



Usporedba učinkovitosti i perzistencije inhibitora TNF-alfa i inhibitora IL-17 u bolesnika s aksijalnim spondiloartritismom: iskustva jednoga tercijarnog centra

Efficacy and persistence comparison of TNF-alpha inhibitors and IL-17 inhibitors in patients with axial spondyloarthritis: experience of a tertiary centre

Stipe Čavar¹, Frane Grubišić^{1,2}, Hana Skala Kavanagh¹, Ines Doko Vajdić¹, Krunoslav Bojanić^{1,2}, Simeon Grazio^{1,2}

¹Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

³Institut Ruđer Bošković, Zagreb

Deskriptori

AKSIJALNI SPONDILOARTRITIS – farmakoterapija;
INHIBITORI ČIMBENIKA TUMORSKE NEKROZE
– terapijska uporaba;
ČIMBENIK TUMORSKE NEKROZE ALFA
– antagonisti i inhibitori;
INTERLEUKIN-17 – antagonisti i inhibitori;
BIOLOŠKI LIJEKOVI – terapijska uporaba

Descriptors

AXIAL SPONDYLOARTRITIS – drug therapy;
TUMOR NECROSIS FACTOR INHIBITORS – therapeutic use;
TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA
– antagonists and inhibitors;
INTERLEUKIN-17 – antagonists and inhibitors;
BIOLOGICAL PRODUCTS – therapeutic use

Adresa za dopisivanje:

Prof. prim. dr. sc. Simeon Grazio, dr. med.,
<https://orcid.org/0000-0003-3407-0317>
Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu
i rehabilitaciju, Referentni centar za spondiloartritise
Ministarstva zdravstva RH, Klinički bolnički centar
Sestre milosrdnice, Vinogradska 29, 10000 Zagreb,
e-pošta: simeon.grazio@kbcms.hr

Primljeno 23. srpnja 2024.,
prihvaćeno 16. rujna 2024.

SAŽETAK. Cilj: Usporediti učinkovitost i perzistenciju inhibitora TNF- α (TNF-ai) i inhibitora IL-17 (IL-17i) u liječenju bolesnika s dijagnozom aksijalnog spondiloartritisa (axSpA), koji su te lijekove primili kao prvu liniju biološke terapije u uvjetima svakodnevnih kliničkih prakse. *Ispitanici i metode:* U ovom opservacijskom longitudinalnom istraživanju prikupljeni su sociodemografski, klinički i laboratorijski podatci te trajanje liječenja i razlozi prekida terapije za 112 bolesnika s potvrđenom dijagnozom axSpA liječenih inhibitorima TNF-ai i IL-17i od siječnja 2017. do siječnja 2023. na Klinici za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitacije KBC-a Sestre milosrdnice. Parametri od interesa zabilježeni su neposredno prije početka liječenja biološkim lijekom (nulti pregled), te nakon tri mjeseca (prvi pregled), devet mjeseci (drugi pregled), 15 mjeseci (treći pregled) i 21 mjeseca (od prvog posjeta) ili na kraju liječenja (četvrti pregled). Uz deskriptivnu statistiku, za usporedbe između dviju grupe bioloških lijekova korišteni su T-test ili Wilcoxonov test, ANOVA s *post hoc* višestrukim usporedbama i hi-kvadrat test. Razina značajnosti je postavljena na $\alpha < 0,05$. *Rezultati:* U ključnim parametrima aktivnosti bolesti nađene su značajne razlike između pojedinih kontrolnih pregleda, a očekivano i sukladno učinkovitosti bioloških lijekova. U usporedbi s bolesnicima liječenima IL-17 i kod bolesnika liječenih TNF-ai zabilježeno je kraće trajanje jutarnje ukočenosti na trećem ($\chi^2=8,5$, $p=0,01$) i četvrtom ($\chi^2=9,1$, $p=0,01$) pregledu te niža stopa povećanja CRP-a na četvrtom pregledu ($\chi^2=7,1$, $p=0,01$), dok za ostale praćene parametre nisu zabilježene značajne razlike između dvije skupine lijekova. Medijan trajanja liječenja bio je 22 mjeseca (IQR 27, raspon 2–70) za TNF- α skupinu i 30 mjeseci (IQR 35,8, raspon 1–76) za IL-17 skupinu, bez značajne razlike ($W=1625,5$, $p=0,08$). U skupini inhibitora TNF- α 58 bolesnika (75,3%) ostalo je na istom lijeku, dok je u skupini inhibitora IL-17 to bilo 26 (74,3%) bolesnika, te nije bilo razlike u prelasku na drugu liniju liječenja ($\chi^2=0,01$, $p=1$). *Zaključak:* Naši podatci sugeriraju podjednaku učinkovitost i perzistenciju inhibitora IL-17 i inhibitora TNF-alfa primijenjenih u prvoj liniji biološke terapije kod bolesnika s axSpA.

SUMMARY. *Objective:* To compare the effectiveness and persistence of TNF- α inhibitors (TNF-ai) and IL-17 inhibitors (IL-17i) in the treatment of patients diagnosed with axial spondyloarthritis (axSpA), who received these medications as first-line biological therapy in everyday clinical practice conditions. *Subjects and methods:* In this observational longitudinal study, sociodemographic, clinical, and laboratory data, as well as the duration of treatment and reasons for therapy discontinuation, were collected for 112 patients with a confirmed diagnosis of axSpA treated with TNF-ai and IL-17i from January 2017 to January 2023 at the Clinic for Rheumatology, Physical Medicine, and Rehabilitation of KBC-Sestre milosrdnice. Parameters of interest were recorded immediately before the start of biological therapy (0th visit), and after 3 months (1st visit), 9 months (2nd visit), 15 months (3rd visit), and 21 months from the first visit or at the end of the treatment (4th visit). In addition to descriptive statistics, T-tests or Wilcoxon tests, ANOVA with post hoc multiple comparisons, and Chi-square tests were used to compare the two groups of biological drugs. The significance level was set at $\alpha < 0.05$. *Results:* Significant differences were found in the key disease activity parameters between individual control visits, as expected and in accordance with the effectiveness of biological drugs. Compared to patients treated with IL-17i, patients treated with TNF-ai had a shorter duration of morning stiffness at the 3rd ($\chi^2=8.5$, $p=0.01$) and 4th ($\chi^2=9.1$, $p=0.01$) visits, and a lower rate of CRP increase at the 4th visit ($\chi^2=7.1$, $p=0.01$), while no significant differences were observed in other monitored parameters between the two drug groups. The median duration of the treatment was 22 months (IQR 27, range 2–70) for the TNF- α group and 30 months (IQR 35.8, range 1–76) for the IL-17 group, without significant difference ($W=1625.5$, $p=0.08$). In the TNF- α inhibitor group, 58 (75.3%) patients remained on the same drug, while in the IL-17 group, this was the case in 26 (74.3%) patients, with no difference in switching to the second line of treatment ($\chi^2=0.01$, $p=1$). *Conclusion:* Our data suggest comparable effectiveness and persistence of IL-17 inhibitors and TNF- α inhibitors used as first-line biological therapy in patients with axSpA.

Aksijalni spondiloartritis (axSpA) je upalna reumatska bolest koja spada u grupu seronegativnih spondiloartritisa (SpA), a primarno zahvaća sakroilijakalne zglobove (sakroileitis) sa zahvaćanjem kralježnice (spondilitis), što se klinički prvenstveno očituje kroničnom križoboljom. Ti bolesnici mogu imati zahvaćene izvanakralježničke zglobove, kao i izvanzglobne manifestacije. Važno etiopatogenetsko obilježje axSpA jest pozitivan nalaz gena tkivne histokompatibilnosti HLA B27.¹ Periferne manifestacije bolesti su artritis, daktilitis i entezitis, dok izvanzglobne manifestacije najčešće uključuju upalu oka (npr. uveitis), upalne crijevne bolesti (npr. ulcerozni kolitis i Crohnova bolest) (engl. *inflammatory bowel disease* – IBD) i kožne bolesti (npr. psorijaza).² Metode liječenja axSpA uključuju kombinaciju farmakoloških i nefarmakoloških metoda. Uz kontrolu upale i posljedično simptoma i znakovima bolesti, ciljevi liječenja su prevencija daljnjeg oštećenja tkiva i očuvanje funkcionalne sposobnosti, te u konačnici postizanje što bolje kvalitete života bolesnika s axSpA. Među lijekovima u prvoj liniji koriste se nesteroidni antireumatici (NSAR), u nekim slučajevima lokalne infiltracije glukokortikoida (npr. u zglobove, uz insercije tetiva ili sl.) te lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti (engl. *disease-modifying anti-rheumatic drugs* – DMARDs), među kojima su najučinkovitiji biološki lijekovi (engl. *biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs* – bDMARDs) i ciljane sintetske molekule (engl. *targetic synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs* – tsDMARDs). Biološki DMARD-i koji se koriste u liječenju bolesnika s axSpA su inhibitori čimbenika tumorske nekroze alfa (engl. *tumor necrosis factor alpha* – TNF- α) i inhibitori interleukina 17 (IL-17), dok su predstavnici tsDMARD-a inhibitori janus-kinaze (engl. *janus kinase inhibitors* – JAKi).³ U Hrvatskoj su registrirani i primjenjuju se inhibitori TNF- α -infliksimab, etanercept, adalimumab, certolizumab-pegol i golimumab, a od inhibitora IL-17 to su sekukinumab i iksekizumab.

Cilj ovog istraživanja bio je evaluirati i usporediti učinkovitost i perzistenciju dviju skupina bioloških lijekova, inhibitora IL-17 i inhibitora TNF-alfa, u kohorti bolesnika s axSpA iz stvarnog života, liječenih u jednom tercijarnom reumatološkom centru.

Ispitanici i metode

Ovo retrospektivno istraživanje provedeno je u kohorti bolesnika koji su pod dijagnozom axSpA liječeni inhibitorima TNF- α ili inhibitorima IL-17 na Klinici za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju KBC-a Sestre milosrdnice, Referentnom centru za spondiloartritis Ministarstva zdravstva RH u razdoblju od siječnja 2017. do siječnja 2023. godine. Sociodemografski, klinički i laboratorijski podatci relevantni za aktivnost bolesti, trajanje liječenja i razlozi

za prekid liječenja dobiveni su iz bolničke medicinske dokumentacije. Istraživanje je provedeno poštujući načela Helsinške konvencije iz 1964. godine i njezinih kasnijih inačica, uključujući potpunu anonimizaciju identiteta bolesnika. Svi prikupljeni podatci dio su rutinske kliničke prakse. Zabilježeni su sljedeći parametri relevantni za pregled neposredno prije početka liječenja biološkim lijekom (nulti pregled): dob (u godinama), spol, dob kod početka bolesti (u godinama), trajanje klinički znakova i simptoma (u mjesecima) i latencija od početka simptoma do postavljanja dijagnoze (u godinama). Nadalje, prikupljeni su podatci o parametrima relevantnima za aktivnost i težinu bolesti: globalna bolesnikova ocjena težine bolesti (mjereno na horizontalnoj vizualnoj ananalognoj skali, 0 – 10) (engl. skr. PtGA), globalna liječnikova ocjena težine bolesti (mjereno na horizontalnoj vizualnoj ananalognoj skali, 0 – 10 cm) (engl. skr. PhGA), C-reaktivni protein (skr. CRP; mg/L) i upitnikom BASDAI (od engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*). Upitnik BASDAI je općeprihvaćeni validirani samoizvještavajući upitnik o aktivnosti za axSpA, čiji je raspon vrijednosti od 0 do 10, pri čemu se vrijednost veća od 4 smatra pokazateljem povišene aktivnosti bolesti.⁴ Upitnik je validiran za hrvatski jezik.⁵ S ciljem ocjene učinkovitosti bioloških lijekova tijekom praćenja ovi su parametri, osim u nultom pregledu, praćeni i u sljedećim kontrolnim pregledima, nakon 3 (1. pregled), 9 (2. pregled), 15 (3. pregled) i 21 mjeseca (od prvog posjeta) ili na kraju liječenja (4. pregled). Nadalje evidentirano je trajanje liječenja biološkim lijekom, kao i razlozi prekida (primarna neučinkovitost, sekundarna neučinkovitost, nuspojave, odustajanje od liječenja od strane bolesnika). Navedene varijable testirane su na istraživane dvije grupe bioloških lijekova različitog mehanizma djelovanja (inhibitor IL-17 ili TNF- α). Ovdje prikazujemo rezultate samo za prvu liniju liječenja.

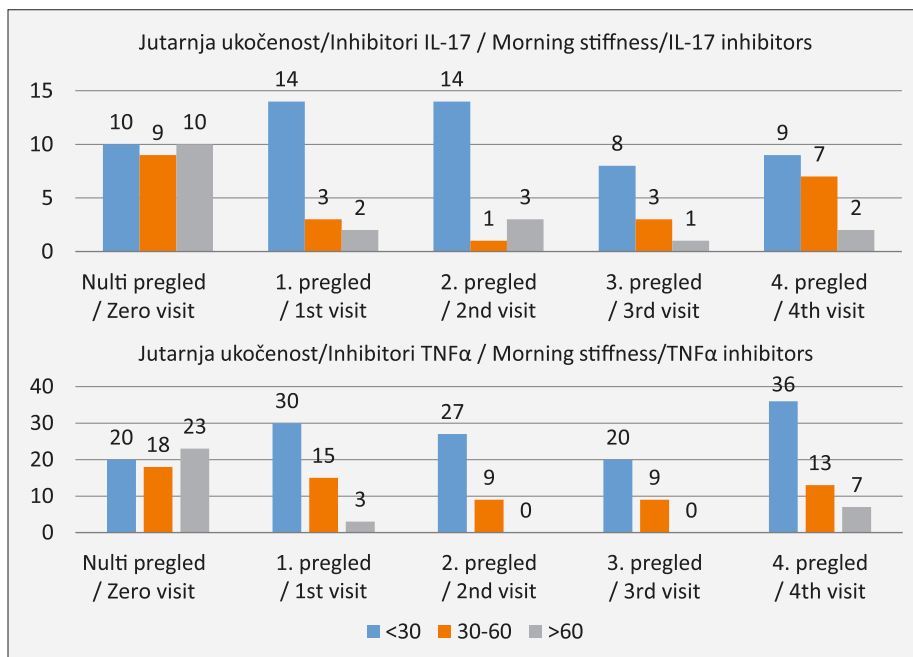
Statistička analiza

Parametarski i neparametarski testovi korišteni su ovisno o pretpostavkama testova. Za numeričke varijable, normalna distribucija testirana je korištenjem Shapiro-Wilkovog testa, a homogenost varijance korištenjem F-testa ili Leveneovog testa za dvije ili više grupa redom. Usporedbe između vrsta biološke terapije (inhibitori IL-17 i TNF- α) za nezavisne podatke izvršene su korištenjem T-testa za normalnu distribuciju podataka te Wilcoxonovog *rang-sum* testa za nenormalnu distribuciju. Za usporedbe zavisnih varijabli između liječničkih pregleda (nulti pregled, prvi, drugi, treći i četvrti pregled) korištena su ponovljena mjerenja ANOVA s *post hoc* višestrukim parnim usporedbama testiranima T-testom ili Wilcoxonovim testom s Bonferronijevom prilagodbom p-vrijednosti ovisno o pret-

TABLICA 1. DEMOGRAFSKI I ANAMNESTIČKI KLINIČKI PODATCI (KATEGORIČKE VARIJABLE) BOLESNIKA S AKSIJALNIM SPONDILOARTRITISOM LIJEČENIH INHIBITORIMA IL-17 ILI INHIBITORIMA TNF- α
 TABLE 1 DEMOGRAPHIC DATA, MEDICAL HISTORY AND CLINICAL DATA (CATEGORICAL VARIABLES) OF PATIENTS WITH AXIAL SPONDYLOARTHRITIS TREATED WITH IL-17 INHIBITORS AND TNF- α INHIBITORS

Varijabla / Variable	Kategorija / Category	Inhibitori IL-17 / IL-17 inhibitors (n = 35)	Inhibitori TNF- α / TNF- α inhibitors (n = 77)	Ukupno / Total (n = 112)
		Broj / No (%)		
Spol / Sex	Žene / Women	16 (45,7%)	45 (58,4%)	61 (54,5%)
	Muškarci / Men	19 (54,3%)	32 (41,6%)	51 (45,4%)
Dob / Age	>52 god. / years	15 (42,8%)	37 (48,0%)	52 (46,4%)
	≤52 god. / years	20 (67,1%)	40 (52,0%)	60 (53,6%)
Dob na početku bolesti / Age at the onset of the disease	>30 god. / years	16 (45,7%)	27 (35%)	43 (38,4%)
	≤30 god. / years	13 (37,1%)	36 (46,8%)	49 (43,8%)
	N/A	6 (17,1%)	14 (18,2%)	20 (17,9%)
Latencija od početka simptoma do postavljanja dijagnoze / Latency from the onset of symptoms to diagnosis	<5 god. / years	16 (45,7%)	23 (29,9%)	39 (34,8%)
	5–10 god. / years	8 (22,8%)	20 (26,0%)	28 (25,0%)
	>10 god. / years	3 (8,5%)	14 (18,2%)	17 (15,2%)
	N/A	8 (22,8%)	20 (26,0%)	28 (25,0%)

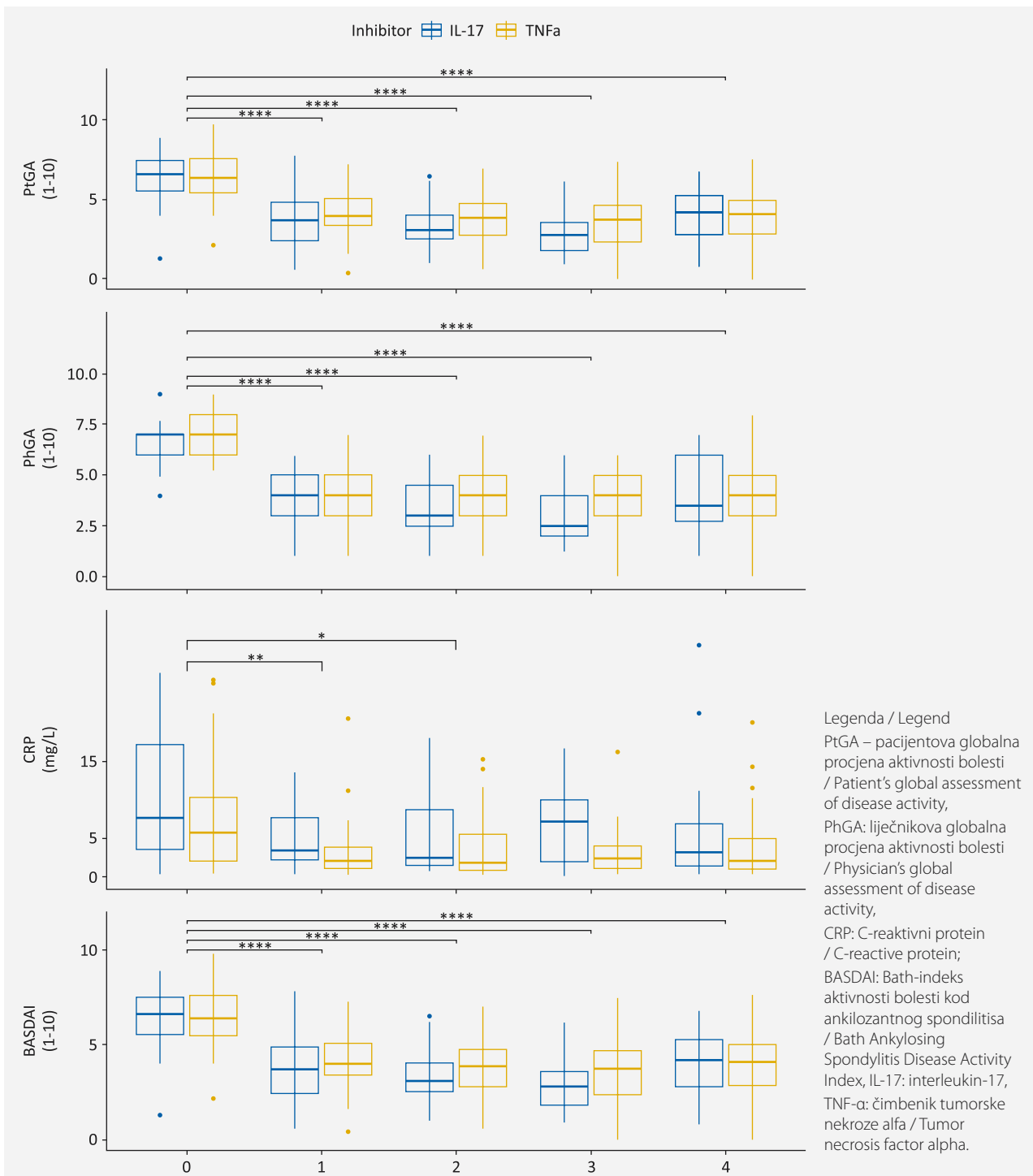
Legenda: N/A – nedostupni podatci / not applicable



SLIKA 1. USPOREDBA JUTARNE UKOČENOSTI (KATEGORIJE; U MINUTAMA) IZMEĐU INHIBITORA IL-17 I INHIBITORA TNF- α PO POJEDINIM PREGLEDIMA
 FIGURE 1. MORNING STIFFNESS (CATEGORIES; IN MINUTES) COMPARISON OF IL-17 INHIBITORS AND TNF- α INHIBITORS ON MEDICAL CHECKUPS

postavkama testova. Hi-kvadrat test korišten je za brojanje i proporcije kategoričkih varijabli. Svi statistički testovi koristili su $\alpha < 0,05$ ($p < 0,05$). Sve istraživačke i statističke analize provedene su korištenjem R softvera

verzije 4.1.2 (R: A language and environment for statistical computing. R Core Team (2021), URL: <https://www.R-project.org/>) u RStudio IDE verziji 2023.12.1 (RStudio, PBC (2023), URL: <https://posit.co>).



SLIKA 2. BOKS-PLOT PRIKAZI REZULTATA AKTIVNOSTI BOLESTI PREMA DVIJE SKUPINE BIOLOŠKIH LIJEKOVA OD NULTOG PREGLEDA (NEPOSREDNO PRIJE UVOĐENJA TERAPIJE) DO ČETVTOG PREGLEDA (POSljednja vizita). ZA PROCJENU RAZLIKA IZMEĐU PERIODA PROMATRANJA I VRSTE LIJEKA KORIŠTENJA JE ANOVA, A KOD POST HOC PARNE USPOREDBE KORIŠTENJA JE BONFERRONIJEVA PRILAGODBA P-VRIJEDNOSTI. KAKO SU ZNAČAJNE RAZLIKE ZABILJEŽENE SAMO IZMEĐU POSJETA ZA OBJE SKUPINE BIOLOŠKIH LIJEKOVA, ZA LAKŠE ČITANJE PRIKAZANA JE SAMO JEDNA LINIJA ZA OBJE SKUPINE. SIMBOLI OZNAČAVAJU ZNAČAJNOST KAO * (<0,05), ** (0,01), *** (<0,001) I **** (<0,0001).

FIGURE 2. BOXPLOTS OF RESULTS OF DISEASE ACTIVITY BY TWO GROUPS OF BIOLOGICAL DRUGS FROM THE BASELINE FOLLOW-UP (RIGHT BEFORE THE THERAPY STARTING) UNTIL THE 4TH FOLLOW-UP (LAST FOLLOW-UP). TWO-WAY REPEATED MEASURES ANOVA WAS USED TO EVALUATE DIFFERENCES BETWEEN OBSERVATION PERIODS AND INHIBITOR TYPE AND POST HOC PAIRWISE COMPARISONS USED BONFERRONI ADJUSTMENT OF P-VALUES. SIGNIFICANT DIFFERENCES WERE ONLY OBSERVED BETWEEN VISITS THAT WERE EACH TIME SIGNIFICANT FOR BOTH INHIBITORS, THUS, FOR EASE OF READING ONLY ONE LINE IS SHOWN FOR BOTH GROUPS. SYMBOLS DENOTE SIGNIFICANCE AS * (<0.05), ** (0.01), *** (<0.001), AND **** (<0.0001).

TABLICA 2. PREKID TERAPIJE I RAZLOZI PREKIDA ZA BOLESNIKE LIJEČENE INHIBITORIMA IL-17 ILI INHIBITORIMA TNF- α
 TABLE 2 THERAPY DISCONTINUATION AND REASONS FOR THERAPY DISCONTINUATION IN PATIENTS TREATED
 WITH IL-17 INHIBITORS OR TNF- α INHIBITORS.

Varijabla / Variable	Kategorija / Category	Inhibitori IL-17 IL-17 inhibitors (n = 35)	Inhibitori TNF- α TNF- α inhibitors (n = 77)	Ukupno / Total (n = 112)
Prekid terapije / Therapy discontinuation	Ukupno / Total	12 (34%)	28 (36%)	40 (35,7%)
	Primarna neučinkovitost / Primary inefficacy	3 (8,6%)	3 (3,9%)	6 (5,4%)
	Sekundarna neučinkovitost / Secondary inefficacy	6 (17,1%)	15 (19,5%)	21 (18,8%)
	Nuspojave / Side effects	2 (5,7%)	6 (7,8%)	8 (7,1%)
	Svojevoljno odustajanje / Deliberate withdrawal	1 (2,9%)	4 (5,2%)	5 (4,5%)

Rezultati

U promatranom razdoblju ukupno 112 bolesnika liječeno je biološkim DMARD lijekovima od interesa, od kojih je 77 (68,8%) liječeno inhibitorima TNF- α , a 35 (31,2%) inhibitorima IL-17. Početno nije bilo razlike između bolesnika liječenih inhibitorima TNF- α i IL-17 glede demografskih (dob, spol), anamnestičkih podataka (trajanje bolesti, dob početka bolesti, dob kod postavljanja dijagnoze) te kliničkih i laboratorijskih podataka vezanih za aktivnost bolesti (bol prema VAS-u, trajanje jutarnje ukočenosti, PtGA, PhGA, BASDAI, CRP). Demografski i anamnestički podatci povezani s bolešću prikazani su u tablici 1.

U parametrima aktivnosti bolesti (GPtA, GPhA, CRP i BASDAI) na pojedinim pregledima nađene su značajne razlike u obje skupine bolesnika, a očekivano i sukladno učinkovitosti bioloških lijekova. U usporedbi između dviju skupina lijekova tijekom praćenja, u usporedbi s bolesnicima liječenima inhibitorima IL-17, kod bolesnika liječenih inhibitorima TNF- α zabilježeno je kraće trajanje jutarnje ukočenosti na trećem ($\chi^2 = 8,5$, $p = 0,01$) i četvrtom ($\chi^2 = 9,1$, $p = 0,01$) pregledu (slika 1). Također, u toj je usporedbi za inhibitore TNF- α na četvrtom pregledu nađena značajno niža stopa povećanja CRP-a ($\chi^2 = 7,1$, $p = 0,01$).

Za ostale promatrane parametre aktivnosti bolesti nisu zabilježene značajne razlike između dviju skupina promatranih lijekova na bilo kojem od pregleda (slika 2).

Do kraja promatranog razdoblja 84 (75%) bolesnika još uvijek je primalo prvu liniju biološkog lijeka, dok je 28 (25%) bolesnika prešlo na drugi biološki lijek. Nije bilo razlike između dviju vrsta bioloških lijekova i udjela prelaska na drugi biološki lijek ($\chi^2 = 0,01$, $p = 1$). U skupini inhibitora TNF- α 58 (75,3%) bolesnika je ostalo na istom lijeku, a 19 (24,7%) bolesnika prešlo je na drugi biološki lijek, dok je u skupini IL-17 26 (74,3%) bolesnika ostalo na prvom biološkom lijeku,

dok ih je devet (25,7%) prešlo na drugi biološki lijek. Medijan trajanja liječenja bio je 22 mjeseca (IQR 27, raspon 2 – 70) za skupinu liječenih inhibitorima TNF- α i 30 mjeseci (IQR 35,8, raspon 1 – 76) za skupinu liječenih inhibitorima IL-17, što statistički nije bilo različito ($W = 1625,5$, $p = 0,08$).

Kod bolesnika liječenih inhibitorima TNF- α njih 49 još je primalo istu terapiju do kraja praćenja. U onih koji su prekinuli liječenje razlozi prekida liječenja bili su primarna i sekundarna neučinkovitost, nuspojave i odustajanje od liječenja od strane bolesnika (četvero ispitanika). Kod bolesnika liječenih inhibitorima IL-17 dvadeset i troje bolesnika još je primalo istu terapiju do kraja praćenja, a odustajanje od strane bolesnika bilo je razlog kod jednog bolesnika. Rezultati su prikazani u tablici 2. Nije bilo značajne povezanosti između razloga za prekid liječenja u usporedbi dviju skupina bioloških lijekova ($\chi^2 = 1,5$, $p = 0,8$).

Rasprava

U ovom istraživanju analizirali smo učinkovitost i perzistenciju inhibitora IL-17 i TNF- α u liječenju aksijalnog spondiloartritisa (axSpA) kroz praćenje bolesnika koji su započeli liječenje tim lijekovima u razdoblju od šest godina (od siječnja 2017. do siječnja 2023. godine). Naši rezultati pokazuju da na početku praćenja, neposredno prije primjene bioloških lijekova, nije bilo značajne razlike u demografskim, anamnestičkim i kliničko-laboratorijskim obilježjima između bolesnika liječenih inhibitorima TNF- α i IL-17. Tijekom praćenja, zamijećene su razlike u terapijskom odgovoru između dviju promatranih terapijskih skupina u nekim parametrima. Bolesnici liječeni inhibitorima TNF- α pokazali su tijekom praćenja kraće trajanje jutarnje ukočenosti na trećem i četvrtom pregledu te značajno niže stope povećanja CRP-a na četvrtom pregledu u usporedbi s bolesnicima liječenima inhibitorima IL-17.

Promatrajući skupinu inhibitora TNF- α , dokazana je njihova učinkovitost u liječenju axSpA s obzirom na njihovo dugotrajno korištenje i pregršt kliničkih studija, uključivo i onih iz stvarnog života (opservacijske studije i podatci iz registara) koje potvrđuju njihov pozitivni terapijski učinak. Tako se u jednom od radova ističu kao lijekovi koji imaju najznačajniji učinak u redukciji aktivnosti bolesti i poboljšanju funkcionalnosti bolesnika s ankilozantnim spondilitisom (AS).⁶ U jednoj od metaanaliza kojom je evaluiran učinak četiriju inhibitora TNF- α (adalimumaba, entanercepta, golimumaba i infliksimaba), potvrđena je superiornost inhibitora TNF- α u odnosu na placebo u liječenju axSpA. Usporedbom učinka navedenih četiriju inhibitora TNF- α dobiveni su rezultati koji ukazuju da adalimumab i infliksimab imaju najbolje kliničke ishode, no ipak bez zaključka o optimalnom inhibitoru TNF- α .⁷ Sistematskim pregledom literature Maxwella i suradnika pronađena je statistički značajna vjerojatnost kako bolesnici liječeni inhibitorima TNF- α imaju tri do četiri puta veću mogućnost dostizanja ASAS40 odgovora (od engl. *Assessment in SpondyloArthritis International Society* 40%) u kojem se procjenjuju bol, funkcija i upalna aktivnost unutar šest mjeseci liječenja u usporedbi s placebo skupinom, čime je istaknuta visoka učinkovitost ovih lijekova u kontroli simptoma ankilozantnog spondilitisa. Iako su analizirane različite vrste inhibitora TNF- α , metodom indirektno usporedbe dobiven je širok interval pouzdanosti, zbog čega su rezultati o njihovim međusobnim razlikama u dostizanju glavnih ciljeva liječenja također bili inkonkluzivni.⁸ S druge strane, u jednoj od metaanaliza i literaturnih pregleda usporedbe učinkovitosti postojećih terapijskih opcija u liječenju AS-a pokazalo se da intravenski golimumab i infliksimab od samog početka liječenja pokazuju najveću učinkovitost u liječenju gledajući smanjenje u rezultatima validiranog upitnika za funkcionalnu sposobnost, BASFI-ja (engl. skr. *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), ali i CRP-a.⁹ Napominjemo kako u ovom radu učinak intravenskog golimumaba nije mogao biti analiziran, budući da navedeni oblik primjene tog lijeka ne koristimo za liječenje axSpA. Glede progresije radiografskih oštećenja, prema literaturnim dokazima prolongirano liječenje inhibitorima TNF- α kao dobrobit ima i prevenciju ili usporavanje pogoršanja strukturnih promjena, osobito kod bolesnika liječenih dvije ili više godina.^{10, 11, 12} Perzistencija liječenja je jedan od važnih čimbenika uspješnosti terapije, a jedan od radova je i danska studija s 842 bolesnika, u kojoj je uz dokaze o učinkovitosti inhibitora TNF- α u indicaciji AS-a pokazano kako je perzistencija u liječenju tijekom 12 mjeseci nađena u 74% ispitanika, a tijekom dvije godine čak u 63% bolesnika. Kao osnovne identificirane karakteristike koje su bile povezane s duljom

perzistencijom navedeni su muški spol, visoke vrijednosti CRP-a i niska vrijednost umora, mjereno na vizualnoj analognoj skali.¹³ Slično prethodno navedenome, podatci iz španjolskog registra bolesnika sa SpA upućuju na perzistenciju inhibitora TNF- α od čak 74% tijekom tri godine praćenja.¹⁴ Grčka prospektivna opservacijska studija na velikom uzorku bolesnika sa SpA, uključujući i bolesnike sa psorijatičnim artritisom (PsA) i nediferenciranim SpA, pokazala je da je desetogodišnja perzistencija liječenja inhibitorima TNF- α 49%, pri čemu su dugotrajniju perzistenciju imali upravo bolesnici s dijagnozom AS-a. Prediktori dugotrajnije perzistencije liječenja inhibitorima TNF- α koji su nađeni u tom istraživanju bili su muški spol i aksijalna bolest, a kao najsnažniji prediktor naveden je snažan klinički odgovor u prvoj godini liječenja mjeren složenim upitnikom za upalnu aktivnost ASDAS-CRP (od engl. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*, uporabom CRP-a) koji, ako se odražava niskim, povećava pretpostavku o mogućnosti desetogodišnje perzistencije lijeka za 2 do 3,5 puta.¹⁵

Unatoč činjenici da su inhibitori IL-17 novija skupina lijekova, postoji velika baza podataka njihove učinkovitosti i sigurnosti u liječenju bolesnika s axSpA, kako iz registracijskih kliničkih studija tako i iz svakodnevne kliničke prakse, uključujući regionalne, nacionalne ili multinacionalne registre. Tako je u metaanalizi, koja je uključivala više dvostruko slijepih randomiziranih studija, potvrđena značajna učinkovitost inhibitora IL-17 u liječenju aktivnog AS-a promatrajući ASAS20/40 odgovor, dok je sama učinkovitost po zaključcima studija potentnija kod bolesnika koji nisu prethodno bili izloženi inhibitorima TNF- α .¹⁶ U skladu s ovim podacima, rezultati španjolske multicentrične retrospektivne studije o kliničkom iskustvu korištenja sekukinumaba u liječenju axSpA govore o njegovom brzom nastupu djelovanja i održanoj učinkovitosti unutar dvije godine liječenja, pri čemu je postotak ispitanika s niskim vrijednostima BASDAI u prvih šest mjeseci liječenja porastao s 9% na 48%. Isto tako, ova studija iz realnog života pokazala je da je 58% ispitanika imalo 24-mjesečnu perzistenciju liječenja sekukinumabom, a najdulju perzistenciju imali su oni ispitanici kojima je to bila prva linija liječenja biološkim lijekom.¹⁷ Prema rezultatima sistematskog pregleda literature, indirektno usporedbe učinkovitosti inhibitora TNF- α i sekukinumaba, uključujući i šest randomiziranih i kontroliranih studija i njihovih ekstenzija o sekukinumabu u liječenju axSpA, Aparacio i suradnici zaključili su kako ne postoji razlika u učinkovitosti i sigurnosnom profilu ovih dviju skupina lijekova.¹⁸ Također, prema rezultatima faze IIIb randomizirane direktne usporedne studije učinka sekukinumaba i biosimilara adalimumaba o utjecaju na spinalnu radiografsku progresiju kod visokorizičnih bolesnika s

axSpA (muški spol, visoki BASDAI, sindezmozofiti na radiogramu i visoki CRP), nije pronađena bitna razlika između učinkovitosti, kao i radiografske progresije bolesti, koja je održana jednako niskom tijekom dvije godine liječenja u obje skupine lijekova.¹⁹ Slični rezultati su nađeni i za iksekizumab. U COAST programu prospektivnih studija bolesnika s axSpA koji su dobivali iksekizumab pruženi su dokazi o održanoj učinkovitosti i sigurnosti trogodišnjeg korištenja ovog lijeka, navodeći pritom kako je gotovo 70% bolesnika ostalo na istom lijeku preko tri godine liječenja, što ne odudara značajno od naših rezultata u kojima je medijan trajanja liječenja inhibitorima IL-17 bio 30 mjeseci.²⁰ Gledajući perzistenciju ovih dviju terapijskih grupa, u našem radu statistički značajne razlike u ukupnom trajanju liječenja između inhibitora TNF- α i IL-17 nije bilo, što je u skladu s francuskom retrospektivnom, multicentričnom, komparativnom studijom u kojoj se navodi kako također nije nađena statistički značajna razlika u perzistenciji liječenja, ističući pritom potrebu za više „*head-to-head*“ studija radi određivanja najprikladnijeg pristupa i strategije liječenja.²¹ Perzistencija inhibitora TNF- α u liječenju axSpA prije je bila značajno dulja i primijećeno je da se ukupno trajanje liječenja inhibitorima TNF- α tijekom godina značajno smanjivalo, što se može objasniti dostupnošću većeg izbora terapijskih opcija u usporedbi s razdobljem od prije dvadesetak godina. U istom istraživanju uspoređena je perzistencija inhibitora TNF- α u različitim upalnim reumatskim bolestima, pri čemu je primijećeno kako je perzistencija značajno kraća kod bolesnika s reumatoidnim artritismom u odnosu na bolesnike sa SpA.²² Razlozi za prekid terapije u našoj kohorti bolesnika bili su slični u obje terapijske skupine, pri čemu je dominantan razlog prekida terapije u obje skupine bila sekundarna neučinkovitost te nije bilo značajne povezanosti između razloga za prekid terapije i skupine korištenog biološkog lijeka. Prema podacima kliničke studije Samartín-Ucha i suradnika, u kojoj doduše nije pravljena razlika između primarne i sekundarne nečinkovitosti, 36,1% bolesnika s AS-om prekinulo je terapiju, a kao najčešći razlozi prekida terapije navedeni su terapijski neuspjeh i nuspojave, i to oboje u jednakom postotku od 44,2%.²³ U drugom istraživanju, fokusiranom na perzistenciju inhibitora TNF- α , 111 od 360 bolesnika (31%) s AS-om prekinulo je terapiju, a najveći postotak njih (12%) prekinulo je terapiju upravo zbog sekundarne neučinkovitosti, što je u skladu s našim istraživanjem.²² U literaturi nema puno podataka o konkretnim i ključnim razlozima prekida terapije biološkim lijekovima unutar skupine IL-17, stoga su naši podatci u tom smislu tim vrjedniji. Kod terapijskog neuspjeha jednog biološkog lijeka, u svrhu bolje kontrole bolesti i prevencije daljnjeg strukturnog oštećenja svakako treba razmisliti o

uvođenju nove linije liječenja. Međutim, postavlja se pitanje koju terapijsku skupinu odabrati među dostupnim biološkim lijekovima u liječenju axSpA. Promatrajući skupinu inhibitora TNF- α , u slučaju neučinkovitosti jednog inhibitora TNF- α kao prve linije liječenja, može se pokušati liječenje drugim inhibitorom TNF- α s obzirom na razlike u molekularnoj strukturi lijekova te skupine, ali je u prosjeku učinkovitost i perzistencija druge linije liječenja manja i kraća u odnosu na liječenje prvim inhibitorom TNF- α . Navedeno je još izraženije među bolesnicima koji su razvili primarnu neučinkovitost lijeka.^{24,25} Uzrok terapijskog neuspjeha inhibitora TNF- α mogla bi biti činjenica da TNF- α nije glavni citokin koji potiče aktivnost bolesti, dok u slučaju sekundarne neučinkovitosti treba uzeti u obzir imunogeničnost lijeka i razvoj protutijela na lijek. Osim toga, poznato je da adipozitet može biti jedan od čimbenika terapijskog neuspjeha, budući da je poznato da adipozni bolesnici imaju veću aktivnost bolesti i smanjen odgovor na terapiju inhibitorima TNF- α u odnosu na bolesnike normalne tjelesne težine, pa je kod njih poželjno prvotno razmisliti o eskalaciji doze lijeka.²⁶ S obzirom na navedeno, nameće se zaključak kako bi kao sljedeću terapijsku opciju u slučaju neuspjeha inhibitora TNF- α kao prve linije liječenja bilo dobro upotrijebiti lijekove različitog mehanizma djelovanja poput inhibitora IL-17. Ipak, u jednoj od provedenih studija usporedbe sekukinumaba i alternativnog inhibitora TNF- α u liječenju bolesnika s axSpA koji su prethodno bili izloženi drugom inhibitoru TNF- α , navodi se kako je zamijećena podjednaka razina učinkovitosti.²⁷ Prema recentnom radu Porta i suradnika autori su identificirali tri različita endotipa unutar axSpA prema biomarkerima u serumu koji bivaju povišeni kao posljedica upalne i neutrofilne aktivnosti te remodelacije kolagena, a to su endotip 1 – visokoupalni endotip, endotip 2 – niskoupalni endotip te endotip 3 – visoka pregradnja kolagena. Upravo je visokoupalni endotip 1 pokazao značajan terapijski odgovor na liječenje inhibitorom TNF- α , konkretno u ovom slučaju adalimumabom, mjeren poboljšanjem ASDAS-a u 24. tjednu praćenja u usporedbi s endotipom 2 i 3.²⁸ Prema navedenom, kao moguće objašnjenje kraćeg trajanja jutarnje ukočenosti i značajno nižih stopa povećanja CRP-a, nameće se mogućnost da je u našoj kohorti bolesnika liječenih inhibitorima TNF- α postojala veća koncentracija spomenutog endotipa 1, međutim njihovo molekularno profiliranje za potrebe ovog rada nije učinjeno.

Ograničenje našeg rada jest manji broj bolesnika liječenih inhibitorima IL-17, kao i činjenica da zbog malog broja bolesnika koji nisu pokazali adekvatan odgovor na prvotnu terapiju nisu analizirane druge i daljnje linije liječenja. Nadalje, prilikom trećeg i četvrtog pregleda nismo imali za sve bolesnike podatke o

jutarnjoj ukočenosti, upalnim parametrima i indeksima aktivnosti bolesti. Studija nije bila zamišljena da bi se usporedili pojedini lijekovi unutar istog mehanizma djelovanja, odnosno ciljane molekule na koju pojedini lijekovi iz skupine lijekova djeluju. S druge strane, snaga je ovog istraživanja u činjenici da je ovo jedan od prvih radova s usporedbom učinkovitosti i perzistencije između inhibitora TNF- α i IL-17 u Republici Hrvatskoj u bolesnika s axSpA. Nadalje, ovom kohortom je obuhvaćen relativno velik broj bolesnika, detaljno smo analizirali više ključnih parametara, a bolesnici su praćeni kroz vrijeme od najmanje 21 mjeseca.

Zaključno, u našoj kohorti bolesnika s axSpA iz stvarnog života pokazana je podjednaka učinkovitost i duljina trajanja liječenja inhibitora IL-17 i inhibitora TNF- α primijenjenih u prvoj liniji biološke terapije. Ovaj rad pridonosi spoznajama o liječenju aksijalnog spondiloartritisa te aktualno pruža informacije o reumatološkoj praksi najčešće primjenjivanih naprednih terapija u axSpA. Potrebne su dodatne prospektivne studije kako bi se bolje razumjeli čimbenici koji utječu na terapijski odgovor i dugoročnu perzistenciju ovih bioloških lijekova kod bolesnika s axSpA, budući da bi razumijevanje tih razlika moglo pomoći u personalizaciji terapije i odabiru najboljeg lijeka za svakog pojedinog bolesnika.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

KONCEPCIJA ILI NACRT RADA: SG

PRIKUPLJANJE, ANALIZA I INTERPRETACIJA PODATAKA: SĆ, KB

PISANJE PRVE VERZIJE RADA: SĆ

KRITIČKA REVIZIJA: SĆ, FG, HSK, IDV, KB, SG

LITERATURA

- Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, Ortolan A, Webers C, Baraliakos X i sur. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):19–34.
- Navarro-Compán V, Sepriano A, El-Zorkany B, Van der Heijde D. Axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:1511–21.
- Grazio S, Novak S, Laktašić-Žerjavić N, Anić B, Babić-Naglić Đ, Grubišić F i sur. Prijedlog preporuka za liječenje odraslih bolesnika sa SpA biološkim lijekovima. *Reumatizam.* 2017;64(2):71–87.
- Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994;21(12):2286–91.
- Grazio S, Grubišić F, Nemčić T, Matijević V, Skala H. Pouzdanost i valjanost hrvatske inačice Bath funkcijskog indeksa za ankilozantni spondilitis (BASFI) i Bath indeksa aktivnosti bolesti za ankilozantni spondilitis (BASDAI) u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom. *Reumatizam.* 2009;56(2):63–76.
- Alotaibi A, Albarrak D, Alammari Y. The Efficacy and Safety of Biologics in Treating Ankylosing Spondylitis and Their Impact on Quality of Life and Comorbidities: A Literature Review. *Cureus.* 2024;16(3):e55459.
- Liu W, Wu YH, Zhang L, Liu XY, Xue B, Liu B i sur. Efficacy and safety of TNF- α inhibitors for active ankylosing spondylitis patients: Multiple treatment comparisons in a network meta-analysis. *Sci Rep.* 2016;6:32768.
- Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A, Singh JA, Veras MMS, Tanjong Ghogomu E i sur. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(4):CD005468.
- Deodhar A., Chakravarty SD, Cameron C, Peterson S, Hensman R, Fogarty S i sur. A systematic review and network meta-analysis of current and investigational treatments for active ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2020;39:2307–15.
- Torgutalp M, Rios Rodriguez V, Proft F, Protopopov M, Verba M, Rademacher J i sur. Treatment With Tumor Necrosis Factor Inhibitors Is Associated With a Time-Shifted Retardation of Radiographic Sacroiliitis Progression in Patients With Axial Spondyloarthritis: 10-Year Results From the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(9):1515–23.
- Baraliakos X, Gensler LS, D'Angelo S, Iannone F, Favalli EG, Peyrecave N i sur. Biologic therapy and spinal radiographic progression in patients with axial spondyloarthritis: A structured literature review. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020;12:1759720X20906040.
- Karmacharya P, Duarte-Garcia A, Dubreuil M, Hassan Murad M, Shahukhal R, Shrestha P i sur. Effect of Therapy on Radiographic Progression in Axial Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(5):733–49.
- Glintborg B, Ostergaard M, Krogh NS, Dreyer L, Kristensen HL, Hetland ML. Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumour necrosis factor: results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(11):2002–8.
- Carmona L, Gómez-Reino JJ; BIOBADASER Group. Survival of TNF antagonists in spondylarthritis is better than in rheumatoid arthritis. Data from the Spanish registry BIOBADASER. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(3):R72.
- Flouri ID, Markatseli TE, Boki KA, Papadopoulos I, Skopouli FN, Voulgari PV i sur. Comparative Analysis and Predictors of 10-year Tumor Necrosis Factor Inhibitors Drug Survival in Patients with Spondyloarthritis: First-year Response Predicts Longterm Drug Persistence. *J Rheumatol.* 2018;45(6):785–94.
- Yin Y, Wang M, Liu M, Zhou E, Ren T, Chang X i sur. Efficacy and safety of IL-17 inhibitors for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):111.
- Sivera F, Núñez-Monje V, Campos-Fernández C, Balaguer-Trull I, Robustillo-Villarino M, Aguilar-Zamora M i sur. Real-world experience with secukinumab in the entire axial spondyloarthritis spectrum. *Front Med.* 2023;10:1156557.
- Aparacio M, Guillén-Astete A, López-Medina C, Sastre C, Rodríguez Martínez FJ. Evidence for the use of secukinumab in pa-

- tients with radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis in the last 5 years. *Rheumatol Ther.* 2022;9:73–94.
19. Baraliakos X, Østergaard M, Poddubnyy D, Van der Heijde D, Deodhar A, Machado PM *i sur.* Effect of secukinumab versus adalimumab biosimilar on radiographic progression in patients with radiographic axial spondyloarthritis: results from a head-to-head randomized phase IIb study. *Arthritis Rheumatol.* 2024 Mar 31. doi: 10.1002/art.42852. Online ahead of print.
 20. Deodhar A, Poddubnyy D, Rahman P, Ermann J, Tomita T, Bolce R *i sur.* Long-Term Safety and Efficacy of ixekizumab in patients with axial spondyloarthritis: 3-year data from the COAST program. *J Rheumatol.* 2023;50:1020–8.
 21. Delépine T, Philippe P, Cailliau E, Houvenagel E, Pascart T, Deprez X *i sur.* Treatment persistence of tumour necrosis factors and IL-17 inhibitors in axial spondyloarthritis: A multi-center comparative analysis. *Joint Bone Spine* 2022;89:105416.
 22. Visman I, Atiqi S, Boers M, Twisk JWR, Nurmohamed MT. Changes in tumor necrosis factor inhibitor drug survival in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis over 15 years. *J Rheumatol.* 2024;51:84–7.
 23. Samartín-Ucha M, Pego-Reigosa JM, Álvarez-Payero M, Martín-Vila A, Pineiro-Corrales G, Rodríguez-Rodríguez M *i sur.* Medication persistence on biological therapies prescribed for the treatment of chronic inflammatory arthropathies: a real-world data study. *Eur J Hosp Pharm.* 2021;28(Suppl 2):e47–e50.
 24. Manica S, Sepriano A, Pimentel-Santos F, Gouveia N, Barcelos A, Branco JC *i sur.* Effectiveness of switching between TNF inhibitors in patients with axial spondyloarthritis: is the reason to switch relevant? *Arthritis Res Ther.* 2020;22:195.
 25. Deodhar A, Yu D. Switching tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47:343–50.
 26. Juanola X, Ramos MJM, Belzunegui JM, Fernández-Carballido C, Gratacós J. Treatment failure in axial spondyloarthritis: insights for a standardized definition. *Adv Ther.* 2022;39(4): 1490–501.
 27. Micheroli R, Tellenbach C, Scherer A, Bürki K, Niederman K, Nissen MJ *i sur.* Effectiveness of secukinumab versus an alternative TNF inhibitor in patients with axial spondyloarthritis previously exposed to TNF inhibitors in the Swiss Clinical Quality Management cohort. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(9): 1203–9.
 28. Port H, Christiansen F, Nielsen SH, Frederiksen P, Bay-Jensen AC, Karsdal MA *i sur.* Identification of patient endotypes and adalimumab treatment responders in axial spondyloarthritis using blood-derived extracellular matrix biomarkers. *RMD Open.* 2024;10(1):e003769.

