

Inhibitori Janus kinaza u liječenju reumatoidnog artritisa

Beljan, Helena

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:105:006616>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-13**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Helena Beljan

**Inhibitori Janus kinaza u liječenju
reumatoidnog artritisa**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za reumatske bolesti i rehabilitaciju KBC Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Porina Perića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

Popis i objašnjenje kratica korištenih u radu:

ACPA – (anti-citrullinated protein antibodies) antitijela na ciklički citrulinski peptid

ACR – (American College of Rheumatology) Američko reumatološko društvo

AICAR – (5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide) 5-aminoimidazol-4-karboksamid ribonukleid

ANA – antinuklearna antitijela

anti-CarP – (antibodies against carbamylated proteins) antitijela na karbamilirani protein

anti-CCP – (anti-citrullinated protein antibodies) antitijela na ciklički citrulinski peptid

APC – (antigen presenting cells) stanice koja prezentiraju antigen

bDMARD – (biological disease-modifying antirheumatic drugs) biološki lijekovi koji modificiraju bolest

CD – (cluster of differentiation) klaster diferencijacije

CK – kreatin kinaza

COX – ciklooksigenaza

CRP – C-reaktivni protein

csDMARD – (conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs) konvencionalni sintetski lijekovi koji modificiraju bolest

CT – (computed tomography) kompjuterizirana tomografija

DIP – (distal interphalangeal joint) distalni interfalangealni zglob

DMARD – (disease-modifying antirheumatic drugs) lijekovi koji modificiraju bolest

EMA – (European Medicines Agency) Europska agencija za lijekove

EORA – (elderly-onset rheumatoid arthritis) reumatoidni artritis starije životne dobi

EULAR – (European League Against Rheumatism) Europska liga protiv reumatizma

FDA – (Food and Drug Administration) Američka uprava za hranu i lijekove

GK – glukokortikoidi

HDL – (high-density lipoprotein) lipoprotein velike gustoće

HLA – humani leukocitni antigen

Ig – imunoglobulin

IL – interleukin

INF- γ – interferon γ

JAK – Janus kinaza

LDL – (low-density lipoprotein) lipoprotein male gustoće

MHC – (major histocompatibility complex) glavni sustav tkivne podudarnosti

MMP – matriks metaloproteinaza

MR – magnetska rezonancija

MTX – metotreksat

NSAR – nesteroidni antireumatici

PAD – peptidilarginin deiminaza

PIP – (proximal interphalangeal joint) proksimalni interfalangealni zglob

PPAD – (Porphyromonas gingivalis peptidylarginine deiminase) peptidilarginin deiminaza Porphyromonas gingivalisa

PRAC – (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije

RA – reumatoidni artritis

RANK – (receptor activator of nuclear factor κ B) receptor aktivacije nuklearnog čimbenika κ B

RANKL – (receptor activator of nuclear factor κ B ligand) ligand receptora aktivatora nuklearnog čimbenika κ B

RF – reumatoidni faktor

SE – sedimentacija eritrocita

STAT – (signal transducers and activators of transcription) pretvarači signala i aktivatori transkripcije

TCR – (T-cell receptor) receptor T-stanice

Th – (T helper cells) pomoćne T-stanice

TNF- α – (tumor necrosis factor α) čimbenik nekroze tumora

tsDMARD – (targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs) ciljani sintetski lijekovi koji modificiraju bolest

TYK2 – (tyrosine kinase 2) tirozin kinaza 2

YORA – (young-onset rheumatoid arthritis) reumatoidni artritis mlađe životne dobi

Sadržaj

| | |
|--|----|
| SAŽETAK..... | |
| SUMMARY..... | |
| 1. Uvod..... | 1 |
| 2. Epidemiologija | 1 |
| 3. Etiopatogeneza..... | 2 |
| 3.1 Etiologija..... | 2 |
| 3.2. Patogeneza..... | 3 |
| 4. Klinička slika | 5 |
| 4.1. Zglobne promjene..... | 5 |
| 4.2. Vanzglobne promjene..... | 6 |
| 5. Dijagnoza | 9 |
| 6. Liječenje | 11 |
| 6.1. Smjernice i preporuke za liječenje reumatoidnog artritisa | 11 |
| 7. Inhibitori Janus kinaza | 13 |
| 7.1. Mehanizam djelovanja..... | 14 |
| 7.2. Predstavnici | 14 |
| 7.2.1. Tofacitinib (Xeljanz®) | 14 |
| 7.2.2. Baricitinib (Olumiant®) | 15 |
| 7.2.3. Upadacitinib (Rinvoq®) | 16 |
| 7.2.4. Filgotinib (Jyseleca®) | 17 |
| 7.2.5. Peficitinib (Smyraf®)..... | 18 |
| 8. Zaključak..... | 20 |

| | |
|------------------|----|
| Zahvale | 21 |
| Literatura | 22 |
| Životopis | 31 |

SAŽETAK

INHIBITORI JANUS KINAZA U LIJEČENJU REUMATOIDNOG ARTRITISA

Helena Beljan

Reumatoidni artritis (RA) je kronična upalna bolest koja ponajprije zahvaća zglobove, ali i mnoge druge organe poput kože, živaca, srca i pluća. Pogađa do 2% svjetske populacije, a žene obolijevaju 3 puta češće od muškaraca. Simptomi najčešće započinju u dobi od 30 do 50 godina. Etiologija bolesti rezultat je međudjelovanja genetskih i okolišnih čimbenika. Najjaču pojedinačnu genetsku povezanost za RA čine aleli HLA-DRB1, dok je najveći poznati okolišni čimbenik rizika pušenje. Glavno obilježje reumatoidnog artritisa je sinovitis koji dovodi do oštećenja hrskavice i kostiju. Kliničku sliku obilježava simetrični poliartritis koji se prezentira jutarnjom ukočenošću, boli i oteklinom zglobova. Najčešće su zahvaćeni zglobovi šaka i stopala, te koljena i laktovi, ali može biti zahvaćen bilo koji zglob. Dijagnoza reumatoidnog artritisa postavlja se detaljnim kliničkim pregledom, laboratorijskim i slikovnim radiološkim pretragama. Osnova liječenja podrazumijeva simptomatsko liječenje i liječenje antireumaticima koji modificiraju bolest (DMARD). Simptomatsko liječenje sastoji se prvenstveno od nesteroidnih antireumatika (NSAR) i glukokortikoida (GK), dok je prva linija terapije metotreksat.

Inhibitori Janus kinaza (JAK) najnovija su skupina lijekova za liječenje reumatoidnog artritisa. Prva su oralna opcija za liječenje RA komparabilna s već postojećim biološkim antireumatskim lijekovima koji modificiraju bolest (bDMARD) koji se primjenjuju subkutano ili intravenski. JAK inhibitori djeluju zaustavljanjem unutarstaničnih signalizacijskih puteva u upalnim stanicama čime smanjuju upalu.

Ključne riječi: reumatoidni artritis, liječenje, inhibitori Janus kinaza

SUMMARY

JANUS KINASE INHIBITORS IN THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Helena Beljan

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease that primarily affects the joints, but also many other organs such as the skin, nerves, heart and lungs. It affects up to 2% of the world's population, with women being affected 3 times more frequently than men. Symptoms usually begin between the ages of 30 and 50. The etiology of the disease is the result of the interaction of genetic and environmental factors. The HLA-DRB1 alleles have the strongest individual genetic association with RA, while smoking is the most significant known environmental risk factor. The main feature of rheumatoid arthritis is synovitis, which leads to cartilage and bone damage. The clinical picture is characterized by symmetric polyarthritis, which manifests as morning stiffness, pain, and joint swelling. A detailed clinical examination, laboratory tests, and imaging radiological examinations are used to make the diagnosis of rheumatoid arthritis. Treatment is based on symptomatic relief and the use of disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). Symptomatic treatment consists primarily of nonsteroidal antirheumatic drugs (NSAIDs) and glucocorticoids (GCs), while methotrexate is used as the first line of therapy.

Janus kinase inhibitors (JAK) are the newest group of drugs for the treatment of rheumatoid arthritis. They are the first oral option for the treatment of RA comparable to existing biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs), which are administered subcutaneously or intravenously. JAK inhibitors reduce inflammation by inhibiting intracellular signaling pathways in inflammatory cells.

Keywords: rheumatoid arthritis, treatment, Janus kinase inhibitors

1. Uvod

Reumatoidni artritis (RA) je kronična upalna bolest koja ponajprije zahvaća zglobove, uzrokujući sinovitis koji dovodi do oštećenja hrskavice i kostiju. Pored toga, RA zahvaća mnoge druge organske sustave. Zajedno, to može uzrokovati radnu nesposobnost i tešku invalidnost (1).

Nasreću, ranim liječenjem i razvojem novih lijekova došlo je do značajnog poboljšanja ishoda RA tijekom posljednja dva desetljeća (2).

2. Epidemiologija

Reumatoidni artritis pogađa 0,1-2% svjetske populacije. Najveću prevalenciju RA ima sjevernoamerički indijanski narod Pima (6.8%), a odsutnost RA zabilježena je u Nigeriji. U zadnjih nekoliko desetljeća primijećeno je povećanje globalne skupne (engl. *pooled*) prevalencije u urbanom stanovništvu, dok je globalna skupna prevalencija u ruralnom stanovništvu ostala nepromijenjena. To se može pripisati poboljšanju kvalitete dijagnostike RA u urbanim u usporedbi s ruralnim područjima. Nadalje, čimbenici povezani s urbanizacijom (npr. onečišćenje) mogli bi biti povezani s razvojem RA (3).

Kao i kod većine autoimunih bolesti, žene oboljevaju češće nego muškarci, u omjeru 3:1, a prema nekim ispitivanjima žene imaju i lošiji ishod (2, 4).

Simptomi RA obično započinju u dobi od 30 do 50 godina, no budući da se očekivani životni vijek produljuje, povećava se i broj osoba koje razviju bolest u starijoj životnoj dobi. S obzirom na dob pojavnosti, reumatoidni artritis se može podijeliti na RA mlađe životne dobi (YORA, engl. *young-onset rheumatoid arthritis*), i RA starije životne dobi (EORA, engl. *elderly-onset rheumatoid arthritis*) koji se javlja kod osoba starijih od 60 godina. EORA obično ima akutniji početak te lošiji klinički ishod (5).

3. Etiopatogeneza

3.1. Etiologija

Etiologija reumatoidnog artritisa rezultat je interakcije genotipa i raznih okolišnih čimbenika. Važnost genetskih čimbenika pokazalo je istraživanje provedeno u Ujedinjenom Kraljevstvu, prema kojem je stopa podudarnosti veća kod jednojajčanih parova blizanaca (15%) nego kod dvojajčanih (4%) (6).

Nasljednost RA je otprilike 60%, od čega se velik dio povezuje s genima HLA klase II. Najjaču pojedinačnu genetsku povezanost za RA, koji vjerojatno doprinose najmanje 30% genetske komponente RA, čine aleli HLA-DRB1: HLA-DRB1*04, HLA-DRB1*01 i HLA-DRB1*10. Povezanost tih alela razlikuje se u različitim populacijama (7).

Najveći poznati okolišni čimbenik rizika je pušenje, te rizik od RA raste s količinom i trajanjem uporabe cigareta. Ta povezanost posebno se odnosi na povećan rizik od ACPA-pozitivnog, ali ne i ACPA-negativnog RA (8). Razlog je tomu što pušenje povećava ekspresiju enzima PAD2 (peptidilarginin deiminaza), koji je povezan s podrijetlom ACPA (antitijela na ciklički citrulinski peptid) (9). Randomizirano kontrolirano istraživanje pokazalo je da pušenje i HLA-DRB1 aleli sinergistički povećavaju rizik od razvoja ACPA-pozitivnog RA (10).

I druge tvari koje u bronhima djeluju proupalno mogu povećati rizik od RA. Tako muškarci koji su bili izloženi prašini silicijevog dioksida imaju povećan rizik za RA (i seropozitivni i seronegativni) (11).

S nastankom RA povezuju se i virusi poput Epstein-Barr virusa i citomegalovirusa te bakterija *E. coli*, iako je mehanizam kojim oni djeluju nepoznat. Pretpostavlja se da postoji neki oblik molekularne mimikrije (12).

Značajnu ulogu u patogenezi RA igra i bolest parodonta uzrokovana bakterijom *Porphyromonas gingivalis*. Pretpostavlja se da ona proizvodi enzim PPAD (engl. *Porphyromonas gingivalis* peptidylarginine deiminase) koji u zglobu citrulinira sinovijalni fibrin, a ti sinovijalni antigeni kasnije postaju meta za stvaranje antitijela na ciklički citrulinski peptid (ACPA) (13).

Jedan od činitelja koji bi mogao smanjiti rizik od razvoja RA je alkohol. Prema danskoj studiji koja je uspoređivala osobe koji su konzumirali alkohol i one koji nisu, pojedinci koji su konzumirali alkohol imali su manji ukupni rizik od razvoja ACPA-pozitivnog RA (14).

3.2. Patogeneza

Reumatoidni artritis obilježava prisutnost autoantitijela kao što su reumatoidni faktor (RF), antitijela na ciklički citrulinski peptid (ACPA, engl. *anti-citrullinated protein antibodies*) i antitijela na karbamilirani protein (anti-CarP). Autoantitijela se mogu otkriti godinama prije pojave prvih simptoma bolesti i na temelju njihove prisutnosti, bolesnici se mogu podijeliti na seropozitivne i seronegativne (9).

Reumatoidni faktor (RF) je IgM protutijelo koje se veže za Fc dio IgG protutijela. Prisutan je u oko 75% bolesnika s RA, ali i u čak do 4% zdravih osoba (15, 16).

Sljedeće protutijelo koje se može pronaći u bolesnika s RA je ACPA. Prisutno je u 50-70% bolesnika s RA. ACPA prepoznaje posttranslacijsku modifikaciju citrulinaciju. Citrulinacija je proces kojim se aminokiselina arginin pretvara u citrulin uz enzim peptidilarginin deiminazu (PAD). U zglobu se ACPA vežu za citrulinirane proteine poput fibrinogena, filagrina i kolagena tipa II (9). Prisutnost anti-CCP protutijela povezana je s većom vjerojatnosti razvoja erozija i težim radiološkim oštećenjima zglobova, a titar ACPA korelira s težinom bolesti (17, 18).

U bolesnika s RA mogu se pronaći i antitijela na karbamilirani protein (anti-CarP), koja se mogu pronaći u 44% bolesnika s RA. Ona ciljaju proteine koji su promijenjeni posttranslacijskom modifikacijom karbamilacijom. U bolesnika s bubrežnom disfunkcijom, razina ureje u krvi je povećana što uzrokuje povišenu razinu karbamilacije. Osim bubrežnih bolesti, razinu karbamilacije mogu povećati i drugi čimbenici poput upale i pušenja (9).

Vežanjem za ciljne antigene, ova protutijela stvaraju imunokomplekse koji potiču makrofage na izlučivanje citokina TNF- α te induciraju aktivaciju neutrofila. Osim toga, protutijela aktiviraju sustav komplementa (9).

Ključnu ulogu u patogenezi RA imaju CD4+ limfociti T. Stanice koje prezentiraju antigen (APC, engl. *antigen presenting cell*) preuzimaju antigen te ga prenose u

limfne čvorove. Ondje ga prezentiraju T limfocitima kroz međudjelovanje receptora T-stanice (TCR, engl. *T-cell receptor*) i molekule MHC klase II. Uz interakciju kostimulacijskih receptora CD28 i CD80/86, dolazi do aktivacije T limfocita koji se diferenciraju u pomoćne T stanice Th1 i Th17 (19).

Th1 stanice (engl. *T helper 1 cells*) imaju važnu ulogu u inicijaciji RA. One potiču razvoj proupalnog okoliša u sinovijalnom zglobu izlučivanjem proupalnih citokina TNF- α , IFN- γ , IL-1 β i IL-2 koji dovode do razaranja hrskavice i erozije kosti. Osim toga, Th1 stanice aktiviraju B-limfocite koji se zatim diferenciraju u plazma stanice koje proizvode autoantitijela poput RF-a, ACPA i anti-CarP (20, 21).

Th17 stanice izlučuju IL-17 i tako igraju glavnu ulogu u održavanju upale u zglobovima bolesnika s RA. IL-17 stimulira stanice sinovijalnog zgloba poput makrofaga, fibroblasta i hondrocita na izlučivanje proupalnih citokina kao što su TNF- α , IL-1 β , IL-6 i IL-8 (20, 21).

TNF- α , IL-1b i IL-6 dalje nastavljaju aktivirati makrofage i sinovijalne fibroblaste te stimuliraju angiogenezu, a i potiču sinovijalne fibroblaste na ekspresiju katepsina i matriks metaloproteinaza (MMP), što rezultira razgradnjom kolagena i proteoglikana. To, pak, dovodi do razaranja hrskavice i kosti zgloba (22). Na površini T limfocita citokini povećavaju ekspresiju RANK (engl. *receptor activator of nuclear factor κ B*) liganda. RANKL veže RANK na površini prekursora osteoklasta i pretvara ih u aktivirane osteoklaste, koji su odgovorni za resorpciju kosti (23, 24).

Djelovanje upalnih citokina posredovano je brojnim unutarstaničnim signalnim molekulama. O njima, točnije o Janus kinazama, biti će govora kasnije.

4. Klinička slika

Reumatoidni artritis u većine bolesnika počinje postupno, te postaje klinički očit nakon infekcije, traume ili porođaja (25). U oko 25% bolesnika početak RA je akutan ili subakutan (26).

Klinička slika RA u početku je vrlo nespecifična – bolesnik se žali na umor i malaksalost, pojačano znojenje, gubitak apetita i mršavljenje, nakon čega se počinju primjećivati zglobne promjene (25). Osim zglobnih, do 40% bolesnika ima i izvanzglobne manifestacije koje mogu uključivati kožu, živce, kardiovaskularni, plućni sustav i drugo (27).

4.1. Zglobne promjene

Reumatoidni artritis je karakteristično simetrični poliartritis. Jedan od najranijih simptoma je jutarnja ukočenost zglobova koja obično zahvaća male zglobove šaka, a posljedica je edema zglobne čahure i periartikularnih tkiva. Karakteristično je da ukočenost u RA traje dulje od 1 sata, a popušta nakon razgibavanja, no napredovanjem bolesti traje sve dulje. Bol u zglobu isprva se osjeća samo kod pritiska ili pokreta, što se može provjeriti prilikom rukovanja (Gaenslenov znak), no napredovanjem bolesti bol postaje sve jača te se počinje javljati spontano i u mirovanju. Prvi objektivni znak reumatoidnog artritisa je oteklina zgloba (25).

Najčešće su zahvaćeni zglobovi šaka (metakarpofalangealni, proksimalni interfalangealni i ručni zglobovi) i stopala, te koljena i laktovi, ali može biti zahvaćen bilo koji zglob, uključujući i slušne koščiće. Ipak, distalni interfalangealni, sakroilijakalni i lumbalni zglobovi kralježnice obično ostaju pošteđeni (25, 28). Od aksijalnog skeleta najčešće je zahvaćen atlanto-aksijalni zglob. Subluksacija tog zgloba uzrokuje okcipitalnu glavobolju, bol u vratu i smanjen raspon pokreta u vratu. Ukoliko dođe do dislokacije i pritiska na medulu oblongatu, može doći do parapareze, tetrapareze ili smrti (25, 29).

Ukoliko se RA neadekvatno liječi, mogu se razviti tipične deformacije na zglobovima šake, iako su razvojem terapijskih mogućnosti one postale puno rjeđe. Skretanjem

prstiju na ulnarnu stranu razvija se ulnarna devijacija, a ako uz to dođe do radijalne devijacije ručnog zgloba, šaka poprima oblik slova Z („cik-cak“ deformacija). Zbog hiperekstenzije interfalangealnog i fleksije metakarpofalangealnog zgloba palca, i sam palac izgleda poput slova Z. Fleksijom proksimalnog (PIP), a hiperekstenzijom distalnog interfalangealnog zgloba (DIP) se razvija Boutonniereova deformacija (poput „rupice za gumb“), dok se fleksijom DIP-a, a hiperekstenzijom PIP-a razvija deformacija poput „labuđeg vrata“ (30).

Jedan ili oba lakta zahvaćeni su u 20–65% bolesnika, ali samo 5% čini izolirana zahvaćenost lakta. U kasnijoj fazi može se razviti fleksijska kontraktura (30).

Zahvaćanjem stopala često se razvijaju haluks valgus i spušteno stopalo (28).

Koljeno je zahvaćeno u 70-80% bolesnika, češće u kasnijim fazama bolesti. Mogu se vidjeti fleksijska kontraktura, atrofija mišića i razvoj Bakerove (poplitealne) ciste. Ukoliko Bakerova cista rupturira, može se zamijeniti s dubokom venskom trombozom zbog okluzije okolnih vena (28).

4.2. Vanzglobne promjene

Vanzglobne promjene RA povezane su s lošom prognozom, stoga ih je potrebno rano prepoznati i adekvatno liječiti (27).

Od svih vanzglobnih manifestacija najčešći su potkožni čvorići koji se pojavljuju u oko 25% bolesnika, češće u muškaraca. Ta je učestalost puno veća u seropozitivnih bolesnika (40%), dok se u seronegativnih pojavljuju u samo 6% bolesnika. Pojava reumatoidnih čvorića ima izravnu vezu s RF titrom, ali nije uvijek povezana s težinom simptoma i progresijom bolesti (31). Doduše, novije studije upućuju na smanjenje učestalosti reumatoidnih čvorića, pa je tako u kohorti u razdoblju između 2000. i 2014. godine 10-godišnja kumulativna incidencija bila 16% naspram čak 31% u razdoblju od 1985. do 1999. godine (32). Reumatoidni čvorići su bezbolne tvrde kvržice koje obično nastaju na izbočenim dijelovima kosti koje su podložne ponavljanoj mehaničkoj iritaciji, kao što su olekranon, podlaktica, šaka i sakrum (33).

Jedna od komplikacija koju može uzrokovati reumatoidni čvorić je ruptura Ahilove tetive (25).

Seropozitivni bolesnici također imaju i veću incidenciju reumatoidnog vaskulitisa, ali s manjom učestalošću (< 1%). Ova rijetka, ali teška komplikacija može uzrokovati bolne ulceracije i nekrozu na prstima ruku i nogu te na potkoljenicama (33).

Zahvaćanje perifernih živaca rezultira pojavom multiplog mononeuritisa, koji se najčešće očituje parezom šake ili stopala. Zbog kompresije živca medianusa eksudatom ili granulacijskim tkivom u ručnom zglobu, RA često dovodi do sindroma karpalnog tunela (25).

Promjene na srcu se najčešće prezentiraju kao perikarditis, što se može otkriti u gotovo 50% bolesnika tijekom obdukcije, no rijetko se klinički očituje. Rijetko, reumatoidni čvorići se mogu pojaviti u srčanom mišiću, što može uzrokovati smetnje provođenja (npr. AV blok) ako je zahvaćen miokard, a mitralnu regurgitaciju ako je zahvaćen endokard (25, 33).

Kardiovaskularne bolesti najčešći su uzrok smrti bolesnika s RA. Presječno istraživanje provedeno u Australiji na preko 13,000 sudionika pokazalo je da osobe s RA imaju povećan rizik za pretilost, dijabetes, hipertenziju i dislipidemiju u svim dobnim skupinama iznad 18 godina (34). Mehanizam koji objašnjava ovu pojavu povezan je s povećanim razinama proupalnih citokina koji potiču oštećenje krvnih žila i nakupljanje aterosklerotskog plaka (33).

Na plućima se najčešće razvija pleuritis. Također su česti i čvorovi koji histološki odgovaraju potkožnim reumatoidnim čvorićima. Poseban entitet je Caplanov sindrom kojeg karakterizira istodobna pojava nodula u plućima u sklopu RA i pneumokonioze. Osim toga, u bolesnika s RA postoji povećana incidencija bronhiektazija i intersticijske bolesti pluća (33). Tijekom života bolesnici s RA imaju rizik od razvoja intersticijske fibroze pluća 6-15%, a ova komplikacija predstavlja ozbiljan morbiditet i mortalitet (35).

Na oku najčešće nastaje suhi keratokonjuktivitis, koji se javlja u oko 10% bolesnika, često uz kserostomiju u Sjögrenovom sindromu. Puno rjeđe manifestacije su episkleritis i skleritis, koji su u 30% slučajeva bilateralni (36).

U krvi bolesnika s RA često se može pronaći normokromna, normocitna anemija (anemija kronične bolesti). Prema nekim procjenama prevalencija blage anemije u bolesnika je do 60%. Bolesnici također mogu imati leukocitozu i trombocitozu.

Trombocitoza je rezultat povećane aktivnosti tromboksana A₂ u akutnoj fazi, dok u kroničnoj fazi IL-6 dovodi do povećanih razina trombopoetina. Vrlo rijetko se može vidjeti trombocitopenija (33, 37, 38).

Feltyjev sindrom rijetko je stanje definirano trijasom reumatoidnog artritisa, neutropenije i splenomegalije. Često se uz klasični trijas pojavljuju anemija i trombocitopenija. Za postavljanje dijagnoze nije potreban potpuni trijas, ali je perzistentna neutropenija neophodna. Podaci navode da se Feltyjev sindrom javlja u 1-3% bolesnika s RA, no njegovu je stvarnu incidenciju teško procijeniti zbog velikog broja asimptomatskih bolesnika (39).

5. Dijagnoza

Dijagnoza reumatoidnog artritisa postavlja se detaljnim kliničkim pregledom, laboratorijskim i slikovnim radiološkim pretragama.

U laboratorijskoj obradi potrebno je izmjeriti sve rutinske hematološke i biokemijske parametre.

Kao što je već navedeno, u kompletnoj krvnoj slici se često vidi normokromna, normocitna anemija, leukocitoza i trombocitoza. Elektroforeza može pokazati hipoalbuminemiju s povećanom globulinskom frakcijom uz sliku poliklonske hipergamaglobulinemije u imunoelektroforezi. Bubrežna i jetrena funkcija uglavnom su uredne (25). Sedimentacija eritrocita (SE) i CRP povišeni su u većine bolesnika s RA, no znatan dio ima normalne vrijednosti tijekom bolesti. Prema podacima komparativne analize Finske i SAD-a, 30% bolesnika ima normalne vrijednosti SE, dok normalne vrijednosti CRP-a ima 40% bolesnika s RA (40).

Serologijom je potrebno odrediti titar reumatoidnog faktora (RF), antitijela na ciklički citrulirani peptid (ACPA) i antinuklearnih antitijela (ANA). RF ima veću osjetljivost (RF ~85%; ACPA ~60%), međutim ACPA ima veću specifičnost (RF ~65%; ACPA ~90%) (41). Antinuklearna antitijela, koja se mogu pronaći u mnogim autoimunim bolestima, pozitivna su u oko 25% bolesnika s RA (42).

Radiološki se mogu vidjeti: suženje zglobnog prostora, oštećenje zglobnih ploha, periartikularnu osteopeniju, oteklinu mekih tkiva te rubne erozije kosti koje podsjećaju na ugriz moljca. Erozivne promjene mogu dovesti do deformacija i subluksacije. U terminalnoj fazi bolesti nastaje ankiloza (29). Ankiloza, što je spontano srašćivanje kostiju zglobova, konvencionalnom radiografijom se uočava u samo 0,8% bolesnika. Međutim, magnetna rezonancija (MR) se pokazala puno osjetljivijom u detektiranju ankiloze, te se njome ankiloza može otkriti u oko 10% bolesnika (43). Štoviše, magnetna rezonancija je najosjetljivija metoda za otkrivanje promjena zgloba u ranom RA, a apsolutno je indicirana kod sumnje na kompresivnu cervikalnu mijelopatiju zbog atlantoaksijalne dislokacije (25). Unatoč sličnostima MR i CT u otkrivanju koštanih erozija, CT se rijetko koristi zbog štetnog djelovanja ionizirajućeg zračenja (44).

U dijagnozi RA mogu pomoći ACR/EULAR (engl. *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism*) klasifikacijski kriteriji, no oni ne moraju biti zadovoljeni. Klasifikacijski kriteriji omogućuju podjelu skupina pojedinaca na one sa i bez RA kako bi se standardiziralo uključivanje u klinička istraživanja. Uvjet za korištenje ovih kriterija je barem jedan otečeni zglob (45).

6. Liječenje

6.1. Smjernice i preporuke za liječenje reumatoidnog artritisa

2010. godine EULAR (*European League Against Rheumatism*) i ACR (*American College of Rheumatology*) zajednički su objavili preporuke za farmakološko liječenje reumatoidnog artritisa (RA). Otada svake 3 godine ažuriraju se ove preporuke u skladu s novim saznanjima o RA, njegovom liječenju i razvoju novih lijekova. Najnovije preporuke objavljenije su 2022. godine (46).

Liječenje upale u RA ima dva temeljna cilja: smanjivanje simptoma i usporavanje ili prekid procesa koji uzrokuju oštećenje tkiva, stoga osnova liječenja podrazumijeva simptomatsko liječenje i liječenje antireumaticima koji modificiraju bolest (DMARD – engl. *disease modifying antirheumatic drugs*) (47, 48).

Simptomatsko liječenje RA sastoji se prvenstveno od nesteroidnih antireumatika (NSAR) i glukokortikoida (GK), ali kratkoročno se mogu primijeniti i slabi opioidni analgetici nakon točne procjene omjera koristi i rizika (48).

NSAR (npr. ibuprofen, diklofenak, koksibi) ostvaruju protuupalni učinak inhibicijom enzima ciklooksigenaze 2 (COX-2) u aktivnim upalnim stanicama (47).

Glukokortikoidi (npr. prednizon, hidrokortizon, prednizolon, deksametazon) imaju snažnije protuupalne učinke od NSAR-a, a postoje i podaci prema kojima male doze glukokortikoida mogu modificirati bolest. Usprkos tomu, njihova kronična uporaba povezana je s mnogim neželjenim učincima kao što su povećana smrtnost, kardiovaskularni događaji i prijelomi kostiju, što ograničava njihovu dugotrajnu uporabu (47, 49). Ipak, niske doze glukokortikoida (≤ 10 mg dnevno ekvivalenta prednizona) imaju ključnu ulogu tijekom uvođenja antireumatika koji modificiraju bolest (DMARD). DMARD-ovima je potrebno barem 6 tjedana da počnu djelovati, stoga se uz njih uvijek daju glukokortikoidi koji služe kao premošćujuća (engl. *bridging*) terapija (49).

Terapiju DMARD-om treba uvesti u svih bolesnika jer to poboljšava klinički ishod (2).

DMARD-ovi se dijele na konvencionalne sintetske (csDMARD), biološke (bDMARD) i ciljane sintetske (tsDMARD) u koje spadaju JAK inhibitori (50).

Najčešće korišteni konvencionalni DMARD-ovi jesu metotreksat, hidroklorokin, sulfasalazin i leflunomid (47).

Metotreksat (MTX) je predložena prva linija terapije za RA (46). Obično se primjenjuje peroralno u dozi od 15 mg tjedno, uz povećanje doze za 5 mg mjesečno do najviše 25-30 mg tjedno. Uz metotreksat treba dati folnu kiselinu (5 mg tjedno) (51). Glavni mehanizam djelovanja metotreksata u bolesnika s RA je inhibicija aminoimidazolkarboksamid ribonukleid (AICAR) transformilaze, što dovodi do povećanja unutarstaničnih razina AICAR-a. AICAR sprječava razgradnju adenozina. Adenozin, pak, suzbija upalu putem stimulacije adenozinskih receptora na upalnim stanicama (47, 52, 53). Osim toga, metotreksat je analog folne kiseline koji se veže na enzim dihidrofolat-reduktazu, čime ometa sintezu tetrahidrofolata, inhibira sintezu purinskih nukleotida, i dovodi inhibicije proliferacije upalnih stanica (47).

Ukoliko nakon 3-6 mjeseci ne dođe do poboljšanja, potrebno je promijeniti csDMARD. Kad su prisutni loši prognostički čimbenici, metotreksatu (ili drugom csDMARD-u) treba dodati bDMARD ili JAK inhibitor (46).

Od bDMARD-ova, u EULAR smjernice za liječenje RA uključeni su TNF inhibitori etanercept, infliksimab, adalimumab, golimumab i certolizumab, inhibitori IL-6 tocilizumab i sarilumab, antagonist CD28 na T limfocitima abatacept i anti-CD20 protutijelo rituksimab. Ako i uz bDMARD (ili JAK inhibitor) ne dođe do poboljšanja nakon 3-6 mjeseci, potrebno ga je zamijeniti bDMARD-om (ili JAK-inhibitorom) drugog mehanizma djelovanja (46).

7. Inhibitori Janus kinaza

Janus kinaze (JAK) su obitelj relativno velikih (120-130 kDa) nerekceptorskih protein-tirozin kinaza koju čine JAK1, JAK2, JAK3 i TYK2 (tirozin kinaza-2) (54, 55). Poznato je 7 aktivatora transkripcije (STAT1–6, uključujući homologe STAT5a i STAT5b) (56).

Budući da nema poznatih kompenzacijskih puteva oko JAK/STAT-a, JAK enzimi su ključni u regulaciji citokina koji signaliziraju kroz te putove. Nadalje, mnogi od citokina koji signaliziraju kroz receptore klase I i klase II uključeni su u patogenezu autoimunih bolesti, što pridonosi privlačnosti JAK-ova kao mete lijekova (55).

Andrew Wilks i suradnici u Australiji identificirali su 1989. godine prvu, a 1991. godine drugu od ovih tirozin kinaza. Molekule su imale neobičnu značajku – prepoznatljivu kinaznu domenu i drugu domenu s velikom sličnošću s kinazama, za koje se prvobitno smatralo da su neaktivne zbog promjena aminokiselina na pretpostavljenom aktivnom mjestu. Zbog te dvije domene, Wilks je proteine nazvao Janus kinaze 1 i 2, prema dvoličnim rimskim bogom Janusom. Gotovo u isto vrijeme, 1990. godine, John Krolewski, u grupi Riccarda Dalla-Favere, detektirao je i zatim klonirao još jednog člana obitelji JAK – TYK2 (57).

Inhibitori Janus kinaze (JAK) najnovija su klasa lijekova za modificiranje bolesti koja se pojavila za liječenje reumatoidnog artritisa (RA). Oni su prva oralna opcija za liječenje RA komparabilna s već postojećim biološkim antireumatskim lijekovima koji modificiraju bolest (bDMARD) koji se primjenjuju subkutano ili intravenski (58).

2011. godine odobren je prvi lijek kojem je cilj inhibicija Janus kinaze – ruksolitinib. Godinu dana kasnije tofacitinib je postao prvi JAK inhibitor odobren za liječenje reumatoidnog artritisa (59).

Pet JAK inhibitora (tofacitinib, baricitinib, peficitinib, upadacitinib i filgotinib) trenutno su odobrile različite agencije za liječenje RA i kategorizirani su kao tsDMARDs (60). U RH su dostupni tofacitinib, baricitinib, upadacitinib i filgotinib (61).

7.1. Mehanizam djelovanja

Vežanje citokina na njegov specifični receptor na staničnoj membrani pokreće konformacijsku promjenu u receptoru što pak dovodi do transfosforilacije para JAK kinaza koje su fizički povezane s receptorom. Tako aktivirane JAK kinaze zatim uzrokuju tirozinsku fosforilaciju receptora, i time stvaraju vezno mjesto za STAT. Ovdje JAK fosforilira STAT, koji se zatim odvaja od receptora i dimerizira. STAT dimer translocira se u jezgru gdje aktiviraju transkripciju ciljnih gena (62, 63). Time Janus kinaze (JAK) igraju ključnu ulogu u signalnim putovima mnogih proupalnih citokina kao što su IL-2 i IL-6 (56, 64). Inhibicija ovih enzima ima veliki potencijal u kontroli pretjerano aktivnih imunoloških puteva te liječenju bolesti kao što je RA (65).

7.2. Predstavnici

7.2.1. Tofacitinib (Xeljanz®)

Tofacitinib je prvi JAK inhibitor odobren za liječenje RA (FDA, studeni 2012.; EMA, ožujak 2017.). Radi se o potentnom JAK inhibitoru koji prvenstveno inhibira JAK1 i JAK3, te u manjoj mjeri JAK2, kao i TYK2 u najmanjoj mjeri (56). Indiciran je za liječenje umjerenog do teškog aktivnog RA kod odraslih bolesnika koji nisu primjereno odgovorili, ili ne podnose neki od DMARD-ova. Primjenjuje se peroralno u dozi od 5 mg dva puta dnevno (56, 66).

Učinkovitost i sigurnost tofacitiniba ispitana je u sklopu ORAL (engl. *Oral Rheumatoid Arthritis trial*) kliničkih ispitivanja.

2009. godine započeta su dva 6-mjesečna dvostruko slijepa istraživanja faze 3 – ORAL-Solo i ORAL-Standard. U ORAL-Solo istraživanju sudjelovalo preko 600 bolesnika koji su primali tofacitinib u dozi od 5 ili 10 mg dva puta dnevno, ili placebo. Nakon 3 mjeseca placebo je zamijenjen tofacitinibom (5 ili 10 mg dva puta dnevno). Primjećen je značajno veći ACR20 (postotak bolesnika s poboljšanjem od najmanje 20% na ljestvici Američkog društva za reumatologiju) za tofacitinib (59,8% za dozu od 5 mg i 65,7% za dozu od 10 mg) u odnosu na placebo (26,7%) (67). ORAL-Standard istraživanje uspoređivalo je učinkovitost tofacitiniba (u dozi od 5 i 10 mg dva puta dnevno) i TNF inhibitora adalimumaba u odnosu na placebo, i dobiveni su slični rezultati. Nakon 6 mjeseci ACR20 je bio veći među bolesnicima koji su primali

tofacitinib (51,5% i 52,6%) i adalimumab (47,2%) u odnosu na one koji su primali placebo (28,3%). Tofacitinib je imao sličnu učinkovitost kao adalimumab (68).

Učinkovitost tofacitiniba opisali su i podaci istraživanja ORAL-Start, prema kojima se monoterapija tofacitinibom pokazala boljom od metotreksata u poboljšanju kliničke slike i zaustavljanju progresije oštećenja zglobova (69).

2019. godine objavljeni su konačni podaci otvorenog dugotrajnog nastavka (LTE, angl. long-term extension) ispitivanja ORAL-Sequel provedeni u 43 zemalja u trajanju do 9,5 godina. Najčešće nuspojave bile su infekcije gornjih dišnih putova, nazofaringitis, urinarne infekcije, herpes zoster, proljev i glavobolja. Stopa incidencije herpes zoster neшто je veća za tofacitinib u dozi od 10 mg u odnosu na 5 mg. Većina (96%) slučajeva herpes zoster nije bila ozbiljna (70).

Nedavno istraživanje ORAL-Surveillance povezuje tofacitinib s povećanim rizikom od kardiovaskularnih događaja (infarkt miokarda ili moždani udar) među bolesnicima starijim od 50 godina i barem jednim faktorom rizika za kardiovaskularne bolesti (71).

Uz tofacitinib se često spominje i povećan rizik od duboke venske tromboze i plućne embolije, no rezultati istraživanja pokazuju da se doze do 20 mg mogu smatrati sigurnima. Ipak, u budućnosti je potrebno provesti dugotrajnija istraživanja kako bi se točnije izmjerio rizik (72, 73).

Neki autori sugeriraju da bi tofacitinib mogao povećati rizik od malignih bolesti (poglavito rak pluća i limfom), no dosadašnja istraživanja ne podupiru tu tvrdnju, te su potrebna daljnja istraživanja kako bi se bolje definirao rizik od raka kod terapije tofacitinibom (74).

7.2.2. Baricitinib (Olmiant®)

Baricitinib je selektivni JAK inhibitor prve generacije koji cilja enzime JAK1 i JAK2. Drugi je JAK inhibitor odobren za kliničku upotrebu u reumatoidnom artritisu (EMA, veljača 2017.; FDA, lipanj 2018.). Primjenjuje se u dozi od 4 mg za liječenje umjerenog do teškog aktivnog RA kod odraslih bolesnika koji su neadekvatno odgovorili, ili ne podnose neki od antireumatskih lijekova koji modificiraju bolest (DMARD) (56, 75).

Ključna dva randomizirana, dvostruko slijepa istraživanja faze 3 koja su procijenila učinkovitost i sigurnost baricitiniba su RA-BUILD i RA-BEACON. U oba istraživanja bolesnici su primali baricitinib u dozi od 2 ili mg jednom dnevno ili placebo tijekom 24 tjedna. RA-BUILD je uključivao 684 bolesnika koji su imali neadekvatan odgovor ili netoleranciju na neki od konvencionalnog sintetičkog DMARD-a, a RA-BEACON 527 bolesnika koji su imali neadekvatan odgovor ili netoleranciju na TNF inhibitor. Rezultati su pokazali kliničko poboljšanje i inhibiciju progresije radiografskog oštećenja zglobova u skupinama koje su primale baricitinib. Najčešće nuspojave povezane s baricitinibom bile su infekcije (pogotovo infekcije gornjih dišnih putova, manjim dijelom urinarne infekcije i gastroenteritis) i mučnina. Primjećen je povećan rizik za nastanak infekcije herpes simpleks virusom i herpes zostera, te značajno povećan rizik od herpes zostera pri uzimanju baricitiniba u dozi od 4 mg u usporedbi s placebom. Baricitinib je također povezan sa smanjenjem broja neutrofila te povećanjem razine kreatinina u serumu i LDL-kolesterola. U ova dva istraživanja dogodila su se četiri kardiovaskularna događaja, dva u skupini koja je primala baricitinib, od kojih je jedan završio smrću. U oba slučaja radilo se o starijoj osobi s već postojećim rizičnim čimbenicima koje su primale veću dozu baricitiniba (4 mg). Potrebna su daljnja ispitivanja kako bi se istražio rizik od kardiovaskularnih, ali i tromboembolijskih događaja (76, 77, 78).

7.2.3. Upadacitinib (Rinvoq®)

Upadacitinib je treći JAK inhibitor odobren za liječenje RA (FDA, kolovoz 2019.; EMA, prosinac 2019.). Radi se o selektivnom inhibitoru Janus kinaze (JAK) druge generacije koji cilja enzim JAK1. Daje se, kao i tofacinib, bolesnicima s umjerenim do teškim aktivnim RA koji nisu primjereno odgovorili, ili ne podnose metotreksat; peroralno u dozi od 15 mg jednom dnevno, a može se koristiti kao monoterapija ili u kombinaciji s metotreksatom ili drugim nebiološkim antireumatskim lijekom koji modificira bolest (DMARD) (79).

2018. godine objavljeni su rezultati dvostruko slijepog istraživanja faze 3, SELECT-NEXT. Istraživanje je trajalo 12 tjedana, tijekom kojih je 661 bolesnik primao upadacitinib u dozi od 15 ili 30 mg jednom dnevno, ili placebo. Primjećeno je značajno poboljšanje kliničke slike kod bolesnika koji su primali upadacitinib.

Najčešća prijavljena nuspojava bila je mučnina, najviše u skupini koja je primala upadacitinib u dozi od 15 mg. Primjećena je nešto veća pojava infekcija u skupinama koje su primale upadacitinib (29% za dozu od 15 mg i 32% za dozu od 30 mg) naspram placebo (21%). U svakoj skupini prijavila se po jedna infekcija herpes zosterom (80).

Iste godine objavljeni su slični rezultati dvostruko slijepog, randomiziranog kontroliranog istraživanja faze 3, SELECT-BEYOND u trajanju od 12 tjedana. Opet je upadacitinib doveo do značajnog poboljšanja u usporedbi s placebom, ali je u skupini koja je primala 30 mg više bolesnika imalo herpes zoster i ozbiljne infekcije u usporedbi sa skupinama koje su primale upadacitinib u dozi od 15 mg odnosno placebo. Najčešće prijavljene nuspojave bile su infekcije gornjih dišnih putova (14%), uz nešto rjeđu pojavu mučnine, povišenih jetrenih enzima i kašlja (81).

U sljedećih nekoliko godina provedena su još četiri globalna klinička istraživanja faze 3: SELECT-MONOTHERAPY, SELECT-COMPARE, SELECT-EARLY i SELECT-CHOICE. Rezultati ovih istraživanja pokazali su da je upadacitinib u dozi od 15 mg jednom dnevno (kao monoterapija ili u kombinaciji s csDMARD-om) učinkovit u poboljšanju kliničkog ishoda bolesnika s umjerenom i teškom aktivnošću bolesti koji su imali neadekvatni odgovor na terapiju DMARD-om (82, 83, 84, 85, 86).

7.2.4. Filgotinib (Jyseleca®)

Filgotinib je selektivni JAK1 inhibitor druge generacije odobren za liječenje umjerenog do teškog aktivnog RA kod odraslih osoba koje su neadekvatno odgovorili na neki od DMARD-ova ili su netolerantni na njih (EMA, rujan 2020.). Primjenjuje se peroralno u dozi od 200 mg jednom dnevno, kao monoterapija ili u kombinaciji s metotreksatom (87).

Ključni podaci koji podupiru učinkovitost i sigurnost filgotiniba u liječenju RA potječu iz tri randomizirana, dvostruko slijepa istraživanja faze 3 – FINCH 1, 2 i 3.

Cilj istraživanja FINCH 1 bio je usporediti učinkovitost i sigurnost filgotiniba (u dozi od 100 i 200 mg) s djelovanjem TNF inhibitora adalimumaba odnosno placebo tijekom 52 tjedna. Filgotinib je poboljšao kliničku sliku RA i inhibirao progresiju strukturnog

oštećenja zglobova, uz značajno veći udio bolesnika koji su postigli ACR20 u 12. tjednu (77% za 200 mg i 70% za 100 mg) u odnosu na placebo (50%). Pri usporedbi s adalimumabom, filgotinib u dozi od 100 mg je, ali filgotinib u dozi od 200 mg nije pokazao inferiornost (88).

Randomizirani kontrolirani pokus FINCH 2 dobilo je slične rezultate: značajno veći broj bolesnika koji su primali filgotinib postigao je ACR20 u 12. tjednu (66% za 200 mg i 58% za 100 mg) u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (31%) (89).

Tokom FINCH 3 istraživanja uspoređivala se učinkovitost i sigurnost filgotiniba kao monoterapije (u dozi od 100 ili 200 mg) ili u kombinaciji s MTX s djelovanjem monoterapije MTX u bolesnika s minimalnom ili bez prethodne izloženosti metotreksatu. Utvrđeno je da filgotinib, bilo sam ili u kombinaciji s MTX-om, ima prednost u odnosu na monoterapiju MTX-om (90).

Najčešće nuspojave filgotiniba su nazofaringitis, infekcije gornjih dišnih puteva, glavobolja i mučnina. Učestalost herpes zostera je niska i ne razlikuje se puno od učestalosti za adalimumab i MTX. Kao što vrijedi i za ostale JAK inhibitore, filgotinib je povezan sa smanjenim brojem neutrofila, limfocita i trombocita, te porastom kolesterola (ukupnog, LDL i HDL-a) i kreatin kinaze (CK) (88, 89, 90).

7.2.5. Peficitinib (Smyraf®)

Peficitinib je neselektivni JAK inhibitor koji inhibira JAK1, JAK2, JAK3 i Tyk2, uz umjerenu selektivnost za inhibiciju JAK3 (91).

Kao i ostali JAK inhibitori, dobio je odobrenje za liječenje reumatoidnog artritisa u bolesnika koji nisu primjereno odgovorili na neki od nebioloških antireumatskih lijekova koji modificiraju bolest, za sada samo u Japanu (ožujak 2019.). Preporučuje se peroralna primjena u dozi od 150 mg na dan (92).

U Aziji su do sada su provedena dva randomizirana, dvostruko slijepa klinička ispitivanja faze 3: RAJ3 i RAJ4.

Kliničko ispitivanje RAJ3 provedeno je u Japanu, Koreji i Tajvanu u trajanju od 52 tjedna. Bolesnici su primali 100 ili 150 mg peficitiniba jednom dnevno, ili placebo ili

etanercept, a u 12. tjednu bolesnici liječeni placebom prebačeni su na peficitinib u dozi od 100 ili 150 mg (93).

Tijekom RAJ4 ispitivanja provedenog u Japanu, koje je također trajalo 52 tjedna, bolesnici su primali peficitinib (u dozi od 100 ili 150 mg na dan) ili placebo u kombinaciji s metotreksatom. U 28. tjednu skupina bolesnika liječenih placebom je prebačena na peficitinib u dozi od 100 ili 150 mg (osim onih koji su imali neadekvatan odgovor, oni su prebačeni na peficitinib u 12. tjednu) (94).

U oba istraživanja peficitinib je pokazao učinkovitost u smanjenju simptoma RA i suzbijanju destrukcije zglobova uz sličnu podnošljivost kao i drugi JAK inhibitori (93, 94).

Najčešće nuspojave bile su nazofaringitis, porast kreatin kinaze (CK) u krvi, herpes zoster infekcija i limfopenija (92).

8. Zaključak

Reumatoidni artritis kronična je bolest koja, ako je neadekvatno liječena, može uzrokovati teška oštećenja zglobova i raznih drugih organskih sustava. Stoga je rana dijagnoza i liječenje ove bolesti od iznimne važnosti. Konvencionalni sintetički DMARD-ovi još uvijek su temelj terapije RA, no biološka terapija i inhibitori Janus kinaza donijeli su novu eru terapije upalnih reumatskih bolesti poput reumatoidnog artritisa. JAK inhibitori predstavljaju velik napredak u liječenju RA i poboljšanju kvalitete života bolesnika koji ne podnose ili su neprimjereno odgovorili na csDMARD-ove. Terapijska su opcija za bolesnike koji preferiraju oralnu primjenu u odnosu na subkutanu ili intravensku primjenu bioloških lijekova. Ipak, infekcije, rak, kardiovaskularni i tromboembolijski događaji ozbiljne su nuspojave koje ograničavaju njihovu primjenu u svih bolesnika. Izloženost JAK inhibitorima je u dosadašnjim ispitivanjima bila nedovoljno duga da bi se točno mogao kvantificirati rizik od kardiovaskularnih i tromboembolijskih događaja.

Kako bi se smanjio rizik od ovih ozbiljnih nuspojava povezanih s JAK inhibitorima, EMA-ino povjerenstvo za sigurnost (PRAC, engl. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) preporučilo je ograničavanje upotrebe svih JAK inhibitora u liječenju RA, ali i drugih kroničnih upalnih bolesti. Korištenje ovih lijekova preporučeno je samo ako nisu dostupne odgovarajuće terapijske alternative kod bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih, onih s povećanim rizikom od ozbiljnih kardiovaskularnih događaja (kao što je srčani ili moždani udar), onih s anamnezom dugogodišnjeg pušenja i onih s povećanim rizikom od raka. Nadalje, potreban je oprez pri upotrebi JAK inhibitora kod bolesnika s čimbenicima rizika za duboku vensku trombozu i plućnu emboliju (95).

Zahvale

Zahvaljujem svojim roditeljima Nikolini i Stipi na podršci i razumijevanju tijekom svih godina studiranja.

Zahvaljujem svome mentoru prof. dr. sc. Porinu Periću na pruženoj prilici i pomoći pri pisanju ovog rada.

Literatura

1. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023-2038.
2. Ralston HS, Penman DI, Strachan WJM, Hobson PR. *Davidson's Principles and Practice of Medicine*. 23. izd. London: Elsevier Health Sciences; 2018.
3. Almutairi K, Nossent J, Preen D, Keen H, Inderjeeth C. The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review. *Rheumatology International*. 2020;41(5):863–877.
4. Symmons DP. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002;16(5):707-22.
5. Tan TC, Gao X, Thong BYH, Leong KP, Lian TY, Law WG, i sur. Comparison of elderly-and young-onset rheumatoid arthritis in an Asian cohort. *International Journal of Rheumatic Diseases*.2017;20(6), pp.737-745.
6. Silman AJ, MacGregor AJ, Thomson W, Holligan S, Carthy D, Farhan A, Ollier WE. Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. *Br J Rheumatol*. 1993;32(10):903-7.
7. Dedmon LE. The genetics of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(10):2661-2670.
8. Liao KP, Alfredsson L, Karlson EW. Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2009;21(3):279-83.
9. van Delft MAM, Huizinga TWJ. An overview of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2020;110:102392.
10. Too CL, Yahya A, Murad S, Dhaliwal JS, Larsson PT, Muhamad NA, i sur. Smoking interacts with HLA-DRB1 shared epitope in the development of anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis: results from the Malaysian Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis (MyEIRA). *Arthritis Res Ther*. 2012;14(2):R89.
11. Wrangel O, Graff P, Bryngelsson IL, Fornander L, Wiebert P, Vihlborg P. Silica Dust Exposure Increases Risk for Rheumatoid Arthritis: A Swedish National Registry Case-Control Study. *J Occup Environ Med*. 2021;63(11):951-955.
12. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2205-19.

13. Li Y, Guo R, Oduro PK, Sun T, Chen H, Yi Y, i sur. The Relationship Between Porphyromonas Gingivalis and Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:956417.
14. Liao KP, Alfredsson L, Karlson EW. Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2009;21(3):279-83.
15. Newkirk MM. Rheumatoid factors: what do they tell us? *J Rheumatol.* 2002;29(10):2034-40.
16. Heidari B, Firouzjahi A, Heidari P, Hajian K. The prevalence and diagnostic performance of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in rheumatoid arthritis: the predictive and discriminative ability of serum antibody level in recognizing rheumatoid arthritis. *Ann Saudi Med.* 2009;29(6):467-70.
17. Berglin E, Johansson T, Sundin U, Jidell E, Wadell G, Hallmans G, i sur. Radiological outcome in rheumatoid arthritis is predicted by presence of antibodies against cyclic citrullinated peptide before and at disease onset, and by IgA-RF at disease onset. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(4):453-8.
18. van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW. Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(5):R949-58.
19. Liu W, Yang Z, Chen Y, Yang H, Wan X, Zhou X, i sur. The Association Between CTLA-4, CD80/86, and CD28 Gene Polymorphisms and Rheumatoid Arthritis: An Original Study and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:598076.
20. Vyas SP, Hansda AK, Goswami R. Rheumatoid arthritis: 'melting pot' of T helper subsets. *Int Rev Immunol.* 2019;38(5):212-231.
21. Luo P, Wang P, Xu J, Hou W, Xu P, Xu K, i sur. Immunomodulatory role of T helper cells in rheumatoid arthritis: a comprehensive research review. *Bone Joint Res.* 2022;11(7):426-438.
22. Jang DI, Lee AH, Shin HY, Song HR, Park JH, Kang TB, i sur. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) in Autoimmune Disease and Current TNF- α Inhibitors in Therapeutics. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2719.
23. Papadaki M, Rinotas V, Violitzi F, Thireou T, Panayotou G, Samiotaki M, i sur. New Insights for RANKL as a Proinflammatory Modulator in Modeled Inflammatory Arthritis. *Front Immunol.* 2019;10:97.

24. Tanaka S. RANKL is a therapeutic target of bone destruction in rheumatoid arthritis. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-533.
25. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner T, Vucelić B. *Interna medicina*. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008.
26. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol*. 1998;27(Suppl 1):S18-24.
27. Conforti A, Di Cola I, Pavlych V, Ruscitti P, Berardicurti O, Ursini F, i sur. Beyond the joints, the extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2021;20(2):102735.
28. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol*. 1998;27(Suppl 1):S18-24.
29. Hebrang A, Klarić-Čustović R. *Radiologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2007.
30. Sanchez-Sotelo J. Elbow rheumatoid elbow: surgical treatment options. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2016;9(2):224-31.
31. Sayah A, English JC. Rheumatoid arthritis: a review of the cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(2):191-209.
32. Kimbrough B, Langenfeld H, Crowson CS, Davis JM, Matterson E, Myasoedova E. POS1066 Where have all the rheumatoid nodules gone? *Annals of the Rheumatic Diseases* 2023;82(Suppl 1):S854
33. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20. izd. New York: McGraw Hill; 2018.
34. Sewell J, Hussain SM, Wang Y, Wluka AE, Lim YZ, Carrington MJ, i sur. Association between arthritis and cardiovascular risk factors in community-based adults: an opportunity to target cardiovascular risk. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022;22(1):232.
35. Bendstrup E, Møller J, Kronborg-White S, Prior TS, Hyldegaard C. Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis Remains a Challenge for Clinicians. *J Clin Med*. 2019;8(12):2038.
36. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD, Tanasescu R. Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Maedica (Bucur)*. 2010;5(4):286-91.
37. Wilson A, Yu HT, Goodnough LT, Nissenson AR. Prevalence and outcomes of anemia in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Am J Med*. 2004;116(Suppl 7A):50S-57S.

38. Schafer AI. Thrombocytosis. *N Engl J Med.* 2004;350(12):1211-9.
39. Owlia MB, Newman K, Akhtari M. Felty's Syndrome, Insights and Updates. *Open Rheumatol J.* 2014;8:129-36.
40. Sokka T, Pincus T. Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, or rheumatoid factor are normal at presentation in 35%-45% of patients with rheumatoid arthritis seen between 1980 and 2004: analyses from Finland and the United States. *J Rheumatol.* 2009;36(7):1387-90.
41. Sharif SK, Eghbal S, Gharibdoost F, Kbarian MA, Shahram F, Nadji A, i sur. Comparative study of anti-CCP and RF for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Aplar J Rheumatol.* 2006;10(2), 121–124.
42. Paknikar SS, Crowson CS, Davis JM, Thanarajasingam U. Exploring the Role of Antinuclear Antibody Positivity in the Diagnosis, Treatment, and Health Outcomes of Patients With Rheumatoid Arthritis. *ACR Open Rheumatol.* 2021;3(6):422-426.
43. Barbieri F, Zampogna G, Camellino D, Paparo F, Cutolo M, Garlaschi G, i sur. Ankylosis of the wrist bones in patients with rheumatoid arthritis: a study with extremity-dedicated MRI. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(1):49-52.
44. Døhn UM, Ejbjerg BJ, Hasselquist M, Narvestad E, Court-Payen M, Szkudlarek M, i sur. Rheumatoid arthritis bone erosion volumes on CT and MRI: reliability and correlations with erosion scores on CT, MRI and radiography. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(10):1388-92.
45. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, i sur. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-81.
46. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, i sur. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):3-18.
47. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Temeljna i klinička farmakologija.* 11. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
48. Radu AF, Bungau SG. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells.* 2021;10(11):2857.

49. Volkmann ER. Tapering glucocorticoids in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2020;396(10246):218-219.
50. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, Aletaha D, Landewé R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):3-5.
51. Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(7):1094-9.
52. Friedman B, Cronstein B. Methotrexate mechanism in treatment of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2019;86(3):301-307.
53. Cronstein BN, Sitkovsky M. Adenosine and adenosine receptors in the pathogenesis and treatment of rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(1):41-51.
54. Roskoski R Jr. Janus kinase (JAK) inhibitors in the treatment of inflammatory and neoplastic diseases. *Pharmacol Res*. 2016;111:784-803.
55. Clark JD, Flanagan ME, Telliez JB. Discovery and development of Janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases. *J Med Chem*. 2014;57(12):5023-38.
56. You H, Xu D, Zhao J, Li J, Wang Q, Tian X, et al. JAK Inhibitors: Prospects in Connective Tissue Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;59(3):334-351.
57. Stark GR, Darnell JE Jr. The JAK-STAT pathway at twenty. *Immunity*. 2012;36(4):503-14.
58. Harrington R, Al Nokhatha SA, Conway R. JAK Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: An Evidence-Based Review on the Emerging Clinical Data. *J Inflamm Res*. 2020;13:519-531.
59. Shawky AM, Almalki FA, Abdalla AN, Abdelazeem AH, Gouda AM. A Comprehensive Overview of Globally Approved JAK Inhibitors. *Pharmaceutics*. 2022;14(5):1001.
60. Tanaka Y, Luo Y, O'Shea JJ, Nakayamada S. Janus kinase-targeting therapies in rheumatology: a mechanisms-based approach. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(3):133-145.
61. Agencija za lijekove i medicinske proizvode. (n.d.). Baza lijekova | Lijekovi. HALMED. <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/>

62. Ivashkiv LB, Hu X. The JAK/STAT pathway in rheumatoid arthritis: pathogenic or protective? *Arthritis Rheum.* 2003;48(8):2092-6.
63. Hu X, Li J, Fu M, Zhao X, Wang W. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):402.
64. Morris R, Kershaw NJ, Babon JJ. The molecular details of cytokine signaling via the JAK/STAT pathway. *Protein Sci.* 2018;27(12):1984-2009.
65. Lin CM, Cooles FA, Isaacs JD. Basic Mechanisms of JAK Inhibition. *Mediterr J Rheumatol.* 2020;31(Suppl 1):S100-104.
66. Dhillon S. Tofacitinib: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs.* 2017;77(18):1987-2001.
67. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell CA, Bradley JD, i sur. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367(6):495-507.
68. van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, García Mejjide JA, Wagner S, i sur. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367(6):508-19.
69. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, Wilkinson B, Bradley JD, Gruben D, i sur. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2014;370(25):2377-86.
70. Wollenhaupt J, Lee EB, Curtis JR, Silverfield J, Terry K, Soma K, i sur. Safety and efficacy of tofacitinib for up to 9.5 years in the treatment of rheumatoid arthritis: final results of a global, open-label, long-term extension study. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):89.
71. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, i sur. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2022;386(4):316-326.
72. Poderós TG, Borge SG, Vazquez-Ferreiro P. Risk of venous thromboembolism associated with tofacitinib and baricitinib: A Systematic Review and Indirect Meta-Analysis. *Pharmacotherapy.* 2020;40(12), 1248–1264.
73. Yates M, Mootoo A, Adas MA, Bechman K, Rampes S, Patel V. Venous thromboembolism risk with JAK inhibitors: A Meta-Analysis. *Arthritis & Rheumatology.* 2021;73(5), 779–788.

74. Bezzio C, Venero M, Ribaldone DG, Alimenti E, Manes G, Saibeni S. Cancer Risk in Patients Treated with the JAK Inhibitor Tofacitinib: Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2023;15(8):2197.
75. Mayence A, Vanden Eynde JJ. Baricitinib: A 2018 Novel FDA-Approved Small Molecule Inhibiting Janus Kinases. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2019;12(1):37.
76. Dougados M, van der Heijde D, Chen YC, Greenwald M, Drescher E, Liu J, i sur. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):88-95.
77. Genovese MC, Kremer J, Zamani O, Ludivico C, Krogulec M, Xie L, i sur. Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2016;374(13):1243-52.
78. Smolen JS, Kremer JM, Gaich CL, DeLozier AM, Schlichting DE, Xie L, i sur. Patient-reported outcomes from a randomised phase III study of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to biological agents (RA-BEACON). *Ann Rheum Dis*. 2016;76(4):694–700.
79. Duggan S, Keam SJ. Upadacitinib: First Approval. *Drugs*. 2019;79(16):1819-1828.
80. Burmester GR, Kremer JM, Van den Bosch F, Kivitz A, Bessette L, Li Y, i sur. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391(10139):2503-2512.
81. Genovese MC, Fleischmann R, Combe B, Hall S, Rubbert-Roth A, Zhang Y, i sur. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391(10139):2513-2524.
82. Smolen JS, Pangan AL, Emery P, Rigby W, Tanaka Y, Vargas JI, i sur. Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. *Lancet*. 2019;393(10188):2303-2311.

83. Fleischmann R, Pangan AL, Song IH, Mysler E, Bessette L, Peterfy C, i sur. Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(11):1788-1800.
84. van Vollenhoven R, Takeuchi T, Pangan AL, Friedman A, Mohamed MF, Chen S, i sur. Efficacy and Safety of Upadacitinib Monotherapy in Methotrexate-Naive Patients With Moderately-to-Severely Active Rheumatoid Arthritis (SELECT-EARLY): A Multicenter, Multi-Country, Randomized, Double-Blind, Active Comparator-Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(10):1607-1620.
85. Rubbert-Roth A, Xavier R, Haraoui B, Baraf HSB, Rischmueller M, Martin N, i sur. POS0671 Clinical responses to upadacitinib or abatacept in patients with rheumatoid arthritis by type of prior biologic disease-modifying antirheumatic drug: data from the phase 3 select-choice study. *Ann Rheumatic Dis.* 2021;80:580.
86. Conaghan PG, Pavelka K, Hsieh SC, Bonnington TL, Kent TC, Marchbank K, i sur. Evaluating the efficacy of upadacitinib in patients with moderate rheumatoid arthritis: a post-hoc analysis of the SELECT phase 3 trials. *Rheumatol Adv Pract.* 2023;7(1):rkad017.
87. Dhillon S, Keam SJ. Filgotinib: First Approval. *Drugs.* 2020;80(18):1987-1997.
88. Combe B, Kivitz A, Tanaka Y, van der Heijde D, Simon JA, Baraf HSB, i sur. Filgotinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: a phase III randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(7):848-858.
89. Genovese MC, Kalunian K, Gottenberg JE, Mozaffarian N, Bartok B, Matzkies F, i sur. Effect of Filgotinib vs Placebo on Clinical Response in Patients With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Refractory to Disease-Modifying Antirheumatic Drug Therapy: The FINCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;322(4):315-325.
90. Westhovens R, Rigby WFC, van der Heijde D, Ching DWT, Stohl W, Kay J, i sur. Filgotinib in combination with methotrexate or as monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and

limited or no prior exposure to methotrexate: the phase 3, randomised controlled FINCH 3 trial. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(6):727-738.

91. Takeuchi T, Tanaka Y, Iwasaki M, Ishikura H, Saeki S, Kaneko Y. Efficacy and safety of the oral Janus kinase inhibitor peficitinib (ASP015K) monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in Japan: a 12-week, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6):1057-64.
92. Markham A, Keam SJ. Peficitinib: First Global Approval. *Drugs.* 2019;79(8):887-891.
93. Tanaka Y, Takeuchi T, Tanaka S, Kawakami A, Iwasaki M, Song YW, i sur. Efficacy and safety of peficitinib (ASP015K) in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to conventional DMARDs: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trial (RAJ3). *Ann Rheum Dis.* 2019;78(10):1320-1332.
94. Takeuchi T, Tanaka Y, Tanaka S, Kawakami A, Iwasaki M, Katayama K, i sur. Efficacy and safety of peficitinib (ASP015K) in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results of a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial (RAJ4) in Japan. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(10):1305-1319.
95. EMA. EMA recommends measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders [Internet]. European Medicines Agency. 28.10.2022. [pristupljeno 29.08.2023.]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-measures-minimise-risk-serious-side-effects-janus-kinase-inhibitors-chronic>

Životopis

Rođena sam 25. siječnja 1999. u Bjelovaru. Osnovnoškolsko obrazovanje završila sam u Drugoj osnovnoj školi Bjelovar 2013., a srednjoškolsko u Gimnaziji Bjelovar 2017. godine. Usporedno sam pohađala Glazbenu školu Vatroslava Lisinskog u Bjelovaru sa završetkom srednje glazbene škole 2016. godine, instrument klavir. 2017. godine upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu. Aktivno se služim engleskim jezikom. Moja područja interesa su reumatologija, farmakologija i onkologija. U slobodno vrijeme učim strane jezike.