

Pregledni rad
Review paper

PRIJEDLOG PREPORUKA HRVATSKOGA REUMATOLOŠKOG DRUŠTVA ZA LIJEČENJE ODRASLIH BOLESNIKA S AKSIJALNIM SPONDILOARTRITISOM I PSORIJATIČNIM ARTRITISOM BIOLOŠKIM LIJEKOVIMA I CILJANIM SINTETSKIM MOLEKULAMA, 2017.

2017 RECOMMENDATION PROPOSAL
OF THE CROATIAN SOCIETY OF RHEUMATOLOGY
FOR THE TREATMENT OF ADULTS
WITH AXIAL SPONDYLOARTHRITIS AND PSORIATIC ARTHRITIS
WITH BIOLOGIC DRUGS AND TARGATED SYNTHETIC DRUGS

**Simeon Grazio¹, Srđan Novak², Nadica Laktašić-Žerjavić³, Branimir Anić⁴, Đurđica Babić-Naglić⁵,
Frane Grubišić¹, Nikolina Ljubičić Marković⁶, Dušanka Martinović Kaliterna⁷, Miroslav Mayer⁴,
Joško Mitrović⁸, Jadranka Morović-Vergles⁸, Višnja Prus⁹, Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić¹⁰, Tonko Vlasković¹¹
u ime Hrvatskoga reumatološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora**

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

²Klinika za unutarnje bolesti, KBC Rijeka, Rijeka

³Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, KBC Zagreb, Zagreb

⁴Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Zagreb

⁵Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, KBC Zagreb, Zagreb

⁶Opća županijska bolnica i bolnica hrvatskih veterana Vukovar

⁷Klinika za unutarnje bolesti, KBC Split, Split

⁸Klinika za unutarnje bolesti, KB Dubrava, Zagreb

⁹Klinika za unutarnje bolesti, KBC Osijek, Osijek

¹⁰Zavod za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu, KBC Rijeka, Rijeka

¹¹Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju s reumatologijom, KBC Split, Split

Adresa autora za dopisivanje/Corresponding author:

Prof. dr. sc. Simeon Grazio, dr. med.

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Referentni centar za spondiloartritis Ministarstva zdravstva RH

Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice

Vinogradska 29

10000 Zagreb

Tel.: +385-1-3787248

Faks: +385-1-3787395

E-mail: simeon.grazio@zg.t-com.hr; simeon.grazio@kbcsm.hr

Primljeno/Received: 21. 11. 2017.

Prihvaćeno/Accepted: 16. 12. 2017.

SAŽETAK

Spondiloartritis (SpA) grupa su upalnih reumatskih bolesti koje dijele zajednička etiopatogenetska, radiološka i klinička obilježja. Te su bolesti znatan teret za bolesnika i za društvo. Posljednjih godina dogodile su se velike novosti u klasifikaciji, dijagnostici i liječenju SpA. Stoga je Hrvatsko reumatološko društvo Hrvatskoga liječničkog zbora ažuriralo prijedlog primjene bioloških lijekova (referentnih ili biosličnih) i novouvedenih ciljanih sintetskih molekula u

algoritam liječenja odraslih bolesnika sa SpA. Prijedlog preporuka usklađen je s preporukama uglednih europskih i drugih međunarodnih organizacija iz ovog područja. Nadamo se da će standardizirani, sveobuhvatni i aktualni pristup u ispunjavanju kriterija, odabiru lijekova, praćenju i evaluaciji ishoda koji smo primijenili u cijelom spektru bolesnika sa SpA pomoći kliničarima i drugim zainteresiranima u postizanju optimalnih rezultata liječenja ovih bolesnika.

KLJUČNE RIJEČI: Spondiloartritis – dijagnoza, farmakoterapija; Psorijatični artritis – dijagnoza, farmakoterapija; Ocjena težine bolesti; Antireumatici – terapijska primjena; Biološki lijekovi – terapijska primjena; Bioslični lijekovi – terapijska primjena; Čimbenik tumorske nekroze alfa – antagonisti i inhibitori; Interleukin-17 – antagonisti i inhibitori; Interleukin-23 – antagonisti i inhibitori; Monoklonska protutijela – terapijska primjena; Ustekinumab – terapijska primjena; Talidomid – analozi i derivati, terapijska primjena; Molekularna ciljana terapija; Smjernice; Hrvatska

ABSTRACT

Spondyloarthritis (SpA) is a group of inflammatory rheumatic diseases that shares common etiopathogenetical, radiological, and clinical features. These diseases represent a considerable burden both for the individual patient as well as for society. In the last few years important novelties have been introduced in the classification, diagnosis, and treatment of SpA. Therefore, the Croatian Society for Rheumatology of the Croatian Medical Association has updated its proposal for the use of biologic drugs (reference or biosimilar) and introduced targeted synthetic drugs in the treatment algorithm for adult patients with SpA. The proposed recommendations are largely in accordance with those of renowned European and other international organizations in this field. We hope that a standardized, comprehensive, and up-to-date approach to the fulfilling criteria, drug selection, monitoring, and outcome evaluation that we applied in the full spectrum of patients with SpA will aid clinicians and other interested parties in reaching optimal treatment outcomes for these patients.

KEYWORDS: Spondyloarthritis – diagnosis, drug therapy; Arthritis, psoriatic – 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; Interleukin-17 – antagonists and inhibitors; Interleukin-23 – antagonists and inhibitors; Ustekinumab – therapeutic use; Thalidomide – analogs and derivatives, therapeutic use; Molecular targeted therapy; Practice guidelines as topic; Croatia

Uvod

Spondiloartritis (SpA) grupa su upalnih reumatskih bolesti koje imaju neka zajednička genetička, patogenetska, klinička i radiološka obilježja (1). Spondiloartritis karakteriziraju različita zglobna i izvanzglobna obilježja, a novija klasifikacija SpA, sukladno dominantnoj lokalizaciji patofiziološkog procesa, dijeli ih u dvije skupine: aksijalne i periferne (2). U aksijalnim oblicima bolesti, čiji je tipični predstavnik ankilozantni spondilitis (AS) najvažnija su obilježja sakroileitis i spondilitis, a u perifernom obliku bolesti, čiji je tipični predstavnik psorijatični artritis (PsA), to je periferni artritis. Također, jedno od karakterističnih obilježja SpA jest entezitis, za koji postoji hipoteza da je preteča svih patofizioloških zbivanja u SpA (3, 4). Bolesnici s aksijalnim tipom bolesti, koji još nemaju jasne radiološke promjene na sakroilijakalnim zglobovima vidljive na nativnom radiogramu, ali imaju karakteristične promjene u obliku upale vidljive na magnetskoj rezonanciji (MR) te još neka druga obilježja za SpA, klasificiraju se u skupinu neradiografskog aksijalnog spondiloartrisa (nr-axSpA) (5). Među izvanskeletnim manifestacijama SpA relativno su česte upale oka (napose uveitis), upalne bolesti crijeva, karakteristične upale mokraćno-spolnog sustava (*Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* i *Mycoplasma hominis*) te promjene kože najtipičnije u obliku psorijaze.

Etiopatogeneza SpA usko je povezana s nekim genskim čimbenicima, a napose genima tkivne histokompatibilnosti među kojima se ističe antigen HLA B27, koji je pozitivan u većine bolesnika s aksijalnim oblikom bolesti (6).

SpA karakteriziraju oštećenja i smanjenje funkcionalnih sposobnosti te je ova skupina bolesti teret ne samo za samog bolesnika nego i za društvo u cjelini (7 – 9). Kad se ocjenjuje financijski teret za društvo, moraju se uzeti u obzir direktni i indirektni troškovi. Potonji su ponajprije oni koji se odnose na gubitak radne sposobnosti, a za ovu skupinu bolesti, općenito, relativno su visoki (10 – 13).

Razumijevanje patofiziologije i ocjene bolesti, zajedno s velikim napretcima u terapiji, doveli su do potrebe revizije smjernica za liječenje bolesnika sa SpA suvremenim lijekovima. Stoga u ovom radu iznosimo prijedlog smjernica Hrvatskoga reumatološkog društva (HRD) Hrvatskoga liječničkog zbora za liječenje bolesnika s AS-om, nr-axSpA i PsA biološkim lijekovima i ciljanim sintetskim molekulama. U biti, ovaj je prijedlog inačica preporuka Hrvatskoga reumatološkog društva objavljenih 2013. godine (14).

Prijedlog preporuka namijenjen je svim zdravstvenim profesionalcima koji se skrbe za bolesnike sa SpA. To se odnosi ponajprije na reumatologe, ali može se

odnositi i na liječnike drugih specijalnosti koji ne propisuju navedenu terapiju (npr., fizijatre, ortopede) uključivo i liječnike obiteljske medicine, kao i na liječnike drugih specijalnosti koji propisuju navedene lijekove, ali u drugim indikacijama (npr., dermatologe, gastroenterologe, oftalmologe). One mogu pomoći i u edukaciji bolesnika, u pogledu informiranja i donošenja zajedničkih odluka. Na kraju, ove preporuke mogu poslužiti i farmaceutskoj industriji u najširem smislu, agenciji za lijekove, osigurateljima i svima onima koji su uključeni u stvaranje zdravstvene politike.

Težište je preporuka na mišićno-koštanim znakovima i simptomima bolesti te njihovu liječenje biološkim lijekovima i sintetskim ciljanim molekulama. Iako se prijedlog ponegdje referira i na izvanzglobne manifestacije kao što su psorijaza, uveitis, upalna bolest crijeva, a dotiču se i komorbiditeta poput osteoporoze ili kardiovaskularnih bolesti, načelno, liječenje ovih izvanzglobnih manifestacija i komorbiditeta izvan je okvira ovih smjernica. Prijedlog preporuka temelji se na konsenzusu grupe stručnjaka koji se bave problematikom SpA, pri čemu su u obzir uzete stručne publikacije, a ponajprije smo se vodili recentnim preporukama i smjernicama međunarodno najrelevantnijih neprofitnih organizacija: *Assessment of SpondyloArthritis International Society / European League Against Rheumatism (ASAS/EULAR)* za aksijalni SpA (15), EULAR-a za liječenje PsA (16) i *Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA)*, međunarodne grupe stručnjaka za PsA (17).

Budući da je SpA potencijalno teška bolest s različitim manifestacijama, obično nalaže liječenje u sklopu multidisciplinarnog tima koji koordinira reumatolog (18, 19). Optimalno liječenje bolesnika sa SpA uključuje kombinaciju nefarmakoloških i farmakoloških modaliteta. Ono treba biti individualizirano, a njegov je glavni cilj postizanje najviše moguće dugotrajne kvalitete života povezane sa zdravljem, i to kontrolom simptoma i upale, prevencijom progresije strukturnih oštećenja te očuvanjem i normalizacijom funkcije i socijalne participacije (15 – 17).

Pri liječenju bolesnika sa SpA treba težiti provođenju najbolje skrbi, temeljene na zajedničkoj odluci liječnika-reumatologa i bolesnika. Pojam najbolje skrbi ovdje se odnosi na odabir najbolje terapijske opcije za individualnog bolesnika, dok se zajednička odluka temelji na dogovoru liječnika-reumatologa i bolesnika uzevši u obzir različite čimbenike važne za tu odluku. Zajednička odluka pretpostavlja ne samo znanje reumatologa nego i dovoljnu edukaciju bolesnika o samoj bolesti te o rizicima i dobrotima različitih terapijskih opcija (19).

Na terapijske odluke mogu utjecati različiti čimbenici kao što su aktivnost bolesti, strukturne promjene,

prognostički čimbenici, komorbiditeti i prethodne terapije, troškovi i lokalna dostupnost terapije, kao i bolesnikove preferencije. Posebno je aktualno pitanje troškova liječenja, i to u širem smislu, jer u kliničkoj praksi oni mogu biti relevantan čimbenik pri odabiru liječenja. Naime, ako se očekuje da će učinak određenog liječenja ili specifičnog lijeka biti sličan učinku nekoga drugog lijeka, zdravstveni troškovi pri tom izboru mogu postati bitni. To je napose važno u svjetlu činjenice da u mnogim zemljama, pa tako i u nas, postoji određeni pritisak radi sniženja troškova za zdravstvenu skrb. Povijesna, ali danas gotovo neodrživa jest premisa da liječnik ne smije biti pod utjecajem troškova pri odluci o liječenju. Stoga HRD preporučuje da se pri liječenju bolesnika sa SpA u obzir uzmu troškovi liječenja, napose kad se radi o primjeni bioloških lijekova, ali na kraju to ne smije ugroziti najbolju moguću skrb.

Dijagnoza, ocjena težine bolesti, praćenje i praktični ciljevi liječenja

Prije primjene biološkog lijeka obvezatno je provjeriti dijagnozu (AS, nr-axSpA ili PsA) i isključiti druge, vjerojatnije, dijagnoze. Pritom nam pomažu međunarodno prihvaćeni kriteriji. Iako je radna skupina svjesna da se individualna dijagnoza temelji na mišljenju stručnjaka-reumatologa radi postavljanja striktnih kriterija za primjenu tako specifične terapije kao što su biološki lijekovi, mislimo da je uz mišljenje stručnjaka-reumatologa potrebno zadovoljiti i kriterije za pojedine bolesti/grupu bolesti. Za AS su to modificirani Njujorški kriteriji (20), za nr-axSpA ASAS-ovi kriteriji (21), a za PsA kriteriji CASPAR (engl. *Classification criteria for Psoriatic ARthritis*) (22).

Praćenje bolesnika sa SpA treba uključivati ishode podnesene od bolesnika (engl. *patient-reported outcomes* – PRO), ishode o kojima izvještava liječnik te kliničke, laboratorijske i slikovne nalaze, uz primjenu odgovarajućih metoda. S obzirom na heterogenu prezentaciju bolesti, monitoriranje može uključiti različite modalitete ocjene, a za SpA to uključuje upitnik o stupnju boli, aktivnosti bolesti i fizičkoj funkciji bolesnika, o broju bolnih i otečenih zglobova, mobilnosti kralježnice i ocjenu izvanzglobnih manifestacija (ako je potrebno) (23). Nema općeprihvaćenih smjernica za učestalost praćenja bolesnika sa SpA, već se to određuje na individualnoj osnovi, ovisno o simptomima, težini bolesti i liječenju. Jedina randomizirana studija koja se specifično odnosi na strogu, tj. češću kontrolu u bolesnika sa PsA jest studija TICOPA (24, 25). Stoga, iako nedostaju uvjerljivi podaci o optimalnom intervalu kontrola, razumnim se čini da bi u aktivnoj bolesti kontrola bolesnika bila u razdobljima od 1 do 3 mjeseca, a u stabilnoj bolesti duže, na primjer, svakih 6 mjeseci. Pri ocjeni aktivnosti bolesti kod SpA, kao jednom od najvažnijih elemenata u odluci o primjeni bioloških

lijekova, rabe se različiti parametri, jednodimenzionalni i multidimenzionalni. Među složenim instrumentima/upitnicima za ocjenu aktivnosti bolesti aksijalnog SpA, ponajprije AS-a, tradicionalno se rabi upitnik BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) (26). U novije vrijeme u istu se svrhu sve više rabi ASDAS (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*), složeni indeks koji uključuje ishode prema ocjeni bolesnika i CRP (ili SE) (27). ASDAS bolje korelira s bolesnikovom i liječnikovom globalnom ocjenom aktivnosti bolesti (27). Nadalje, povišena vrijednost ASDAS-a povezuje se sa stvaranjem sindezmofta, dok za BASDAI (sam ili u kombinaciji s CRP-om) to nije dokazano (28). Granične vrijednosti visoke aktivnosti bolesti za BASDAI iznose 4 i više, a za ASDAS 2,1 i više. One najčešće međusobno dobro koreliraju, iako se, u slučajevima kad postoji nesuglasje, ASDAS pokazao boljim prediktorom za dobar terapijski odgovor nego povišena vrijednost BASDAI-ja (29). Radna grupa HRD-a smatra da se radi kvantifikacije aktivnosti bolesti ravnopravno mogu primijeniti oba instrumenta, s tim da se, zbog prije navedenih obilježja, određena prednost daje ASDAS-u. Za potonji postoji i slobodno dostupna aplikacija za pametne mobilne telefone. Za ocjenu aktivnosti bolesti u bolesnika sa PsA (periferni oblik bolesti) predloženi su različiti složeni instrumenti/upitnici, od kojih svaki ima svoje prednosti i nedostatke (30). Neki su „posuđeni“ od reumatoidnog artritisa (RA), npr. *Disease activity score* (DAS) i ne pokrivaju znatan dio spektra bolesti, uključivo i onu najvažniju, zglobnu sastavnicu (31). Postoje složeni upitnici koji su primjenjiviji za PsA kao što su, npr., *Disease Activity index for Psoriatic Arthritis* (DAPSA) (32) ili *Composite Psoriatic Disease Activity Index* (CPDAI) (33) te najnoviji *Psoriatic Arthritis Impact of Disease* (PsAID) (34) ili *Psoriatic Arthritis Disease Activity Score* (PASDAS) (35). Međutim, nijedan nije općeprihvaćen niti uvršten u smjernice uglednih međunarodnih organizacija/udruga. Osim toga, nema dovoljno uvjerljivih podataka o definiciji aktivne bolesti u odnosu prema entezitisu i posebno daktilitisu, kao važnim kliničkim obilježjima PsA (16). Stoga radna grupa HRD-a predlaže da se pri ocjeni aktivnosti bolesti u bolesnika sa PsA (periferni oblik bolesti) rabe parametri koji uključuju kvantifikaciju te da to prije i tijekom primjene bioloških lijekova bude broj bolnih i otečenih zglobova, s tim da se daktilitis računa kao jedan zglob po bolnom i zadebljanom prstu (šaka ili stopala). U bolesnika sa PsA koji imaju dominantno aksijalnu bolest preporučuje se rabiti instrumente koji se primjenjuju za AS/axSpA (BASDAI ili ASDAS). Predloženi parametri ocjene aktivnosti bolesti i njihove granične vrijednosti potrebne pri propisivanju bioloških lijekova za AS, nr-axSpA ili PsA navedeni su na tablici 1.

U liječenju bolesnika s AS-om, nr-axSpA i PsA moramo se voditi predefiniranim ciljevima. Liječenje prema zadanom cilju (engl. *treat to target* – T2T) jedan je od novijih koncepata u reumatologiji i općeprihvaćen kod RA, no u području SpA prisutan je unatrag nekoliko godina, a posljednja je inačica objavljena 2017. (36, 37). Specifično, cilj je postizanje inaktivne bolesti – remisije, a alternativno se, ponajprije u bolesnika s dugotrajnom i uznapređovalom bolešću, kao cilj može uzeti niska aktivnost bolesti. U AS-u dokazi upućuju na postojanje poveznice između kliničke aktivnosti bolesti i stvaranja sindezmofta te funkcionalne sposobnosti (28, 38, 39). Također, bolesnici s inaktivnom bolešću imaju bolju kvalitetu života povezanu sa zdravljem (40). Slične poveznice aktivnosti bolesti, strukturnih promjena i funkcionalne sposobnosti, odnosno kvalitete života opažene su i u PsA (41 – 43). Remisija se može različito definirati, ali je općenito možemo smatrati odsutnošću kliničkih i laboratorijskih dokaza upalne aktivnosti. Valja istaknuti da je, osim odsutnosti upale zglobova (uključivo i onih sakroilijakalnih), važna odsutnost entezitisa i daktilitisa (16). Zbog heterogene prezentacije SpA cilj liječenja i ocjena učinka moraju biti individualizirani.

Prethodna farmakološka terapija

Farmakološko liječenje bolesnika sa SpA obuhvaća primjenu nesteroidnih antireumatika (NSAR), čistih analgetika (neopioidnih i opioidnih), glukokortikoida te lijekova koji mijenjaju tijek upalne reumatske bolesti (engl. *Disease-modifying anti-rheumatic drugs* – DMARDs). Potonji se mogu podijeliti na konvencionalne sintetske (csDMARDs) i biološke (bDMARDs), a posebna novija grupa tih lijekova jesu ciljane sintetske molekule (tsDMARDs).

U bolesnika s axSpA (AS i nr-axSpA) prebiološko konvencionalno farmakološko liječenje treba uključiti NSAR-e, koji su se za tu indikaciju pokazali učinkoviti (44, 45). Za axSpA csDMARDs-i (sulfasalazin, metotreksat i leflunomid) nisu pokazali učinkovitost (46 – 48) pa primjena ovih lijekova ne treba biti uvjet prije liječenja bDMARDs-om ili tsDMARDs-om. U bolesnika sa PsA NSAR-i su se također pokazali učinkovitima ponajprije u liječenju artritisa (49, 50). Iako se ti lijekovi rabe i u liječenju entezitisa, za to nema dokaza iz randomiziranih kontroliranih studija (51), dok se za daktilitis mogu preporučiti na temelju ograničenog broja studija (17). Da bi se postigao protuupalni učinak, važno je da se NSAR-i (ali i ostali lijekovi) primijene u punoj dozi dovoljno dugo vremena. Stoga je prijedlog radne skupine da se prije biološkog lijeka u dominantno aksijalnom obliku SpA (AS i nr-axSpA) moraju primijeniti najmanje dva NSAR-a u punoj protuupalnoj dozi i ukupnog trajanja liječenja najmanje jedan mjesec. To se odnosi na dominantno aksijalni

oblik PsA. U slučaju kontraindikacija ili nuspojava na NSAR-e u obzir dolazi primjena čistih analgetika (paracetamol, opioidni analgetik), iako oni ne bi trebali biti preduvjet za liječenje biološkim lijekom ili ciljanom sintetskom molekulom. U perifernom obliku SpA (PsA – periferni oblik) uobičajeno se primjenjuju NSAR-i, ali se kao preduvjet za liječenje bDMARDs-om ili tsDMARDs-om predlaže primjena najmanje dvaju od triju csDMARDs-a: metotreksat, leflunomid i/ili sulfasalazin. Potrebna doza za pojedine lijekove jest: za metotreksat 20 mg/tjedan, za sulfasalazin 3 g/dan i leflunomid 20 mg/dan, s tim da trajanje liječenja u navedenoj dozi mora biti najmanje 2 mjeseca po lijeku. Doza može biti niža u slučaju nepodnošljivosti lijeka. Posebno je važno da se provede liječenje metotreksatom (*per os* ili parenteralno), jer za taj lijek postoje podatci o širokoj primjeni i dobroj perzistenciji, a najbolje djeluje na zglobnu i kožnu bolest, pa bi načelno trebao biti prvi izbor u ovoj grupi lijekova (52, 25, 53). U dozama metotreksata od 15 mg/tjedan i više bilo bi preporučljivo primijeniti parenteralni (sc.) oblik, jer je taj način primjene povezan s manje nuspojava, ponajprije onih gastrointestinalnih, te ima i bolju raspoloživost, a time i učinkovitost u odnosu prema peroralnom obliku lijeka (54, 55). Ostala dva navedena csDMARDs-a također su pokazala učinkovitost u liječenju bolesnika sa PsA. Tako je leflunomid u 24-tjednoj randomiziranoj studiji kontroliranoj placebom pokazao znatno poboljšanje zglobnih simptoma, fizičke funkcije i kvalitete života u bolesnika sa psorijatičnim artritisom i psorijazom (56), a njegova je učinkovitost potvrđena i u velikoj recentnoj europskoj prospektivnoj opservacijskoj studiji (57). Sulfasalazin je u nekoliko studija pokazao poboljšanje zglobne bolesti, koje je u usporedbi s dva prethodno navedena lijeka bilo numerički manje glede razlika prema placebo (58 – 60). U slučaju nuspojava ili kontraindikacija uz prethodno navedene mogu se pokušati primijeniti i drugi csDMARDs-i, uključivo ciklosporin (njegova je dugotrajna primjena ograničena toksičnošću) te u nekim slučajevima i sintetski antimalarici, soli zlata i azatioprin, iako je za potonja tri lijeka razina dokaza zglobne bolesti niska, dok na kožne promjene nemaju učinak (61, 17). Premda se tim lijekovima može pokušati liječenje bolesnika sa PsA, radna skupina HRD-a predlaže da oni ne trebaju biti uvjet za primjenu bDMARDs-a ili tsDMARDs-a.

Prema indikaciji reumatologa za periferne simptome (artritis, entezitis, daktilitis), mogu se primijeniti lokalne infiltracije glukokortikoida (15, 16, 62). Pritom kao pomoć u instilaciji lijeka može poslužiti dijagnostički ultrazvuk.

Glede sistemske primjene glukokortikoida noviji podatci sugeriraju da kratkotrajno primijenjene visoke doze glukokortikoida (50 mg na dan) mogu imati

određeni, iako blaži učinak na znakove i simptome u bolesnika s aksijalnom bolešću (63). Strah od reaktivacije psorijaze nakon primjene glukokortikoida nije poduprt čvrstim dokazima (16), iako postoje određeni radovi o riziku od indukcije pustularnog oblika psorijaze koja može biti znatno onesposobljiva u širem smislu (64). Radna skupina HRD-a ne preporučuje sistemsko liječenje glukokortikoidima kao preduvjet za liječenje bDMARDs-om ili tsDMARDs-om te, inače, smatra da bolesnici s AS-om, nr-axSpA i PsA ne bi trebali dugotrajno sistemski uzimati glukokortikoide, bez obzira na primijenjenu dozu, ponajprije zbog nuspojava i nedostatka kvalitetnih dokaza o njihovoj učinkovitosti.

Ostali uvjeti prije liječenja biološkim lijekovima

Biološki lijekovi i ciljane sintetske molekule primjenjuju se u slučaju kad se konvencionalnim liječenjem ne može postići odgovarajući terapijski odgovor, što se u prvom redu odnosi na situaciju perzistirajuće visoke aktivnosti bolesti koju je potrebno kvantificirati (vidi prethodno). Osim toga, važna je pozitivna ocjena stručnjaka-reumatologa.

Iako nije predložen kao ograničavajući čimbenik, članovi radne skupine HRD-a naglašavaju da je visoki CRP jedan od važnih prediktora dobrog terapijskog odgovora, kao i „preživljenja“ lijeka, što je, npr., nađeno za najčešće primjenjivane lijekove te skupine, inhibitore TNF- α , u bolesnika s AS-om, s nr-axSpA (15) i sa PsA (65, 66).

Prije započinjanja biološke terapije potrebno je učiniti probir na viruse hepatitisa B i C, tuberkulozu te eventualno na HIV. Naime, biološki lijekovi mogu promijeniti normalne imunodne odgovore i dovesti do reaktivacije tih bolesti. Navedena testiranja trebalo bi provoditi u suglasju s našim smjernicama i standardima kliničke prakse. Za ciljanu sintetsku molekulu apremilast ne postoji zahtjev ili preporuka za probir na tuberkulozu prije započinjanja liječenja.

Svim bolesnicima kojima se planira liječenje biološkim lijekovima potrebno je istražiti imaju li aktivnu infekciju, napose onu težu poput sepse, apscesa ili oportunističke infekcije, jer su to kontraindikacije za primjenu bioloških lijekova. Za jednu grupu bioloških lijekova, inhibitore čimbenika tumorske nekroze alfa (TNF- α), kontraindikacija je i umjereno do teško zatajenje srca (stupnjevi NYHA III/IV). Nadalje, potrebno je znati za kronične ili recidivirajuće infekcije, preboljelu zloćudnu bolest, blaže zatajenje srca, upalnu bolest crijeva, psorijazu, teški oblik astme ili dugotrajno pušenje, demijelinizacijsku bolest (npr., multipla skleroza, Guillain-Barréov sindrom), kao i je li bolesnik neposredno prije liječen ili je u tijeku liječenje antibiotikom. Korisne su i informacije planira li se ikakav

kirurški zahvat, je li bolesnik nedavno posjetio područje u kojima su tuberkuloza, gljivne ili druge infekcije endemske, je li bolesnik nedavno bio cijepljen živim cjepivom, želi li bolesnica imati djecu, je li bolesnica trudna ili doji.

Biološki lijekovi

Biološki su lijekovi osmišljeni na temelju spoznaja o patofiziologiji upalnih reumatskih bolesti. Dobivaju se složenim, visokotehnološkim sofisticiranim procesima iz živih stanica tehnologijom rekombinantnog DNK tako što se geni koji proizvode željeni protein ugrade u genom stanice sisavca ili bakterije te takva stanična linija s rekombiniranim genima počinje proizvoditi željeni protein, koji se onda složenim postupcima ekstrahira, pročišćuje i kao djelatna tvar rabi u proizvodnji lijeka.

Prvi biološki lijekovi za liječenje upalnih reumatskih bolesti, pa tako i liječenje bolesnika s bolestima iz grupe SpA, jesu lijekovi koji inhibiraju djelovanje čimbenika tumorske nekroze alfa (engl. *Tumor necrosis factor alpha* – TNF- α). Danas je u Hrvatskoj na raspolaganju pet inhibitora TNF- α , od kojih su četiri monoklonska protutijela, adalimumab (Humira®), certolizumab pegol (Cimzia®), infliksimab (Remicade®, Inflectra® i Remsima®) i golimumab (Simponi®), a jedan je solubilni receptor – antagonist TNF- α , etanercept (Enbrel®, Benepali®) (67).

Inhibitori TNF- α u kliničkoj su praksi najčešće rabljeni biološki lijekovi. To je posljedica i pozitivnih rezultata registracijskih studija i dugotrajnog iskustva u širokom spektru bolesnika te utvrđenoga povoljnog odnosa učinkovitosti prema sigurnosti, kao i kliničke prakse u kojoj su oni obično prvi izbor (15, 16).

Svi inhibitori TNF- α odobreni su za liječenje PsA i AS-a, četiri od pet njih i za liječenje nr-axSpA, a izuzetak je u tom pogledu infliksimab. Indikacije su temeljene na registracijskim studijama tih lijekova u kojima je pokazana učinkovitost u AS-u (68 – 73), u PsA (74 – 85), dok je većina njih potvrdila učinkovitost i u nr-axSpA (71, 69, 73, 86). Veličina terapijskog učinka (engl. *effect-size*) inhibitora TNF- α relativno je velika i, na primjer, za postizanje odgovora ASAS 40 u AS-u u rasponu je između 2,6 – 5,2, a u nr-axSpA između 2,3 – 5,4 (87). Inhibitori TNF- α djelotvorni su i u bolesnika sa PsA, uključujući i usporenje radiološke progresije (88, 89, 77, 83 – 85). Ne manje važno jest da su inhibitori TNF- α pokazali pozitivna farmakoekonomska obilježja u širem smislu (90, 91). Glede mišićno-koštanih znakova i simptoma usporediva je učinkovitost inhibitora TNF- α u liječenju AS-a i PsA (87, 52, 92), dok za takvu ocjenu o relativnoj učinkovitosti u nr-axSpA nema dovoljno podataka. Međutim, čini se da postoje određene razlike u učinkovitosti glede izvanzglobnih manifestacija pa su tako monoklonska

protutijela učinkovita u liječenju upalnih bolesti crijeva i prevenciji recidiva uveitisa (za golimumab nema podataka), dok etanercept, zbog drugačijega temeljnog načina blokade ciljnog citokina nema učinka na upalnu bolest crijeva. Također, potonji je lijek pokazao nešto manju učinkovitost ili barem sporiji nastup učinka u liječenju psorijaze nego drugi inhibitori TNF- α , uz napomenu da nema usporednih studija *head-to-head* (16, 15).

Prediktivni čimbenici dobroga kliničkog odgovora inhibitora TNF- α u bolesnika s axSpA, identificirani tijekom randomiziranih kliničkih studija, uključuju: mlađu dob, kraće trajanje bolesti, višu vrijednost BASDAI-ja, nižu vrijednost BASFI-ja, povišene vrijednosti reaktanata akutne faze i znakove upale na sakroilijakalnim zglobovima ili kralježnici (primjenom MR-a) (93, 94, 36, 15, 95, 96). U bolesnika sa PsA čimbenici povezani s visokim stopama remisije primjenom inhibitora TNF- α jesu: mlađa dob, niski stupanj funkcionalne onesposobljenosti i, u nekim slučajevima, visoki CRP (97).

Primjeri važnosti identificiranja komorbiditeta za optimalno liječenje jesu kardiovaskularne bolesti, šećerna bolest, a napose prekomjerna tjelesna masa (odnosno povišeni indeks tjelesne mase), koja može dovesti do smanjene učinkovitosti inhibitora TNF- α u tih bolesnika u odnosu prema bolesnicima s normalnim indeksom tjelesne mase (98 – 102). Također, kada biološki lijek treba primijeniti u trudnoći i u dojilja, preporučuje se primijeniti onaj za koji je dokazano da ne prolazi ili minimalno prolazi kroz placentu i da se ne izlučuje ili se minimalno izlučuje u majčinu mlijeku: certolizumab pegol (103, 104).

Inhibitori IL-17 i IL-12/IL-23

Osim inhibitora TNF- α , za liječenje bolesnika s AS-om i PsA primjenjuju se inhibitori interleukina 17A (IL-17A), a za bolesnike sa PsA i inhibitori interleukina 12/23 (IL-12/IL-23). Iz prve grupe lijekova u nas je registriran lijek sekukinumab (Cosentyx®), a iz druge grupe lijekova lijek ustekinumab (Stelara®). Naime, genetički eksperimentalni modeli pokazali su usmjeravanje žarišta interesa na mehanizme putova IL-17 i IL-23, odnosno na njihovu važnost u patogenezi SpA pa su daljnja istraživanja dovela do razvoja lijekova koji blokiraju te patogenetske citokinske puteve (105, 106).

Sekukinumab je humani imunoglobulin s visokim afinitetom koji veže i neutralizira IL-17A. Dvije kliničke registracijske studije potvrdile su učinkovitost sekukinumaba u bolesnika s AS-om: MEASURE 1 (n = 371 bolesnika) i MEASURE 2 (n = 219 bolesnika) (96, 107). Valja napomenuti da u ovim studijama veći dio ispitanika, iako ne i svi, prethodno nije liječen inhibitorima TNF- α (71% u MEASURE 1 i 61% u MEASURE

2). U studiji MEASURE 1 bolesnici su primili iv. udarnu dozu (10 mg/kg) na početku te nakon 2. i 4. tjedna, a nakon toga mjesečno ili 75 mg ili 150 mg sc. ili placebo. Primarni ishod ASAS 20 bio je u 16. tjednu dosegnut u 61% bolesnika koji su primali dozu od 150 mg i u 60% bolesnika liječenih dozom od 75 mg, dok je ASAS 40 nađen u 49% bolesnika, odnosno u njih 34%. U studiji MEASURE 2 bolesnici su primali sc. udarnu dozu od 150 ili 75 mg jedan mjesec, a zatim sc. jedanput na mjesec lijek ili placebo. Odgovor ASAS 20 u 16. tjednu bio je postignut u 61% bolesnika koji su dobivali 150 mg u odnosu prema 41% onih koji su dobivali 75 mg, dok je odgovor ASAS 40 nađen u 43%, odnosno 31%, a parcijalna remisija u 14%, odnosno 15% bolesnika. Na temelju boljeg rezultata većine domena za liječenje SpA preporučena je doza od 150 mg. Ako usporedimo bolesnike koji su prethodno uzimali inhibitore TNF- α , ali na njih nisu odgovarajuće reagirali i one koji nisu primali inhibitore TNF- α u 16. tjednu, bolji rezultati odgovora bili su u bolesnika koji prethodno nisu uzimali te lijekove (107). Dostupni su i dvogodišnji rezultati učinkovitosti sekukinumaba u studiji MEASURE 2. Oba su doziranja (75 i 150 mg) rezultirala sličnim odgovorima ASAS 20 i ASAS 40 kao i u kontroliranoj fazi studije, dok je proporcija bolesnika koji su u obje doze dostigli ASAS 20 bila 72%, a ASAS 40 48%. Stupnjevi postizanja ASAS 20 i ASAS 40 u bolesnika čiji prethodni terapijski odgovor na inhibitore TNF- α nije zadovoljavao ili u TNF-*naivnih* bolesnika bili su nakon 2 godine slični kao i prije, dok su i drugi parametri znakova i simptoma bolesti, uključivo i stupanj boli te fizičku funkciju, umor i kvalitetu života, bili održani primjenom sekukinumaba tijekom 2 godine (108). Glede radiografskih promjena u studiji MEASURE 1 rezultati (udruženi za doze od 150 i od 75 mg) pokazali su odsutnost radiografske progresije u 80% bolesnika koji su primali lijek tijekom 2 godine (104 tjedna) (109). Čimbenici koji su pridonijeli progresiji bili su slični kao i u studijama s inhibitorima TNF- α : muški spol, početni nalaz sindezmozofita i povišena vrijednost CRP-a (109). Autori su komentirali da bi radiografske promjene (mjereno primjenom mSASSS-a) mogle biti manje nego one koje su bile zamijećene u drugim intervencijskim i opservacijskim studijama u AS-u, ali se mora uzeti u obzir da nije bilo kontrolne skupine.

Učinkovitost sekukinumaba u PsA ispitana je u dvije randomizirane multicentrične dvostruko slijepo studije faze III kontrolirane placebo: FUTURE I i FUTURE II. U FUTURE I bili su uključeni bolesnici koji prije nisu primali inhibitore TNF- α i oni koji su ih primali, a na njih su imali neodgovarajući terapijski odgovor (110). Sekukinumab je primijenjen u dozi od 10 mg/kg TT u 0., 2. i 4. tjednu, a zatim je nastavljen u dozi od 75 ili 150 mg sc. svaka 4 tjedna. Primarni ishod ACR20 bio je u 24. tjednu znatno bolji u bolesnika

koji su primali sekukinumab u odnosu prema placebo ($p < 0,001$), a poboljšanje je perzistiralo do 52. tjedna. Odgovor ACR bio je sličan u bolesnika koji su primali konkomitantni metotreksat i onih koji nisu. Sličan obrazac odgovora nađen je za ACR50 i ACR70, dok je smanjenje radiografske progresije bilo statistički značajno u aktivnoj grupi u odnosu prema placebo. Studija FUTURE II imala je sličan nacrt, a jedina je razlika bila sc. primjena tjednih doza od 75 mg, 150 mg, 300 mg sekukinumaba ili placebo do 4. tjedna za razliku od iv. udarne doze. Poboljšanje je nađeno i za psorijazu, promjene na noktima, entezitis, daktilitis, kao i za aksijalnu bolest (110). Zaključno, veličina terapijskog odgovora primjenom sekukinumaba slična je onoj koja je zamijećena kod primjene inhibitora TNF- α , uz napomenu da zasad ne postoje studije usporedbe *head-to-head*. Kao i kod drugih bioloških lijekova najvažnija praktična sigurnosna briga jest povišen rizik od infekcije, a za ovu grupu, s obzirom na mehanizam djelovanja sekukinumaba, i infekcija kandidijazom, što, pak, u kliničkim studijama s inhibitorima TNF- α nije uočeno. Nije bilo novih slučajeva TBC-a ili reaktivacije latentnog TBC-a (110). To je u skladu s testiranjem *in vitro* mononuklearnih stanica iz periferne krvi koje su inficirane mikobakterijom tuberkuloze, a kod kojih inhibitor IL-17A nije doveo do aktivacije mikobakterija tuberkuloze u modelu humanoga granuloma (111). Veće kardijalne nuspojave izračunane su za cjelokupno razdoblje liječenja i bile su konzistentne rezultatima za inhibitore TNF- α (110). Učinkovitost u uveitisu manje je jasna; sekukinumab nije učinkovit u bolesnika s upalnom bolesti crijeva (112), a nije jasno niti može li potaknuti to stanje (113).

Ustekinumab je monoklonsko protutijelo protiv IL-12 i IL-23 koje se veže na podjedinicu p40 obaju citokina, tako da se oni ne mogu vezati na odgovarajuće receptore. Učinkovitost ustekinumaba u PsA evaluirana je u 2 studije: PSUMMIT I i PSUMMIT II. Objе studije bile su slična nacrtu s tim da je studija PSUMMIT I uključila samo bolesnike koji prethodno nisu primali inhibitor TNF- α , dok je PSUMMIT II uključila i bolesnike koji su imali neodgovarajući odgovor na inhibitore TNF- α (oko 60% bolesnika) (114, 115). PSUMMIT I bila je randomizirana kontrolirana studija sa 615 bolesnika u kojoj su primijenjeni ustekinumab 45 mg sc. i ustekinumab 90 mg sc. ili placebo u 0. i 4. tjednu, a zatim svakih 12 tjedana. U 24. tjednu odgovor ACR20 bio je postignut u 42,4%, 49,5% i 22,8% bolesnika, a statistički značajan broj bolesnika dosegao je i ACR50, odnosno odgovor ACR70 (116). Bolesnici koji su prethodno liječeni inhibitorima TNF- α imali su sličan odgovor kao i oni koji prethodno nisu bili liječeni tim lijekovima, iako je taj odgovor bio relativno niži nego u bolesnika koji prethodno nisu primali inhibitore TNF- α . Znatno je poboljšanje nađeno u psorijazi, uključivo i psorijazu nokata, a u studiji

PSUMMIT I pokazano je znatno poboljšanje u domeni entezitisa i daktilitisa. Ustekinumab se pokazao učinkovit neovisno o konkomitantnoj primjeni MTX-a. Znatno niža radiološka progresija na šakama i stopalima utvrđena je nakon 24 tjedna u liječenih bolesnika (kombinirano PSUMMIT I i PSUMMIT II) u odnosu prema placebo ($p = 0,003$) (115). U otvorenoj studiji naziva TOPAS ustekinumab je poboljšao znakove i simptome aktivnog AS-a, kao i aktivne upale detektirane MR-om, ali u ovoj indikaciji lijek nije registriran (117).

Iako je za inhibitore IL-17A i IL-12/IL-23 pokazana manja učinkovitost (gledajući numerički) u bolesnika koji su prethodno dobivali inhibitore TNF- α u odnosu prema onima koji su prethodno bili liječeni samo csDMARDs-ima, valja imati na umu da je slično smanjenje odgovora zamijećeno i pri sekvencijalnoj primjeni inhibitora TNF- α (16).

Bioslični lijekovi

Od početka 2014. u Hrvatskoj je u primjeni bioslični infliksimab, CT-P13 (pod zaštićenim imenima Inflectra® i Remsima®), a od 2017. bioslični etanercept, SB4 (Benepali®) (118, 119). Bioslični su lijekovi kopije referentnih, originalnih bioloških lijekova kojima je istekla licencija. S obzirom na to da svaki proizvođač rabi svoju staničnu liniju genetski modificiranih stanica za proizvodnju određenoga biološkog lijeka te da su postupci ekstrakcije i pročišćavanja djelatne tvari vrlo kompleksni, biološki lijekovi različitih proizvođača ne mogu biti identični, već slični referentnom lijeku. Važno je razumjeti da zbog prirode bioloških sustava ni različite serije istog lijeka jednog proizvođača ne mogu biti identične. Bez obzira na razlike koje se ne mogu izbjeći, odobreni bioslični lijekovi moraju imati isti profil učinkovitosti i sigurnosti kao i referentni lijek. EU je dao okvir za odobravanje biosličnih lijekova već 2003. godine tako da bioslični lijekovi mogu biti odobreni za liječenje u zemljama EU-a samo centraliziranim postupkom putem Europske medicinske agencije (EMA) (120). EMA je bioslični infliksimab odobrila na temelju provedenih randomiziranih kliničkih studija u bolesnika s RA i AS-om, što je ekstrapolirano na ostale indikacije koje su inače odobrene za infliksimab (118). I bioslični etanercept odobren je za liječenje bolesnika s AS-om, PsA i nr-axSpA na temelju ekstrapolacije studije provedene u bolesnika s RA (119). Budući da su proizvođači obvezatni provesti opsežna testiranja usporedivosti fizičko-kemijskih karakteristika, bioloških karakteristika, učinkovitosti i sigurnosti biosličnog i referentnog lijeka, a odobrenje ide centralizirano putem EMA-e, radna grupa HRD-a smatra da se učinkovitost i sigurnost biosličnih lijekova klinički znatno ne razlikuju od referentnih, originalnih bioloških lijekova. Zdravstveno-ekonomski čimbenici imaju važnu ulogu pri izboru bioloških lijekova kod

upalnih artritisa. Međutim, unatoč važnosti troškova liječenja, HRD se protivi automatskoj zamjeni lijeka zbog nemedicinskih razloga, već smatra da se u praksi ne bi smio provoditi medicinski neutemeljen ni odabir prvoga biološkog lijeka, a ni kasnija zamjena referentnoga biološkog lijeka biosličnim lijekom ili obrnuto, odnosno da odluka kojim će se biološkim lijekom pojedini bolesnik liječiti mora biti individualna, temeljena na stručnoj procjeni reumatologa i zajedničkoj odluci reumatologa i bolesnika. Također, zalažemo se da se pri propisivanju lijekova rabe tvornička imena kako bi se uz ostale ključne identifikacijske elemente, na temelju plana rukovođenja rizicima, moglo odgovarajuće pratiti liječenje biološkim lijekovima za pojedinog bolesnika.

Ciljane sintetske molekule

Apremilast (Otezla®) ciljani je sintetski DMARD koji je indiciran za liječenje bolesnika sa PsA. Njegov mehanizam djelovanja jest inhibicija proupalnog enzima fosfodiesteraze-4 (PDE4). Naime, blokiranjem PDE4 apremilast sprječava razgradnju cikličkog AMP-a u stanici, tj. povisuje njegovu razinu, što na kraju dovodi do smanjenja količine proupalnih citokina poput TNF- α , IL-17 i IL-23, a povećanja protuupalnih citokina poput IL-10. Moduliranjem mreže citokina i uspostavljanjem njihove ravnoteže objašnjava se pozitivan učinak apremilasta na različite aspekte bolesti, ponajprije one kožne i mišićno-koštane (121).

Apremilast je evaluiran u kliničkim studijama faze III naziva PALACE te je pokazao učinkovitost na zglobove i enteze u PsA, a još bolji učinak na kožne psorijatične promjene (122 – 124). U studiji PALACE I apremilast je uspoređen s placebo u bolesnika s aktivnim PsA i neadekvatnim odgovorom na konvencionalni sintetski DMARDs i/ili biološku terapiju. Radilo se o 24-tjednoj studiji kontroliranoj placebo u kojoj su bolesnici bili randomizirani da prime placebo, apremilast 20 mg oralno dva puta na dan ili apremilast 30 mg oralno dva puta na dan. Primarni ishod bio je ACR20 nakon 16 tjedana te je pokazana statistički značajna razlika u bolesnika koji su primali apremilast 20 mg dva puta na dan (31%) i 30 mg dva puta na dan (40%) u odnosu prema placebo (19%) ($p > 0,001$) (122). U studiji PALACE III pokazano je znatno poboljšanje i u PsA i u psorijazi (125). Nacrt studije bio je sličan kao za PALACE I. U 16. tjednu znatno je više bolesnika koji su dobivali apremilast 20 mg dva puta na dan (28%) i 30 mg dva puta na dan (41%) doseglo odgovor ACR20 u odnosu prema placebo (18%) ($p = 0,0299$ i $p < 0,001$). Entezitis je poboljšán u bolesnika na dozi od 30 mg dva puta na dan, ali ne i u dozi od 20 mg dva puta na dan. Statistički značajno poboljšanje daktilitisa nije bilo pokazano. Apremilast povoljno djeluje i na psorijazu nokata. Za razliku od drugih dosad odobrenih bioloških lijekova, u indikaciji SpA nema

odgovarajućih podataka o učinku inhibitora PDE4 na radiografske promjene. Apremilast je pokazao dobar profil podnošljivosti i sigurnosti. Najčešće nuspojave bile su proljev, mučnina, glavobolja i infekcije gornjega respiratornog trakta. Mučnina i proljev bili su najčešći u prva 2 tjedna liječenja i obično su prestajali u roku od 30 dana. Smanjenje tjelesne težine nađeno je u manjem postotku bolesnika i nije nalagalo prekid liječenja (125). Pilot-studija pokazala je da apremilast može biti učinkovit u smanjenju znakova i simptoma AS-a, ali u toj indikaciji lijek nije registriran (126).

Uzimajući u obzir relativno malo slabiji učinak apremilasta na zglobne simptome i znakove bolesti, ne baš neznatne troškove, nedostatak podataka za strukturne promjene uz činjenicu povoljnog ukupnoga sigurnosnog profila (prije s obzirom na imunomodulatorno djelovanje negoli na blokadu citokina), radna skupina HRD-a sugerira da je mjesto ovog lijeka pri liječenju bolesnika u kojih nije postignut cilj primjenom csDMARDs-a ili, na primjer, u onih kod kojih biološki DMARDs-i ne bi odgovarali. To bi, na primjer, uključivalo bolesnike bez čimbenika lošije prognoze, one koji izjave da ne žele primati lijekove parenteralno, bolesnike s komorbiditetima, anamnezom infekcija, one u kojih je napose izražena palmoplantarna psorijaza i/ili psorijaza vlasišta te bolesnike u kojih je, inače, kontraindiciran biološki lijek. Ovo je, međutim, diskrecijsko pravo mišljenja liječnika u dogovoru s bolesnikom te radna skupina nije uspjela doći do konsenzusa u ovakvim slučajevima.

Komedikacija lijekovima koji mijenjaju tijek upalne reumatske bolesti

Biološki se lijekovi često primjenjuju s csDMARDs-ima. U bolesnika sa PsA nema randomiziranih studija koje bi upućivale na to poboljšava li komedikacija s csDMARDs-ima učinkovitost bioloških lijekova. Međutim, ograničeni dokazi govore u prilog takvoj kombiniranoj strategiji liječenja, odnosno da nema potrebe prekidati csDMARDs-e, tj. da nije pogrešno nastaviti ih dalje primjenjivati (127, 52). Istraživanja temeljena na registrima pokazala su bolje „preživljenje“ inhibitora TNF- α uz komedikaciju s metotreksatom (62, 128, 129). Jedan od mogućih mehanizama nedostatka ili gubitka učinkovitosti, a što je dokazano za neke inhibitore TNF- α , jest stvaranje protutijela usmjerenih na lijek (130). Tako su studije na bolesnicima s AS-om pokazale da je stvaranje takvih protutijela bilo povezano s kliničkim nedostatkom odgovora na infliksimab i adalimumab (131 – 132), dok je uloga protutijela prema etanerceptu manje jasna (134). S druge strane, nekoliko manjih studija u indikaciji AS-a u tom je smislu pokazalo proturječne rezultate (135 – 137), dok u nekim studijama konkomitantna primjena metotreksata nije bila prediktor dužeg „preživljenja“ lijeka (138 – 140).

Recentna studija Elisabeth Lie i sur. u bolesnika s AS-om ili nediferenciranim SpA iz Svešvedskoga nacionalnog registra evaluirala je petogodišnje „preživljenje“ bioloških lijekova (adalimumab, etanercept ili infliksimab) (141). U multivarijabilnoj Coxovoj regresijskoj analizi komedikacija s konvencionalnim sintetskim DMARDs-ima bila je povezana s boljim „preživljenjem“, odnosno retencijom liječenja inhibitorima TNF- α u AS-u ($p < 0,001$) i nediferenciranom SpA ($p = 0,020$). Rezultati su bili slični ako se uzmu i kovarijable vremena, CRP-a/SE-a, bolesnikove globalne ocjene, broja otečenih zglobova, uveitisa, psorijaze i upalne bolesti crijeva. U bolesnika sa PsA podatci pokazuju da konkomitantna primjena csDMARDs-a u kombinaciji s inhibitorom TNF- α ima prednosti u pogledu „preživljenja“ lijeka, kao i stupnja odgovora, napose u onih bolesnika u kojih su primijenjena monoklonska antitijela. I u toj indikaciji potrebna su daljnja istraživanja o međudjelovanju konkomitantnoga konvencionalnog sintetskog DMARDs-a i imunogeničnosti (129, 74, 16). Zaključno, stajalište je radne skupine HRD-a da se biološki lijekovi u indikacijama AS-a, nr-axSpA i PsA mogu primjenjivati s csDMARDs-ima te kako to može pomoći u „preživljenju“ primjene biološkog lijeka, iako su u tom pogledu potrebna daljnja istraživanja.

Postupnik liječenja

Pri razmatranju odabira biološkog lijeka i ciljane sintetske molekule na početku liječenja i u kasnijem liječenju treba voditi računa o činjenici da je primarna namjena razvoja svih bioloških lijekova bila primjena u slučaju neučinkovitosti konvencionalno primjenjivanih lijekova. Naime, to su lijekovi koji su u registracijskim studijama primarno evaluirani kao lijekovi nakon neučinkovitosti primjene NSAR-a ili csDMARDs-a, iako su neki od njih već u postpilotnim, kao i u većim randomiziranim studijama primijenjeni i kao druga linija liječenja biološkim lijekovima.

Prijedlog postupnika liječenja biološkim lijekom ili ciljanom sintetskom molekulom sažeto je prikazan na tablici 1.

Sadašnja je klinička praksa da su među biološkim lijekovima i ciljanim sintetskim molekulama inhibitori TNF- α prva terapijska opcija s obzirom na to da s njima ima najviše iskustva. Ipak, radi što preciznijeg liječenja u kojem se mora voditi računa o individualnim obilježjima bolesnika, radna skupina HRD-a smatra da se kao prva linija liječenja biološkim lijekom mogu primijeniti svi lijekovi koji su registrirani u odgovarajućim indikacijama. To su: za bolesnike s AS-om inhibitori TNF- α ili inhibitor IL-17 (sekukinumab), za bolesnike sa PsA inhibitori TNF- α , inhibitor IL-17 (sekukinumab), inhibitor IL-12/IL-23 (ustekinumab) ili inhibitor PDE4 (apremilast), a za one s nr-axSpA odre-

TABLICA 1. Prijedlog preporuka HRD-a 2017. za liječenje biološkim lijekovima i ciljanim sintetskim molekulama bolesnika s aksijalnim spondiloartritisom (ankilozantni spondilitis i neradiografski aksijalni spondiloartritis) i psorijatičnim artritisom.
 TABLE 2 Recommendation proposal of the Croatian Society of Rheumatology for the treatment of adults with axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis) and psoriatic arthritis with biologic drugs and targeted synthetic drugs.

Bolest	Aksijalni spondiloartritis: ankilozantni spondilitis (AS) i neradiografski aksijalni spondiloartritis (nr-axSpA)	Psorijatični artritis (PsA)
Kriteriji indikacije za biološki lijek	Dijagnoza reumatologa temeljem Njujorskih modificiranih kriterija (iz 1984. g.) za AS i kriterija ASAS-a (iz 2009. g.) za nr-axSpA Aktivna bolest tijekom najmanje 4 tjedna prema kriterijima: BASDAI (0 – 10) \geq 4,0 ili ASDAS \geq 2,1* + Pozitivno mišljenje reumatologa i globalna ocjena težine bolesti od reumatologa \geq 4 (na ljestvici 0 – 10) + Izostanak učinka ili nepodnošljivost prethodne terapije: – najmanje 2 nesteroidna antireumatika u maksimalnoj podnošljivoj dozi ukupnog trajanja liječenja od barem 4 tjedna + – najmanje jedna lokalna primjena glukokortikoida u slučaju perifernih manifestacija bolesti na 1 – 2 lokalizacije (artritis, entezitis, daktilitis) (samo ako je, prema mišljenju reumatologa, indicirano)	Dijagnoza reumatologa temeljem kriterija CASPAR (iz 2006. g.) Aktivna bolest tijekom najmanje 4 tjedna prema kriterijima: \geq 3-ju bolnih i \geq 3-ju otečenih zglobova + Pozitivno mišljenje reumatologa i globalna ocjena težine bolesti od reumatologa \geq 4 (na ljestvici 0 – 10) + Izostanak učinka ili nepodnošljivost prethodne terapije: – najmanje 2 nesteroidna antireumatika u maksimalnoj podnošljivoj dozi ukupnog trajanja liječenja od barem 4 tjedna + – najmanje 2 od 3 konvencionalna sintetska antireumatska lijeka koji modificiraju bolest (csDMARDs): metotreksat (doza od 20 mg/tjedan – sc. ili po.), leflunomid (doza od 20 mg/dan) i sulfasalazin (doza od 2 g/dan) najmanje dva mjeseca primjene u navedenoj dozi po lijeku (izuzeci: kontraindikacija ili niža doza u slučaju nepodnošljivosti) + – najmanje jedna lokalna primjena glukokortikoida u slučaju perifernih manifestacija bolesti na 1 – 2 lokalizacije (artritis, entezitis, daktilitis) (samo ako je, prema mišljenju reumatologa, indicirano)
Biološki DMARD (bDMARDs) ili ciljani sintetski DMARD (tsDMARDs) – prva linija liječenja	Inhibitor TNF- α ili inhibitor IL-17	Inhibitor TNF- α ili inhibitor IL-17 ili inhibitor IL-12/IL-23 ili apremilast
Vrijeme evaluacije	12 tjedana za inhibitore TNF- α , a 16 tjedana za inhibitore IL-17	12 tjedana za inhibitore TNF- α , 16 tjedana za inhibitore IL-17 i apremilast, 28 tjedana za inhibitore IL-12/IL-23
Očekivani pozitivni učinak	Poboljšanje prema BASDAI-ju \geq 2,0 ili poboljšanje prema ASDAS-u \geq 1,1 + Pozitivno mišljenje reumatologa i poboljšanje globalne ocjene težine bolesti od reumatologa za barem 50% od početne vrijednosti ili barem 2 boda (na ljestvici 0 – 10)	Poboljšanje u broju bolnih i /ili otečenih zglobova za \geq 50% + Pozitivno mišljenje reumatologa i poboljšanje globalne ocjene težine bolesti od reumatologa za barem 50% od početne vrijednosti ili barem 2 boda (na ljestvici 0 – 10)
	U slučaju postignutoga pozitivnog terapijskog odgovora kontrolna evaluacija svakih 6 mjeseci	
	U slučaju nepostizanja ciljanoga terapijskog odgovora kod prve evaluacije ili kontrolnih evaluacija lijek se prekida s mogućnošću liječenja drugim lijekom	
Biološki DMARD (bDMARDs) ili ciljani sintetski DMARD (tsDMARDs) – druga linija liječenja	(Drugi) inhibitor TNF- α ili inhibitor IL-17	(Drugi) inhibitor TNF- α ili inhibitor IL-17 ili inhibitor IL-12/IL-23 ili apremilast
Vrijeme evaluacije	12 tjedana za inhibitore TNF- α , a 16 tjedana za inhibitore IL-17	12 tjedana za inhibitore TNF- α , 16 tjedana za inhibitore IL-17 i apremilast, 28 tjedana za inhibitore IL-12/IL-23
Očekivani pozitivni učinak	Kao prethodno	
	U slučaju postignutoga pozitivnog terapijskog odgovora kontrolna evaluacija svakih 6 mjeseci	
	U slučaju nepostizanja ciljanoga terapijskog odgovora kod prve evaluacije ili kontrolnih evaluacija lijek se prekida s mogućnošću liječenja drugim lijekom	

*za praćenje pojedinog bolesnika preporučuje se primjena istoga mjernog instrumenta (BASDAI ili ASDAS) koji je upotrijebljen i pri uvođenju lijeka

đeni inhibitori TNF- α . Pritom bi bilo dobro uzeti u obzir neke od poznatih terapijskih obilježja lijekova, ali i samih bolesnika, kao što su, na primjer, preferencija inhibitora TNF- α u žena generativne dobi, lijekovi intravenskog načina primjene u prekomjerno teških/pretilih bolesnika (mogućnost doziranja lijeka prema tjelesnoj masi), lijekovi s niskim potencijalom za reaktivaciju TBC-a (neinhibitori TNF- α , eventualno etanercept ili apremilast) u bolesnika s povišenim rizikom od TBC-a, primjena monoklonskih inhibitora TNF- α u bolesnika s uveitisom ili s upalnom bolesti crijeva, eventualna primjena etanercepta u metaboličkom sindromu ili pri visokome kardiovaskularnom riziku u PsA, bolesnikova preferencija itd. (142).

Vrijeme prve evaluacije biološkog lijeka u smjernicama međunarodnih ekspertnih grupa i organizacija za AS, nr-axSpA i PsA različito je definirano (15 – 17). Radna skupina HRD-a smatra da bi se glede vremena ocjene učinka bDMARDs-a i tsDMARDs-a trebalo držati rezultata registracijskih studija pa je stoga predloženo vrijeme za prvu evaluaciju učinkovitosti inhibitora TNF- α 12 tjedana, za inhibitor IL-17A i inhibitor PDE4 16 tjedana, a za inhibitor IL-12/IL-23 28 tjedana.

Evaluacija učinka bDMARDs-a ili tsDMARDs-a mora uključiti predefiniране parametre koji su bili određeni i prije početka liječenja biološkim lijekom, a različiti su s obzirom na bolest. Za AS i nr-axSpA granična vrijednost poboljšanja prema BASDAI-ju jest sniženje za 2,0 ili više, a prema ASDAS-u za 1,1 ili više, za PsA to je više od polovičnog smanjenja broja bolnih i otečenih zglobova, dok je za sve indikacije to sniženje globalne ocjene za 2 (ocijenjeno na VAS-u od 0 do 10). Važno je da evaluacija bude u suglasju s pozitivnim mišljenjem reumatologa, koji pri terapijskim odlukama treba u obzir uzeti i dobrobiti i potencijalne rizike.

Ako liječenje jednim bDMARDs-om ili tsDMARDs-om nije učinkovito ili nastupe nuspojave, valja razmotriti primjenu drugog lijeka. Prema dosadašnjim dokazima, nije jasno bi li se bolesnici koji nisu odgovarajuće reagirali na liječenje biološkim lijekom jednog mehanizma djelovanja (u praksi su to najčešće inhibitori TNF- α) trebali prebaciti na lijek drugog mehanizma ili bi trebalo pokušati s drugim lijekom iste klase. Pri toj odluci može nam pomoći određivanje protutijela, napose onih neutralizirajućih, što je donekle različito za različite biološke lijekove, kao i koncentracije samog lijeka (143 – 145). Ipak, mora se voditi računa da zasad nije nađena jasna i čvrsta povezanost između prisutnosti protutijela na lijek i aktivnosti bolesti (146). Podatci za bolesnike s AS-om i PsA upućuju na to da primjena drugog inhibitora TNF- α nakon neučinkovitosti prvoga može biti dobra, ali je stupanj odgovora niži nego za prvi inhibitor TNF- α (15, 147, 148, 138, 52). U bolesnika s primarnom neučinkovitošću prvog inhibitora TNF- α može se primijeniti lijek drukčijeg mehanizma djelovanja, npr. inhibitor IL-17 (15). U

studijama s inhibitorom IL-17A i inhibitorom IL-12/IL-23 33 – 60% bolesnika prije je bilo liječeno inhibitorom TNF- α , s tim da su njihove stope odgovora bile nešto niže u odnosu prema bolesnicima koji prije nisu bili liječeni inhibitorima TNF- α (110, 149, 150, 122, 84). Pritom je u praksi važno ponovo evaluirati samu indikaciju za početak liječenja prvim biološkim lijekom, tj. je li ona zaista bila točna. Toksičnost prvog lijeka, npr. inhibitora TNF- α također može biti razlog prelaska na lijek drugog mehanizma djelovanja, npr., inhibitor IL-17. Težina psorijaze, periferne zglobne bolesti, dominantni entezitis i/ili daktilitis mogu upućivati na izbor prema ustekinumabu ili sekukinumabu u bolesnika sa PsA, a potonjeg lijeka i u bolesnika s aksijalnim zahvaćanjem skeleta (150). Nema podataka jesu li inhibitori TNF- α učinkoviti nakon što je nastupila neučinkovitost lijeka drugog mehanizma, npr., inhibitora IL-17, ali radna skupina drži razumnim da primjena inhibitora TNF- α u toj situaciji ima smisla.

Dakle, u nedostatku studija usporedbe *head-to-head*, radna skupina HRD-a smatra da nema razloga za generalno favoriziranje bilo kojeg od bDMARDs-a ili tsDMARDs-a i na početku liječenja biološkim lijekovima i u kasnijim linijama liječenja, a izbor se temelji na težnji što specifičnijem/preciznijem liječenju.

Sniženje doze i prekid liječenja biološkim lijekom

U bolesnika s održanom remisijom može se razmotriti postupno snižavanje doze, pa i ukidanje bDMARDs-a. Podatci govore da postoji mogućnost sniženja doze/ukidanja lijeka i prihvatljive učinkovitosti nakon njegova ponovnog uvođenja (151 – 154). Sniženje doze primijenjenoga biološkog lijeka može uključiti ili sniženje pojedinačne doze ili produženje intervala davanja. Iako nije jasno koji bi način bio bolji, čini se da je, barem za potkožne oblike lijeka, praktičniji pristup produžavanje intervala primjene. Sniženje doze mora biti vrlo sporo i uz sigurnost da smo postigli dugotrajnu remisiju, pri čemu je vrlo važna zajednička odluka bolesnika i liječnika. Podatci iz literature, međutim, upućuju na to da potpuni prestanak terapije biološkim lijekom dovodi do velikog postotka recidiva/pogoršanja bolesti (155 – 158). Definicija remisije u SpA nije općeprihvaćena, a nema ni suglasja oko trajanja te remisije da bi se ona mogla proglašiti održanom (npr., 6 mjeseci ili duže). U tom kontekstu bilo bi važno znati postoji li rezidualna upala na perifernim zglobovima ili sakroilijakalnim zglobovima/kralježnici. Za potonje bi najbolje bilo primijeniti MR. Uzimajući u obzir načelo najbolje skrbi, kao i da ona mora biti važan čimbenik pri odluci s obzirom na troškove, radna skupina smatra da dosadašnji rezultati nisu dostatni da se u tom pogledu dá posebna preporuka.

Zaključno, prijedlog preporuka za liječenje bolesnika sa SpA primjenom bDMARDs-a i tsDMARDs-a

jedan je set kriterija za sve indikacije koje su uključene u suvremeno liječenje tim lijekovima (AS, nr-axSpA, PsA). U obzir su uzeti svi takvi lijekovi koji su odobreni u Europskoj uniji i u Republici Hrvatskoj. Bit će potrebni daljnji koraci da se ovaj prijedlog proširi i da ga prihvate struka, bolesnici i drugi relevantni čimbenici kao što su osiguravatelji i kreatori zdravstvene politike. Kao i prethodnih godina HRD će pozorno pratiti razvoj terapijskih opcija u ovoj grupi bolesti, a sljedeća inačica preporuka bit će napravljena kad se skupi dovoljno novih podataka u odnosu prema sadašnjem liječenju. Do tada se nadamo da će ove preporuke biti korisne svima kojima su namijenjene.

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

- Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet*. 2011;377(9783):2127–37.
- Sieper J, Rudwaleit M, Khan MA, Braun J. Concepts and epidemiology of spondyloarthritis. *Best Prac Res Clin Rheumatol*. 2006;20:401–17.
- Braun J, Khan MA, Sieper J. Enthesis and ankylosis in spondyloarthropathy: What is the target of the immune response? *Ann Rheum Dis*. 2000;59:985–94.
- McGonagle D. Enthesitis: an autoinflammatory lesion linking nail and joint involvement in psoriatic disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(Suppl 1):9–13.
- Zeidler H, Amor B. The Assessment in Spondyloarthritis International Society (ASAS) classification criteria for peripheral arthritis and for spondyloarthritis in general: the spondyloarthritis concept in progress. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1–3.
- van Onna M, Jurik AG, van der Heijde D, van Tubergen A, Heuft-Dorenbosch L, Landewé R. HLA-B27 and gender independently determine the likelihood of a positive MRI of the sacroiliac joints in patients with early inflammatory back pain: a 2-year MRI follow-up study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1981–5.
- Kiltz U, van der Heijde D. Health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis and in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(4 Suppl 55):S108–11.
- Boonen A, Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Bukowski JF, Valluri S i sur. The burden of non-radiographic axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44(5):556–62. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.10.009. Epub 2014 Oct 22.
- Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(Suppl 2):ii14–7.
- Michelsen B, Fiane R, Diamantopoulos AP, Soldal DM, Hansen IJ, Sokka T i sur. A comparison of disease burden in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis. *PLoS One*. 2015;10(4):e0123582. doi: 10.1371/journal.pone.0123582. eCollection 2015.
- Cortesi PA, Scalone L, D'Angiolella L, Belisari A, Fusco F, Olivieri I i sur. Systematic literature review on economic implications and pharmaco-economic issues of psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(4 Suppl 73):S126–31. Epub 2012 Oct 18.
- Malinowski KP, Kawalec P. The indirect costs of ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2015;15(2):285–300. doi: 10.1586/14737167.2015.1001370. Epub 2015 Jan 12.
- Kawalec P, Malinowski KP. The indirect costs of psoriatic arthritis: systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2015;15(1):125–32. doi: 10.1586/14737167.2015.965154. Epub 2014 Oct 1.
- Babić-Naglić Đ, Grazio S, Anić B, Čikeš N, Novak S, Morović-Vergles J, Kehler T i sur. Prijedlog Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a za primjenu inhibitora TNF-alfa u odraslih bolesnika sa spondiloartritisima, 2013. *Reumatizam*. 2013;60:52–6.
- van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A i sur. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. Jun;76:978–991. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770. Epub 2017 Jan 13.
- Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M i sur. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):499–510. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208337. Epub 2015 Dec 7.
- Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(5):1060–71.
- Schett G, Coates LC, Ash ZR, Finzel S, Conaghan PG. Structural damage in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: traditional views, novel insights gained from TNF blockade, and concepts for the future. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(Suppl 1):S4. doi: 10.1186/1478-6354-13-S1-S4.
- Wilson BA, Cooper M, Barber CE. Standards of care for inflammatory arthritis: A literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47:22–28. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.02.009. Epub 2017 Mar 6.
- Van der Linden SM, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of the diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27:361–8.
- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J i sur. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:777–83.
- Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H i sur. Classification criteria for psoriatic arthritis. Development of new criteria from a large International Study. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2665–73.
- Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R i sur. The Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) handbook: a guide to assess a spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(Suppl 2):ii1–44.
- Coates LC, Navarro-Coy N, Brown SP, Brown S, McParland L, Collier H i sur. The TICOPA protocol (Tight Control of Psori-

- atic Arthritis): a randomised controlled trial to compare intensive management versus standard care in early psoriatic arthritis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2003;14:101.
25. Coates LC, Moverley AR, McParland L, Brown S, Navarro-Coy N, O'Dwyer JL i sur. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386:2489–98. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00347-5.
 26. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994;21(12):2286–91.
 27. van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, Sieper J, van den Bosch F, Listing J i sur. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1811–8.
 28. Ramiro S, van der Heijde D, van Tubergen A, Stolwijk C, Dougados M, van der Bosch F i sur. Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1455–61.
 29. Vastesaeger N, Cruyssen BV, Mulero J, Gratacos Masmitja J, Zarco P, Almodovar R i sur. ASDAS high disease activity versus BASDAI elevation in patients with ankylosing spondylitis as selection criterion for anti-TNF therapy. *Reumatol Clin.* 2014;10:204–9.
 30. Machado PM, Raychaudhuri SP. Disease activity measurements and monitoring in psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2014;28:711–28.
 31. van Gestel A, Prevoo M, van't Hof M, van Rijswijk M, van der Putte L, van Riel P. Development and validation of the European League against rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1996;39:34–40.
 32. Schoels M, Aletaha D, Funovits J, Kavanaugh A, Baker D, Smolen JS. Application of the DAREA/DAPSA score for assessment of disease activity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1441–7.
 33. Mumtaz A, Gallagher P, Kirby B, Waxman R, Coates LC, Veale JD i sur. Development of a preliminary composite disease activity index in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:272–7.
 34. Gossec L, de Wit M, Kiltz U, Braun J, Kalyoncu U, Scriver R i sur. EULAR PsAID Taskforce. A patient-derived and patient-reported outcome measure for assessing psoriatic arthritis: elaboration and preliminary validation of the Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PsAID) questionnaire, a 13-country EULAR initiative. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1012–9.
 35. Helliwell PS, Fitzgerald O, Fransen J, Gladman DD, Krueger GG, Callis-Duffin K i sur. The development of candidate composite disease activity and responder indices for psoriatic arthritis (GRACE project). *Ann Rheum Dis.* 2013;72:986–91.
 36. Smolen JS, Schöls M, Braun J, Dougados M, FitzGerald O, Gladman DD i sur. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(1):3–17. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211734. Epub 2017 Jul 6.
 37. van der Heijde D; uime T2T in SpA working group. Update of the T2T recommendations in SpA. *Ann Rheum Dis.* 2017;76 (Suppl 2):14(SP0056).
 38. Landewé R, Dougados M, Mielants H, van der Tempel H, van der Heijde D. Physical function in ankylosing spondylitis is independently determined by both disease activity and radiographic damage of the spine. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:863–7.
 39. Poddubnyy D, Protopopov M, Haibel H, Braun J, Rudwaleit M, Sieper J. High disease activity according to the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score is associated with accelerated radiographic spinal progression in patients with early axial spondyloarthritis: results from the GERMAN SPONDYLOARTRITIS Inception Cohort. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:2114–18.
 40. van der Heijde D, Joshi A, Pangan AL, Chen N, Betts K, Mittal M i sur. ASAS40 and ASDAS clinical responses in the ABILITY-1 clinical trial translate to meaningful improvements in physical function, health-related quality of life and work productivity in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55:80–8.
 41. Bond SJ, Farewell VT, Schentag CT, Gladman DD. Predictors for radiological damage in psoriatic arthritis: results from a single centre. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:370–6.
 42. McHugh NJ, Balachrishnan C, Jones SM. Progression of peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a 5-yr prospective study. *Rheumatology.* 2003;42:778–83.
 43. Gladman DD, Farewell VT, Nadeau C. Clinical indicators of progression in psoriatic arthritis: multivariate relative risk model. *J Rheumatol.* 1995;22:675–9.
 44. Baraliakos X, Kiltz U, Peters S, Appel H, Dybowski F, Igelmann M i sur. Efficiency of treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs according to current recommendations in patients with radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Rheumatology.* 2017;56(1):95–102.
 45. Wang R, Dasgupta A, Ward MM. Comparative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in ankylosing spondylitis: a Bayesian network meta-analysis of clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1152–60.
 46. Chen J, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD004800.
 47. Chen J, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD004524.
 48. Haibel H, Brandt HC, Song IH, Brandt A, Listing J, Rudwaleit M i sur. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label trial. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:419–21.
 49. Sarzi-Puttini P, Santandrea S, Boccassini L, Panni B, Caruso I. The role of NSAIDs in psoriatic arthritis: evidence from a controlled study with nimesulide. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19:S17–20.
 50. Kivitz AJ, Espinoza LR, Sherrer YR, Li-Dumaw M, West CR. A comparison of the efficacy and safety of celecoxib 200 mg and celecoxib 400 mg once daily in treating the signs and symptoms of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;37:164–73.
 51. Sakkas LI, Alexiou I, Simopoulou T, Vlychou M. Entesitis in psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43:325–34.
 52. Ramiro S, Smolen JS, Landewé R, van der Heijde D, Dougados M, Emery P i sur. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review for the 2015 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(3):490–8.
 53. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, Heiberg MS, Koldingsnes W, Rodevand E i sur. Effectiveness and retention rates of methotrexate in psoriatic arthritis in comparison with methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:671–6.
 54. Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in

- patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1549–51.
55. Yesudian PD, Leman J, Balasubramanian P, Macfarlane AW, AI-Niami F, Griffiths CEM i sur. Effectiveness of Subcutaneous Methotrexate in Chronic Plaque Psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2016;15:345–9.
 56. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, Rosen CF, Behrens F, Jones P i sur. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1939–50.
 57. Behrens F, Finkenwirth C, Pavelka K, Štolfa J, Šipek-Dolničar A, Thaci D i sur. Leflunomide in psoriatic arthritis: results from a large European prospective observational study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65:464–70.
 58. Combe B, Goupille P, Kuntz JL, Tebib J, Liote F, Bregeon C. Sulphasalazine in psoriatic arthritis: a randomized, multicentre, placebo-controlled study. *Br J Rheumatol*. 1996;35:664–8.
 59. Farr M, Kitas GD, Waterhouse L, Jubb R, Felix-Davies D, Bacon PA. Sulphasalazine in psoriatic arthritis: a double-blind placebo-controlled study. *Br J Rheumatol*. 1990;29:46–9.
 60. Gupta AK, Grober JS, Hamilton TA, Ellis CN, Siegel MT, Voorhees JJ i sur. Sulfasalazine therapy for psoriatic arthritis: a double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol*. 1995;22:894–8.
 61. Ash Z, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Hensor EM, Fitzgerald O, Winthrop K i sur. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:319–26.
 62. Eder L, Chandran V, Ueng J, Bhella S, Lee KA, Rahman P, Pope A i sur. Predictors of response to intra-articular steroid injection in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:1367–73.
 63. Haibel H, Fendler C, Listing J, Callhoff J, Braun J, Sieper J. Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:243–6.
 64. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke WH i sur. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1387–94.
 65. Glinborg B, Østergaard M, Dreyer L, Krogh NS, Tarp U, Hansen MS i sur. Treatment response, drug survival, and predictors thereof in 764 patients with psoriatic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor α therapy: results from the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum*. 2011;63(2):382–90. doi: 10.1002/art.30117.
 66. Au SC, Ramirez-Fort MK, Gottlieb AB. Analysis of trial data for infliximab and golimumab: baseline C-reactive protein level and prediction of therapeutic response in patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(7):1114–8.
 67. Bruner V, Atteno M, Spanò A, Scarpa R, Peluso R. Biological therapies for spondyloarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2014;6:92–101.
 68. Davis JC Jr, van der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO i sur. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48:3230–6.
 69. Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Maksymowych WP, Citera G i sur. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early non-radiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:2091–102.
 70. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BA, Braun J i sur. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2136–46.
 71. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Maksymowych WP, Brown MA i sur. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic, axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis*. 2013;72:815–22.
 72. Inman RD, Davis JC Jr, Heijde Dv, Diekmann L, Sieper J, Kim SI i sur. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58:3402–12.
 73. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Maksymowych WP, Scott BB, Boice JA i sur. A randomized, double-blind, placebo-controlled, sixteen-week study of subcutaneous golimumab in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:2702–12.
 74. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P i sur. Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. *J Rheumatol*. 2006;33:712–21.
 75. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C i sur. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1150–7.
 76. van der Heijde D, Kavanaugh A, Gladman DD, Antoni C, Krueger GG, Guzzo C i sur. Infliximab inhibits progression of radiographic damage in patients with active psoriatic arthritis through one year of treatment: results from the induction and maintenance psoriatic arthritis clinical trial 2. *Arthritis Rheum*. 2007;56:2698–707.
 77. Baranaukaite A, Raffayova H, Kungurov NV, Kubanova A, Venalis A, Helmle L i sur. Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naive patients: the RESPOND study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:541–8.
 78. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH i sur. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3279–89.
 79. Genovese MC, Mease PJ, Thomson GT, Kivitz AJ, Perdok RJ, Winberg MA i sur. Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. *J Rheumatol*. 2007;34:1040–50.
 80. Karanikolas GH, Koukli EM, Katsalira A, Arida A, Petrou P, Komninou E i sur. Adalimumab or cyclosporine as monotherapy and in combination in severe psoriatic arthritis: results from a prospective 12-month non-randomized unblinded clinical trial. *J Rheumatol*. 2011;38:2466–74.
 81. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J i sur. Golimumab, a new human tumor necro-

- sis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2009;60:976–86.
82. Kavanaugh A, van der Heijde D, McInnes IL, Mease P, Krueger GG, Gladman DD i sur. Golimumab in psoriatic arthritis: one-year clinical efficacy, radiographic and safety results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2504–17.
 83. Kavanaugh A, McInnes IL, Mease P, Krueger GG, Gladman DD, van der Heijde D i sur. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study). *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1689–94.
 84. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, Wollenhaupt J, Khraishi M, Kielar D i sur. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis.* 2014;73:48–55.
 85. van der Heijde D, Fleischmann R, Wollenhaupt J, Deodhar A, Kielar D, Woltering F i sur. Effect of different imputation approaches on the evaluation of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis: results of the RAPID-PsA 24-week phase III double-blind randomised placebo-controlled study of certolizumab pegol. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:233–7.
 86. Landewé R, Braun J, Deodhar A i sur. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled phase 3 study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:39–47.
 87. Sepriano A, Regel A, van der Heijde D, Braun J, Baraliakos X, Landewé R i sur. Efficacy and safety of biological and targeted-synthetic DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *RMD Open.* 2017;3(1):e000396. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000396. eCollection 2017.
 88. Mease PJ, Ory P, Sharp JT, Ritchlin CT, Van den Bosch F, Wellborne F i sur. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis.* 2009;68(5):702–9.
 89. Sterry W, Ortonne JP, Kirkham B, Brocy O, Robertson D, Pedersen RD i sur. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial. *BMJ.* 2010;340:c147. doi: 10.1136/bmj.c147.
 90. Corbett M, Soares M, Jhuti G, Rice S, Spackman E, Sideris E i sur. Tumour necrosis factor- α inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2016;20(9):1–334, v–vi. doi: 10.3310/hta20090.
 91. Kavanaugh A, Gladman D, van der Heijde D, Purcaru O, Mease P. Improvements in productivity at paid work and within the household, and increased participation in daily activities after 24 weeks of certolizumab pegol treatment of patients with psoriatic arthritis: results of a phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:44–51.
 92. Hamilton L, Barkham N, Bhalla A, Brittain R, Cook D, Jones G i sur. BSR and BHR guideline for the treatment of axial spondyloarthritis (including ankylosing spondylitis) with biologics. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56:313–16. doi: 10.1093/rheumatology/kew223.
 93. Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, Braun J, Sieper J. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:665–70.
 94. Rudwaleit M, Schwarzlose S, Hilgert ES, Listing J, Braun J, Sieper J. MRI in predicting a major clinical response to anti tumour necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1276–81.
 95. Toussiroit E. New treatment options and emerging drugs for axial spondyloarthritis: biological and targeted synthetic agents. *Expert Opin Pharmacother.* 2017;18:275–82.
 96. Cheung PP. Anti IL-17 in Axial Spondyloarthritis – where are we at? *Front Med (Lausanne).* 2017;4:1. doi: 10.3389/fmed.2017.00001.
 97. Iervolino S, Di Minno MN, Peluso R, Lofrano M, Russolillo A, Di Minno G i sur. Predictors of early minimal disease activity in patients with psoriatic arthritis treated with tumor necrosis factor- α blockers. *J Rheumatol.* 2012;39:568–73.
 98. Gremese E, Bernardi S, Bonazza S, Nowik M, Peluso G, Masara A i sur. Body weight, gender and response to TNF-alpha blockers in axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(5):875–81.
 99. Di Minno MN, Peluso R, Iervolino S, Lupoli R, Russolillo A, Scarpa R i sur. Obesity and the prediction of minimal disease activity: a prospective study in psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(1):141–7.
 100. Di Minno MN, Peluso R, Iervolino S. Weight loss and achievement of minimal disease activity in patients with psoriatic arthritis starting treatment with tumour necrosis factor alpha blockers. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1157–62.
 101. Eder L, Thavaneswaran A, Chandran V, Cook RJ, Gladman DD. Obesity is associated with a lower probability of achieving sustained minimal disease activity state among patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:813–7.
 102. Micheroli R, Hebeisen M, Wildi LM, Exer P, Tamborrini G, Bernhard J i sur.; uime Rheumatologists of the Swiss Clinical Quality Management Program. Impact of obesity on the response to tumor necrosis factor inhibitors in axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):164.
 103. Clowse ME, Förger F, Hwang C, Thorp J, Dolhain RJ, van Tubergen A i sur. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective post-marketing, multicentre, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(11):1890–6.
 104. Mariette X, Förger F, Abraham B, Flynn AD, Moltó A, Flipo RM i sur. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(2):228–233. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212196. Epub 2017 Oct 13.
 105. Paine A, Ritchlin CT. Targeting the interleukin-23/17 axis in axial spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28:359–67.
 106. Hreggvidsdottir HS, Noordenbos T, Baeten DL. Inflammatory pathways in spondyloarthritis. *Mol Immunol.* 2014;57:28–37.
 107. Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P i sur. Secukinumab, an interleukin-17A inhibitor in ankylosing spondylitis. *N Engl J Med.* 2015;373:2534–48.

108. Emery P, Baeten D, Deodhar A, Wei A, Geusens P, Talloczy Z i sur. Secukinumab improves physical function and quality of life in patients with active ankylosing spondylitis: 2 year data from MEASURE 1, a phase 3 randomised trial [abstract]. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(Suppl 2):818.
109. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, Baeten D, Sieper J, Emery P i sur. Effect of secukinumab, an interleukin-17A inhibitor, on spinal radiographic changes through 2 years in patients with active ankylosing spondylitis: results of the phase 3 study, MEASURE 1. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(Suppl 2):52.
110. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, Kavanaugh A, Rahman P, van der Heijde D i sur. Secukinumab inhibition of interleukin-17A in patients with psoriatic arthritis. *N Engl J Med.* 2015;373:1329–39.
111. Kapoor N, Kammuller M, Kolattukudy PE. No reactivation of dormant *Mycobacterium tuberculosis* in human in vitro granuloma model after anti-IL-17A treatment, in contrast to anti-TNF treatment [abstract]. *Ann Rheum Dis.* 2016;75 (Suppl 2):434.
112. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, Vandemeulebroecke M, Reinisch W, Higgins PD i sur. Secukinumab, a human anti-IL17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomized, double-blind placebo controlled trial. *Gut.* 2012;61:1963–700.
113. Schrieber S, Sands BE, Deodhar A, Baeten D, Huang J, Gandhi K i sur. No increased incidence of inflammatory bowel disease among secukinumab treated patients with moderate to severe psoriasis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis: data from 14 phase 2 and phase 3 clinical studies [abstract]. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(Suppl 2):97.
114. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, McInnes IB, Puig L, Li S i sur. PSUMMIT 2 Study Group. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:990–9.
115. Kavanaugh A, Puig L, Gottlieb AB, Ritchlin C, You Y, Li S i sur. Efficacy and safety of ustekinumab in psoriatic arthritis patients with peripheral arthritis and physician-reported spondylitis: post-hoc analyses from two phase III, multicentre, double-blind, placebo-controlled studies (PSUMMIT-1/PSUMMIT-2). *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1984–8.
116. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C i sur. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet.* 2013;382:780–9.
117. Poddubnyy D, Hermann KG, Callhoff J, Listing J, Sieper J. Ustekinumab for the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: results of a 28-week, prospective, open-label, proof-of-concept study (TOPAS). *Ann Rheum Dis.* 2014; 73:817–23.
118. Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P i sur. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1605–12.
119. Emery P, Vencovsky J, Sylwestrzak A, Leszczyrski P, Porawska P, Stasluk B i sur. A phase III randomized 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.
120. GaBI OnLine – Generics and Biosimilars Initiative. EU guidelines for biosimilars [www.gabionline.net]. Mol, Belgium: Pro Pharma Communications International; [Updated 08 January 2016]. Dostupno na: www.gabionline.net/Guidelines/EU-guidelines-for-biosimilars. Pristupljeno: 16. svibnja 2017.
121. Keating GM. Apremilast: a review in psoriasis and psoriatic arthritis. *Drugs.* 2017;77:459–72.
122. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, Adebajo AO, Wollenhaupt J, Gladman DD i sur. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1020–6.
123. Schett G, Wollenhaupt J, Papp K, Joos R, Rodrigues JF, Vessey AR i sur. Oral apremilast in the treatment of active psoriatic arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2012;64:3156–67.
124. Strand V, Schett G, Hu C, Stevens RM. Patient-reported Health-related Quality of Life with apremilast for psoriatic arthritis: a phase II, randomized, controlled study. *J Rheumatol.* 2013;40:1158–65.
125. Edwards CJ, Blanco FJ, Crowley J, Birbara CA, Jaworski J, Aelion J i sur. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised, controlled trial (PALACE 3). *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1065–73.
126. Pathan E, Abraham S, Van Rossen E, Withrington R, Keat A, Charles PJ i sur. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1475–80.
127. Acosta Felquer ML, Coates LC, Soriano ER, Ranza R, Espinoza LR, Helliwell PS i sur. Drug therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a systematic review. *J Rheumatol.* 2014;41:2277–85.
128. Kristensen LE, Gulfe A, Saxne T, Geborek P. Efficacy and tolerability of anti-tumour necrosis factor therapy in psoriatic arthritis patients: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group register. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:364–9.
129. Fagerli KM, Lie E, van der Heijde D, Heiberg MS, Lexberg AS, Rodevand E i sur. The role of methotrexate co-medication in TNF-inhibitor treatment in patients with psoriatic arthritis: results from 440 patients included in the NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:132–7.
130. Garces S, Demengeot J, Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases; a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1947–55.
131. De Vries MK, Wolbink GJ, Stapel SO, de Groot ER, Dijkmans BA, Aarden LA i sur. Inefficacy of infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with antibody formation. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:133–4.
132. De Vries MK, Brouwer E, van der Horst-Bruinsma IE, Sporenberg A, van Denderen JC, Jamnitski A i sur. Decreased clinical response to adalimumab in ankylosing spondylitis is associated with antibody formation. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68:1787–8.
133. Plasencia C, Pascual-Salcedo D, Nuño L, Bonilla G, Villalba A, Peiteado D i sur. Influence of immunogenicity of the efficacy of longterm treatment of spondyloarthritis with infliximab. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1955–60.

134. De Vries MK, van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT i sur. Immunogenicity does not influence treatment with etanercept in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:531–5.
135. Pérez-Guijo VC, Cravo AR, Castro Mdel C, Font P, Muñoz-Gomariz E, Collantes-Estevez E. Increased efficacy of infliximab associated with methotrexate in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine.* 2007;74:254–8.
136. Mulleman D, Lauferon F, Wendling D, Ternant D, Ducourau E, Paintaud G i sur. Infliximab in ankylosing spondylitis: alone or in combination with methotrexate? A pharmacokinetic comparative study. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R82.
137. Ternant D, Mulleman D, Lauferon F, Vignault C, Ducourau E, Wendling D i sur. Influence of methotrexate on infliximab pharmacokinetics and pharmacodynamics in ankylosing spondylitis. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73:55–65.
138. Glinborg B, Ostergaard M, Krogh NS, Dreyer L, Kristensen HL, Hetland ML. Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumour necrosis factor: results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:2002–8.
139. Heiberg MS, Koldingsnes W, Mikkelsen K, Rodenvand E, Kaufmann C, Mowinckel P i sur. The comparative one-year performance of anti-tumour necrosis factor alpha drug in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: results from a longitudinal, observational, multicenter study. *Arthritis Rheum.* 2008;59:234–40.
140. Kristensen LE, Karlsson JA, Englund M, Petersson IF, Saxne T, Geborek P. Presence of peripheral arthritis and male sex predicting continuation of anti-tumor necrosis factor therapy in ankylosing spondylitis: an observational prospective cohort study from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62:1362–9.
141. Lie E, Kristensen LE, Forsblad-d'Elia H, Zverkova-Sandström T, Askling J, Jacobsson LT; the ARTIS Study Group. The effect of comedication with conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs on TNF inhibitor drug survival in patients with ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthritis: results from a nationwide prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2015;0:1–9. Doi:10.1136/annrheumdis-2014-206616.
142. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Cassarà E, Kaloudi O, Giulio Favalli E i sur.; Italian board for the Tailored Biologic therapy (ITABIO). Tailored first-line biologic therapy in patients with rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45(5):519–32. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.10.001. Epub 2015 Oct 22.
143. Plasencia C, Pascual-Salcedo D, García-Carazo S, Lojo L, Nuño L, Villalba A i sur. The immunogenicity to the first anti-TNF therapy determines the outcome of switching to a second anti-TNF therapy in spondyloarthritis patients. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(4):R79. doi: 10.1186/ar4258.
144. Arstikyte I, Kapleryte G, Butrimiene I, Venalis A. Influence of Immunogenicity on the Efficacy of Long-Term Treatment with TNF α Blockers in Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis Patients. *Biomed Res Int.* 2015;2015:604872. doi: 10.1155/2015/604872. Epub 2015 Apr 27.
145. Strand V, Balsa A, Al-Saleh J, Barile-Fabris L, Horiuchi T, Takeuchi T i sur. Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review. *BioDrugs.* 2017;31(4):299–316. doi: 10.1007/s40259-017-0231-8.
146. Hiltunen J, Parmanne P, Sokka-Isler T, Lamberg T, Kaipainen-Seppanen O, Isomaki P i sur. Drug trough levels and anti-drug antibodies in nonselected ankylosing spondylitis patients using self-injected anti-TNF drugs. *Ann Rheum Arthritis.* 2017;76 (Suppl 2):61. (OP0024).
147. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, Mikkelsen K, Rødevand E, Koldingsnes W i sur. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:157–63.
148. Fagerli KM, Lie E, van der Heijde D, Heiberg MS, Kalstad S, Rødevand E i sur. Switching between TNF inhibitors in psoriatic arthritis: data from the NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1840–4.
149. McInnes IB, Sieper J, Braun J, Emery P, van der Heijde D, Isaacs JD i sur. Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:349–56.
150. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P i sur. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2015;386:1137–46.
151. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Cassarà E, Kaloudi O, Giulio Favalli E i sur. Second-line biologic therapy optimization in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47(2):183–192. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.03.008. Epub 2017 Mar 22.
152. Yates M, Hamilton LE, Elender F, Dean L, Doll H, MacGregor AJ i sur. Is etanercept 25 mg once weekly as effective as 50 mg at maintaining response in patients with ankylosing spondylitis? A randomized control trial. *J Rheumatol.* 2015;42:1177–85.
153. Cantini F, Niccoli L, Cassarà E, Kaloudi O, Nannini C. Duration of remission after halving of the etanercept dose in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, prospective, long-term, follow-up study. *Biologics.* 2013;7:1–6.
154. Janta I, Martínez-Estupiñán L, Valor L, Montoro M, Baniandres Rodriguez O, Hernández Aragüés I i sur. Comparison between full and tapered dosages of biologic therapies in psoriatic arthritis patients: clinical and ultrasound assessment. *Clin Rheumatol.* 2015;34:935–42.
155. Song IH, Althoff CE, Haibel H, Hermann KG, Poddubnyy D, Listing J i sur. Frequency and duration of drug-free remission after 1 year of treatment with etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis: 2 year data of the ESTHER trial. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1212–5.
156. Haibel H, Heldmann F, Braun J, Listing J, Kupper H, Sieper J. Long-term efficacy of adalimumab after drug withdrawal and retreatment in patients with active non-radiographically evident axial spondyloarthritis who experience a flare. *Arthritis Rheum.* 2013;65:2211–3.
157. Moverley A, Coates L, Marzo-Ortega H, Waxman R, Torgerson D, Cocks K i sur. A feasibility study for a randomised controlled trial of treatment withdrawal in psoriatic arthritis (REMOVAL of treatment for patients in REMission in psoriatic Arthritis (RETREAT(F))). *Clin Rheumatol.* 2015;34:1407–12.
158. Araujo EG, Finzel S, Englbrecht M, Schreiber DA, Faustini F, Hueber A i sur. High incidence of disease recurrence after discontinuation of disease-modifying antirheumatic drug treatment in patients with psoriatic arthritis in remission. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:655–60.