

PRIJEDLOG PREPORUKA HRVATSKOGA REUMATOLOŠKOG DRUŠTVA ZA LIJEČENJE BOLESNIKA S REUMATOIDNIM ARTRITISOM BIOLOŠKIM I CILJANIM SINTETSKIM LIJEKOVIMA, 2017.

2017 RECOMMENDATION PROPOSAL OF THE CROATIAN SOCIETY OF RHEUMATOLOGY FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS WITH BIOLOGIC DRUGS AND TARGETED SYNTHETIC DRUGS

Joško Mitrović¹, Jadranka Morović-Vergles¹, Dušanka Martinović Kaliterna²,
Branimir Anić³, Đurđica Babić-Naglić⁴, Simeon Grazio⁵, Frane Grubišić⁵,
Nadica Laktašić-Žerjavić⁴, Nikolina Ljubičić Marković⁶, Miroslav Mayer³, Srđan Novak⁷,
Višnja Prus⁸, Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić⁹, Tonko Vlasković¹⁰
u ime Hrvatskoga reumatološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora

¹Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB Dubrava, Zagreb

²Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu, KBC Split, Split

³Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Zagreb

⁴Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, KBC Zagreb, Zagreb

⁵Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

⁶Opća županijska bolnica Vukovar

⁷Klinika za unutarnje bolesti, KBC Rijeka, Rijeka

⁸Klinika za unutarnje bolesti, KBC Osijek, Osijek

⁹Zavod za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu, KBC Rijeka, Rijeka

¹⁰Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju s reumatologijom, KBC Split, Split

Adresa autora za dopisivanje/Corresponding author:

Dr. sc. Joško Mitrović, dr. med.

Klinika za unutarnje bolesti

Zavod za kliničku imunologiju, alergologiju i reumatologiju

Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Klinička bolnica Dubrava

Avenija Gojka Šuška 6

10040 Zagreb

Tel.: +385-1-290 2389

Faks: +385-1-290 3551

E-mail: josko.mitrovic@kbd.hr

Primljeno/Received: 21. 11. 2017.

Prihvaćeno/Accepted: 16. 12. 2017.

SAŽETAK

Reumatoidni artritis sustavna je upalna reumatska bolest koja, osim zglobova, zahvaća i unutarnje organe, kožu, osjetilni i živčani sustav, a znatno povisuje i rizik od kardiovaskularnih bolesti. Posljednjih godina znatno se promijenio pristup u dijagnostici i liječenju bolesnika s reumatoidnim artritisom. Rana dijagnoza i pravodobno započinjanje liječenja sintetskim i biološkim lijekovima iznimno su važni da bi se spriječile ireverzibilne posljedice ove teške bolesti.

Hrvatsko reumatološko društvo Hrvatskoga liječničkog zbora u skladu s novijim spoznajama u reumatologiji obnovilo je preporuke za liječenje reumatoidnog artritisa.

KLJUČNE RIJEČI: Reumatoidni artritis – dijagnoza, farmakoterapija; Ocjena težine bolesti; Antireumatici – terapijska primjena; Biološki lijekovi – terapijska primjena; Bioslični lijekovi – terapijska primjena; Čimbenik tumorske nekroze alfa – antagonisti i inhibitori; Janus kinaze – antagonisti i inhibitori; Smjernice; Hrvatska

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is a systemic inflammatory rheumatic disease that primarily affects joints, but may also affect inner organs, skin, as well as the sensory and nervous systems. Additionally, patients with rheumatoid arthritis have an increased risk of cardiovascular diseases. Over the last years the approach to management of rheumatoid arthritis has been significantly changed. Early diagnosis as well as early onset of treatment with synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs is now considered to be of utmost importance to prevent irreversible damage in this serious illness.

The Croatian Rheumatological Society of the Croatian Medical Association has updated the recommendations for management of rheumatoid arthritis in line with the most recent advances in the field.

KEYWORDS: Arthritis, rheumatoid – diagnosis, drug therapy; Severity of illness index; Antirheumatic agents – therapeutic use; Biological products – therapeutic use; Biosimilar pharmaceuticals – therapeutic use; Tumor necrosis factor alpha – antagonists and inhibitors; Janus kinases – antagonists and inhibitors; Practice guidelines as topic; Croatia

Uvod

Hrvatsko reumatološko društvo (HRD) Hrvatskoga liječničkog zbora (HLZ) obnovilo je prije objavljene preporuke za liječenje reumatoidnog artritisa (RA) (1 – 3) u skladu s novim preporukama Europske reumatološke udruge (engl. *European League Against Rheumatism* – EULAR) iz 2013. (4) i 2016. godine (5).

RA je sustavna upalna reumatska bolest koja osim zglobova zahvaća i unutarnje organe, kožu, osjetilni i živčani sustav, a znatno povisuje i rizik od kardiovaskularnih bolesti.

Dijagnoza, liječenje i praćenje bolesnika s RA moraju se temeljiti na trima glavnim načelima: brigu za bolesnike ponajprije trebaju voditi specijalisti reumatolozi, terapijske odluke moraju se zasnivati na partnerskom odnosu, tj. zajedničkoj odluci bolesnika i reumatologa, a prilikom odabira i nastavka liječenja potrebno je voditi brigu o troškovima liječenja i na osobnoj i na društvenoj razini (4, 5). Ranu dijagnozu te rano i odgovarajuće liječenje lijekovima koji mijenjaju tijek bolesti (engl. *Disease-modifying antirheumatic drugs* – DMARDs), i to prema predloženoj modelu „liječenjem do cilja“ (engl. *treat-to-target* – T2T), potrebno je primijeniti kako bi se spriječila ireverzibilne posljedice ove teške bolesti (6, 7).

Prema novijoj nomenklaturi, u skupinu DMARDs-a ubrajaju se konvencionalni sintetski lijekovi (engl. *conventional synthetic* DMARDs – csDMARDs), biološki lijekovi (engl. *biologic* DMARDs – bDMARDs) i ciljani sintetski lijekovi (engl. *targeted synthetic* DMARDs – tsDMARDs) (4, 5).

Biološke lijekove možemo podijeliti na originalne (engl. *biologic originator* DMARDs – boDMARDs) i bioslične lijekove (engl. *biosimilar* DMARDs – bsDMARDs).

Biološki lijekovi koji su dostupni u Hrvatskoj i čija su glavna obilježja i učinkovitost opisani u prethodnim preporukama HRD-a (1 – 3) blokatori su čimbenika nekroze tumora-alfa – TNF- α (infliksimab, etanercept,

adalimumab, golimumab), inhibitora receptora interleukina 6 (tocilizumab) i blokatora CD-20 limfocita (rituksimab).

U prvu liniju liječenja uz prije opisane blokatore TNF- α i tocilizumab (1 – 3) kao ravnopravni lijekovi uvršteni su certolizumab pegol, bsDMARDs i tsDMARDs – inhibitori Janus kinaze (JAK). Rituksimab se sada uz prisutnost posebnih okolnosti (1 – 3) može primijeniti i u prvoj liniji liječenja.

Certolizumab pegol pegilirani je oblik monoklonskog protutijela usmjerenog na TNF- α , koji se primjenjuje u obliku potkožnih injekcija. Djelotvornost i sigurnost ovog lijeka potvrđena je u dva randomizirana, placebom kontrolirana, dvostruko slijepa klinička istraživanja u kojima je certolizumab pegol primjenjivan u kombinaciji s oralnim metotreksatom (MTX). U ovim ispitivanjima dokazana je djelotvornost certolizumab pegola u smanjivanju aktivnosti bolesti, manjim strukturalnim oštećenjima i poboljšanju fizikalne funkcije i umora (8, 9). Lijek se pokazao učinkovit i kao monoterapija, a sigurnosni profil bio je sličan ostalim inhibitorima TNF- α (10).

Djelotvornost i sigurnost inhibitora JAK-a, intracelularne kinaze važne u prijenosu signala posredovanih citokinima, procijenjene su za tofacitinib i baricitinib u randomiziranim, dvostruko slijepim ispitivanjima u kojima su dokazani učinkovitost i sigurnosni profil tofacitiniba (11) i baricitiniba (12) koji su u kombinaciji s metotreksatom bili usporedivi s liječenjem adalimumabom, a dokazana je učinkovitost ovih lijekova i u monoterapiji (13, 14).

Bioslični lijekovi biološki su lijekovi za koje je dokazana sličnost u pogledu kakvoće, biološke aktivnosti, sigurnosti primjene i djelotvornosti s odobrenim izvornim biološkim lijekom (15). U Hrvatskoj su registrirani bioslični infliksimab CT-P13 (Remsima® i Inflectra®) i bioslični etanercept SB4 (Benepali®). Istraživanje Planetra za CT-P13 te randomizirano, kontrolirano ispitivanje faze III za SB4 pokazala su jednaku

učinkovitost, farmakokinetiku, farmakodinamiku, sigurnosni profil i imunogeničnost biosličnih lijekova s izvornim infliksimabom (Remicade®) (16), odnosno etanerceptom (Enbrel®) (17, 18).

Članovi HRD-a dogovorili su se da je zbog farmakovigilancije u kliničkoj praksi potrebno rabiti zaštićena imena za sve biološke i bioslične lijekove. Zamjena referentnoga biološkog lijeka biosličnim lijekom (ili obrnuto, biosličnog lijeka originalnim referentnim lijekom), kao i međusobna zamjena biosličnih lijekova mora se temeljiti samo na medicinski opravdanim razlozima. Automatska zamjena iz nemedicinskih razloga ne preporučuje se, iako je moguća, ali samo uz suglasnost mjerodavnog reumatologa i bolesnika.

Opće preporuke za liječenje bolesnika s reumatoidnim artritismom

Dijagnoza RA zasniva se na primjeni kriterija ACR-a/EULAR-a iz 2010. godine (19, 20) i/ili modificiranih kriterija ACR-a iz 1987. godine (21). Aktivnost RA ocjenjuje se prema indeksu aktivnosti bolesti (engl. *Disease Activity Score* – DAS) koja se procjenjuje na 28 zglobova gornjih ekstremiteta i koljenima. Visoka aktivnost bolesti definirana je s $DAS28 \geq 5,1$ ili $DAS28 \geq 3,2$ plus 4 otečena i 4 bolna zgloba bilo koje lokalizacije.

Funkcionalni status bolesnika određuje se upitnikom funkcionalne sposobnosti (engl. *Health Assessment Questionnaire* – HAQ).

Farmakološko liječenje potrebno je započeti što prije, a očekivani ishod jest postizanje remisije ($DAS28 < 2,6$ kod bolesnika s ranim oblikom bolesti) ili niske aktivnosti bolesti ($DAS28 < 3,2$ kod bolesnika u kojih bolest traje duže) (tablica 1.).

Prilikom odabira terapije i tijekom praćenja bolesnika s RA potrebno je voditi računa o sigurnosnom profilu lijekova i prisutnosti komorbiditeta (5, 7).

MTX u oralnom ili supkutanom obliku trebao bi biti prvi lijek na početku liječenja RA. Tada je preporučljiva kratkotrajna primjena glukokortikoida (GK) uz brzo sniženje doze, a liječenje s GK ne bi trebalo trajati duže od 6 mjeseci. U slučaju potrebe kombinirane terapije MTX se može primijeniti u kombinaciji s ostalim csDMARDs-ima (najbolje sulfasalazinom ili hidroklorokinom).

Kod kontraindikacije za primjenu MTX-a ili kod rane nepodnošljivosti lijeka liječenje se može započeti drugim lijekovima iz skupine csDMARDs-a, primjerice, leflunomidom ili sulfasalazinom s dodatkom GK ili bez njega. Iznimno se GK u niskim dozama može primijeniti kao monoterapija kod bolesnika u kojih je kontraindicirana primjena drugih sintetskih i bioloških DMARDs-a.

Kod bolesnika koji imaju nisku aktivnost bolesti na početku liječenja RA, umjesto MTX-a, mogu se primi-

TABLICA 1. Opće preporuke Hrvatskoga reumatološkog društva za liječenje RA kod odraslih bolesnika (modificirano prema referenci 3)

TABLE 1 General recommendation of the Croatian Society of Rheumatology for the treatment of adult patients with rheumatoid arthritis (modified according to reference No 3)

Parametar	Instrument
Dijagnoza RA	Kriteriji EULAR-a iz 2010./Kriteriji ACR-a iz 1987.
Aktivnost bolesti	DAS28
Funkcionalni status	HAQ
Terapija	metotreksat, leflunomid, sulfasalazin, antimalarik +/- glukokortikoidi
Ocjena djelotvornosti	Svaki 1 – 3 mjeseca uz prilagodbu strategije
Očekivani ishod	Remisija ($DAS28 \leq 2,6$), odnosno niska aktivnost bolesti ($DAS28 \leq 3,2$) nakon 6 mjeseci liječenja
Izostanak očekivanog učinka nalaže promjenu terapijske strategije	
Biološki lijekovi prvog izbora: inhibitori TNF- α , tocilizumab, rituksimab ili inhibitori JAK-a	
Izostanak očekivanog učinka nalaže promjenu terapijske strategije	
Drugi inhibitor TNF- α , tocilizumab, rituksimab ili inhibitori JAK-a	
Konačni cilj liječenja	Remisija, odnosno niska aktivnost bolesti

DAS28 – *Disease Activity Score* (ocjena aktivnosti bolesti na 28 zglobova); DMARDs – *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*; HAQ – *Health Assessment Questionnaire*

Biološki lijekovi za liječenje RA odobreni u Hrvatskoj:

Inhibitori TNF- α :

- Humira® (adalimumab)
- Cimzia® (certolizumab)
- Enbrel®, Benepali® (etanercept)
- Simponi® (golimumab)
- Remicade®, Inflectra®, Remsima® (infliksimab)

Inhibitor IL-6:

- RoActemra® (tocilizumab)

Inhibitori B-limfocita (anti-CD20)

- Mabthera® (rituksimab)

Ciljani sintetski lijekovi za liječenje RA odobreni u Hrvatskoj:

Inhibitori Janus kinaze (JAK)

- Xeljanz® (tofacitinib)
- Olumiant® (baricitinib)

jeniti drugi csDMARDs-i (npr. antimalarici ili sulfasalazin).

Na početku liječenja bolesnici bi trebali biti redovito ambulantno kontrolirani svakih 1 do 3 mjeseca do postizanja očekivanog ishoda liječenja. Ako taj ishod nije postignut, potrebno je promijeniti liječenje povišenjem doze csDMARDs-a, odnosno dodatkom GK ili drugih csDMARDs-a. Kad ni nakon 6 mjeseci od početka liječenja nije postignut očekivani ishod, potrebno je razmotriti primjenu bioloških ili ciljanih sintetskih lijekova.

Primjena bioloških i ciljanih sintetskih lijekova u liječenju reumatoidnog artritisa

Primjena bioloških i ciljanih sintetskih lijekova indicirana je kod bolesnika koji imaju visoku aktivnost bolesti ($DAS28 \geq 5,1$ ili $DAS28 \geq 3,2$ plus 4 otečena i 4 bolna zgloba bilo koje lokalizacije).

Prije započinjanja biološke ili terapije ciljanim sintetskim lijekovima potrebno je provesti liječenje s najmanje 2 csDMARDs-a tijekom ukupno 6 mjeseci u punoj dozi (ili u maksimalno podnošljivoj dozi) od kojih je jedan obvezatno metotreksat primijenjen najmanje 2 mjeseca u dozi od 20 mg/tjedan (u nižoj dozi u bolesnika kod kojih je potrebno prilagoditi dozu).

Biološke i ciljane sintetske lijekove potrebno je primijeniti što prije u bolesnika s prisutnim prediktorima lošeg ishoda bolesti, a to su: visoka aktivnost bolesti ili srednja aktivnost bolesti nakon primjene csDMARDs-a, visoki reaktanti akutne faze upale, velik broj otečenih zglobova, visoko pozitivan titar reumatoidnog faktora ili anticitrulinskih protutijela, rana pojava erozija, nedostatan odgovor na dva ili više csDMARDs-a (22 – 28). U bolesnika kod kojih prediktori lošeg ishoda nisu prisutni liječenje se može nastaviti kombinacijama csDMARDs-a i GK tijekom sljedećih 6 mjeseci do postizanja očekivanog ishoda.

Prva linija liječenja bDMARDs-ima kako je već opisano u prijašnjim preporukama HRD-a (1 – 3) uključuje sve TNF-alfa-inhibitore (originalne i bioslične) i tocilizumab. U prvoj liniji liječenja mogu se primijeniti rituksimab i JAK-inhibitori. Rituksimab se pokazao učinkovit kod bolesnika koji prethodno nisu liječeni biološkim lijekovima, kao i u liječenju bolesnika s ranim RA (29, 30). Primjena rituksimaba preporučuje se ako su prisutne posebne okolnosti, primjerice, u bolesnika liječenih od limfoma ili kod kojih u anamnezi postoji demijelinizacijska bolest, u bolesnika s latentnim TBC-om kod kojih je kontraindicirana ili onemogućena primjena kemoprofilakse, kod bolesnika koji dolaze iz područja u kojima je TBC endemijski prisutan te kod bolesnika koji su u anamnezi imali malignu bolest (4, 5).

Ako se nakon uključivanja bDMARDs-a ili tsDMARDs-a poslije 3 mjeseca primjene ne postigne poboljšanje, odnosno očekivani ishod u 6 mjeseci, tada se može primijeniti drugi biološki odnosno ciljani sintetski lijek istog ili različitog mehanizma djelovanja. Valja spomenuti i abatacept koji nije na listi lijekova HZZO-a za liječenje RA, dok se u većini drugih zapadnoeuropskih zemalja može rabiti već kao prva linija biološke terapije.

Obično se svi bDMARDs-i i tsDMARDs-i primjenjuju u kombinaciji s MTX-om ili nekim drugim csDMARDs-om, a kada je to potrebno, adalimumab,

TABLICA 2. Preporuke Hrvatskoga reumatološkog društva za liječenje biološkim i ciljanim sintetskim lijekovima kod RA u odraslih bolesnika (modificirano prema referenci 3)

TABLE 2 Recommendation of the Croatian Society of Rheumatology for the treatment of rheumatoid arthritis patients with biologic and targeted synthetic drugs (modified according to reference No 3)

Indikacija za primjenu	U slučaju izostanka učinka liječenja na prethodno primijenjenu terapiju i visoke aktivnosti bolesti ($DAS28 \geq 5,1$ ili $DAS28 \geq 3,2$ plus 4 otečena i 4 bolna zgloba bilo koje lokalizacije).
Prethodna terapija	1. Liječenje s najmanje 2 csDMARDs-a tijekom 6 mjeseci u punoj dozi od kojih je jedan obvezatno metotreksat primijenjivan najmanje 2 mjeseca u dozi od 20 mg/tjedan (u nižoj dozi u bolesnika kod kojih je potrebno prilagoditi dozu). 2. Nakon izostanka učinka ili nepodnošenja drugoga biološkog ili ciljanoga sintetskog lijeka.
Način primjene, kontraindikacije i mjere opreza	Prema uputi o lijeku, a prije primjene obvezatan je probir na hepatitis B i C te latentni TBC u skladu s preporukama HRD-a.
Zadani učinak liječenja	Učinak liječenja biološkim i ciljanim sintetskim lijekovima procjenjuje se 3 mjeseca nakon početka terapije (rituksimabom nakon 4 mjeseca), a poslije svakih 6 mjeseci, i to sniženjem $DAS28$ za $\geq 1,2$ u odnosu prema početnoj vrijednosti ili postignućem remisije, odnosno niske aktivnosti bolesti.
Trajanje liječenja	Ukupno trajanje liječenja individualno je, a određuje ga reumatolog u skladu s kliničkim odgovorom i načelima dobre kliničke prakse.
Zahtjev za odobrenje liječenja od HZZO-a	Traži reumatolog prvo za period od 3 mjeseca, a poslije za period od 6 mjeseci i dokumentiranim ishodom kao što je gore navedeno.
Prekid terapije	1. Teške nuspojave, komorbiditeti ili pridružena stanja kod kojih je kontraindiciran nastavak terapije. 2. Kad izostane učinak biološkog ili ciljanoga sintetskog lijeka, reumatolog odlučuje o daljnjem odabiru lijeka (drugi TNF-blokator ili tocilizumab ili rituksimab ili inhibitor JAK-a) koji podliježe već spomenutim zahtjevima ishoda. 3. Prema procjeni reumatologa i u dogovoru s bolesnikom u slučaju postignuća stabilne kliničke remisije u trajanju od 6 mjeseci ($CRP \leq 1$ mg/dL, broj bolnih zglobova / 28 ≤ 1 , broj otečenih zglobova / 28 ≤ 1 , bolesnikova ocjena (0 – 10) ≤ 1) kod bolesnika koji nastavljaju liječenje csDMARDs-ima. U slučaju apsolutnog pogoršanja $DAS28$ za 1,2 nužna je reekspozicija biološkom ili ciljanome sintetskom lijeku bez obzira na vrijednost $DAS28$.

golimumab, certolizumab, etanercept, tocilizumab, inhibitori JAK-a mogu se primijeniti prema monoterapijskom načelu. U slučaju potrebe za biološkom monoterapijom tocilizumab (31 – 33) i inhibitori JAK-a (13, 14) trebali bi imati prednost pred ostalim lijekovima.

Učinak liječenja bDMARDs-ima i tsDMARDs-ima procjenjuje se 3 mjeseca nakon početka terapije (izuzevak je rituksimab, nakon 4 mjeseca), a poslije svakih 6 mjeseci, i to sniženjem DAS28 za $\geq 1,2$ u odnosu prema početnoj vrijednosti ili postignućem remisije, odnosno niske aktivnosti bolesti.

Nakon postizanja očekivanog ishoda liječenja, kontrole se mogu nastaviti svaka 3 – 6 mjeseci.

Zahtjev za odobrenje liječenja biološkim i ciljanim sintetskim lijekovima traži specijalist reumatolog prvotno za period od 3 mjeseca, a poslije za period od 6 mjeseci.

Trajanje liječenja individualno je. Određuje ga reumatolog u skladu s kliničkim odgovorom i načelima dobre kliničke prakse. Primjena biološkog lijeka prekida se u slučaju teških nuspojava ili pri izostanku zadanog učinka. Prema procjeni reumatologa i u dogovoru s bolesnikom biološki ili ciljani sintetski lijek može se davati u nižim dozama, odnosno produženom intervalu ili isključiti iz terapije, ali samo ako je postignuta stabilna klinička remisija (34) u trajanju od 6 mjeseci ($CRP \leq 1$ mg/dL, broj bolnih zglobova / $28 \leq 1$, broj otečenih zglobova / $28 \leq 1$, bolesnikova ocjena ($0 - 10$) ≤ 1) pod uvjetom da za to vrijeme nije bilo epizoda pogoršanja aktivnosti RA. U bolesnika u stabilnoj kliničkoj remisiji kod kojih je isključen biološki ili ciljani sintetski lijek, preporučuje se nastavak liječenja csDMARDs-ima koje je bolesnik uzimao uz biološki ili ciljani sintetski lijek (tablica 2.).

U slučaju apsolutnog pogoršanja DAS28 za $1,2$ nužna je reekspozicija biološkom lijeku odnosno ciljanome sintetskom lijeku bez obzira na vrijednost DAS28.

Zaključno, Hrvatsko reumatološko društvo HLZ-a donijelo je obnovljen prijedlog preporuka za liječenje bolesnika s RA biološkim i ciljanim sintetskim lijekovima, u koje su uvršteni i lijekovi koji su se u međuvremenu pojavili na tržištu. Vjerujemo da će ove preporuke biti korisne reumatolozima, ali i svima ostalima koji su i u širem smislu uključeni u liječenje ovih bolesnika (uključivo regulatorna tijela i osiguravatelje). Kao i kod drugih preporuka Hrvatsko reumatološko društvo pažljivo će pratiti razvoj u ovom području te će prema potrebi revidirati prijedlog preporuka.

IZJAVA O SUKOBU INTERESA: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

DECLARATION ON CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

LITERATURA

1. Ćurković B, Babić-Naglić D, Morović-Vergles J, Anić B, Grazio S. Prijedlog primjene antagonista TNF- α u reumatoidnom artritisu. *Reumatizam*. 2007;54(1):16–9.
2. Ćurković B, Babić-Naglić D, Morović-Vergles J, Anić B, Grazio S, Kaliterna DM, Hanih M, Novak S. Prijedlog primjene bioloških lijekova u reumatoidnom artritisu. *Reumatizam*. 2010; 57(1):29–35.
3. Babić-Naglić D, Anić B, Čikeš N, Novak S, Grazio S, Morović-Vergles J, Kehler T, Marasović-Krstulović D, Milanović S, Hanih M, Perić P, Vlák T, Potočki K, Ćurković B. Prijedlog Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a za liječenje reumatoidnog artritisa odraslih bolesnika biološkim lijekovima, 2013. *Reumatizam*. 2013;60(1):47–51.
4. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC i sur. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(3):492–509.
5. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J i sur. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):960–77.
6. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW i sur. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:631–7.
7. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR i sur. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1): 3–15.
8. Keystone E, van der Heijde D, Mason D Jr i sur. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum*. 2008;58:3319–29.
9. Smolen J, Landewé RB, Mease P i sur. 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.
10. Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF. 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(6):805–11.
11. Fleischmann R, Mysler E, Hall S i sur. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;390:457–468.
12. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D i sur. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376(7):652–662.
13. Lee EB, Fleischmann R, Hall S i sur. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2014;370(25): 2377–86.
14. Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, i sur. Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients with Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment. *Arthritis and Rheumatol*. 2017;69(3): 506–517.
15. Müller-Ladner U, Hong S, Oh C, Taylor P. Scientific rationale behind the development and approval of biosimilar infliximab.

- mab (CT-P13) in Europe. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11 (Suppl 1):ii5–14.
16. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(10):1613–20.
 17. Emery P, Vencovský J, Sylwestrzak A i sur. A phase III randomised, double-blind, parallel-group study comparing SB4 with etanercept reference product in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:51–7.
 18. Lee YJ, Shin D, Kim Y, Kang J, Gauliard A, Fuhr R. A randomized phase I pharmacokinetic study comparing SB4 and etanercept reference product (Enbrel®) in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82:64–73.
 19. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ i sur. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1580–8.
 20. Radner H, Neogi T, Smolen JS i sur. Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1): 114–23.
 21. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA i sur. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31:315–24.
 22. Vastesaeger N, Xu S, Aletaha D i sur. A pilot risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:1114–21.
 23. Smolen JS, Han C, Van der Heijde DM i sur. Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and tumour necrosis factor-blockade. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:823–7.
 24. Smolen JS, Van Der Heijde DM, St Clair EW i sur. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate without or with concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54:702–10.
 25. van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, Sluiter WJ i sur. Individual relationship between progression of radiological damage and the acute phase response in early rheumatoid arthritis. Towards development of a decision support system. *J Rheumatol.* 1997;24:20–7.
 26. Van der Heijde DM, van Riel PL, van Leeuwen MA i sur. Prognostic factors for radiographic damage and physical disability in early rheumatoid arthritis. A prospective follow-up study of 147 patients. *Br J Rheumatol.* 1992;31:519–25.
 27. Scott DL, Symmons DP, Coulton BL i sur. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years. *Lancet.* 1987;1:1108–11.
 28. Kiely P, Walsh D, Williams R i sur. Outcome in rheumatoid arthritis patients with continued conventional therapy for moderate disease activity – the early RA network (ERAN). *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:926–31.
 29. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N i sur. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:909–20.
 30. Porter D, van Melckebeke J, Dale J i sur. Tumour necrosis factor inhibition versus rituximab for patients with rheumatoid arthritis who require biological treatment (ORBIT): an open-label, randomised controlled, non-inferiority, trial. *Lancet.* 2016; 388:239–47.
 31. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J i sur. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2817–2829.
 32. Dougados M, Kissel K, Sheeran T i sur. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis.* 2013;72:43–50.
 33. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R i sur. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet.* 2013;381:1541–50.
 34. Felson DT, Smolen JS, Wells G i sur. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):404–13.