

# Biološka terapija u liječenju upalnih reumatskih bolesti

---

**Vodanović, Marko**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2016**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:648068>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-19**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Marko Vodanović**

**Biološka terapija u liječenju upalnih  
reumatskih bolesti**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2016.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu Kliničkog bolničkog centra „Zagreb“, pod vodstvom doc. dr. sc. Porina Perića, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

## **Popis kratica**

ABA – abatacept

ADA – adalimumab

ANA – anakinra

anti-CCP - antitijela na ciklički citrulinizirani peptid

AS – ankilozantni spondilitis

BASDAI – eng. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

CRP - reaktivni protein C

DAS (eng. Disease Activity Score) – rezultat aktinosti bolesti

DMARD (eng. *Disease-Modifying Antirheumatic Drug*) – lijek koji modificira tijek bolesti

GK – glukokortikoidi

IL – interleukin

MR – magnetska rezonancija

MTX - metotreksat

NSAID (eng. Non-steroidal anti-inflammatory drugs) - nesteroidni protuupalni lijekovi

PsA – psorijatični artritis

RA – reumatoidni artritis

RF – reumatoidni faktor

SE – sedimentacija eritrocita

TCZ - tocilizumab

TNF $\alpha$  – faktor nekroze tumora  $\alpha$

## Sadržaj

Sažetak

Summary

1. Uvod .....	1
2. Reumatoidni artritis .....	1
3. Seronegativni spondiloartritis .....	4
3.1. Ankilozantni spondilitis .....	4
3.2. Psorijatični artritis .....	7
4. Biološki lijekovi .....	9
4.1. Lijekovi usmjereni protiv TNF- $\alpha$ .....	9
4.2. Lijekovi usmjereni na IL-1.....	10
4.3. Lijekovi usmjereni na CD20.....	11
4.4. Abatacept.....	11
4.5. Lijekovi usmjereni na IL-6.....	12
5. Terapija reumatoidnog artritisa .....	12
5.1. Budućnost terapije RA.....	13
5.2. Biološka terapija odmah nakon dijagnoze? .....	14
6. Terapija ankilozantnog spondilitisa .....	16
7. Terapija psorijatičnog artritisa .....	17
8. Optimizacija biološke terapije .....	19
9. Biološka terapija i trudnoća.....	20
10. Zaključak .....	21
11. Zahvale.....	21
12. Literatura .....	22
13. Životopis .....	28

## Sažetak

Naše razumijevanje patogeneze autoimunih bolesti raste iz dana u dan. U korak s novim spoznajama se kreće i razvoj terapije, koja se razvija kako bi ciljala specifične patogenetske puteve autoimunih bolesti. Od predstavljanja etanercepta krajem devedesetih godina prošlog stoljeća, razvila se nekolicina novih bioloških lijekova, uglavnom za terapiju reumatoidnog artritisa, ali također psorijatičnog artritisa i ankilozantnog spondilitisa. Navedene kronične upalne reumatske bolesti imaju veliki zdravstveni i socijalni utjecaj, te znatno narušavaju kvalitetu života oboljelih. Većina trenutnih bioloških lijekova na različite načine cilja TNF-alfa (npr. etanercept, infliksimab, adalimumab, golimumab, i certolizumab pegol), IL-6 (tocilizumab), CTLA-4 (abatacept), i B stanice (rituksimab), pošto su oni ključni posrednici upalne kaskade. Nadalje, odnedavno su razvijene male molekule koje ciljaju komponente untarstanične signalizacije, poput tofacitiniba za Janus kinazu. Biološki lijekovi su indicirani po neuspjehu liječenja bolest modificirajućim lijekovima. Veoma uspješno kontroliraju simptome reumatskih bolesti, te također usporavaju progresiju i induciraju remisiju. Trenutni dokazi sugeriraju da se povećani infekcijski rizik povezan s biološkom terapijom može prevenirati, ali se svakako mora uzeti u obzir prije početka liječenja. Biološka terapija je neosporno budućnost liječenja autoimunih bolesti, stoga je ulaganje u istraživanje i razvoj novih bioloških lijekova, te poboljšanje trenutnih terapijskih kombinacija zasigurno opravdano.

Ključne riječi: biološka terapija, TNF- $\alpha$ , reumatoidni artritis, psorijatični artritis, ankilozantni spondilitis

## Summary

Our understanding of autoimmune disease pathogenesis is improving on daily basis. As our knowledge expands, new treatment options are being developed that target specific pathogenic patterns of autoimmune diseases. Since the introduction of etanercept, in the late 90's, several new biologic agents were created, most of which were designed for treatment of RA, but also for treatment of psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. These are common chronic inflammatory joint diseases that have a major health care and social impact, and can severely affect patient's quality of life. The majority of currently available biologic agents target TNF-alpha (for example etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab and certolizumab pegol), IL-6 (tocilizumab), CTLA-4 (abatacept) and B-cells (rituximab) in different ways, since those are the key intermediaries in the cascade of inflammation. Recently, small molecules that target intracellular signal pathways were developed, for example tofacitinib that targets Janus kinase. Biologic agents are used as a treatment option after DMARD therapy has failed. They are very successful in controlling the symptoms of rheumatic diseases by slowing down progression of the disease and inducing remission. Current evidence suggests that the increased risk of infection associated with biological therapy can be prevented, but definitely has to be considered before starting the treatment with biological agents. Biological therapy is undoubtedly the future of autoimmune disease treatment therefore, investments into research of new biological agents or further development of existing ones, are completely justified.

Keywords: biological therapy, TNF- $\alpha$ , rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis

## 1. Uvod

Reumatoidni artritis (RA), psorijatični artritis (PsA) i ankilozantni spondilitis (AS) su česte kronične upalne zglobne bolesti koje imaju veliki zdravstveni i socijalni utjecaj. Između 1% i 3% populacije može biti zahvaćeno jednom od ovih bolesti. Klinički spektar RA, PsA i AS je veoma heterogen, te u velikog broja oboljelih, ove bolesti mogu značajno utjecati na kvalitetu života, te su povezane s većim morbiditetom i mortalitetom. Dijagnostičko-terapijski pristup RA, PsA i AS se uveliko promijenio. Prvenstveno, ove bolesti se više ne smatraju benignima. Kao drugo, trenutno postoji proaktivni terapijski stav, koji dovodi do intenzivnog i ranog liječenja sve dok se ne postigne optimalna kontrola bolesti. I kao treće, dostupnost biološke terapije je uvelike pomogla liječnicima u boljoj kontroli ovih bolesti, te posljedično poboljšala funkcijski kapacitet i kvalitetu života pacijenata oboljelih od RA, PsA i AS (1).

## 2. Reumatoidni artritis

Reumatoidni artritis (RA) jest kronična bolest nepoznata uzroka koja zahvaća više organskih sustava. Karakteristično je obilježje RA perzistirajući sinovitis koji najčešće simetrično zahvaća periferne zglobove. Upala uzrokuje destrukciju hrskavice i koštane erozije, što je glavna karakteristika bolesti (2). Pacijenti često imaju pritužbe na ranojutarnju ukočenost zglobova, u trajanju dužem od jednog sata, koja se može olakšati fizičkom aktivnošću. Karakteristično najranije zahvaćeni zglobovi su mali zglobovi šake i stopala. Inicijalni obrazac zahvaćenosti zglobova može biti monoartikularan, oligoartikularan ( $\leq 4$  zglobova) ili poliartrikularan ( $> 5$  zglobova), uobičajeno simetrične distribucije (3). Od RA boluje 1-3% odraslog stanovništva većine europskih zemalja i SAD-a. Žene obolijevaju 2-3 puta češće nego muškarci. U bolesnika s progresivnim tijekom nastaju teška oštećenja organa za kretanje, što znatno umanjuje bolesnikovu radnu sposobnost i dovodi do teške invalidnosti. Stoga RA ima veliko socijalnomedicinsko značenje. Etiologija bolesti nije poznata. Smatra se da RA može nastati u genetički predisponiranih osoba djelovanjem različitih, najvjerojatnije infektivnih, artritogenih čimbenika (2). Pušenje je dominantan okolišni rizični čimbenik koji udvostručuje rizik razvoja RA. Ali njegov učinak je ograničen na pacijenta s pozitivnim anti-CCP protutijelima. Ostali potencijalni okolišni rizični čimbenici uključuju konzumaciju alkohola, kave, oralne kontraceptive i nizak socioekonomski status, ali su dokazi povezanost ovih čimbenika i bolesti slabi (3). Obiteljske studije RA upućuju na genetičku predispoziciju. Teži oblici bolesti nalaze se četiri puta češće nego što se očekuje u rođaka prvog stupnja srodstva bolesnika koji ima reumatoidni faktor (RF). Poznata je povezanost bolesti s HLA DR4, koji se smatra rizičnim čimbenikom. Opisuje se i povezanost RA s HLA-DR1. Povezanost bolesti s tim biljezima razlikuje se u različitim populacijama, a razni oblici i težine bolesti povezani su s određenim alelima. Moguće je da slijed aminokiselina u dijelu molekule



HLA-DR određuje susceptibilnost za RA jer bi mogao utjecati na vezanje peptida i interakciju s T-staničnim receptorom. Smatra se da genetičkoj predispoziciji pridonose i geni izvan sustava HLA, što uključuje gene koji kontroliraju ekspresiju antigenskog receptora na stanicama T, teške i lake lance imunoglobulina, TNF i IL-10 (2).

U patogenezi RA uz limfocite T znatnu ulogu imaju i makrofagi te njihovi produkti, proinflamatorni citokini, kao što je faktor tumorske nekroze (TNF- $\alpha$ ) i IL-1, koji aktiviraju sinovijalne fibroblaste i druge stanice da stvaraju matriksne metaloproteinaze koje sudjeluju u degradaciji hrskavice. U sinovijalnome infiltratu nalaze se i aktivirani limfociti B te je sinovija mjesto stvaranja reumatoidnog faktora (RF), koji može sudjelovati u nastanku imunokompleksa, što pridonosi pojačanju upalnog odgovora (2).

Reumatoidni faktor (RF) je karakteristično protutijelo u RA. IgM i IgA reuma faktori su ključni patogenetski markeri usmjereni protiv Fc fragmenta IgG-a (3). Nalazi se u 1-3% zdravih osoba; prevalecija raste s dobi, zatim u kroničnim upalnim stanjima, a može se i naći u bolesnikovu serumu prije razvoja kliničke slike artritisa. Testovi koji se obično primjenjuju za dokazivanje RF-a u bolesnikovu serumu otkrivaju IgM-RF, premda se RF može stvarati u bilo kojem razredu imunoglobulina (2). Dodatni, te sve značajniji, tipovi protutijela su oni usmjereni protiv citruliranih peptida (anti-CCP). Iako većina, ali ne svi, anti-CCP pozitivnih pacijenata su također pozitivni na RF, anti-CCP se čini specifičniji i senzitivniji za dijagnozu, te je bolji prognostički prediktor lošije prognoze, poput progresivne destrukcije zgloba s manjim stopama remisije (3).

Pravilo dobre kliničke prakse je postaviti dijagnozu RA u preerozivnoj fazi i rano primijeniti diferentne lijekove. Rana dijagnoza RA postavlja se na temelju ciljane kliničke, serološke, imunogenetske i radiološke obrade. Klinički je potrebno precizno odrediti aktivnost bolesti na temelju definiranih parametara. Reumatoidni faktor i anticitrulinska protutijela (anti-CCP) su vrlo specifični serološki parametri. Magnetska rezonancija i ultrazvuk pružaju velike mogućnosti otkrivanja preerozivnih promjena na kostima (edem) i perzistirajućeg sinovitisisa (debljina, prokrvljenost) kada su klasični radiogrami još uredni (4).

Tablica 1. Revidirani klasifikacijski kriteriji Američkoga reumatološkog udruženja iz 1987. (prilagođeno prema Anić B, Epidemiologija upalnih reumatskih bolesti, Reumatizam 61(2), 2014, 15)

Nalaz	Kriterij
Anamneza	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ jutarnja zakočenost (&gt; 1 sat)</li> </ul>
Fizikalni	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ artritis na 3/14 mogućih zglobnih područja</li> <li>▪ artritis na barem 1 zglobnom području šaka (RC, MCP, PIP)</li> <li>▪ simetrični artritis (simetričnost zglobne razine)</li> <li>▪ reumatoidni čvorići</li> </ul>
Laboratorijski	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ reumatoidni faktor u serumu</li> </ul>
Radiološki	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ rendgenski nalaz (erozije, paraartikularna osteoporoza)</li> </ul>

Bolest se može klasificirati kao reumatoidni artritis ako je kumulativno ispunjeno  $\geq 4/7$  kriterija s time da kriteriji moraju biti izraženi minimalno 6 tjedana te da otekline zglobova mora objektivizirati liječnik. Kriteriji imaju senzitivnost 91 % i specifičnost 89 %.

Novi kriteriji EULAR-a (European League Against Rheumatism) i ACR (American College of Rheumatology) iz 2010. bitno olakšavaju dijagnozu RA. Za dijagnozu RA potrebno je 6 bodova (5).

Tablica 2. Novi klasifikacijski/dijagnostički kriteriji ACR-a i EULAR-a za reumatoidni artritis (prilagođeno prema Anić, B. Epidemiologija upalnih reumatskih bolesti, Reumatizam 61(2), 2014, 15)

<b>Trajanje simptoma</b>	<b>0-1 bodova</b>
< 6 tjedana	0
$\geq 6$ tjedana	1
<b>Distribucija zglobova</b>	<b>0-5 bodova</b>
1 veliki zglob	0
2 – 10 velikih zglobova	1
1 – 3 mala zglobova	2
4 – 10 malih zglobova	3
> 10 zglobova (najmanje jedan mali)	5
<b>Reaktanti akutne faze</b>	<b>0-1 bodova</b>
normalni CRP i normalna SE	0
povišen CRP ili ubrzana SE	1
<b>Serologija</b>	<b>0-3 bodova</b>
negativan RF i negativan CCP	0
slabo pozitivan RF ili slabo pozitivan CCP	2
jako pozitivan RF ili jako pozitivan CCP	3

Dijagnoza reumatoidnog artritisa može se postaviti ako bolest/bolesnik ostvaruje kumulativno 6 bodova. Za postavljanje dijagnoze nije potrebno dokazati radiološke (erozivne) promjene.

### 3. Seronegativni spondiloartritisi

Seronegativni spondiloartritisi su skupina upalnih reumatskih bolesti nepoznate etiologije koje su klinički obilježene pojavom perifernog artritisa, zahvaćanjem sakroilijakalnih zglobova i kralježnice te tetivnih hvatišta i promjenama na koži, očima, srčanim zaliscima i aorti. Zajedničko obilježje svih bolesti iz te skupine jest negativan nalaz reumatoidnog faktora u krvi te vrlo često pojavljivanje bolesti među bliskim rođacima. U skupinu seronegativnih spondiloartritisa se ubrajaju: ankilozantni spondilitis, psorijatični artritis, reaktivni artritis, enteropatski artritis i nediferencirani spondiloartritis. U bolesnika je zabilježena visoka zastupljenost antigena HLA B27 iako se mora naglasiti da nemaju svi bolesnici pozitivan nalaz tog antigena tkivne podudarnosti (2).

#### 3.1. Ankilozantni spondilitis

Kronična, sustavna upalna reumatska bolest nepoznata uzroka koja zahvaća kralježnicu i velike proksimalne zglobove. Tipičan je nalaz simetričnog sakroileitisa uz slabo izražene znakove upalne aktivnosti, no upalni proces nerijetko završava koštanom metaplazijom i ankilozom (2). Bolest tipično počinje u drugom i trećem desetljeću života, omjer oboljelih muškaraca i žena iznosi između 2:1 i 3:1 (3). Prevalencija ASa ovisi o proširenosti gena HLA-B27. Krvni srodnik bolesnika pozitivnog na HLA-B27 ima 20% rizik oboljevanja, dok ostali zdravi nositelji HLA-B27 imaju rizik od 2%. Podatci upućuju na nedvosmislenu genetičku predispoziciju (2).

Uzrok bolesti nije poznat. Istraživanja su pokazala da je za razvoj bolesti potrebna genetička predispozicija i zasad još nedefiniran vanjski čimbenik. Smatra se da postoji križna reaktivnost između HLA-B27 i bakterijskih molekula, a najčešće se spominje *K. Pneumoniae*. Inicijalna lezija u AS-u je entezitis (upala hvatišta tetiva, sveza i zglobnih čahura za kost) i osteitis, a slijede sinovitis, fibrozna i koštana ankiloza. U zahvaćenom hvatištu nalaze se infiltrati limfocita, plazma stanica i polimorfonukleara, a okolna je kost edematozna i infiltrirana upalnim stanicama. Na lokalnoj i sustavnoj razini povišene su razine IL-6, TNF- $\alpha$  i čimbenika rasta koji stimulira angiogenezu. Čini se da su TNF- $\alpha$  i TGF- $\beta$  ključni efektorski citokini odgovorni za destrukciju hrskavice i stvaranje nove kosti. Opisane promjene najprije se razvijaju na aksijalnom skeletu (sakroilijakalni zglobovi, intervertebralni disk, apofizealni i kostovertebralni zglobovi kralježnice), prednjem torakalnom zidu, kostima zdjelice te velikim zglobovima (ramena, kukovi, laktovi, koljena). Slične se upalne promjene mogu razviti u uveji, aortnom zidu i srčanim zaliscima te vršcima pluća.

Klasični rani simptom jest križobolja i ukočenost lumbosakralne kralježnice koja se pojavljuje u muškaraca mlađe dobi. Križobolja je posljedica sakroileitisa i teško ju je lokalizirati –

najčešće je jednostrana ili obostrana u području glutealne regije. Bol je upalne naravi, pogoršava se mirovanjem, najjača je u drugoj polovici noći i budi bolesnike pred jutro. Jutarnja ukočenost križa redovito je klinički znak. Tjelesna aktivnost i vježbanje povoljno djeluju na simptome, a hladnoća pogoršava simptome. Entezitis se klinički očituje bolovima u trnastim nastavcima, petama, kristama ilijakama i sjednim kvrgama. Bolna su hvatišta rebara za sternum i kralježnicu, ramena i vratna kralježnica. Neki bolesnici imaju smetnje disanja. Spondilodiscitis je znak aktivne bolesti i praćen je jakim bolovima u zahvaćenoj razini, ubrzanom sedimentacijom eritrocita i drugim upalnim reaktantima. Napredovanjem bolesti razvija se pogrbljeno držanje s ograničenjem pokretljivosti kralježnice. U pravilu je simetrični koksitis (17-36%) glavni uzrok nesposobnosti u AS. Zbog fleksijske kontrakture kukova hod je otežan, kralježnica rigidna a koljena flektirana tako da kompenziraju kontrakture kukova. Kako patofiziološki proces pokazuje tendenciju ankiloziranja, s vremenom nastaje teška ankiloza cijele kralježnice i korijenskih zglobova. U uznapredovaloj bolesti postoji opasnost od prijeloma kralježnica zbog uznapredovale osteoporoze. Osteoporotična ankilozirana kralježnica osjetljiva je na manju traumu. A najčešće stradaju razine C5-C6 i C6-C7. Spontana atlantoaksijalna dislokacija nastaje iznimno i to isključivo u bolesnika s erozivnim poliartritisom. Komplikacije na kralježnici uzrok su neurološkim simptomima. Prednji uveitis (iritis) nastaje u oko 25-30% bolesnika, obično je asimetričan a recidivi nastaju na oba oka. Od drugih izvanzglobnih promjena valja istaknuti aortitis, smetnje provođenja u srcu, apikalnu plućnu fibrozu, amiloidozu i IgA nefropatiju (2).

Veoma je važno postaviti dijagnozu ranog AS prije nego li se razviju ireverzibilni deformiteti. Često korišteni modificirani New York kriteriji se temelje na radiološkoj slici sakroileitisa te su stoga nedovoljno senzitivni u ranom stadiju ili blagoj bolesti. Međunarodna radna skupina ASAS (Assesment of SpondyloArthritis international Society) koja se intenzivno bavi istraživanjem SpA izradila je 2011. godine klasifikacijske kriterije primjenjive za dominantno aksijalni i dominantno periferni oblik bolesti, a koji obuhvaćaju sve skeletne i ekstraskelletne kliničke attribute SpA, reaktante upale i prisutnost HLA-B27 (6).

Tablica 3. **Klasifikacijski kriteriji za aksijalni spondiloartritis, ASAS 2011.** (Prilagođeno prema Babić-Naglić Đ, Prijedlog Hrvatskog reumatološkog društva HLZ-a za primjenu inhibitora TNF- $\alpha$  u odraslih bolesnika sa spondiloartritisima, Reumatizam 2013;60(1): 54.

<b>Bolesnici s križoboljom trajanja <math>\geq</math> 3 mjeseca i životne dobi <math>&lt;</math> 45 g sa ili bez perifernih manifestacija koji imaju</b>
1. sakroileitis <sup>1</sup> plus $\geq$ 1 SpA obilježje ili 2. HLA-B27 plus $\geq$ 2 SpA obilježja
<b>SpA obilježja</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• upalna križobolja</li> <li>• artritis</li> <li>• entezitis (peta)</li> <li>• uveitis</li> <li>• daktilitis</li> <li>• psorijaza</li> <li>• Crohnova bolest / ulcerozni kolitis</li> <li>• dobar terapijski učinak NSAR</li> <li>• obiteljska anamneza SpA</li> <li>• HLA-B27</li> <li>• povišena razina CRP</li> </ul>
<sup>1</sup> Definitivni radiološki sakroileitis ili aktivni (akutni) sakroileitis na magnetskoj rezonanciji.

Tablica 4. **Klasifikacijski kriteriji za periferni spondiloartritis, ASAS 2011.** (Prilagođeno prema Babić-Naglić Đ, Prijedlog Hrvatskog reumatološkog društva HLZ-a za primjenu inhibitora TNF- $\alpha$  u odraslih bolesnika sa spondiloartritisima, Reumatizam 60(1),2013. 54)

<b>Bolesnici s perifernim manifestacijama, a bez križobolje koji imaju artritis<sup>1</sup> ili entezitis ili daktilitis plus</b>
1. $\geq$ 1 SpA obilježje <ul style="list-style-type: none"> <li>• uveitis</li> <li>• psorijaza</li> <li>• Crohnova bolest/ulcerozni kolitis</li> <li>• prethodna infekcija</li> <li>• HLA-B27</li> <li>• sakroileitis (RTG ili MR)</li> </ul>
ili
2. $\geq$ 2 SpA obilježja <ul style="list-style-type: none"> <li>• artritis</li> <li>• entezitis</li> <li>• daktilitis</li> <li>• upalna križobolja ikada</li> <li>• SpA u obitelji</li> </ul>
<sup>1</sup> Uobičajeno periferni artritis pretežno ekstremiteta i/ili asimetrični artritis.

### 3.2. Psorijatični artritis

Psorijatični artritis (PsA) jest kronična upalna seronegativna artropatija udružena s kožnom psorijazom. PsA zahvaća periferni i aksijalni skelet s obilježjima erozivnog artritisa na perifernim zglobovima te ankilozirajućih promjena na sakroilijakalnim zglobovima i kralježnici (2). Procijenjena prevalencija PsA u bolesnika s psorijazom varira između 5% i 42%. Dulje trajanje i izraženiji simptomi bolesti povećavaju rizik od razvoja artritisa (3). Manifestna kožna psorijaza javlja se u 1-2% osoba, a prevalencija PsA u cijeloj je populaciji 0,02-0,1%. Podjednaka je učestalost PsA u žena i muškaraca. Obiteljskim studijama dokazan je visok rizik (>50%) od pobola od PsA u prvom koljenu. Uzrok bolesti je nepoznat, a sasvim je izvjesno da imunogenetski i vanjski čimbenici imaju ulogu u nastanku i perpetuaciji patofiziološkog procesa. Studijama HLA potvrđena je povezanost psorijaze i psorijatične artropatije s HLA B13, B17, B37 i B39. Čini se da nositelji DR4 češće imaju periferni erozivni poliartritis sličan reumatoidnome, a nositelji HLA B27 bilateralni sakroileitis s afekcijom aksijalnog skeleta. Nalaz autoantitijela i cirkulirajućih imunokompleksa u bolesnikovom serumu, infiltracija kože i sinovijalne membrane aktiviranim limfocitima T te visoka razina proinflamatornih citokina u zglobnoj tekućini upućuju na imunološki mehanizam zbivanja (2).

Simptomi bolesti su različiti i ovise o distribuciji i intenzitetu skeletnih lezija. U 60-70% slučajeva psorijaza prethodi zglobnim očitovanjima. U 15-20% slučajeva, obje se manifestacije pojavljuju unutar godine dana jedna od druge, a u ostalih pacijenata artritis prethodi psorijazi, te u tom slučaju predstavlja dijagnostički izazov. Bolest može početi u djetinjstvu ili kasnije u životu, ali se tipično očituje u četvrtom ili petom desetljeću, u prosjeku u dobi od 37 godina. Spektr artropatija povezanih s psorijazom je poprilično širok. Prema klasifikaciji po Wrightu i Mollu, opisano je pet uzoraka: artritis distalnih interfalangealnih zglobova (DIP), asimetrični oligoartritis, simetrični poliartritis sličan RA, artritis s aksijalnom zahvaćenošću (kralježnica i sakroilijakalni zglobovi) i mutilirajući artritis. Ovi uzorci često koegzistiraju, i često se razlikuju u inicijalnom i kroničnom stadiju bolesti (3). Vodeći su reumatski simptomi bol, ukočenost i oteklina zgloba, bolnost enteza (pete, sjedne kosti, spine ilijake, laktovi). Prisutna je i upalna križobolja (noćni bolovi u križima s jutarnjom ukočenošću) i bolovi u prsnom košu (hvatište rebra za prsnu kost i kralježnicu). Opći simptomi su rijetki. Trajanjem bolesti razvijaju se kontrakture i deformacije prstiju te drugih zglobova, što rezultira funkcionalnom nesposobnošću (2). Promjene na noktima se pojavljuju u 90% pacijenata s PsA, u usporedbi s 40% pacijenata s psorijazom bez artritisa. Daktilitis i entezitis su veoma karakteristični za PsA, te pomoću njih možemo razlučiti PsA od ostalih zglobnih poremećaja. Ekstraartikularne manifestacije su česte, prije svega zahvaćenost očiju, u obliku konjunktivitisa ili uveitisa, te nakon dugotrajne bolesti, aortalna insuficijencija u <4%

pacijenata (3). PsA ima bolju prognozu od reumatoidnog artritisa, prije svega zbog primarne patofiziologije enteza, a ne sinovijalne membrane (2).

Široko prihvaćeni kriteriji za klasifikaciju PsA su CASPAR kriteriji (Classification of Psoriatic Arthritis criteria). Senzitivnost i specifičnost im prelazi 90%, te su veoma korisni za rano dijagnosticiranje bolesti (3).

**Tablica 5. Klasifikacijski kriteriji za psorijatični artritis, CASPAR** (Prilagođeno prema Babić-Naglić Đ, Prijedlog Hrvatskog reumatološkog društva HLZ-a za primjenu inhibitora TNF- $\alpha$  u odraslih bolesnika sa spondiloartritisima, Reumatizam 60(1),2013. 55)

Upalna bolest kralježnice, zglobova ili enteza +3 ili više sljedećih obilježja
1. Sada manifestna i dokazana psorijaza <sup>1</sup> , osobna ili obiteljska anamneza psorijaze
2. Sada prisutne tipične promjene na noktima
3. Negativni nalaz reumatoidnog faktora
4. Sada prisutan daktilitis ili daktilitis u anamnezi potvrđen od strane reumatologa
5. Tipičan radiološki nalaz šaka ili stopala (periartikularno stvaranje nove kosti)
<sup>1</sup> Psorijaza sada se boduje s 2, a sve ostalo 1

## 4. Biološki lijekovi

Biološki lijekovi su kroz posljednjih desetak godina revolucionalizirali terapiju reumatskih upalnih bolesti. To su proteinski terapeutici dizajnirani kako bi ciljali citokine i molekule na staničnoj površini. TNF inhibitori su bili prvi biološki lijekovi koji su odobreni za terapiju RA. Anakinra, antagonist IL-1 receptora, je odobren nedugo zatim. Ipak, prednosti anakinre su se pokazale kao relativno skromne u usporedbi s ostalim biološkim lijekovima, te se stoga rijetko koristi u terapiji RA. Abatacept, rituksimab i tocilizumab su najnoviji pripadnici ove klase lijekova (3).

### 4.1. Lijekovi usmjereni protiv TNF- $\alpha$

Razvitak TNF inhibitora je izvorno potaknuta eksperimentalnim saznanjima da je TNF kritični uvodni medijator zglobne upale. Trenutno je u terapiji upalnih reumatskih bolesti odobreno 5 lijekova koji inhibiraju TNF- $\alpha$ , a to su etanercept, infliksimab, adalimumab, certolizumab pegol i golimumab (3). Iako su suptilno različiti (način primjene, doziranje, kemijska struktura), ovi lijekovi su veoma slični u efikasnosti i profilu nuspojava (7). Svi TNF inhibitori su dokazali u randomiziranim kontroliranim kliničkim studijama učinkovitost u redukciji znakova i simptoma bolesti, usporejnu radiološke progresije oštećenja zglobova, i poboljšanju fizičke funkcije i kvalitete života. Tipično se koriste u kombinaciji s metotreksatom. Ovaj terapijski režim, koji najčešće donosi maksimalni benefit, je često sljedeći korak u terapiji pacijenata s neadekvatnim odgovorom na terapiju metotreksatom. Etanercept, adalimumab, certolizumab i golimumab su također odobreni kao monoterapija. Anti-TNF lijekovi bi se trebali izbjegavati u pacijenata s aktivnom infekcijom, te su kontraindicirani u pacijenata s kroničnim hepatitisom B ili kongestivnom srčanom zatajenju. Glavna zabrinutost je povećan rizik infekcija, uključujući ozbiljne bakterijske infekcije, oportunističke gljivične infekcije, i reaktivacije latentne tuberkuloze. Iz navedenog razloga, svi pacijenti prije započinjanja anti-TNF terapije moraju proći pretrage za otkrivanje latentne tuberkuloze u skladu s nacionalnim smjernicama (3).

Etanercept (Enbrel) je rekombinantni fuzijski protein: sastoji se od dviju molekula topljivog receptora za TNF- $\alpha$ , p75, vezane za Fc fragment humanog IgG<sub>1</sub>. Lijek veže za sebe molekule TNF- $\alpha$  i inhibira limfotoksin- $\alpha$ . Etanercept se daje supkutano u dozi 2x25 mg/tjedno ili 1x50 mg/tjedno. Učestalost je bakterijskih infekcija blago povišena, napose infekcija mekih tkiva i septičnog artritisa. Aktivacija latentne tuberkuloze rjeđa je pri primjeni etanercepta nego drugih TNF- $\alpha$  blokatora. Nuspojave su infekcije, kao i kod ostalih TNF- $\alpha$  inhibitora (8).



Infliksimab (Remicade, Inflectra, Remsima) je kimerično (25% mišje i 75% humano) monoklonsko protutijelo klase IgG<sub>1</sub>, koje se visokim afinitetom veže za topljivi i, vjerojatno, na membranu vezan TNF- $\alpha$ . Infliksimab se primjenjuje u intravenskim infuzijama u dozama od 3 do 10 mg/kg, a uobičajena je doza 3-5 mg/kg svakih 8 tjedana. Zbog izvješća o rijetkim sindromima demijelinizacije, bolesnici s multiplom sklerozom ne bi trebali uzimati infliksimab (8).

Adalimumab je potpuno humano monoklonsko protutijelo klase IgG<sub>1</sub> usmjereno protiv TNF- $\alpha$ . Veže se s topljivim TNF- $\alpha$  i sprječava njegovu interakciju s p55 i p75 receptorima na staničnoj površini. Rezultat ove interakcije jest supresija aktivnosti makrofaga i funkcije limfocita T. Adalimumab se daje supkutano, a poluvijek eliminacije je 10-20 dana. Uobičajena doza u RA je 40 mg svaki drugi tjedan, a više doze mogu inducirati jači terapijski odgovor. Slično drugim blokatorima TNF- $\alpha$ , rizik je od bakterijskih infekcija i infekcija ovisnih o funkciji makrofaga (uključujući tuberkulozu i druge oportunističke infekcije) povećan. Stoga bi prije primjene adalimumaba ili drugih blokatora TNF- $\alpha$  trebalo utvrditi boluju li bolesnici od latentne ili aktivne tuberkuloze. Nema dokaza o povećanoj učestalosti solidnih zloćudnih bolesti i nije jasno je li pojava limfoma povećana pri liječenju adalimumabom. Valja napomenuti i rijetke slučajeve leukopenije i vaskulitisa (8).

Golimumab (Simponi) je potpuno humano monoklonsko protutijelo klase IgG<sub>1</sub> usmjereno protiv solubilnog i membranski vezanog TNF- $\alpha$  (9). Odobren je za liječenje RA, PsA i AS. Indicirana doza za sve tri bolesti je 50 mg mjesečno, subkutano. U reumatoidnom artritisu, golimumab se administrira u kombinaciji s MTX, dok se u PsA i AS može koristiti sam ili u kombinaciji s MTX (10). Studije su pokazale da golimumab u usporedbi s placebom dovodi do značajnog poboljšanja, kako u pacijenata s AS, tako i pacijenata s PsA. Osim toga, dovodi do značajnog poboljšanja u entezitisu i daktilitisu (11). Glavne nuspojave su infekcije i mučnina, te rijeđe hipertenzija, poremećena jetrena funkcija, parestezije, vrtoglavica, konstipacija, lokalne kožne reakcije, i u nekim slučajevima je zabilježena maligna bolest (12).

Certolizumab pegol (Cimzia) je pegilirani Fab fragment humaniziranog TNF- $\alpha$  monoklonskog protutijela, koje se veže i inhibira TNF- $\alpha$ . Pegilacija produžuje poluživot protutijela, a nedostajući Fc fragment reducira rizik od citotoksičnosti (13) (14). Certolizumab je odobren za liječenje aktivnog RA. Aplicira se subkutano, u dozi od 400 mg svaka 2 tjedna.

#### **4.2. Lijekovi usmjereni na IL-1**

Anakinra (Kineret) je rekombinantna forma prirodno pojavljujućeg antagonista IL-1receptora. Iako anakinra ima limitiranu uporabu u terapiji RA, doživjela je preporod kao kasna ali efektivna

terapija određenih rijetkih nasljednih sindroma ovisnih o produkciji IL-1. Oni uključuju Muckle-Wells sindrom, obiteljsku hladnu urtikariju, sistemni juvenilno nastupajući upalni artritis i Stillovu bolest. Anakinra se ne bi smjela kombinirati s anti-TNF lijekovima, zbog visoke stope ozbiljnih infekcija (3).

#### **4.3. Lijekovi usmjereni na CD20**

Rituksimab (Mabthera) je kimerično monoklonsko protutijelo usmjereno protiv CD20, molekule koje se nalazi na staničnoj površini većine zrelih B limfocita (3). Lijek smanjuje broj limfocita B, što je posljedica citotoksičnosti posredovane stanicama i citotoksičnosti ovisne o komplementu, te stimulacije apoptoze. Nestanak limfocita B ograničuje upalu zbog smanjenog izlučivanja proupalnih citokina. Brzi nestanak perifernih limfocita B uzrokovan rituksimabom ne korelira ni s djelotvornošću ni s pojavom štetnih učinaka. Rituksimab se pokazao korisnim u liječenju refraktornog reumatoidnog artritisa u kombinaciji s metotreksatom, te se pokazao učinkovitijim u pacijenata sa seropozitivnom bolesti (3). Primjenjuje se u obliku dviju intravenskih infuzija u dozama od 1000 mg, s razmakom od 2 tjedna. Ako je potrebno, liječenje se može ponoviti svakih 6-9 mjeseci. Intravenska primjena glukokortikoida 30 minuta prije infuzije smanjuje učestalost i ozbiljnost reakcija na infuziju. Rituksimab se primjenjuje u liječenju umjerenog do teškog aktivnog RA u kombinaciji s metotreksatom u bolesnika s nedovoljnim odgovorom na jedan ili više TNF- $\alpha$  antagonista. Tijekom prve infuzije rituksimaba u dozi od 1000 mg osip se pojavljuje u oko 30% bolesnika. Učestalost osipa smanjuje se oko 10% tijekom druge infuzije, a zatim i dalje progresivno pada sa svakim terapijskim ciklusom. Pojava osipa ne zahtjeva prekid terapije, iako urtikarija i anafilaktoidne reakcije sprječavaju nastavak terapije (8).

#### **4.4. Abatacept**

T stanice imaju važnu ulogu u patogenezi RA. Koaktivacija CD28 s proteinom antigen prezentirajuće stanice CD80/86 rezultira otpuštanjem upalnih citokina. CTLA-4 je protein s visokim afinitetom za CD80/86, te inhibira aktivaciju T stanica tako da blokira vezivanje CD28. Abatacept je CTLA-4 IgG1 koji se veže za CD80/86 na antigen prezentirajućim stanicama, te tako inhibira kostimulaciju CD28 na T stanicama (15). Abatacept je odobren u terapiji RA, koji ne reagira na DMARD i anti-TNF- $\alpha$  blokatore. Doza je bazirana na tjelesnoj težini pacijenta, prosječno 10 mg/kg. Inicijalna intravenska doze se može ponoviti nakon 2 i 4 tjedna, i zatim svaka sljedeća 4 tjedna. Također se može koristiti i subkutano, u dozi 125 mg/tjedno. U dugotrajnoj studiji koja je uspoređivala abatacept s placebom, odgovor na abatacept je bio superioran, te se održao kroz 3 godine, uključujući i skorove fizičke funkcije (16). Evaluacija radioloških promjena je identificirala redukciju u koštanoj eroziji svake godine unutar trogodišnjeg praćenja, te 40% pacijenata nije pokazalo radiološku progresiju nakon 3

godine (17). Glavne nuspojave su infekcije, mučnina, glavobolja, reakcije na infuziju, temperatura, hipertenzija i bolovi u leđima i udovima. U studiji dugotrajne sigurnosti, 96% pacijenata je imalo nuspojave, ali većina su bile blage do umjerene, te vezane uz infekcije (18).

#### **4.5. Lijekovi usmjereni na IL-6**

Tocilizumab (TCZ) (RoActemra) je rekombinantno monoklonsko IgG1 protutijelo usmjeren na IL-6 receptor (19). IL-6 se veže za membranski receptor ili za solubilni IL-6R, te pojačava upalnu kaskadu. IL-6 je također odgovoran za aktivaciju T i B pomoćnih stanica. U pacijenata s RA povišena razina ovog interleukina je prisutna u krvi i sinoviji upaljenih zglobova (20). TCZ je indiciran u terapiji RA, nakon neadekvatnog odgovora ili neuspjeha terapije DMARD ili TNF- $\alpha$  antagonistima. Također je indiciran kao prva linija liječenja sistemnog juvenilnog idiopatskog artritisa i Castlemanove bolesti. Preporučena doza TCZa je 8 mg/kg svaka 4 tjedna, te se primjenjuje intravenski (21). U pogledu efikasnosti, unutar populacije s RA, stopa remisije u DAS skoru je iznosila 55,3% za pacijente liječene monoterapijski kroz 5 godina (22). Uz navedeno, terapijski odgovor na TCZ se javio rano, nedugo nakon prve infuzije. Pozitivan sigurnosni profil je zabilježen i za kratkotrajnu i za dugotrajnu terapiju. Nuspojave TCZ su u usporedbi s ostalim biološkim terapijama manje opasne. Glavne nuspojave su infekcije, najčešće pneumonija, gastroenteritis i infekcije urinarnog sustava (23).

### **5. Terapija reumatoidnog artritisa**

Terapija RA primarno leži na korištenju lijekova koji modificiraju tijek bolesti (DMARD). Ovi lijekovi su zajednički karakterizirani njihovom sposobnošću da smanje znakove i simptome bolesti, poprave onesposobljenost, kvalitetu života, radnu sposobnost te uspore progresiju oštećenja zglobova, tako interferirajući s čitavim procesom bolesti (24).

U slučaju neuspjeha terapije prvim DMARDom, postoje dvije mogućnosti. Odluka se donosi na osnovi prognostičkih faktora, koji uključuju aktivnost bolesti, pozitivna protutijela, i radiološke znakove oštećenja zglobova (25). U pacijenata s niskim rizikom lošeg ishoda bolesti, prelazi se na drugi DMARD u kombinaciji s glukokortikoidima, dok se u pacijenata s visokim rizikom uvodi biološka terapija. U pacijenata koji nakon 6 mjeseci liječanja nisu zadovoljavajuće reagirali na MTX i/ili drugu DMARD strategiju, s ili bez kortikosteroida, treba uvesti u terapiju biološki lijek (TNF inhibitori, abatacept ili tocilizumab, ili u određenim uvjetima rituximab) zajedno s metotrexatom (26).

Trenutni podatci ne otkrivaju razlike u sigurnosnom profilu tocilizumaba i abatacepta u usporedbi s TNF inhibitorima (27). Osim toga, u direktnoj usporedbi abatacepta i adalimumaba u pacijenata s aktivnom bolešću, dokazana je veoma slična efikasnost i sigurnost (28). Stoga se prema EULAR smjernicama, ne može se izraziti preferencija za izbor jednog biološkog lijeka nad drugima.

U prisustvu određenih kontraindikacija za druge biološke lijekove, poput – limfoma, latentne tuberkuloze s kontraindikacijama za korištenje kemoprofilakse, boravaka u krajevima s endemskom tuberkulozom, demijelinizirajućih bolesti, rituximab se može uzeti u obzir kao prva linija biološke terapije. Neki reumatolozi stavljaju rituximab na prvo mjesto u pacijenata s povijesti bilo koje maligne bolesti, pošto ne postoje indicije da bi rituximab bio povezan s povećanom pojavom tumora. Uza sve navedeno, rituximab je najjeftiniji biološki agent prisutan na tržištu (29).

Svi biološki lijekovi bi se trebali koristiti u kombinaciji s metotrexatom ili nekim drugim DMARDom. Za niti jedan TNF inhibitor, niti rituximab i abatacept, nije dokazano da je monoterapija superiorna samom MTX. S druge strane kombinacijska terapija, u dozi od 10mg MTX ili više tjedno, je dokazano efektivna i prikladna za korištenje s adalimumabom i infliximabom, te dok se ne dokaže suprotno sa svim ostalim TNF inhibitorima (30) (31).

U slučaju kad bi se morala inicirati biološka monoterapija, tocilizumab ima određene dokaze koji ga podržavaju, ali sve u svemu, dokazi snažno podupiru korištenje svih bioloških lijekova u kombinaciji s MTX (32).

### **5.1. Budućnost terapije RA**

U dodatak onim molekulama za koje već postoje lijekovi i čija je terapija prihvaćena, postoje i druge potencijalne mete, uključujući interleukine poput IL-17 i receptora tirozin-kinaze. Od navedenih obećavajuće rezultate daju lijekovi protiv JAK3, jedne od Janus kinaza, koja sudjeluje u transdukciji signala citokinskih receptora s površine stanice uključenih u patogenezu upalih bolesti poput RA. Oralni inhibitor ovog enzima, tofacitinib, je dokazao učinkovitost u nekoliko istraživanja provedenih na pacijentima s RA. Tofacitinib je bio proučavan i kao monoterapija, i u kombinaciji s MTX. Teški neželjeni učinci ovog lijeka uključuju jetreno oštećenje s povišenim vrijednostima serumskih transaminaza, neutropeniju, povišene razine kolesterola i serumskog kreatinina. Također, konzumacija tofacitiniba je povezana s većim rizikom od infekcija (3). Fostamatinib je oralni inhibitor tirozin kinaze slezene (Syk), koja je unutarstanična nerekceptorska tirozin kinaza. Fostamatinib je demonstrirao učinkovitost veću od placeba kad je korišten u kombinaciji s MTX, u

pacijenata koji su neadekvatno reagirali na monoterapiju MTX. Potencijalno važna karakteristika navedenih tirozin kinaznih inhibitora je ta da se svaki može koristiti u oralnom obliku, radije nego kao injekcija ili infuzija, što može značajno utjecati na suradljivost pacijenta. Dodatni lijekovi koji ciljaju transdukcijske signalne kinaze uključujući ostale Janus kinaze, druge citokine, i različite upalne medijatore, su u razvitku. Ti lijekovi će donijeti dodatne opcije u liječenju pacijenata koji su neodgovarajuće reagirali na trenutno dostupne modifikatore biološkog odgovora (7).

## **5.2. Biološka terapija odmah nakon dijagnoze?**

Bez obzira na značajne pomake u zbrinjavanju RA, rezultati još uvijek nisu zadovoljavajući za sve pacijente. Cilj liječenja RA je postizanje remisije bolesti, te u tu svrhu trenutno postoje brojni lijekovi. Također su razrađene različite strategije liječenja, ali ne postoji dovoljno podataka koji bi usporedili njihovu djelotvornost. Sve više pacijenta uspijeva ući u remisiju, ali za mnoge je ona još uvijek nedostižna. Remisiju u kojoj možemo u potpunosti ukinuti terapiju, što je ultimativni cilj liječenja, postižu samo rijetki. Ako se takva remisija i dogodi, prije je to rezultat prirodnog tijeka bolesti nego li korištenja određene terapije. Moderni pristup liječenju se temelji na agresivnoj terapiji odmah nakon dijagnosticiranja RA, te na modificiranju ili intenziviranju terapije vođeni učestalom procijenom aktivnosti bolesti (33).

Postavljala se pitanje da li je moguće promijeniti trenutnu paradigmu liječenja na učinkovit način, tako da obrnemo redosljed korištenja lijekova. Jedna od predloženih metoda je „indukcija – održavanje“ metoda, kojom bi veoma rano započeli terapiju s najučinkovitijim lijekovima, uključujući biološke lijekove, u nadi postizanja odličnih rezultata, ali također da bi bili u mogućnosti kasnije prekinuti korištenje tih lijekova kako bi smanjili rizik izloženosti lijeku i postigli bolji omjer cijene i učinkovitosti (33). Podatci potvrđuju da je učinkovitost biološke terapije veća kada se koristi u ranijim stadijima RA nego u kasnijim, i to za etanercept (34), tocilizumab (35), abatacept (36) i rituksimab (37). Pitanje je da li bi korištenjem biološke terapije u ranom stadiju RA, mogli utjecati na autonomnu progresiju bolesti, i tako postigli stanje bolesti koje dugoročno možemo lakše kontrolirati konvencionalnim lijekovima. Takvi rezultati su nedavno potvrđeni koristeći metotreksat plus adalimumab u OPTIMA studiji (Optimal Protocol for Methotrexate and Adalimumab Combination Therapy in Early Rheumatoid Arthritis). U ovoj velikoj randomiziranoj studiji, 44% pacijenata je postiglo nisku razinu aktivnosti bolesti nakon 24-26 tjedana koristeći kombiniranu terapiju (u usporedbi s 24% pacijenata koji su koristili MTX plus placebo). Ovi pacijenti su nakon toga ponovno randomizirani, na nastavak korištenja kombinacije oba lijeka, ili prebacivanje na MTX plus placebo. Nakon godine dana, 91% pacijenata u nastavljenoj grupi s kombinacijom lijekova, i

81% u grupi s MTX i placebom je zadržalo nisku aktivnost bolesti, te tako demonstrirali da je za mnoge pacijente terapija održavanja metotreksatom učinkovita (38). Stoga se čini razumno zaključiti da indukcijsko-održavajuća strategija s biološkom terapijom nije samo učinkovita kao terapijska metoda brzog postizanja smanjene aktivnosti bolesti u većine pacijenata, nego također i financijski isplativ način liječenja, koji koristi skupe lijekove kroz kraći vremenski period, kako bi postigli remisiju, koja se onda može održavati na jednostavnije i jeftinije načine. Ako se zdravstveno ekonomska izvodljivost uspije službeno demonstrirati, rana start i stop terapija biološkim lijekovima bi mogla postati nova terapijska paradigma u liječenju RA (33).

S druge strane, prema EULAR smjernicama korištenje bioloških lijekova prije pokušaja liječenja bolesti konvencionalnim lijekovima koji modificiraju bolest, je snažno obeshrabreno. Smatra se da trenutna terapijska strategija omogućuje pacijentima da pozitivno reagiraju na konvencionalnu terapiju, i u slučaju nedovoljnog terapijskog odgovora, daje opciju uvođenja biološke terapije unutar 6 mjeseci, dakle dovoljno rano u tijeku bolesti (26).

Iako je biološka terapija u usporedbi s konvencionalnim DMARD u ranoj bolesti donijela znatno strukturno poboljšanje, ovo poboljšanje se smatra niti dovoljno velikim niti dovoljno učestalim, da bi zamijenilo trenutnu terapijsku strategiju (39).

Trenutni je stav takav, iako postoje podatci za pacijente u ranom stadiju RA koji su pokazali značajno bolji terapijski odgovor na kombinaciju biološke terapije i metotreksata, u usporedbi s monoterapijom metotreksata, da se ipak unutar ove skupine nalaze pacijenti koji bi jednako pozitivno reagirali na monoterapiju metotreksatom. Stoga se smatra da bi velik broj pacijenata zapravo bio liječen prevelikom količinom lijekova kad bi primali i biološku terapiju, te bi također bili izloženi potencijalnom riziku ozbiljnih nuspojava i povećanom financijskom trošku.

Također, BeSt studija je pokazala da terapija kombinacijom konvencionalnim DMARD-a i glukokortikoida dovodi do veoma sličnih inicijalnih kliničkih, funkcionalnih i strukturalnih rezultata poput biološke terapije (40).

U svakom slučaju, uvijek postoje određeni pacijenti u kojih se terapija biološkim lijekom u kombinaciji s metotreksatom smatra opravdanom. Možemo zamisliti pacijenta kojemu profesionalna karijera ili obiteljski život u potpunosti ovisi o brzom oporavku zglobnih simptoma, i u kojeg terapija glukokortikoidima i DMARD-om nije rezultirala poboljšanjem simptoma ili se ne može koristiti zbog kontaindikacija. U takvom slučaju, iznimno korištenje biološke terapije nije isključeno, bez obzira na smjernice.

## 6. Terapija ankilozantnog spondilitisa

AS je potencijalno teška bolest s različitim manifestacijama, te zahtijeva multidisciplinarno liječenje koordinirano od strane reumatologa. Primarni cilj liječenja pacijenta s AS je povećati dugoročnu kvalitetu života uz pomoć kontrole simptoma i upale, prevencija progresivnih strukturalnih oštećenja, normalizacija funkcije i omogućavanje sudjelovanja u socijalnom životu. Liječenje se mora bazirati na zajedničkoj odluci pacijenta i liječnika. Optimalni tretman pacijenata s AS zahtijeva kombinaciju nefarmakoloških i farmakoloških terapijskih modaliteta. Liječenje pacijenata s AS bi trebalo biti individualizirano na temelju trenutne kliničke manifestacije bolesti (aksijalna, periferna, entezalna, ekstraartikularna), jačine trenutnih simptoma, kliničkih nalaza, prognostičkih indikatora i generalnog kliničkog statusa (dob, spol, komorbiditeti, konkomitantni lijekovi, psihološki faktori) (41). Temelj nefarmakološke terapije AS je edukacija pacijenata i redovito vježbanje. Fizikalna terapija sa supervizijom vježbanja, individualno ili u grupi, se preporuča, pošto je efektivnija od vježbanja kod kuće (42). Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID), uključujući koksibe, su preporučena prva linija farmakološke terapije za pacijenata u kojih je prisutna bol i ukočenost. Kontinuirano liječenje NSAID se preferira u pacijenata kod kojih je bolest perzistentno aktivna i simptomatska. Ovi lijekovi smanjuju bol i povećavaju mobilnost u mnogih pacijenata s AS. Postoje rastući dokazi da stalna visokodozna NSAID terapija usporava radiološku progresiju, posebno u pacijenata s visokim rizikom za progresiju bolesti (3). Kardiovaskularni, gastrointestinalni i renalni rizici se moraju uzeti u obzir pri prepisivanju NSAID. Glukokortikoidne injekcije aplicirane direktno u lokalitet muskuloskeletne upale, se mogu uzeti u obzir u pacijenata s AS. Ne postoje dokazi da su lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti (DMARD) efikasni u tretmanu aksijalne bolesti. Ali u pacijenata s preifernim artritismom terapija sulfasalazinom se može razmotriti (43). Prema ASAS preporukama, Anti-TNF terapija bi se trebala koristiti u pacijenata s perzistentno visoko aktivnom bolesti, usprkos konvencionalnoj terapiji. Ne postoje dokazi koji bi poduprijeli obavezno korištenje DMARD prije ili konkomitantno s anti-TNF terapijom. Također ne postoje dokazi koji bi poduprijeli razliku u efikasnosti između različitih TNF inhibitora. Prebacivanje na drugi TNF inhibitor može biti od osobite koristi u pacijenata s gubitkom terapijskog odgovora. Ne postoje dokazi koji bi podržali korištenje drugih bioloških lijekova osim TNF inhibitora u AS. TNF inhibitori koji su odobreni u terapiji AS su infliksimab, etanercept, adalimumab i golimumab (44). Najveću korist od bioloških lijekova imaju pacijenti u ranom i vrlo ranom stadiju bolesti, ali također su učinkoviti u pacijenata u kasnijem stadiju. Najveća stopa remisije koja je postignuta nakon 16 tjedana, je u pacijenata s upalnom križoboljom u trajanju manjem od 3 godine i sakroileitisom na MR ali ne i na RTG (45). Upala kralježnice, zabilježena MR, se značajno smanjuje nakon anti-TNF terapije (46). MR studije naznačuju

znatnu rezoluciji edema koštane srži, entezitisa i otoka zglobova, posebice sakroilijalnih, kralježnice i perifernih zglobova. Otprilike polovica pacijenata postiže  $\geq 50\%$  redukciju u BASDAI. Parcijalne i potpune remisije su česte, te je terapijski odgovor ima težnju stabilnosti kroz vrijeme. Prediktori dobrog odgovora su mlađa dob, kraće trajanje bolesti, više razine upalnih parametara i niža razina funkcionalne onesposobljenosti (3). Čini se da se radiološka progresija, primarno formacija nove kosti, ne inhibira uz anti-TNF terapiju, ali ne postoje ni dokazi da je nastanak sindezmofta ubrzan (47). Tvrdnja da ne postoje dokazi o efikasnosti drugih bioloških lijekova u AS se temelji na dvije studije o rituksimabu i abataceptu, niti jedna nije uspjela dokazati uvjerljiv terapijski odgovor u pacijenata koji su nisu reagirali na TNF-inhibitore. Ali primjena rituksimaba kao prvog biološkog lijeka u pacijenata s AS zaslužuje daljnja istraživanja (48) (49).

## **7. Terapija psorijatičnog artritisa**

Psorijatični artritis je heterogena i potencijalno teška bolest, koja zahtijeva multidisciplinarno liječenje. Terapija se mora temeljiti na zajedničkoj odluci pacijenta i liječnika, te mora uzeti u obzir efikasnost, sigurnost i cijenu. Reumatolog je specijalist koji bi se primarno trebao brinuti o muskuloskeletalnim manifestacijama bolesnika oboljelih od PsA, a u slučaju značajnih kožnih manifestacija, dermatolog i reumatolog bi trebali surađivati u dijagnostici i liječenju. Primarni cilj liječenja pacijenata s PsA je povećanje, o bolesti ovisne, kvalitete života, i to kroz kontrolu simptoma bolesti, prevenciju strukturalnih oštećenja, normalizaciju funkcije i omogućavanjem sudjelovanja u socijalnom životu. Svladavanje upale je važna komponenta u postizanju ovih ciljeva. Pri liječenju pacijenata s PsA u obzir treba uzeti i ekstraartikularne manifestacije, metabolički sindrom, kardiovaskularne bolesti i druge komorbiditete. Liječenje PsA je usmjereno na postizanje remisije ili minimalne/niske aktivnosti bolesti, uz redovito praćenje i prilagođavanje terapije (50). Remisija je definirana kao izostanak kliničkih i laboratorijskih znakova značajne upalne aktivnosti bolesti, te uz to važnu ulogu imaju nepostojanje entezitisa i daktilitisa (51). Remisiju je ponekad teško postići u PsA, faktori povezani s višim stopama remisije su mlađa životna dob, niža funkcionalna onesposobljenost i više razine CRP-a u nekim slučajevima (52). U pacijenata s PsA, NSAID-i se mogu koristiti u olakšavanju muskuloskeletnih znakova i simptoma, posebno u pacijenata s blagom zahvaćenošću zglobova. Poboljšanje bi se trebalo očitovati kroz par tjedana, i u slučaju izostanka učinka u roku 3 mjeseca je potrebno uvesti dodatnu terapiju. Terapija DMARD u ranom stadiju bolesti, bi se trebala razmotriti kod pacijenata s lošim prognostičkim faktorima. Faktori koji upućuju na lošu prognozu su: 5 ili više zahvaćenih zglobova, bilo bolnih ili otečenih, radiološki očita destrukcija zglobova, posebno ako je prisutna i upala,



povišene razine upalnih parametara, i ekstraartikularne manifestacije, posebice daktilitis. Započinjanje terapije u ranom stadiju podrazumijeva period od 3 mjeseca ako je bolest aktivna. Odgađanje terapije DMARD je povezano s lošijim ishodom (53) (54). DMARD koji je preporučen kao lijek izbora je metotreksat. U pacijenata s klinički značajnom psorijazom, metotreksat je osobito preporučen, zbog izražene efikasnosti u liječenju kožnih promjena (55). Lokalne glukokortikoidne injekcije se trebaju razmotriti kao pomoćna terapija u PsA, osobito u pacijenata s mono/oligoartritisom. Sistemni glukokortikoidi se mogu koristiti, ali uz oprez i u najmanjoj efektivnoj dozi. U pacijenata s perifernim artritisom i neadekvatnim odgovorom na barem jedan DMARD, se preporuča uvesti biološki DMARD, ponajprije TNF inhibitor. Neefikasnost terapije DMARD, najčešće metotretksatom, podrazumijeva da nije postignuta, u najmanjoj mjeri, niska aktivnost bolesti, iako se terapija primjenjivala kroz dovoljno dugi period (obično 3-6 mjeseci). Svi dostupni TNF inhibitori (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab i infliksimab) su demonstrirali efikasnost za kožne i zglobne manifestacije PsA, te također u prevenciji radiološkog oštećenja (56) (57). Korištenje anti- TNF- $\alpha$  lijekova je revolucionalizirala liječenje PsA. Promptna i dramatična rezolucija artiritisa i kožnih lezija je uočena u velikim, randomiziranim kontrolnim studijama za etanercept, infliximab, adalimumab i golimumab. Mnogi od pacijenata koji su reagirali na navedenu terapiju, su imali dugotrajnu bolest, rezistentnu na svu prijašnju terapiju. Klinički odgovor je često dramatičniji nego li u RA, i zaustavljanje progresije bolesti je radiološki demonstrirano (3). Ne postoje evidentne razlike između različitih TNF inhibitora što se tiče učinkovitosti na zglobovima. Ali, za istodobno prisutne psorijatične kožne promjene, etanercept se pokazao kao manje učinkovit, ili barem sporijeg nastupa djelovanja, za razliku od ostalih TNH inhibitora. Nedavni podaci sugeriraju da je nastavak konkomitantne DMARD terapije u kombinaciji s TNF inhibitorima djelotvoran u pogledu održavanja razine terapijskog odgovora u PsA, posebno u pacijenata koji koriste monoklonalna protutijela (58). O biološkoj terapiji bi se trebalo razmotriti u posebnoj podskupini pacijenata koji predominantno imaju aktivni entezitis i/ili daktilitis u kliničkoj slici PsA. U ovih pacijenata, nakon neuspjeha lokalne glukokortikoidne ili NSAID terapije, biološki lijekovi bi se trebali koristiti čak i bez pokušaja korištenja DMARD, zbog toga što za navedenije dokazana učinkovitost u liječenju ovih aspekata PsA, osobito entezitisa (59) (60). Ista terapijska strategija se preporuča za pacijente s predominantno aksijalnom bolešću. Aktivna aksijalna bolest je obično definirana kao BASDAI skor iznad 4. Kod navedenih se može uvesti biološka terapija čak i bez korištenja DMARD terapije (61). U pacijenata kojih je biološka terapija indicirana, ali liječenje TNF blokatorima nije moguće, mogu se koristiti biološki lijekovi koji ciljaju interleukin 12/23 ili interleukin 17. Lijekovi s ova dva nova mehanizma djelovanja, su nedavno demonstrirali klinički relevantnu djelotvornost u liječenju PsA. U pogledu IL-12/23 mehanizma djelovanja, ustekinumab je trenutno biološki lijek s najviše dostupnih podataka, a u vezi IL-17,

secukinumab (62) (63). Apremilast je novi lijek, PDE4-inhibitor, koji će proširiti farmakopeju u PsA. Sustavnim pregledom literature je pronađena umjerena efikasnost apremilasta na zglobove, kožu i entezitis u PsA (64) (65). Uzimajući u obzir relativno slabu učinkovitost apremilasta, ne tako malu cijenu, nedostatak podataka i studija koji bi ga usporedili s metotreksatom, drugim DMARD-ovima i biološkim lijekovima, te dobar cjelokupni sigurnosni profil, EULAR smjernice preporučaju da korištenje ovog lijeka bude limitirano na pacijente koji nisu uspjeli postići terapijski cilj s DMARD terapijom, a kod kojih biološka terapija nije moguća. To bi uključivalo, na primjer, pacijente s komorbiditetima ili nedavnim infekcijama, koje kontraindiciraju biološke lijekove. Kod pacijenata koji nezadovoljavajuće reagiraju na biološki lijek, treba razmotrit prebacivanje na drugi biološki lijek. Prebacivanje na trenutne terapijske opcije s drugim molekularnim ciljevima, uključujući ustekinumab i secukinumab, se nisu pokazale efikasnijim od prebacivanja na ostale TNF inhibitore (66).

## **8. Optimizacija biološke terapije**

Proces smanjivanja doze biološke terapije može započeti kod pacijenata koji su zadržali svoje terapijske ciljeve u periodu najmanje 6 mjeseci. Dulje trajanje bolesti prije početka liječenja biološkom terapijom, starija životna dob i jača aktivnost bolesti su faktori koji se povezuju s neuspjehom smanjivanja doze i prestanka liječenja biološkom terapijom (67) (68).

Doza lijeka se inicijalno smanjuje za 20-50%, bilo smanjujući inicijalnu dozu ili povećavajući interval između doza. Jedini način reduciranja doze u slučaju subkutane primjene lijeka je povećanje intervala između doza. S druge strane, intravenski lijekovi se mogu smanjivati na oba načina, ovisno o preferencijama pacijenta i prijašnjem iskustvu liječnika. U svakom slučaju inicijalno smanjenje doze nikad ne bi smjelo biti veće od 50%. Smanjivanju doze treba pristupiti individualno, ovisno o pacijentovim karakteristikama, kao što su aktivnost bolesti (niska ili remisija), dobi, kratko- ili dugotrajajuća bolest, prisustvo loših prognostičkih faktora i ostale karakteristika pacijenta (69).

Nakon svakog smanjenja doze, klinički pregled pacijenta bi trebao slijediti nakon 8 tjedana, te ako je pacijent i dalje u remisiji ili unutar zadanih terapijskih ciljeva, sljedeće kontrole bi trebale uslijediti nakon 12-16 tjedana.

Ako dođe do relapsa tijekom optimizacije terapije u pacijenata s RA ili poliartrikularnim PsA, doza BT ili interval primjene lijeka se treba vratiti na dozu korištenu prije optimizacije. U pacijenata s AS i PsA kod kojih je BT indicirana zbog aksijalne bolesti i koji dožive blagi

relaps za vrijeme optimizacije terapije, preporuča se puna doza NSAIDa kroz barem 4 tjedna, praćeno kliničkom reevaluacijom. Ako u tom stadiju nije postignut terapijski cilj, propisuje se prijašnja doza BT. U slučaju težeg relapsa, doza BT se vraća na razinu prije optimizacije. Postoje dokazi da kontinuirano korištenje NSAIDa u pacijenata s AS odgađa radiološku porgresiju bolesti (70).

Prestanak korištenja BT se može razmotriti u pacijenata koji primaju minimalnu optimizacijsku dozu, te imaju zadovoljene terapijske ciljeve kroz 6-12 mjeseci nakon zadnje optimizacije terapije. Prestanak BT nije sam po sebi cilj optimizacijskog procesa, već je posljedica trajne i efektivne kontrole bolesti kroz postepenu redukciju doze. (1)

## **9. Biološka terapija i trudnoća**

Biološka terapija je revolucionirala liječenje upalnih reumatskih bolesti, no postoji zabrinutost u svezi njene sigurnosti u vrijeme oplodnje, trudnoće i dojenja. Trenutne smjernice preporučaju prekid korištenja prije planirane trudnoće za svu dostupnu biološku terapiju. Razdoblje prekida varira između lijekova, od minimalno 3 tjedna za etanercept, preko 6 mjeseci za infliximab, sve do 12 mjeseci za rituximab. Trudnoća je stanje relativne imunosupresije, te stoga postoji rizik da bi korištenje biološke terapije još dodatno povećalo rizik infekcija. Tu su od osobite su važnosti intracelularne uzročnici, poput *Listeriae monocytogenes*, koja je povezana s neželjenim gubitkom trudnoće i povećanim neonatalnim morbiditetom i mortalitetom. Stoga je vrlo važno savjetovati žene o sigurnoj konzumaciji hrane tokom trudnoće, kako bi se izbjegla navedena infekcija (71). Podatci o sigurnosti ove terapije su veoma limitirani, te se uglavnom oslanjaju na pojedinačne case reportove. Prikupljeni dokazi iz više stotina trudnoća sugeriraju da izloženost anti-TNF terapiji u vrijeme oplodnje ili tijekom prvog trimestra, ne rezultira povećanim rizikom štetnih posljedica za trudnoću ili fetus (72). Monoklonska protutijela, i u manjoj mjeri rekombinantni fuzijski proteini, prolaze kroz posteljicu tokom drugog i trećeg trimestra, te su funkcionalna u fetusu. Kao dokaz se navodi limfopenija primjećena u djece koja su „in utero“ bila izložena rituximabu. Stoga bi se u djece koja su „in utero“ bila izložena biološkoj terapiji morala izbjegavati vakcinacija živim cijepivima, u periodu od najmanje 6 mjeseci. Dugoročni učinak ove izloženosti ostaje nepoznat. Studije sugeriraju da mnogi biološki lijekovi ulaze u majčino mlijeko u malim količinama, ali količina koju dijete apsorbira je manje poznata (73). Ograničena izvješća ne sugeriraju neželjene učinke na trudnoću u žena čiji su partneri bili

pod terapijom anti-TNFom ili rituximabom u vrijeme oplodnje. Sve u svemu, iz dosadašnjeg iskustva, nisu primjećene neželjene nuspojave u trudnica koje su bile izložene anti-TNF lijekovima u vrijeme začeća ploda. S druge strane izloženost anti-TNF terapiji, i to posebno monoklonskim protutijelima, u kasnijoj trudnoći je povezana s visokim koncentracijama lijeka u novorođenčetu.

Iako se čini privlačno izvesti zaključke na osnovi rastućih, generalno pozitivnih iskustva s anti-TNF terapijom u trudnoći, blokada drugih citokina i imunoloških putova može imati različite učinke na koncepciju, implantaciju, rani razvitak ploda i neonatusa, te se stoga korištenje drugih klasa biološke terapije u trudnoći trenutno ne može preporučiti (74).

## **10. Zaključak**

Biološki lijekovi su relativno nova i veoma učinkovita skupina lijekova, koja se veoma učinkovito može implementirati u terapiju upalnih reumatskih bolesti. Navedena skupina lijekova uspješno kontrolira simptome reumatskih bolesti, ali također usporava progresiju, smanjuje jačinu već postojećeg zglobnog oštećenja i inducira remisiju. Uz brojne pozitivne efekte na simptome i progresiju bolesti, biološki lijekovi imaju i negativnu stranu. Interferirajući sa specifičnim dijelovima imunskog sustava, te inhibirajući sastavne dijelovi upalnih kaskada, biološki lijekovi povećavaju rizik razvoja infekcija. Pacijenti su stoga podložniji svim vrstama infekcija, od blažih respiratornih i infekcija urinarnog trakta, pa sve do pneumonija i aktivacije latentne tuberkuloze. Stoga je potrebno prije uvođenja terapije pažljivo obaviti probir pacijenata koji bi mogli imati ozbiljnije infekcijske nuspojave. Povezanost biološke terapije i malignih bolesti je upitna, te su u tom području potrebna dodatna istraživanja. Također biološki lijekovi se primjenjuju parenteralno u pravilnim vremenskim intervalima, te zbog praćenja eventualnih nuspojava i uspješnosti terapije zahtijevaju redovite liječničke kontrole, a samim time veoma motivirane i odgovorne pacijente. Uz sve to, biološki lijekovi su veoma skupi, te financijski posebno opterećuju zdravstvene sustave. Međutim, broj bolesnika na biološkoj terapiji neprestano raste dokazujući time učinkovitost i opravdanost primjene u bolesnika kod kojih je to indicirano.

## **11. Zahvale**

Zahvaljujem se doc. dr. sc. Porinu Periću, dr. med., na svim savjetima i poduci te na velikoj pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.

U Zagrebu, lipanj 2016.

Marko Vodanović

## 12. Literatura

1. González-Álvaro I, Martínez-Fernández C, Dorantes-Calderón B, García-Vicuña R, Hernández-Cruz B, Herrero-Ambrosio A, i sur. Spanish Rheumatology Society and Hospital Pharmacy Society Consensus on recommendations for biologics optimization in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, *Rheumatology* (2015) 54 (7): 1200-1209.
2. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. (2008). *Interna medicina*, Zagreb, Naklada Ljevak.
3. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J i sur., ur. *Harrison's principles of internal medicine*. 19. izd. New York: McGraw Hill; 2015.
4. Babić-Naglić Đ, Rani reumatoidni artritis. *Reumatizam* (2008) 55(2): 26.
5. Perković D, Martinović Kaliterna D, Marasović Krstulović D, Klinički pristup bolesniku s reumatoidnim artritismom. *Reumatizam* 2014;61(2): 26.
6. Babić-Naglić D, Anić B, Ćikeš N, Novak S, Grazio S, Morović-Vergles J, Kehler T, Marasović-Krstulović D, Milanović S, Hanih M, Perić P, Vlak T, Potočki K, Ćurković B. Prijedlog HRD za liječenje reumatoidnog artritisa biološkim lijekovima, 2013. *Reumatizam* 60(1): 52-55.
7. Upchurch K, Kay J. Evolution of treatment for rheumatoid arthritis. *Rheumatology* (2012) 51 (6): 28-36.
8. Akporiaye ET, Aminoff MJ, Basbaum AI, Enowitz NL, Berkowitz BA, Biaggioni I i sur., ur. (2011) *Temeljna i klinička farmakologija*, 11. izd., Zagreb, Medicinska naklada
9. Inman RD, Davis JC Jr, van der Heijde D, Diekman L, Sieper J, Kim SI, Mack M, Han J, Visvanathan S, Xu Z, Hsu B, Beutler A, Braun J. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis, results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58:3402–3412.
10. Ash Z, Emery P. Golimumab - a new tool in the armoury against inflammatory arthritis. *Ann Med*. 2011;43:133–141.
11. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J, Papp K, Zrubek J, Mudivarthi S, Mack M, Visvanathan S, Beutler A. 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;60:976–986
12. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, Miranda PC, Pazdur J, Bae SC. Golimumab, a human antibody to TNF-  $\alpha$  given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:789–796

13. Smolen J, Landewé RB, Mease P. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:797–804
14. Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF, Borenstein D, Box J, Coteur G, Goel N, Brezinschek HP, Innes A, Strand V. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:805–811
15. Kremer JM, Dougados M, Emery P, Durez P, Sibilia J, Shergy W, Steinfeld S, Tindall E, Becker JC, Li T, Nuamah IF, Aranda R, Moreland LW. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase IIb, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2263–2271
16. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, Birbara C, Box J, Natarajan K, Nuamah I, Li T, Aranda R, Hagerty DT, Dougados M. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med.* 2005;353:1114–1123
17. Kremer JM, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, Szechinski J, Westhovens R, Li T, Zhou X, Becker JC, Aranda R, Peterfy C, Genant HK. Long-term safety, efficacy and inhibition of radiographic progression with abatacept treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: 3-year results from the AIM trial. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1826–1830
18. Rosman Z, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G. Biologic therapy for autoimmune diseases: an update. *BMC Medicine* 2013;11:88
19. Burmester GR, Feist E, Kellner H, Braun J, Iking KC, Roth AR. Effectiveness and safety of the interleukin 6-receptor antagonist tocilizumab after 4 and 24 weeks in patients with active rheumatoid arthritis: the first phase IIIb real-life study (TAMARA). *Ann Rheum Dis.* 2011;70:755–759
20. Hashizume M, Mihara M. The roles of interleukin-6 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis vol.* 2011 (2011), Article ID 765624, 8 pages
21. Levi M, Grange S, Frey N. Exposure-response relationship of tocilizumab, an anti-IL- 6 receptor monoclonal antibody, in a large population of patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Pharmacol.* 2012. 53(2):151-159
22. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J. Long- term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL- 6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1580–1584.

23. Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A, Vernon E, Isaacs JD, Van Vollenhoven RF. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(5):141
24. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, et al. New therapies for the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2007;370:1861–1874
25. Vastesaeger N, Xu S, Aletaha D, et al. A pilot risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1114–21
26. Smolen JS, Landewé R, Breedveld F, Buch M, Burmester G, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2013;73:492-509
27. Hishitani Y, Ogata A, Shima Y, et al. Retention of tocilizumab and anti-tumour necrosis factor drugs in the treatment of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2013;42:253–9
28. Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum* 2013;65:28–38
29. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, et al. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:909–20
30. Burmester G, Kivitz A, Kupper H, et al. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of different doses of methotrexate in combination with adalimumab: results from the CONCERTO trial. *Ann Rheum Dis* 2013;72(Suppl 3):72
31. Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Wolbink GJ. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1914–5
32. Gabay C, Emery P, van VR, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet* 2013;381:1541–50
33. van Vollenhoven R, Nagy G, Tak P. Early start and stop of biologics: has the time come? *BMC Medicine.* 2014;12:25
34. Emery P, Kvien TK, Combe B, et al. Combination etanercept and methotrexate provides better disease control in very early ( $\leq 4$  months) versus early rheumatoid arthritis ( $> 4$  months and  $< 2$  years): post hoc analyses from the COMET study. *Ann Rheum Dis.* 2012, 71: 989-992
35. Jones G, Sebba A, Gu J, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis.* 2010, 69: 88-96

36. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, et al: Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naive patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis.* 2009, 68: 1870-1877
37. Tak PP, Rigby WF, Rubbert-Roth A, et al: Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis.* 2011, 70: 39-46
38. Smolen JS, Emery P, Fleischmann R, et al: Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomised controlled OPTIMA trial. *Lancet.* 2013; 383(9914):308
39. Smolen JS, Fleischmann RM, Emery P, et al. Treating Rheumatoid Arthritis to Target: Outcomes and Predictors in Early Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Adalimumab Plus Methotrexate, Methotrexate Alone, or Methotrexate Plus Subsequent Adalimumab. *Arthritis Rheum* 2011;63(Suppl):S665
40. Goekoop-Ruiterman YP, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3381–90
41. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:896-904
42. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *Cochrane database Syst Rev* 2008
43. Chen J, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005
44. Babić-Naglić D, Grazio S, Anić B, Čikeš N, Novak S, Morović-Vergles J, Kehler T, Marasović-Krstulović D, Milanović S, Hanih M, Perić P, Vlako T, Potocki K, Curković B. Prijedlog HRD za primjenu inhibitora TNF- $\alpha$  u odraslih bolesnika sa spondiloartritisima, *Reumatizam* 2013;60:52-56.
45. Barkham N, Keen HI, Coates LC, et al. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27 - Positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis. *Arthritis and Rheumatism* 2009 ;60: 946 – 54
46. Braun J, Landewé R, Hermann KG, et al. ASSERT Study Group . Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis and Rheumatism* 2006 ;54: 1646 –52



47. van der Heijde D, Landewé R, Einstein S, et al. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis and Rheumatism* 2008 ;58:1324 – 31
48. Songl H, Heldmann F, Rudwaleit M ,et al. Different response to rituximab in tumor necrosis factor blocker-naive patients with active ankylosing spondylitis and in patients in whom tumor necrosis factor blockers have failed: a twenty-four-week clinical trial. *Arthritis and Rheumatism* 2010 ;62:1290–7
49. Song IH, Heldmann H, Rudwaleit M, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with abatacept – an open label 24-week study. *Ann Rheum Dis*2010;69(Suppl 3) :60
50. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*
51. Smolen JS, Braun J, Dougados M,et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:6–16
52. Iervolino S, Di Minno MND, Peluso R, et al. Predictors of early minimal disease activity in patients with psoriatic arthritis treated with tumor necrosis factor- $\alpha$  blockers. *J Rheumatol*. 2012;39(3):568-73
53. Kirkham B, de Vlam K, Li W, et al. Early treatment of psoriatic arthritis is associated with improved patient-reported outcomes: findings from the etanercept PRESTA trial. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:11–19
54. Haroon M, Gallagher P, FitzGerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1045–50
55. Schmitt J, Rosumeck S, Thomaschewski G, et al. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2014;170:274–303
56. Eder L, Thavaneswaran A, Chandran V, et al. Tumour necrosis factor blockers are more effective than methotrexate in the inhibition of radiographic joint damage progression among patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1007–11
57. Ash Z, Gaujoux-Viala C, Gossec L, et al. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:319–26
58. Baranauskaite A, Raffayová H, Kungurov NV, et al. Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naive patients: the RESPOND study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:541–8

59. Orbai A-M, Weitz J, Siegel EL, et al. Systematic review of treatment effectiveness and outcome measures for enthesitis in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2014;41:2290–4
60. Rose S, Toloza S, Bautista-Molano W, et al. GRAPPA Dactylitis Study Group. Comprehensive treatment of dactylitis in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2014;41:2295–300
61. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:905–8
62. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet* 2009;373:633–40
63. Helliwell P, Coates L. Interleukin-17 inhibition in psoriatic arthritis. *Lancet* 2015;386:1114–16
64. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1020–6
65. Schett G, Wollenhaupt J, Papp K, et al. Oral apremilast in the treatment of active psoriatic arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2012;64:3156–67
66. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015;386:1137–46
67. Saleem B, Keen H, Goeb V, et al. Patients with RA in remission on TNF blockers: when and in whom can TNF blocker therapy be stopped? *Ann Rheum Dis* 2010;69:1636-42
68. Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, et al. Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: RRR (remission induction by Remicade in RA) study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1286-91
69. Smolen JS, Nash P, Durez P, et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2013;381:918-29
70. Wanders A, Heijde D, Landewe R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:1756-65
71. Davies R, Dixon WG, Watson KD, et al. Influence of anti-TNF patient warning regarding avoidance of high risk foods on rates of listeria and salmonella infections in the UK. *Ann Rheum Dis* 2013;72:461-2

72. Verstappen SM, King Y, Watson KD, et al. Anti-TNF therapies and pregnancy: outcome of 130 pregnancies in the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2011;70:823-6
73. Hurley WL, Theil PK. Perspectives on immunoglobulins in colostrum and milk. *Nutrients* 2011;3:442-74
74. Hyrich KL, Verstappen SM. Biologic therapies and pregnancy: the story so far. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(8):1377-85

### **13. Životopis**

#### **OSOBNI PODACI**

Ime i prezime: Marko Vodanović

Datum rođenja: 4.2.1992. godine

Mjesto rođenja: Zagreb, Hrvatska

#### **ŠKOLOVANJE I IZOBRAZBA**

Fakultet: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet (2010.-2016.)

Srednja škola: II. gimnazija Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Osnovna škola: Osnovna škola Josipa Zorića, Dugo Selo, Hrvatska

#### **IZVANNASTAVNE AKTIVNOSTI PRI MEDICINSKOM FAKULTETU**

2015./2016. Demonstrator na Katedri za kliničku propedeutiku

#### **POSEBNA ZNANJA I VJEŠTINE**

Strani jezici: aktivno služenje engleskim jezikom