиничког праћења одржавали су се постигнуте ефекти лечења. Код четири испитаника (10%) терапија етанерцептом је обустављена после 24 недеље примене због неадекватног одговора. Код једног болесника (2,5%) забележен је кардиоваскуларни догађај. Утврђено је 47 акутних инфекција, а код четири болесника (8,4%) у питању су биле тешке инфекције. Није забележен развој малигнитета, нити је било смртних исхода.

Закључак Етанерцепт у комбинацији са *DMARD* показује висок степен ефикасности у лечењу особа оболелих од РА. Профил сигурности примене лека је задовољавајући.

Кључне речи: реуматоидни артритис; антагонисти *TNF-α*; лекови који мењају ток болести

УВОД

Реуматоидни артритис (РА) је најчешћа хронична запаљењска болест зглобова и један од водећих узрока хроничног бола, који погађа више од три милиона људи у Европи. Болест је прогресивног тока и праћена је значајним функцијским поремећајима.

Правовремено постављена дијагноза и агресивно лечење су једини пут ка одлагању или заустављању оштећења зглобова, што је услов очувања функцијског стања болесника. Дуже од четири деценије у употреби су лекови који могу успорити или зауставити оштећење зглобова, а познати су под називом „антиреуматски лекови који мењају ток болести“ (енгл. *disease-modifying antirheumatic drugs – DMARD*). У њих се убрајају: метотрексат, лефлуномид, сулфасалазин, анти-маларици и други. Ови лекови доводе до ремисије болести код највише 30% болесника [1, 2]. Циљ савременог приступа болеснику са РА јесте постизање ремисије или бар ниске активности болести, односно престанак хроничне упале зглобова, заустављање напредовања зглобних оштећења уз очување функционалности болесника. У данашњој

ери биолошких лекова наведени терапијски циљеви постали су остварљиви [3].

Цитокин, фактор некрозе ћелија тумора алфа (*TNF-α*), веома је битан у започињању и одржавању упалне реакције. Блокадом овог цитокина плејотропних одлика индиректно се спречава стварање других цитокина и различитих биолошких молекула важних у процесу запаљења зглоба. Блокирањем *TNF-α* смањују се пролиферација синовије, разарање хрскавице и активност остеокласта, односно даље разарање кости [4]. Већина досадашњих студија које испитују ефикасност антагониста *TNF-α* показала је да ови лекови доводе до значајног побољшања субјективног стања болесника и смиривања клиничко-лабораторијских знакова болести. Сигурност примене антагониста *TNF-α* предмет је бројних истраживања [5].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се испитају ефикасност и сигурност примене етанерцепта у комбинацији са *DMARD* код болесника са РА.

Correspondence to:

Tatjana ILIĆ
Klinika za nefrologiju i
kliničku imunologiju
Klinički centar Vojvodine
Hajduk Veljkova 9
21000 Novi Sad
Srbija
tanjailic99@gmail.com

МЕТОДЕ РАДА

У испитивање су укључене особе са дијагнозом адултног облика РА у складу с критеријумима за дијагнозу РА Америчког друштва реуматолога (*American College of Rheumatology – ACR*) и Европске лиге за борбу против реуматизма (*European League Against Rheumatism – EULAR*) [6]. Код свих испитаника болест је трајала дуже од шест месеци. Сви су претходно лечени применом једног или више *DMARD*. Услов за укључивање етанерцепта у терапију био је скор активности болести (енгл. *disease activity score – DAS28*) већи од 3,2, тј. умерено или високо активна болест. Сви болесници су пре почетка примене етанерцепта подвргнути Мантуовом (*Mantoux*) тесту ради откривања латентне туберкулозе (ТБ). Индурација коже од најмање 5 mm сматрала се позитивним налазом. Трудноћа, дојење, перзистентна или тешка инфекција током 30 дана пре почетка лечења етанерцептом били су контраиндикација за примену лека. У испитивање су укључени болесници који дотад нису примали ниједан други биолошки лек. Испитаници су наставили да примају један *DMARD* или више њих, односно комбинацију *DMARD* и кортикостероида (доза кортикостероида не већа од 10 mg дневно) и нестероидне антиинфламаторне лекове (НСАИЛ) без промене дозе ових лекова до 12. недеље клиничког праћења. Сви болесници су примали 50 mg етанерцепта недељно поткожно. Процена ефикасности лечења вршена је праћењем *ACR 20*, 50 и 70 побољшања и бележењем промена вредности *DAS28*, индекса активности болести [7, 8].

Утицај лечења на функцијско стање болесника процењиван је на основу *Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)* [9]. Лабораторијски параметри запаљења, *C*-реактивни протеин (*CRP*) и седиментација еритроцита (*SE*), мерени су код свих испитаника. Ниво *CRP* одређиван је нефелометријски, а *SE* према методи Вестергрин (*Westergreen*). Нормалним вредностима *CRP* сматрале су се оне мање од 6 mg/l, а *SE* мање од 20 mm/h. Примарни одговор на терапију етанерцептом процењиван је након 12 недеља. Даље

надгледање болесника и процена одржавања постигнутог ефекта вршени су у 24, 48. и 96. недељи. Сигурност примене етанерцепта процењивана је на основу нежељених догађаја током две године клиничког праћења (35 болесника примало је етанерцепт две године).

Статистичка анализа

Подаци су обрађени коришћењем статистичког пакета *SPSS 17.0* применом дескриптивних статистичких метода (аритметичка средина, стандардна девијација за варијабле на интервалном нивоу мерења), док су разлике између група испитиване применом Студентовог *t*-теста и Ман-Витнијевог *U*-теста, у зависности од тога да ли су подаци били параметријски или непараметријски. Када је независна варијабла имала више од две категорије, примењивани су једносмерна униваријантна анализа варијансе и њен непараметријски еквивалент – Краскал-Волисов тест; повезаности између двеју категоријалних варијабли испитиване су Пирсоновим χ^2 -тестом, при чему је код нумеричких ограничења примењен Фишеров тест тачне вероватноће. Код зависних узорака (разлика између два мерења), за дихотомне варијабле примењиван је Макнемаров χ^2 -тест за зависне узорке. У свим примењеним аналитичким методама ниво значајности је био 0,05.

РЕЗУЛТАТИ

Анализом је обухваћено 40 болесника са РА – 33 жене (82,5%) и седам мушкараца (17,5%). Испитаници су у просеку били стари 43,03 године, а болест је просечно трајала 7,18 година. Основне демографске одлике испитаника пре примене етанерцепта дате су у табели 1.

Болесници су пре него што је етанерцепт укључен у терапију примали стабилне дозе *DMARD*, а са њиховом применом се наставило и након укључења биолошког лека. На графикону 1 приказана је расподела болесника према броју и врсти коришћених *DMARD*.

Табела 1. Демографске одлике болесника пре примене етанерцепта
Table 1. Patient demographic baseline characteristics

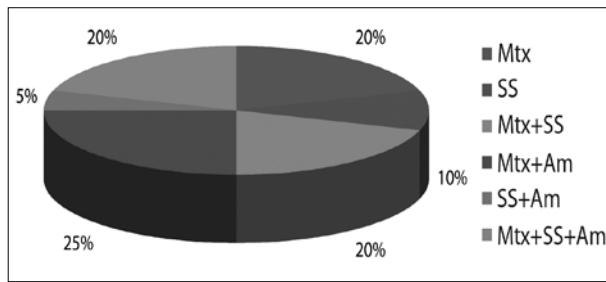
Варијабла Variable	Сви болесници All patients	Групе болесника према <i>DMARD</i> / Groups of patients according to <i>DMARD</i>								
		Број <i>DMARD</i> Number of <i>DMARD</i>			Врста и комбинација <i>DMARD</i> Type and combination of <i>DMARD</i>					
		3	2	1	<i>Mtx</i>	<i>SS</i>	<i>Mtx+SS</i>	<i>Mtx+Am</i>	<i>SS+Am</i>	<i>Mtx+Am+SS</i>
Број испитаника Number of patients	40	8	19	13	8	4	8	10	2	8
Жене (%) Women (%)	82.5	77.0	84.0	84.5	87.5	75.0	75.0	90.0	100.0	75.0
Старост (године) Age (years)	43.0 (9.10)	41.9 (11.71)	43.2 (7.99)	43.5 (9.60)	46.4 (11.05)	38.0 (4.54)	44.9 (4.84)	42.9 (8.50)	39.0 (16.90)	41.9 (11.71)
Трајање болести (године) Duration of disease (years)	7.18 (3.17)	7.25 (2.18)	6.21 (2.74)	8.54 (3.88)	8.38 (2.20)	9.50 (6.70)	6.13 (1.72)	6.70 (3.33)	4.00 (1.40)	7.25 (2.10)

Вредности су изражене као цели бројеви, проценти и средња вредност (са стандардном девијацијом).

DMARD – лекови који мењају ток болести; *Mtx* – метотрексат; *SS* – сулфасалазин; *Am* – антималярици
 $p > 0,05$

Values are expressed as whole numbers, percents and mean value (with standard deviation).

DMARD – disease-modifying antirheumatic drugs; *Mtx* – methotrexate; *SS* – sulfasalazine; *Am* – antimalarials
 $p > 0,05$



Графикон 1. Распореда болесника према броју и врсти лекова који мењају ток болести (DMARD)

Graph 1. Percentage of patients receiving disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs)

Пре почетка примене етанерцепта, метотрексат, сулфасалазин и антимальарике примало је 85%, 55%, односно 50% болесника, а кортикостероиде у дози до 10 mg дневно 80% болесника.

Код три испитаника (7,5%) нису уочени коморбидитети, док је 28 болесника (70%) имало једну придружену болест, а њих деветоро (22,5%) две придружене болести или више њих. Међу коморбидитетима најчешћа је била хипертензија (23 болесника; 57,5%); следе хиперлипидемија (18 болесника; 45%) и шећерна болест (шест болесника; 15%).

У табели 2 приказана су клиничка обележја болесника пре укључења етанерцепта у терапију. Просечан број болних зглобова био је 13,4, а просечан број отечених зглобова 10,95. Средња вредност SE била је 55,7 mm/h, а CRP 35,98 mg/l. Средња вредност DAS28 била је 5,96, а HAQ-DI 1,61.

Ефикасност етанерцепта

Апсолутне промене средњих вредности DAS28 и HAQ-DI у 12. недељи лечења указују на клинички значајно побољшање, како у целој испитиваној групи, тако и у оквиру подгрупа болесника формираних у односу на DMARD терапију коју примају (Табела 3). DAS28 просечно је смањен за 2,4, а HAQ-DI за 0,48.

На графикону 2 приказана је промена средњих вредности DAS28 током 96 недеља клиничког праћења. Постоји статистички значајна разлика између просечног DAS28 забележеног пре почетка узимања етанерцепта и након 12 недеља од почетка примене лека ($p=0,004$). Иста статистичка значајност запажена је и упоређујући DAS28 пре почетка примене лека и након 24, 48 и 96 недеља.

Графикон 3 приказује активност болести према DAS28 за укупан број болесника на почетку испитивања и у 12. недељи клиничког праћења. На почетку лечења 90% болесника имало је високо активну болест, док је код 10% болесника забележена умерено активна болест. После 12 недеља примене етанерцепта код 42,5% болесника утврђена је нискоактивна болест, док је 12,5% болесника постигло ремисију.

На графиконима 4 и 5 приказане су средње вредности броја болних и отечених зглобова током посматраног периода од 96 недеља. Утврђена је статистички значајна разлика у броју болних зглобова пре почетка примене етанерцепта и након 12 недеља лечења ($p<0,05$), затим пре почетка узимања лека и после 24,

Табела 2. Клиничке одлике болесника пре примене етанерцепта

Table 2. Patient baseline clinical characteristics

Варијабла Variable	Сви болесници All patients (n=40)	Групе болесника према DMARD / Groups of patients according to DMARD								
		Број DMARD Number of DMARD			Врста и комбинација DMARD Type and combination of DMARD					
		3 (n=8)	2 (n=19)	1 (n=13)	Mtx (n=8)	SS (n=4)	Mtx+SS (n=8)	Mtx+Am (n=10)	SS+Am (n=2)	Mtx+Am+SS (n=8)
Број болних зглобова Tender joints count	13.40 (1.79)	12.63 (1.84)	13.47 (1.61)	13.77 (2.01)	13.38 (1.92)	14.25 (2.50)	12.88 (1.55)	14.00 (1.63)	14.00 (1.41)	12.63 (1.84)
Број отечених зглобова Swollen joints count	10.95 (2.01)	10.00 (1.51)	10.95 (2.23)	11.54 (2.14)	11.88 (2.10)	11.00 (2.70)	9.38 (1.93)	11.60 (1.43)	14.00 (1.41)	10.00 (1.52)
DAS28	5.96 (0.59)	5.60 (0.50)	6.02 (0.59)	6.10 (0.55)	5.98 (0.65)	6.32 (0.36)	5.91 (0.64)	6.02 (0.54)	6.55 (0.35)	5.60 (0.57)
HAQ-DI	1.61 (0.69)	1.61 (0.07)	1.62 (0.079)	1.60 (0.053)	1.59 (0.04)	1.59 (0.05)	1.62 (0.05)	1.61 (0.06)	1.72 (0.20)	1.61 (0.07)
SE (mm/h)	55.70 (8.57)	55.25 (11.64)	56.68 (8.93)	54.54 (6.09)	55.50 (7.40)	53.00 (3.74)	52.88 (8.23)	59.30 (6.66)	57.00 (19.79)	55.25 (11.64)
CRP (mg/l)	35.98 (8.36)	33.63 (8.96)	34.47 (7.14)	39.62 (9.08)	41.00 (10.40)	35.00 (5.09)	30.13 (7.90)	38.20 (4.13)	39.50 (12.02)	33.63 (8.95)
Позитиван RF (%) RF positive (%)	77.5	87.5	74	77	75	75	50	90	100	87.5
Позитивна анти-CCP Ат (%) Anti-CCP Ab positive (%)	80	100	79.5	69.5	75	50	75	80	100	100
Кортикостероиди (%) Corticosteroids (%)	80	77	84	77	87.5	50	87.5	90	50	75

Вредности су изражене као проценти и средња вредност (са стандардном девијацијом).

n – број болесника; DAS28 – индекс активности болести 28; HAQ-DI – Health Assessment Questionnaire Disability Index; SE – седиментација; CRP – C-реактивни протеин; RF – реуматоидни фактор; CCP – циклични цитрулин-протеин; Ат – антитела
 $p>0,05$

Values are expressed as percents and mean value (with standard deviation).

n – number of patients; DAS28 – Disease Activity Score 28; HAQ-DI – Health Assessment Questionnaire Disability Index; SE – erythrocyte sedimentation rate; CRP – C-reactive protein; RF – rheumatoid factor; CCP – cyclic citrullinated protein; Ab – antibodies
 $p>0,05$

Табела 3. Одлике болесника након 12 недеља примене етанерцепта
Table 3. Characteristics of patients after 12-week etanercept therapy

Варијабла Variable	Сви болесници All patients (n=40)	Групе болесника према DMARD Groups of patienta according to DMARD									
		Број DMARD Number of DMARD			Врста и комбинација DMARD Type and combination of DMARD						
		3 (n=8)	2 (n=19)	1 (n=13)	Mtx (n=8)	SS (n=4)	Mtx+SS (n=8)	Mtx+Am (n=10)	SS+Am (n=2)	Mtx+Am+SS (n=8)	
Број болних зглобова Tender joints count	AC (SD)	-9.45 (6.68)	-8.88 (6.27)	-9.42 (6.66)	-9.85 (6.96)	-9.50 (6.71)	-10.25 (7.24)	-9.13 (6.45)	-10.70 (7.56)	-5.00 (3.53)	-8.88 (6.27)
	PC	-70.52	-70.30	-69.93	-71.53	-71.00	-71.92	-70.88	-76.42	-35.71	-70.30
Број отечених зглобова Swolen joints count	AC (SD)	-7.70 (5.44)	-6.62 (4.68)	-7.74 (5.47)	-8.31 (5.87)	-8.50 (6.01)	-8.00 (5.65)	-6.25 (4.41)	-9.40 (6.64)	-5.50 (3.88)	-6.62 (4.68)
	PC	-70.31	-66.20	-70.68	-72.01	-71.54	-72.72	-66.63	-81.03	-39.28	-66.20
DAS28	AC (SD)	-2.40 (1.69)	-2.10 (1.48)	-2.53 (1.78)	-2.40 (1.69)	-2.28 (1.61)	-2.67 (1.88)	-2.49 (1.76)	-2.75 (1.94)	-1.45 (1.02)	-2.09 (1.47)
	PC	-40.26	-37.50	-42.02	-39.34	-38.12	-42.24	-42.13	-45.68	-22.13	-37.32
HAQ-DI	AC (SD)	-0.48 (0.33)	-0.46 (0.32)	-0.54 (0.38)	-0.42 (0.29)	-0.47 (0.33)	-0.35 (0.24)	-0.54 (0.38)	-0.57 (0.40)	-0.22 (0.15)	-0.46 (0.32)
	PC	-29.81	-28.57	-33.30	-26.25	-29.55	-22.01	-33.33	-35.40	-12.79	-28.57
SE (mm/h)	AC (SD)	-26.67 (18.85)	-26.00 (18.38)	-28.52 (20.16)	-24.39 (17.24)	-26.00 (18.38)	-22.25 (15.73)	-24.75 (17.5)	-33.40 (23.61)	-15.00 (10.6)	-26.00 (18.38)
	PC	-47.88	-47.05	-50.31	-44.71	-46.84	-41.98	-46.80	-56.32	-26.31	-47.05
CRP (mg/l)	AC (SD)	-19.83 (14.02)	-18.75 (13.25)	-18.05 (12.76)	-23.08 (16.32)	-25.50 (18.03)	-17.75 (12.55)	-13.88 (9.80)	-24.60 (17.39)	-5.50 (3.88)	-18.75 (13.25)
	PC	55.11395	55.75379	-52.36	-58.25	-62.19	-50.71	-46.06	-64.39	-13.92	-55.75

AC – апсолутна промена (почетак – 12. недеља); SD – стандардна девијација; PC – процентуална промена (почетак – 12. недеља)

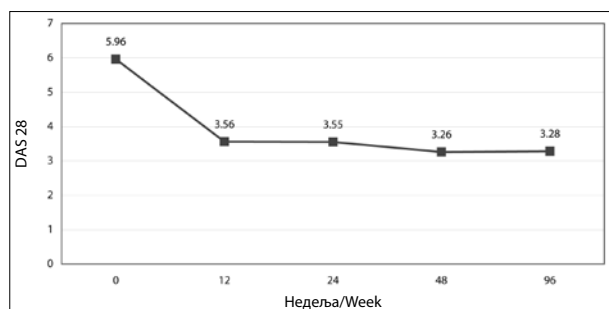
Негативна вредност означава смањење, односно побољшање.

$p < 0,05$

AC – absolute change (baseline – 12 week); SD – standard deviation; PC – percentage change (baseline – 12 week)

Negative value indicate reduction (improvement).

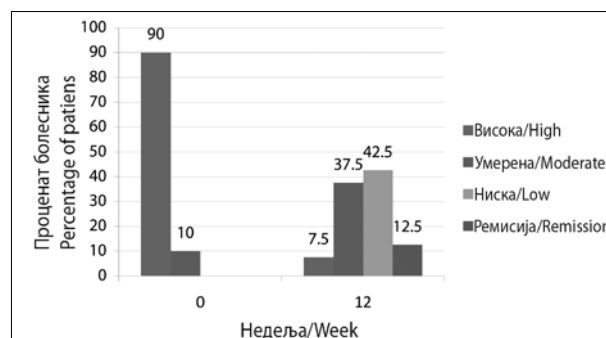
$p < 0,05$



Графикон 2. Средња вредност индекса активности болести (DAS28) пре почетка терапије (0) и у 12, 24, 48. и 96. недељи лечења
Graph 2. Mean Disease Activity Score 28 (DAS28) at baseline, 12, 24, 48 and 96 week of therapy

48 и 96 недеља лечења, као и између 24. и 48. недеље ($p=0,002$), тј. након што су из истраживања искључени болесници код којих није било жељеног одговора на терапију етанерцептом. Утврђена је статистички значајна разлика и у броју отечених зглобова пре почетка узимања етанерцепта и после 12 недеља примене лека ($p \leq 0,05$), као и пре почетка узимања лека и након 24, 48 и 96 недеља лечења.

На графикону 6 приказана је промена средњих вредности HAQ-DI и утицај етанерцепта на функцијско стање болесника током 96 недеља клиничког праћења. Постоји статистички значајна разлика у вредностима HAQ-DI забележеним пре почетка примене етанерцепта и након 12 недеља узимања лека ($p \leq 0,05$). Иста статистичка значајност утврђена је упоређујући HAQ-DI пре почетка лечења и након 24, 48 и 96 недеља.



Графикон 3. Приказ активности болести према DAS28 за укупан број болесника пре почетка терапије (0) и после 12 недеља клиничког праћења

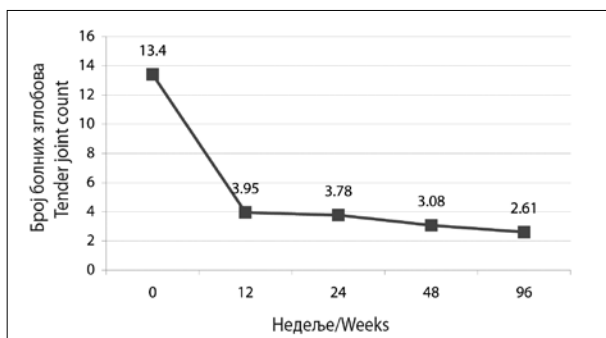
Graph 3. Disease activity based on DAS28 at baseline and 12 week of therapy for all patients

Активност болести према DAS28: висока >5,1; умерена 5,1–3,2; ниска 3,2–2,6; ремисија <2,6.

Disease activity according to DAS28: high >5.1; moderate 5.1–3.2; low 3.2–2.6; remission <2.6.

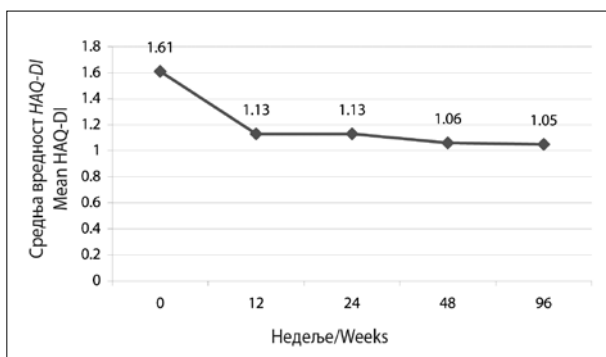
У 12. недељи клиничког праћења 15% испитаника имало је HAQ-DI мањи од 0,5, а 12,5% испитаника DAS28 мањи од 2,6, што одговара критеријумима Америчког удружења за реуматизам (*American Rheumatism Association – ARA*) за клиничку ремисију болести.

На графикону 7 приказан је одговор на терапију етанерцептом у 12. недељи лечења у виду процента болесника који су постигли ACR 20, 50 и 70 одговор. Чак 80% испитаника постигло је у 12. недељи ACR 20 одговор, док је 55%, односно 15% болесника остварило ACR 50, односно ACR 70 одговор. Није било стати-



Графикон 4. Просечан број болних зглобова током клиничког праћења за укупан број болесника

Graph 4. Mean tender joint count for all patients during the follow-up period



Графикон 6. Средња вредност HAQ-DI током клиничког праћења за укупан број болесника

Graph 6. Mean HAQ-DI for all patients during the follow-up period
HAQ-DI – Health Assessment Questionnaire Disability Index

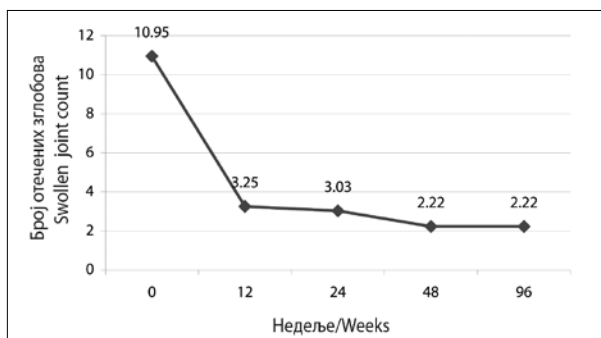
стички значајне разлике у постигнутом ACR одговору између група болесника формираних на основу броја DMARD које су примали.

Сигурност етанерцепта

Током периода надгледања од 96 недеља код 32 болесника забележено је најмање једно нежељено дејство лека (80%). Уочено је укупно 78 нежељених догађаја. Најчешћи је био назофарингитис (код 28 испитаника; 70%); следе бронхитис (код осам; 12,5%) и циститис (код седам; 8,9 %).

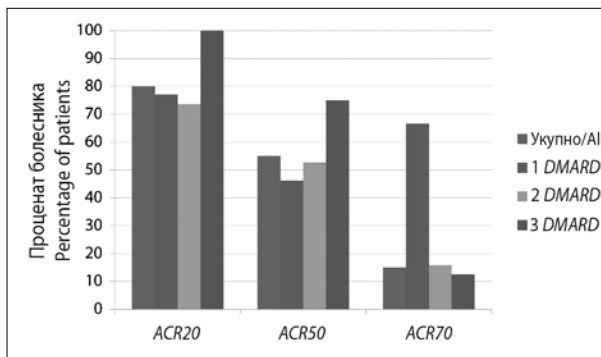
Код пет болесника (12,5%) утврђени су тешки нежељени догађаји: бронхопнеумонија код два, а инфаркт миокарда, септични пијелонефритис и акутни *Clostridium difficile* ентероколитис код по једног испитаника. Болеснику који је доживео инфаркт миокарда обустављена је примена етанерцепта, док је код болесника с поменутих инфекцијама привремено обустављено лечење етанерцептом до две недеље након потпуне санације инфекта. Код четири испитаника терапија етанерцептом је прекинута после 24 недеље лечења због изостанка жељеног терапијског одговора (DAS28 већи од 5,1).

Девет болесника (22,5%) било је позитивно на Мантуовом тесту, док је код три (7,5%) рендгенски снимак плућа указивао на претходну ТБ инфекцију. Превен-



Графикон 5. Просечан број отечених зглобова током клиничког праћења за укупан број болесника

Graph 5. Mean swollen joint count for all patients during the follow-up period



Графикон 7. ACR 20, 50 и 70 одговор у 12. недељи надгледања болесника

Graph 7. ACR 20, 50 and 70 response at 12 week

ACR 20, 50 и 70 – клинички одговор према Америчком друштву реуматолога ACR 20, 50 and 70 – American College of Rheumatology response in the number of tender and swollen joints

тивни третман за латентну ТБ примењен је код девет болесника (22,5%). Преписан је изонијазид у дози од 300 mg дневно 30 дана пре почетка примене етанерцепта и њиме настављено лечење до пуних шест месеци према националним препорукама експертске групе. Током периода надгледања ни код једног болесника није уочен развој активне ТБ. Није забележен ниједан случај опортунистичке инфекције, нити развој малигне неоплазме. Није било смртних исхода. У табели 4 приказани су нежељени догађаји током 96 недеља клиничког праћења.

ДИСКУСИЈА

РА као хронична, прогресивна, имунско-запаљењска болест је значајан лични, породични и друштвени проблем. Ова болест има велики како медицински, тако и социоекономски значај. И поред тога, њој се код нас и даље придаје мало пажње у јавности. Прогресиван ток ове болести води ка високом степену инвалидности и угрожава функцијско стање болесника. Правовремено постављена дијагноза и агресивно, рано лечење услов су одлагања и заустављања оштећења зглобова, односно очувања функцијског стања болесника [10].

Лекови који мењају ток болести (DMARD) својевремено су представљали највећи помак у терапији РА. Међутим, код свега трећине болесника са РА приме-

Табела 4. Нежељени догађаји (НД) који су забележени током 96 недеља лечења етанерцептом**Table 4.** Adverse events (AE) that occurred in the period of 96 weeks of etanercept therapy

Нежељени догађај Adverse event	Број НД Number of AE	НД на 100 ПГ (ПГ=68,08) AE per 100 PY (PYs=68.08)
Сви НД All AE	78	114.57
Анемија Anemia	2	2.93
Тромбоцитопенија или леукопенија Thrombocytopenia or leucopenia	2	2.93
Кардиоваскуларни догађаји Cardiovascular events	1	1.46
Артеријска хипертензија Arterial hypertension	4	5.87
Ентероколитис Enterocolitis	2	2.93
Гастродуоденитис Gastroduodenitis	5	7.34
Пораст јетрених ензима Elevated liver enzymes	2	2.93
Алергијске реакције на месту примене лека Injection-site reaction	6	8.81
Инфекције горњих делова дисајног тракта Upper respiratory tract infection	28	41.12
Бронхитис Bronchitis	8	11.75
Пнеумонија Pneumonia	2	2.93
Миалгија Myalgia	2	2.93
Артралгија (погоршање артритиса) Arthralgia (worsening of arthritis)	3	4.40
Пијелонефритис Pyelonephritis	1	1.46
Циститис Cystitis	7	10.28
Неуролошке компликације (вртоглавица) Neurological events (dizziness)	1	1.46
Херпес зостер инфекција Herpes Zoster infection	1	1.46

ПГ – пацијент–година

PYs – patient–years

на ових лекова доводи до крајњег терапијског циља – ремисије болести [11]. У последње две деценије, са појавом биолошких лекова, постаје реално остварење основних циљева терапије РА, а то су смањење упале, заустављање радиографске прогресије болести и очување функцијског стања болесника.

TNF- α је један од веома потентних проинфламаторних цитокина који учествују у започињању и одржавању процеса запаљења зглоба. Применом лекова из групе антагониста *TNF- α* смањују се пролиферација синовије, уништавање хрскавице и активност остеокласта, тј. спречава даље разарање кости [12]. Ефикасност антагониста *TNF- α* примењених у комбинацији с метотрексатом у лечењу особа оболелих од РА анализирана је у многим ранијим студијама [13, 14].

Циљ нашег истраживања била је клиничка процена ефикасности и сигурности примене етанерцепта у ле-

чењу болесника са РА у комбинацији са *DMARD*. Сви испитаници имали су *DAS28* већи од 3,2, тј. умерено или високо активну болест, упркос дотадашњој примени макар једног *DMARD*. Болесници су сврстани у групе према броју и комбинацији *DMARD* које су примали пре укључења етанерцепта у терапију. На почетку испитивања није било разлике у демографским и клиничким одликама међу посматраним групама испитаника.

Антагонисти *TNF- α* примењени у комбинацији са *DMARD* показали су задовољавајући ниво ефикасности у многим досад рађеним анализама [13-16]. Они не само да доказано сузбијају запаљењски процес, већ се применом ових лекова остварује веома битан терапијски циљ – заустављање радиографске прогресије болести [15, 16]. И наши налази указују на висок степен ефикасности етанерцепта у терапији РА. Апсолутне промене средњих вредности *DAS28* и *HAQ-DI* у 12. недељи лечења указују на клинички значајно побољшање како у целој групи испитаника, тако и у оквиру формираних подгрупа. При томе, нема разлике у постигнутим ефектима терапије међу подгрупама које су примале различите *DMARD*.

Значајно смањење укупног *DAS28* одржавало се током 96 недеља клиничког праћења. Према очекивању, смањење степена активности болести водило је ка битном побољшању функцијског стања болесника, што је доказано значајним смањењем *HAQ-DI* већ у 12. недељи испитивања. Постигнути ефекат одржавао се, уз додатно побољшање, до краја периода надгледања.

У 12. недељи лечења код 15% испитаника вредност *HAQ-DI* је била мања од 0,5, а код 12,5% *DAS28* је био мањи од 2,6, што одговара *ARA* критеријумима ремисије болести. Сличне резултате нашли смо и у другим испитивањима рађеним на тему ефикасности антагониста *TNF- α* у РА [15, 16].

Процентом ефеката лечења етанерцептом на основу *ACR* критеријума побољшања забележен је *ACR 20* одговор код чак 80% испитаника, док је *ACR 50* одговор постигнут код 55%. *ACR 70* одговор, који практично одговара клиничкој ремисији, остварило је 15% болесника, што је веома добар резултат ако се у обзир узме чињеница да су истраживањем обухваћене особе с најтежим облицима РА код којих дотадашња терапија применом *DMARD* није довела до задовољавајуће контроле болести.

Услов који један биолошки лек свакако мора испуњавати да би нашао своје место у лечењу оболелих од РА јесте да, поред задовољавајућег нивоа ефикасности, покаже и прихватљив ниво сигурности. Један од ограничавајућих фактора примене конвенционалних *DMARD* је компромис између високих ефективних доза ових лекова и нежељених дејстава која прате овакав третман. Због тога су нежељени, токсични ефекти чест разлог за обустављање *DMARD* терапије. Сигурносни профил који етанерцепт показује на основу резултата ове студије у складу је с оним што су запазили и други аутори у својим анализама [15, 17, 18].

Сви болесници су пре укључивања етанерцепта у терапију пажљиво прегледани због могуће латентне ТБ с обзиром на ризик од активације инфекције. Према досад објављеним резултатима, ризик од поновне активације ТБ се смањује откада се врши рутински систематски преглед на латентну ТБ и примењује одговарајућа хемиопрофилактика у случајевима код којих је то индиковано [17, 19]. У нашој студији 22,5% испитаника било је позитивно на Мантуов тест, док је код 7,5% болесника рендгенски снимак плућа указивао на претходну ТБ инфекцију, што је нешто већи проценат у односу на резултате у литератури [19]. У складу с националним препорукама експертске групе, болесници са позитивном налазом Мантуовог теста примали су хемиопрофилактику ТБ инфекције: изонијазид месец дана пре укључивања терапије и наредних пет месеци. Током посматраног периода од 96 недеља није забележен ниједан случај развоја активне ТБ.

Код 32 болесника (80%) утврђен је најмање један нежељени догађај, а најчешћи су били назофарингитис (35,9%), бронхитис (12,5%) и циститис (8,9%). Доби-

јени резултати су у складу с раније објављеним подацима који се односе на учесталост нежељених дејстава лека код болесника на терапији антагонистима *TNF- α* [17, 18]. Код пет испитаника (12,5%) забележени су тешки нежељени догађаји због којих је било потребно привремено, односно – у случају једног болесника – трајно обуставити терапију. Није забележен ниједан случај опортунистичке инфекције, нити развој малигне неоплазме током 96 недеља клиничког праћења. Није било ни смртних исхода. Нема клинички значајне разлике у сигурносном профилу етанерцепта у односу на већ објављене резултате који се односе на сигурност примене овога лека или других антагониста *TNF- α* у лечењу РА [15, 17].

ЗАКЉУЧАК

Етанерцепт у комбинацији са *DMARD* показује висок степен ефикасности у лечењу особа оболелих од РА уз прихватљив ниво сигурности примене.

ЛИТЕРАТУРА

- Kremer JM, Lee JK. The safety and efficacy of the use of methotrexate in long-term therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1986; 29:822-31.
- Rich E, Moreland LW, Alarcon GS. Paucity of radiographic progression in rheumatoid arthritis treated with methotrexate as the first disease modifying antirheumatic drug. *J Rheumatol.* 1999; 26:259-61.
- Saag KA, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008; 59:762-84.
- Bertolini DR, Nedwin GE, Bringman TS, Smith DD, Mundy GR. Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumour necrosis factors. *Nature.* 1986; 319:516-8.
- Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V, et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA.* 2006; 295:2275-85.
- Aletha D. ACR/EULAR criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69:1580-8.
- Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995; 38:727-35.
- Smolen JS, Bredveld 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.
- Fries JF, Spitz PW, Young DY. The dimensions of health outcomes: the health assessment questionnaire, disability and pain scales. *J Rheumatol.* 1982; 9:789-93.
- Kim JM, Weisman MH. When does rheumatoid arthritis begin and why do we need to know? *Arthritis Rheum.* 2000; 43:473-84.
- Cash JM, Klippel JH. Second-line drug therapy for rheumatoid arthritis. *N Eng J Med.* 1994; 330:1368-75.
- Moreland LW, Margolies G, Heckl W, Saway A, Bloesch C, Hanna R, et al. Recombinant soluble tumor necrosis factor receptor (p80) fusion protein: toxicity and dose finding trial in refractory rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1996; 23:1849-55.
- Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pawelka K, van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: a multicenter randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006; 54:26-37.
- Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2004; 50:1051-65.
- Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, et al. Radiographic, clinical and functional outcomes of treatment with adalimumab in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum.* 2004; 50:1400-11.
- Hyrich KL, Symmons DP, Watson KD, Silman AJ. Comparison of the response to infliximab or etanercept monotherapy with the response to cotherapy with methotrexate or another disease-modifying antirheumatic drug in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 2006; 54:1786-94.
- Schiff MH, Burmester GR, Kent JD, Pangan AL, Kupper H, Fitzpatrick SB, et al. Safety analyses of adalimumab in global clinical trials and US postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65:889-94.
- Keystone EC. Safety of biologic therapies: an update. *J Rheumatol.* 2005; 74(Suppl):8-12.
- Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde, Montero D, Pascual-Gomez E, Mola EM, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum.* 2005; 52:1766-72.

Etanercept Therapy in Rheumatoid Arthritis: Efficacy and Safety

Tatjana Ilić¹, Biljana Milić^{1,2}, Dejan Čelić^{1,2}, Biljana Vučković^{1,3}, Igor Mitić^{1,2}

¹Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia;

²Clinic of Nephrology and Clinical Immunology, Clinical Center of Vojvodina, Novi Sad, Serbia;

³Department of Thrombosis, Hemostasis and Hematology Diagnosis, Center of Laboratory Medicine, Clinical Centre of Vojvodina, Novi Sad, Serbia

SUMMARY

Introduction Etanercept, tumor necrosis factor (TNF- α) antagonist, lowers the disease activity level in patients with rheumatoid arthritis (RA), reduces joint destruction saving physical functions and improving life quality.

Objective The aim of this study was to establish efficacy and safety of etanercept in combination with disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in the treatment of RA.

Methods To patients with active RA, who were on therapy with DMARD, etanercept was introduced in weekly doses of 50 mg, with continuation of DMARD. Efficacy of this form of treatment was evaluated in the 12th week. Maintenance of the effect of treatment was also evaluated during 24, 48 and 96 weeks. Long term evaluation of etanercept safety was assessed by registering all unwanted events during a two-year period.

Results After 12 weeks of treatment with etanercept, 80% of

patients had ACR20 response, while 85% showed clinically significant decrease of DAS28 index. We achieved remission in five patients (12.5%) and low activity of RA in 17 patients (42.5%). During a 96-week of follow-up period, achieved therapy effects were maintained. In four patients (10%) etanercept therapy was interrupted after 24 weeks because of inadequate response. In one of them (2.5%) we recorded a cardiovascular incident. Acute infections were registered in 47 cases. Four of those were severe infections. Neither cases of malignancy development were noted, nor were there any lethal disease outcomes.

Conclusion Etanercept in combination with DMARD shows a high level of efficacy in the treatment of RA. The safety profile of the drug is satisfactory.

Keywords: rheumatoid arthritis; TNF- α antagonists; disease modifying drugs

Примљен • Received: 21/03/2012

Прихваћен • Accepted: 28/05/2012