

Hrvatsko reumatološko društvo
Hrvatski liječnički zbor ♦ Šubićeva 9 ♦ 10000 Zagreb

PRIJEDLOG PRIMJENE BIOLOŠKIH LIJEKOVA U REUMATOIDNOM ARTRITISU

PROPOSAL FOR BIOLOGIC DRUGS THERAPY IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Božidar Ćurković ♦ Đurđica Babić-Naglić ♦ Jadranka Morović-Vergles ♦ Branimir Anić
Simeon Grazio ♦ Dušanka Martinović Kaliterna ♦ Marino Hanih ♦ Srđan Novak

Sažetak

Reumatoidni artritis je kronična upalna reumatska bolest s prevalencijom od oko 1 %, karakterizirana sinovitisom, erozivnim promjenama zglobova, bolovima i oštećenjem funkcije. Etiologija bolesti nije poznata ali nastajanje takve autoimune bolesti je, zasigurno, posljedica genetskih i okolišnih čimbenika. Većina bolesnika s reumatoidnim artritisom liječi se standardnim

lijekovima koji mogu modificirati bolest. Bolje razumijevanje bolesti dovelo je do razvoja bioloških lijekova s kojima želimo postići remisiju bolesti umjesto simptomatskog poboljšanja. Biološki lijekovi imaju brz i kontinuiran učinak, uz prihvatljiv sigurnosni profil. U ime Hrvatskog reumatološkog društva iznosimo prijedlog primjene bioloških lijekova u reumatoidnom artritisu.

Ključne riječi

reumatoidni artritis, biološki lijekovi, preporuke

Summary

Rheumatoid arthritis is a chronic, inflammatory disease with the prevalence about 1 %. Rheumatoid arthritis is characterized with synovitis, often evolve erosions of the joints, pain and functional deficit. Etiology is unknown, but the development of such autoimmune disease is due to genetic and environmental factors. Most of the patients with diagnosis of rheumatoid arthritis use nonbiologic disease modifying antirheumatic drugs. Advances in the understanding

of the disease process have led to the development of biological agents to treat rheumatoid arthritis. With the use of biologic agents we wish to evolve the goal of therapy from that of symptomatic relief to clinical remission. Biologic drugs have documented, fast and continuous efficacy with generally well accepted safety profile. On behalf of Croatian Society for Rheumatology we propose recommendations for the biologic therapy in rheumatoid arthritis.

Keywords

rheumatoid arthritis, biologic drugs, recommendations

Uvod

Reumatoidni artritis (RA) je kronična progresivna, sistemska, upalna reumatska bolest karakterizirana sinovitisom, bolovima u zglobovima, jutarnjom zaočenošću i oštećenjem funkcije. Nerijetko dolazi do destrukcije zglobova, opće i radne nesposobnosti, prerane smrti, a odlikuje se i visokim direktnim i indirektnim troškovima. Prevalencija reumatoidnog artritisa je oko 1 %. Etiopatogeneza bolesti nije poznata ali ulogu ima-

ju i humoralna i celularna imuna aktivnost. T-stanice su aktivirane nepoznatim otopncem i stvaraju interleukin-1 (IL-1) i čimbenik tumorske nekroze α (TNF- α) koji imaju značajnu ulogu u upalnom procesu. S druge strane B stanice imaju važnu ulogu u patogenezi bolesti stvaranjem autoantitijela, aktivacijom makrofaga i dendritičnih stanica potičući upalni proces u sinoviji bolesnika s RA (1). Rana dijagnoza i rano otpočeto liječenje uvjeti

prof.dr.sc. Božidar Ćurković

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju ♦ Referentni centar MZSS RH za reumatoidni artritis
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

su za bolju prognozu, jer je kratko razdoblje od pojave sinovitisa do ireverzibilnog oštećenja zglobova i gubitka funkcije (2). Cilj liječenja RA nekada je bio kontrola simptoma (bol, jutarnja zakočenost, otekline) a danas je, kontrola bolesti, usporenje radiološke progresije i remisija bolesti a u dugo trajućoj bolesti postizanje minimalne aktivnosti. Bolest modificirajući antireumatici DMARDs (kratica od engleskog - disease modifying anti rheumatic drugs) su lijekovi prvog izbora za kontrolu RA. DMARDs-i, primjenjeni pojedinačno (monoterapija) ili u kombinaciji (dva ili više zajedno) pokazuju dobar učinak u ranom reumatoidnom artritisu. U postizanju optimalne djelotvornosti potrebne su česte kontrole bolesnika uz evaluaciju djelotvornosti i podnošljivosti te modifikaciju terapijskih postupaka. Metotreksat (MTX) je zlatni standard u liječenju RA. U liječenju RA primijeniti se mogu i drugi DMARDs-i poput leflunomida (LFL), sulfasalazina (SSZ), ili klorokina (CLQ) (3,4).

Antagonisti TNF- α

Spoznaje o važnoj ulozi proupalnih citokina u patogenezi RA sa sljedstvenim razvojem specifičnih antagonista uz dokaze o njihovoj kliničkoj djelotvornosti predstavljaju bitan napredak u reumatologiji. U nas su registrirana tri antagonista čimbenika nekroze tumora-alfa (engl. skr. TNF- α): infliksimab, etanercept i adalimumab. Liječenje antagonistima TNF- α indicirano je i u ranoj i kasnoj fazi RA. U Europi su antagonisti TNF- α preporučeni za liječenje aktivnog RA nakon neučinkovitosti primjene u punoj dozi klasičnih lijekova koji modificiraju bolest (metotreksata, leflunomida, sulfasalazina i drugih), a u nas je obvezno da jedan od tih lijekova bude MTX (osim ako nije kontraindiciran) u dozi od 20 mg tjedno. Antagonisti TNF- α primjenjuju se samostalno ili uz MTX. Poznato je da su antagonisti TNF- α djelotvorni kako u bolesnika koji nisu primali MTX tako i u bolesnika sa slabim odgovorom na MTX. Etanercept i adalimumab se u liječenju RA mogu primijeniti kao monoterapija ili u kombinaciji s klasičnim DMARDs-ima, dok se infliksimab primjenjuje poglavito s MTX-om (8). Potrebno je istaknuti da podaci o djelotvornosti primjene ovih lijekova upućuju na jasnu prednost njihove primjene u kombinaciji s metotreksatom posebice u odnosu na izrazito učinkovit odgovor (ACR 70 - American College of Rheumatology) i radiološku progresiju (9). Djelotvornost antagonista TNF- α nastaje brzo (najčešće unutar 2 tjedna od početka primjene) i postojana je tijekom primjene, te rezultira kako poboljšanjem simptoma i znakova bolesti (unutar 8-12 tjedana) tako i usporavanjem, pa čak i zaustavljanjem radiološke progresije. Općenito, anti-TNF- α lijekovi su sigurni, iako su rijetke, ali značajne nuspojave opisane za svaki od odobrenih antagonista TNF- α (10).

Djelotvornost

U ranom reumatoidnom artritisu s monoterapijom anti-TNF- α postiže se sličan klinički odgovor kao i s pri-

mjenom metotreksata (adalimumab neznatno slabije učinkovit od MTX-a, a etanercept neznatno učinkovitiji od MTX-a) (11). U etabliranom RA ACR50 odgovor postignut je u 54% bolesnika primjenom etanercepta i u 42% primjenom metotreksata (12). U šestomjesečnoj studiji u bolesnika sa slabim odgovorom na MTX, primjenom adalimumaba u standardnoj dozi postignut je ACR50 odgovor u 55,2% bolesnika (13), a primjenom infliksimaba u standardnoj dozi u 27% bolesnika (14). Općenito, bolji se ACR 50 odgovor postiže i u bolesnika s ranim (15,16) i etabliranim RA (12) ako se anti-TNF- α lijekovi primjenjuju zajedno s MTX-om. U svim istraživanjima anti-TNF- α lijekovi imaju nešto povoljniji učinak na radiološku progresiju (11), neovisno o kliničkom odgovoru (4). Anti-TNF- α lijekovi imaju sličan klinički učinak. Nema dokaza da bi jedan antagonist TNF- α bio djelotvorniji od drugoga pa, stoga, niti da bi jedan od njih trebao biti prvim lijekom izbora. Iako su, ipak, pokazane stanovite međusobne razlike u odnosu na djelotvornost ACR50, DAS28 (DAS28 - Disease activity score) (17), nuspojave, broj bolesnika koje treba liječiti da se postigne ACR50 odgovor, pogodnost primjene i dr (12,18,19,20,21,22) o izboru lijeka odlučit će liječnik u odnosu na pojedinog bolesnika. Potrebno je naglasiti da anti-TNF- α lijekovi nisu učinkoviti u svih bolesnika. Štoviše, postotak bolesnika u kojih se ne postiže ni ACR20 odgovor kreće se od 29-48% za navedena tri blokatora TNF-a, dok je postotak bolesnika u kojih se ne postiže željeni ACR50 odgovor između 46-67% (23).

Sigurnost primjene

Povećana podložnost tuberkulozi ili reaktivacija latentne tuberkuloze značajka je cijele skupine antagonista TNF- α . Tuberkuloza je zabilježena u većeg broja bolesnika koji su primali infliksimab i adalimumab u odnosu na etanercept (24), iako izravnih usporednih studija o tome nema. Probir bolesnika (s obzirom na preboljelu ili latentnu

tuberkulozu) za primjenu antagonista TNF- α može smanjiti rizik od reaktivacije tuberkuloze i treba ga provoditi prema nacionalnim smjernicama. Preporuke za probir bolesnika s obzirom na eventualnu tuberkulozu prije uvođenja anti-TNF- α lijeka donesene su u suradnji reumatološkog i pulmološkog društva (25). Pri primjeni TNF- α inhibitora pozornost treba obratiti i na oportunističke infekcije (listeriozu, histoplazmozu, kokcidiomikozu), iako je njihova pojavnost, općenito, niska. Podaci o nuspojavama TNF- α inhibitora većinom su dobiveni iz randomiziranih kontroliranih studija i često ne odgovaraju nuspojavama u svakodnevnoj praksi. Podaci o riziku za nastanak malignoma nisu jedinstveni, iako je rizik za limfome vjerojatno povišen (26,27,28). Također, podaci nisu jedinstveni niti o učinku na kardiovaskularni sustav (29).

Tocilizumab

Tocilizumab (TCZ) je humanizirano monoklonsko antitijelo na receptor za IL-6 (anti-IL-6R). Interleukin 6 i njegov receptor uzrokuju i prolongiraju upalu, a koncentracija im je povišena u serumu i sinovijalnoj tekućini bolesnika s RA. IL-6 utječe i na razvoj i funkciju T i B stanica, osteoklasta te na početni imuni odgovor. Registriran je za liječenje bolesnika s reumatoidnim artritisom i neadekvatnim odgovorom na metotreksat ili TNF- α inhibitore (odnosno ako su isti kontraindicirani). Može se primjeniti samostalno (monoterapija) ili u kombinaciji s metotreksatom.

Djelotvornost

Tocilizumab se primjenjuje intravenski, jedan put mjesečno, u dozi od 4 ili 8 mg/kg, no čini se da je učinak bolji pri primjeni 8 mg/kg TT. Učinak se zapaža već nakon 2 do 4 tjedna po primjeni, iako se očekuje unutar 6 mjeseci. Inhibira radiološku progresiju u bolesnika koji su neadekvatno odgovorili na metotreksat i/ili druge DMARDs-e, a radiološku progresiju usporava primijenjen i monoterapijski. U bolesnika s neadekvatnim odgovorom na MTX primjenom tocilizumaba u dozi od 8 mg/kg TT može se postići ACR50 odgovor u 44% bole-

Rituksimab

Rituksimab (RTX) je kimerično anti-CD20 monoklonsko antitijelo. Rituksimab se veže na CD20, koji je izražen na ljudskim B stanicama i u vrlo maloj mjeri na manjem broju T stanica. Nakon vezanja na CD20, rituksimab dovodi do B stanične deplecije (putem citotoksičnosti ovisne o protutijelima i aktivacijom sustava komplementa). U bolesnika s RA B stanice aktiviraju makrofage i dendritične stanice promovirajući upalni proces koji nastaje u sinoviji (32,33). RTX je indiciran u liječenju bolesnika s RA koji nisu adekvatno odgovorili na primjenu barem jednog TNF- α inhibitora (ili je isti kontraindiciran). Može se primijeniti i bez MTX-a.

Dugotrajna sigurnost inhibitora TNF- α u bolesnika s hepatitisom B i C nije poznata. Primjena TNF- α blokatora u bolesnika s hepatitisom B nije preporučljiva. Nema dovoljno podataka o sigurnosti primjene u trudnoći, iako je u jednog broja žena koje su ostale trudne tijekom primjene TNF- α blokatora (čija je primjena izostavljena odmah po ustanovljenju trudnoće) trudnoća uredno iznesena i po porodu nisu uočene malformacije. Ipak, iznimno rijetko je opisana kombinacija kongenitalnih abnormalnosti (VACTREL - vertebralne abnormalnosti, atrezija anusa, srčani defekti, traheozofagealne, renalne i abnormalnosti udova). Vrlo rijetko je zabilježena pojava psorijaze ili pogoršanja postojeće te druge kožne nuspojave (Stevens-Johnson sindrom, toksična epidermalna nekroliza, eritema multiforme itd.) (29).

snika (30), a u onih koji imaju neadekvatan odgovor na anti-TNF- α terapiju u 28,8% (31).

Sigurnost

Najčešće opažene ozbiljne nuspojave tocilizumaba bile su infekcije ili infestacije. Tocilizumab podiže razinu lipida na što se može utjecati (i korigirati) primjenom statina (30,31). Iako su pri primjeni tocilizumaba opaženi cerebrovaskularni događaji i arterijska hipertenzija, praćenje kroz 1,5 godinu nije pokazalo povećanu učestalost kardiovaskularnih nuspojava. Oprezna primjena tocilizumaba potrebna je u bolesnika s intestinalnim ulceracijama ili divertikulitisom zbog opaženih nuspojava poput generaliziranog peritonitisa, perforacija u donjem dijelu gastrointestinalnog trakta, nastanka fistula i intrabdominalnih apscesa. Slično kao i kod primjene MTX treba redovito pratiti krvnu sliku, zbog mogućeg razvoja neutropenije (obično u ranoj fazi primjene), te porasta indirektnog bilirubina i transaminaza. Neznatno je povišen i rizik za bakterijske infekcije, a podataka o potrebi probira i pojavi tuberkuloze (TB) tijekom terapije (sporadično slučajevi TB) nema, jer su u kliničkim studijama bolesnici s TB bili isključeni. Zasada nema podataka o povezanosti primjene TCZ i malignoma (29).

Djelotvornost

U bolesnika s etabliranim RA liječenih s 1-5 standardnih DMARDs-a (1/3 i na anti-TNF- α lijekovima) primjenom rituksimaba postignut je ACR50 odgovor u 34% bolesnika (34), a nakon neuspjeha anti-TNF- α terapije (1 ili više anti-TNF- α lijekova) u 27% bolesnika (35). Primjenjuje se u intravenskoj infuziji u dozi od 1000 mg u razmaku od 2 tjedna. U kliničkim ispitivanjima pokazao je dobar učinak na kliničke znakove i simptome te laboratorijske parametre nakon 8-16 tjedana. Bolji učinak postiže se primjenjen s MTX-om. Također, odgovor je bolji u seropozitivnih (RF/antiCCP) bolesnika. Ponavljajući ciklusi u bolesnika koji su dobro odgovo-

rili na prvi ciklus rituksimaba su učinkoviti, dok su nejedinstveni podaci o učinkovitosti u onih bolesnika koji su neadekvatno odgovorili na prvi ciklus (29). Ciklus rituksimaba se ponavlja nakon 6 ili više mjeseci. Čini se da je rituksimab učinkovitiji od drugog TNF- α inhibitora u bolesnika koji nisu adekvatno odgovorili na primjenu prvog TNF- α inhibitora (36). Otvoreno praćenje pokazalo je uspješnost primjene kroz 6 godina (37).

Sigurnost

Većina nuspojava rituksimaba vezana je uz prvu primjenu lijeka i to u obliku akutne infuzijske reakcije, koje su blagog do umjerenog intenziteta. Infuzijske reakcije su do 35 % češće u prvom ciklusu a mogu se spriječiti primjenom glukokortikoida. Nema podataka za porast malignoma uz primjenu rituksimaba ali su

Preporuke Hrvatskog reumatološkog društva

Na osnovu podataka iz literature (8,9,29,40,41,42, 43) radna skupina Hrvatskog reumatološkog društva u ime Hrvatskog reumatološkog društva iznosi preporuke za primjenu bioloških lijekova u bolesnika s RA u Hrvatskoj. S obzirom da anti-TNF- α lijekovi u monoterapijskoj primjeni ne pokazuju bitno bolji učinak od MTX-a, nema dovoljno dokaza da bi se MTX zamijenio biološkim lijekovima u liječenju MTX "naivnih" bolesnika. Stoga je zasad primjena anti-TNF- α lijekova indicirana u bolesnika koji nisu imali adekvatan odgovor na primjenu pojedinačnog DMARD-a ili kombinirano liječenje DMARDs-ovima. Preporuča se kombinirana terapija anti-TNF- α blokatora i MTX-a (odnosno leflunomida, sulfasalazina) jer je učinkovitija od monoterapije s TNF- α inhibitorom kako u ranom tako i kasnom RA. Individualni odgovor na primjenjeni antagonist TNF- α može se očekivati unutar 12 tjedana. Ako nakon 12 tjedan ne dođe do adekvatnog odgovora na primjenjeni TNF- α inhibitor ili se isti zbog nuspojave mora izostaviti, tada treba primjeniti drugi biološki lijek odnosno razmotriti primjenu drugog antagonista TNF- α . Iako anti-TNF- α lijekovi imaju sličan mehanizam djelo-

Zaključak

Biološki lijekovi predstavljaju bitan napredak u liječenju bolesnika s reumatoidnim artritismom. Imaju prihvatljiv, dosada poznati, sigurnosni profil. Hrvatsko reumatološko društvo snažno podupire njihovu primjenu u bolesnika s reumatoidnim artritismom. Procjenjujemo da oko 10 do 30% bolesnika s RA ima indikaciju za primjenu bioloških lijekova, a ostvarenje ovisi o mogućnosti institucija (npr. HZZO), odnosno privatnih tvrtki koje na osnovu uplata korisnika u konačnici plaćaju li-

Literatura

1. Tuscano JM, Sands J. B cell reductive therapy with rituximab in the treatment of rheumatoid arthritis. *Biologics: Targets & Therapy* 2009;3:225-232.

zabilježene pojave progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML). Pri cijepljenju RTX umanjuje imuni odgovor. Ne preporuča se cijepljenje živim atenuiranim vakcinama bolesnika koji primaju RTX. Bolesnici s hepatitisom B ne smiju primati RTX, jer primjena RTX u tih bolesnika može biti povezana s fatalnom reaktivacijom bolesti. Nema podataka o porastu TB infekcije uz RTX. Rizik za ozbiljne infekcije je povećan slično kao i kod anti-TNF- α lijekova, dok podataka o učestalijim pojavama ozbiljnih infekcija pri ponavljanim ciklusima nema. Nema podataka niti o porastu infekcija nakon primjene inhibitora TNF- α poslije liječenja rituksimabom. Nedovoljno razjašnjeno je i opaženo sniženje razine imunoglobulina (IgG) u bolesnika s više ponavljanih ciklusa (29,38,39).

vanja a krajnji učinak je inhibicija TNF- α , promjena lijeka u slučaju nedjelotvornosti ima opravdanja (44). Čini se, ipak, da, ukoliko bolesnici nisu odgovorili na prvi TNF- α inhibitor, vjerojatnost da će adekvatno odgovoriti na drugi TNF- α inhibitor je manja, a oni koji nisu podnosili prvi s manjom će vjerojatnošću podnositi i drugi.

Ako je remisija postignuta primjenom lijekova ili je primjenom lijeka postignuta minimalna aktivnosti bolesti, snižavanje doze lijeka može održavati remisiju odnosno nisku aktivnost bolesti. U nekih bolesnika održan je odgovor i do 10 godina, a u nekih se bolest aktivira što ne predskazuje odgovor na primjenu drugog TNF- α lijeka. Primjenom drugog biološkog lijeka ACR 70 ili DAS28 remisija se može postići (neovisno o načinu djelovanja drugog lijeka) u 5%-15%, odnosno 9%-15,4% (45). Iako, tocilizumab, po svojim karakteristikama može biti indiciran nakon neuspjeha standardnih DMARDs-a, predlažemo primjenu tocilizumaba i rituksimaba nakon nečinkovitosti barem jednog anti-TNF- α lijeka, a iznimno nakon standardnih DMARDs-a u slučaju da su TNF- α inhibitori kontraindicirani.

ječenje tim lijekovima. Anti-TNF- α lijekovi među biološkim lijekovima zasad su lijekovi prvog izbora jer se inhibicija receptora IL-6 ili IL-1 nija pokazala superornijom od blokade TNF- α (46). S druge strane za postizanje remisije i personalizaciju liječenja trebaju nam novi lijekovi i novi terapijski ciljevi (47,48). Propisivanje bioloških lijekova i dalje treba ograničiti samo na liječnike subspecijaliste reumatologe, a sredstva osigurati u fondu posebno skupih lijekova.

2. van der Heijde DM. Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995; (suppl.2):74-78.

3. Braun J, Kästner P, Flaxenberg P. et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum* 2008;58:73-81.
4. Weisman MH. Progress toward the cure of rheumatoid arthritis? The BeSt study. *Arthritis Rheum* 2005;52:3326-32.
5. Svensson B, Boonen A, Albertsson K, van der Heijde D, Keller C, Hafström I. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: a two-year randomized trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3360-70.
6. Hafström I, Albertsson K, Boonen A, van der Heijde D, Landewé R, Svensson B. BARFOT Study Group. Remission achieved after 2 years treatment with low-dose prednisolone in addition to disease-modifying anti-rheumatic drugs in early rheumatoid arthritis is associated with reduced joint destruction still present after 4 years: an open 2-year continuation study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:508-13.
7. Ćurković B. Kako liječiti bolesnike s reumatoidnim artritisom u Hrvatskoj? *Reumatizam* 2008;55:39-44.
8. Ćurković B, Babić-Naglić Đ, Morović-Vergles J, Anić B, Grazio S. Prijedlog primjene antagonista TNF α u reumatoidnom artritisu. *Reumatizam* 2007;54:16-19.
9. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2006. *Ann Rheum Dis* 2006;65(suppl.III):iii2-iii15.
10. Breedveld FC, Kalden JR. Appropriate and effective management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:627-633.
11. Chen YF, Jobanoutra P, Barton P. et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technol Assess* 2006;10(42).
12. van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V. et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: Two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1063-1074.
13. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE. et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate. The ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:35-45.
14. Maini R, St. Clair EW, Breedveld F. et al. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. *Lancet* 1999;354:1932-1939.
15. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF. et al. The PREMIER study. A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54:26-37.
16. Emery P, Breedveld F, Hall S. et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomized, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet* 2008;372:375-382.
17. Van Gestel AM, Prevoo ML, van 't Hof MA. et al. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum* 1996;39:34-40.
18. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE. et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate. The ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:35-45.
19. Maini R, St. Clair EW, Breedveld F. et al. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. *Lancet* 1999;354:1932-1939.
20. Kievit W, Adang EM, Fransen J. et al. The effectiveness and medication costs of three anti-tumour necrosis factor α agents in the treatment of rheumatoid arthritis from prospective clinical practice data. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1229-1234.
21. Kristensen LE, Christensen R, Bliddal H, Geborek P, Danneskiold-Samsoe B, Saxne T. The number needed to treat for adalimumab, etanercept, and infliximab based on ACR50 response in three randomized controlled trials on established rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Scand J Rheumatol* 2007;36:411-417.
22. Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U. et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum* 2010;62:22-32.

23. Redlich K, Schett G, Steiner G. et al. Rheumatoid arthritis therapy after tumor necrosis factor and interleukin-1 blockade. *Arthritis Rheum* 2003;48:3308-3319.
24. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD. et al. Drug specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for rheumatology biologics register (BSRBR). *Ann Rheum Dis* 2009.doi:10.1136/ard.2009.118935.
25. Popović-Grle S, Naglič-Babić Đ. Dijagnostika latentne tuberkuloze (TB) odraslih cijepljenih bolesnika (BCG) u Hrvatskoj prije uvođenja terapije antagonistima faktora tumorske nekroze. *Reumatizam* 2008;55:31-35.
26. Askling J, Baecklund E, Granath F. et al. Anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphomas: relative risks and time trends in the Swedish Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2009;68:648-53.
27. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EI, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies. *JAMA* 2006;295:2275-2285.
28. Mariette X, Tubach F, Bagheri H. et al. Lymphoma in patients treated with anti-TNF: results of the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis* 2010;69:400-408.
29. Furst DE, Keystone EC, Fleischmann R. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009. *Ann Rheum Dis* 2010;69(suppl.I):i2-i29.
30. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A. et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double blind placebo controlled randomised trial. *Lancet* 2008;371:987-997.
31. Emery P, Keystone E, Tony H-P. et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF biologics: results from a 24-week multicentre randomised placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1516-1523.
32. Levesque MC. Translational mini-review series on B cell-directed therapies: recent advances in B cell-directed biological therapies for autoimmune disorders. *Clin Exp Immunol* 2009;157:198-208.
33. Tuscano JM, Sands J. B cell reductive therapy with rituximab in the treatment of rheumatoid arthritis. *Biologics: Targets & Therapy* 2009;3:225-232.
34. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A. et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: Results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1390-1400.
35. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW. et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006;54:2793-806.
36. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L. et al. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. *Arthritis Rheum* 2007;56:1417-1423.
37. Van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham III CO. et al. Long-term safety of rituximab: 6-year follow-up of the RA clinical trial and re-treatment population. *Arthritis Rheum* 2008;58(suppl.9):s300.
38. Sibilia J, Gottenberg J-E, Mariette X. Rituximab: a new therapeutic alternative in rheumatoid arthritis. *J Bone Spine* 2008;75:526-532.
39. Korhonen R, Moilanen E. Anti-CD20 antibody rituximab in the treatment of rheumatoid arthritis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2010;106:13-21.
40. Ledingham J, Deighton C, on behalf of the BSR Standards, Guidelines and Audit working Group (SGWAG). Update on the British Society for rheumatology (BSR) guidelines for prescribing TNF α blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines April 2001). *Rheumatology* 2005;44:157-163.
41. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other immune mediated inflammatory diseases (May 2003). *Ann Rheum Dis* 2003;62(suppl.II):ii2-ii9.
42. Fautrel B, Constatin A, Morel J. et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology. TNF-alpha antagonist therapy in rheumatoid arthritis. *J Bone Spine* 2006;73:433-441.
43. Saag KG, Gee Teng G, Patkar NM. et al. American college of rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:762-784.
44. Lutt JR, Deodhar A. Rheumatoid arthritis. Strategies in the management of patients showing an inadequate response to TNF α antagonists. *Drugs* 2008;68:591-606.
45. Alivernini S, Laria A, Gremese E, Zoli A, Ferraccioli G. ACR-70 disease activity score remission achievement from switches between all the available biological agents in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Arthritis Res&Ther* 2009;11:R163.(doi:10.1186/ar2848).
46. Taylor PC, Feldmann M. Anti-TNF biologic agents: still therapy of choice for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5:578-582.
47. Lipski PE Are new agents needed to treat RA? *Nat Rev Rheumatology* 2009;5:521-522.
48. Nurmohamed MT. Newer biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis: do the benefits outweigh the risk? *Drugs* 2009;69:2035-2043.

Prilog

Načela liječenja RA

1. DMARDs; 2. TNF inhibitor; 3. drugi TNF inhibitor ili tocilizumab ili rituksimab.

Indikacija za primjenu rituksimaba

Rituksimab je u kombinaciji s metotreksatom (ili monoterapijski kad se DMARDs-i ne mogu primijeniti) indiciran za liječenje bolesnika s aktivnim RA (aktivni RA definiran je kao DAS28* $\geq 5,1$ ili DAS28 $\geq 3,2$ + 6 otečenih zglobova [od ukupno 44 na rukama i nogama]) u bolesnika kod kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na primjenu konvencionalnih diferentnih lijekova i najmanje jednog TNF blokatora ili ako postoji kontraindikacija za primjenu TNF blokatora.

Učinak rituksimaba procjenjuje se 16 tjedana nakon prve infuzije sa zahtjevom poboljšanja: ako je liječenje započeto s DAS28 $\geq 5,1$ - pad DAS28 za $\geq 1,2$ u odnosu na početno stanje ili ukupno postignuće DAS28 $\leq 3,2$; ako je liječenje započeto s DAS28 $\geq 3,2$ + 6 otečenih zglobova [od 44]) - pad DAS28 za $\geq 1,2$ u odnosu na početno stanje + 50% manje otečenih zglobova.

Ponovljeno davanje rituksimaba nakon prve 2 infuzije dolazi u obzir najranije nakon 24 tjedna ukoliko je upalna aktivnost DAS28 $\geq 3,2$ ili je nakon već postignutog učinka došlo do egzacerbacije RA s porastom DAS28 za $\geq 0,6$.

Ukupni broj ciklusa liječenja rituksimabom je individualan, a određuje ga reumatolog u skladu s kliničkim odgovorom i načelima dobre kliničke prakse.

Zahtjev za odobrenje liječenja rituksimabom traži reumatolog za svaki ciklus (2 infuzije od 1000 mg) posebno, a najranije 6 mjeseci od prethodnog ciklusa i dokumentiranim ishodom (pogoršanjem) kao što je navedeno u točki 2 i 3.

Indikacije za primjenu tocilizumaba

Tocilizumab je u kombinaciji s metotreksatom (može se primijeniti i monoterapijski) indiciran u aktivnom RA, kao što je definirano u indikaciji za TNF inhibitore i rituksimab, u bolesnika s neadekvatnim odgovorom na 1 ili više DMARDs-a ili TNF inhibitora, ili u kojih se oni ne mogu primijeniti. Terapijski odgovor se procjenjuje kao kod primjene TNF inhibitora.

Tablica. Prijedlog za primjenu bioloških lijekova
Table. Proposal for application of biologic drugs

1. Indikacija za primjenu TNF inhibitora
Sigurna dijagnoza RA i aktivna bolest Aktivna bolest: DAS28 $\geq 5,1$ ili DAS28 $\geq 3,2$ + 6 otečenih zglobova (od 44)
2. Prethodna terapija
Najmanje 2 DMARDs-a kroz 6 mjeseci od kojih je jedan obavezno MTX primijenjen najmanje kroz 2 mjeseca 20 mg/tjedno
3. Kontraindikacije i mjere opreza
Trudnice i dojilje; aktivna infekcija; septički artritis unutar 12 mjeseci; NYHA III-IV razred bolesti srca; demijelinizirajuća bolest; maligna bolest u anamnezi; anamneza hepatitisa B, C; SLE i sindromi preklapanja sa SLE; sklonost infekcijama; TBC; HIV
4. Zadani učinak liječenja nakon 12 tjedana primjene
Ako je započeto s DAS28 $\geq 5,1$: pad DAS28 za $\geq 1,2$ u odnosu na početno stanje ili postignuće DAS28 $\leq 3,2$ Ako je započeto s DAS28 $\geq 3,2$ + 6 otečenih zglobova (od 44): pad DAS28 za $\geq 1,2$ + 50% manje otečenih zglobova
5. Prekid terapije
Nuspojave, ozbiljna interkurentna infekcija (privremeni/trajni prekid), trudnoća i izostanak zadanog učinka