

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

KAKO LIJEČITI BOLESNIKE S REUMATOIDNIM ARTRITISOM U HRVATSKOJ? TREATMENT STRATEGY FOR RHEUMATOID ARTHRITIS IN CROATIA

Božidar Ćurković

Sažetak

Cilj liječenja reumatoidnog artritisa je kontrola bolesti, usporenje radiološke progresije i remisija. Pretpostavke za ostvarenje zadanog cilja su rano postavljanje dijagnoze i rana primjena lijekova koji mogu bitno utjecati na prirodni tijek bolesti. Bolest modificirajući antireumatici (BMAR, što odgovara engleskom DMARDs - Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs) a među njima metotreksat (MTX) su lijekovi prvog izbora za kontrolu reumatoidnog artritisa. Redovito, često, praćenje bolesnika, procjena učinka i podnošljivo-

sti lijeka i adekvatna (po načinu i vremenu) promjena terapijske strategije su preduvjeti za optimalnu djelotvornost. U bolesnika koji su refraktorni na standardnu terapiju preporuča se primjena metotreksata (ili drugih BMAR) i anti-TNF α lijekova. Izbor anti-TNF α lijeka treba učiniti u odnosu na djelotvornost, nuspojave i način primjene. Ukoliko je primjena jednog anti-TNF α lijeka s metotreksatom (ili drugim BMAR) nedjelotvorna nakon 3 mjeseca može se pokušati drugi ili primijeniti rituksimab.

Ključne riječi

reumatoidni artritis, liječenje, bolest modificirajući lijekovi, biološki lijekovi

Summary

The main objectives of the current treatment of rheumatoid arthritis are disease control, inhibition of radiographic progression and finally remission. Presumptions to achieving these goals are early diagnosis of rheumatoid arthritis and early administered therapy with disease modifying drugs as monotherapy or combination of drugs. The optimal therapeutic response is influenced by tight control of the patients, evalu-

ation of efficacy and tolerability and change of therapeutic strategy as needed. For the patients refractory to standard disease modifying drugs anti-TNF α drugs can be added. The choice of anti-TNF α drug should be done regarding efficacy, tolerability and method of drug administration. In a patient who is failing to respond after 3 months to one anti-TNF α we can try other one or rituximab.

Key words

rheumatoid arthritis, treatment, disease modifying drugs, biologic agents

Uvod

Reumatoidni artritis (RA) je autoimuna, kronična, progresivna upalna reumatska bolest koja dovodi do destrukcije zglobova, nesposobnosti i prerane smrti. Cilj liječenja reumatoidnog artritisa bio je, nekada, kontrola simptoma (bol, jutarnja zakočenost, otekline) a danas je, kontrola bolesti, usporenje radiološke progresije i remisija. Pretpostavke za ostvarenje zadanog cilja su rano postavljanje dijagnoze i rana primjena lijekova koji mogu bitno utjecati na prirodni tijek bolesti. Bolest modificirajući antireumatici (BMAR, što odgovara engleskom DMARDs - Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs) su lijekovi prvog izbora za kontrolu reumatoidnog artri-

tisa. BMAR pokazuju dobar učinak u ranom reumatoidnom artritisu primijenjeni monoterapijski ili kombinirano, a za optimalnu djelotvornost potrebno je često praćenje bolesnika, evaluacija djelotvornosti i podnošljivosti i modeliranje terapijskih postupaka. Metotreksat (MTX) je, pritom, zlatni standard a mogu se primijeniti i drugi lijekovi poput sulfasalazina (SSZ), leflunomida (LFL) ili klorokina (CLQ). Metotreksat se primijenjuje monoterapijski i/ili kombinirano s drugim BMAR poglavito u bolesnika s jakom aktivnošću bolesti i čimbenicima loše prognoze. Uz navedene lijekove nesteroidni antireumatici (NSAR) su redovita konkomitantna te-

rapija. U ranom, ali i kasnom, reumatoidnom artritisu uz BMAR se često primjenjuju glukokortikoidi (GK) u redukcionskoj ili održavajućoj dozi (<10 mg prednizolona dnevno). U bolesnika u kojih se ne može postići zadovoljavajuća kontrola bolesti standardnim lijekovi-

ma primjenjuju se biološki lijekovi. U Hrvatskoj su registrirani anti-TNF α lijekovi (inhibitori čimbenika tumorske nekroze, Tumor Necrosis Factor - anti-TNF α) i rituksimab, kimerično anti-CD20 antitijelo, koji dovođi do deplecije perifernih B stanica.

Standardni bolest modificirajući antireumatici - djelotvornost

Od standardnih lijekova koji mogu modificirati tijek reumatoidnog artritisa metotreksat je, danas, zlatni standard. Terapijska doza metotreksata u rasponu je od 7,5 do 25 mg jednom na tjedan, prosječno 15 mg. U bolesnika s ranim reumatoidnim artritisom monoterapija metotreksatom (15 mg tjedno) pokazala se je djelotvornom. Djelotvornost se izražava, među inim, kriterijima djelotvornosti Američkog reumatološkog društva - ACR (ACR - American College of Rheumatology) i izražava u postotcima poboljšanja, 20% - ACR20, 50% - ACR50 i 70% - ACR70. ACR kriteriji uključuju brojanje bolnih i otečenih zglobova, bolesnikovu ocjenu boli na vizualnoj analognoj skali (VAS), bolesnikovu ocjenu aktivnosti bolesti (VAS), liječnikovu ocjenu aktivnosti bolesti (VAS), bolesnikovu ocjenu funkcionalne sposobnosti (HAQ - Health Assessment Questionnaire) i reaktante akutne faze (SE/CRP) (1). U 70% bolesnika postiže se ACR20 odgovor a u 59% ACR50 odgovor. U onih koji ne odgovore na peroralnu primjenu MTX 15 mg tjedno, povišenje doze na 20 mg ili supkutana primjena lijeka daje dobar terapijski odgovor u još u 23-30% bolesnika (2). Čak i u bolesnika koji su prekinuli MTX zbog nedjelotvornosti ponovno

uvođenje lijeka rezultira dobrim terapijskim odgovorom u njih 45%. Pri tom se bolji rezultati postignu u onih bolesnika koji su prethodno bili na manjoj dozi metotreksata (3). Istodobnom primjenom glukokortikoida, u maloju dozi od 7,5 mg prednizolona, s metotreksatom postižu se još bolji rezultati. Nakon 2 godine postigne se remisija u 55% bolesnika u odnosu na monoterapiju metotreksatom ili drugim BMAR - 30%, a registrirana je i manja radiološka progresija TSS (Total Sharp score) 1,8 naprama 3,5 (4). Rezultati su održani i nakon 4 godine (5). U bolesnika s lošom prognozom kombinirana primjena BMAR može poboljšati terapijski odgovor. Iako je kombinirana terapija sporadično primjenjivana i prije (6) poticaj za njenu primjenu dan je 1989. kad je predložena promjena dotadašnje terapijske piramide bez još evidentnih podataka za to (7). Sedam godina kasnije, 1996., O'Dell i sur. objavili su podatke koji potkrjepljuju primjenu kombinirane terapije (8) a 2 godine iza njih, 1999. Babić-Naglić Đ. i naše rezultate (9). Prema podacima iz literature evidentno je da se kombiniranom terapijom i intenzivnim praćenjem bolesnika može postići dobar terapijski odgovor u bolesnika s ranim RA (10-14).

Biološki lijekovi - djelotvornost

U bolesnika u kojih se ne može postići zadovoljavajući odgovor na standardne BMAR indicirana je primjena bioloških lijekova, anti-TNF α i rituksimaba. U Hrvatskoj nisu registrirani abatacept i tocilizumab. U ranom reumatoidnom artritisu anti-TNF α terapijom postiže se sličan klinički odgovor kao s metotreksatom (adalimumab marginalno slabije učinkovit od MTX a etanercept marginalno bolji od MTXa) (15). Većina studija o anti-TNF α lijekovima uzima kao primarni kriterij ACR20 odgovor koji se čini neprimjeren u odnosu na očekivanja, cijenu tih lijekova i nuspojave. Najmanje što bismo trebali procijenjivati kao dobar terapijski učinak pri primjeni bioloških lijekova je ACR50 odgovor. Jedina, direktna, usporedna studija anti-TNF α terapije i metotreksata je komparacija etanercepta i metotreksata. ACR50 odgovor nešto je bolji na etanercept. Postignut je u 49% bolesnika na etanerceptu i 42% na metotreksatu (16). Adalimumab je pokazao nešto lošiji učinak od metotreksata (ACR50 odgovor 41% a metotreksat 46%), u studiji koja je uspoređivala kombinaciju adalimumaba i metotreksata u odnosu na svaki lijek pojedinačno (17). Infliksimab u standardnoj dozi (s metotreksatom) pokazao je nešto povoljniji ACR50 odgovor, postignut

je u 45,6% bolesnika u odnosu na 32,1% onih na metotreksatu (18). U etabliranom reumatoidnom artritisu ACR50 odgovor dosegnut je u 54% bolesnika na etanerceptu i 42% na metotreksatu (19). U šestomjesečnoj studiji u bolesnika sa slabim odgovorom na metotreksat primjenom adalimumaba u standardnoj dozi postignut je u 55,2% bolesnika ACR50 odgovor (20). U bolesnika sa slabim odgovorom na metotreksat primjenom infliksimaba u standardnoj dozi postignut je ACR50 odgovor u 27% bolesnika (21). Kad se anti-TNF α lijekovi kombiniraju s metotreksatom općenito se postiže bolji odgovor ACR50, i u ranom (17,22) i u etabliranom RA (19). U svim studijama anti-TNF α lijekovi imaju nešto povoljniji učinak na radiološku (RTG) progresiju (15) pa se postavlja pitanje imaju li anti-TNF α lijekovi neovisan učinak na rtg progresiju jer on ne korespondira s kliničkim odgovorom (234). Eksperimentalno su upala i destrukcija odvojeni procesi, erozije nastaju zbog aktivnosti osteoklasta koje aktivira TNF što može biti objašnjenje (24). Ali ipak, ostaje pitanje od kojeg je i kolikog kliničkog značenja smanjenje radiološke progresije (25). Kako anti-TNF α lijekovi u monoterapijskoj primjeni ne pokazuju bitno bolji učinak od meto-

treksata nema dovoljno dokaza da se MTX zamjeni biološkim lijekovima za MTX naivne bolesnike. Primjena anti-TNF α lijekova, zasad, je indicirana u bolesnika koji nemaju adekvatan odgovor na primjenu BMAR monoterapijski ili kombiniranim liječenjem. Preskripcija bioloških lijekova od njihovog uvođenja u stalnom je porastu. U USA je zabilježen porast preskripcije od 3% 1999. na 26% 2006. Ipak 86% bolesnika je prethodno liječeno s BMAR, poglavito MTX 66%. Tri četvrtine ih je bilo na glukokortikoidima s ili bez NSAR (26). Anti-TNF α lijekovi, smatra se, općenito imaju sličan klinički učinak pa je i njihova pojedinačna primjena slična. U USA je najpropisivaniji lijek bio etanercept ali je uvođenjem druga 2 anti-TNF α lijeka njegovo propisivanje značajno smanjeno (26). U Austriji infliksimab je bio propisan u 27% bolesnika s RA, etanercept u 22,3% a adalimumab u 36,5% (27). Prema podacima od Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje u 2007. godini za liječenje reumatoidnog artritisa podjednako su propisivani etanercept i infliksimab a nešto manje adalimumab (28). Koji od anti-TNF α lijekova primijeniti? Razlikuju li se u odnosu na djelotvornost i nuspojave? U etabliranom RA kombinacijom etanercepta i meto-

treksata može se doseći ACR50 u 71% bolesnika (19), adalimumaba i metotreksata 55,2% (20) a infliksimaba i metotreksata 27% (21). Terapijski učinak može se procijenjivati i na druge načine, napr. indeksom aktivnosti bolesti. Prema kriterijima Europske lige protiv reumatizma (EULAR - European League Against Rheumatism) poboljšanje skora aktivnosti bolesti na 28 izabranih zglobova - DAS28 (DAS28 - Disease Activity Score) boduje se kombinacijom promjena početnih vrijednosti i stupnja aktivnosti bolesti. Dobar terapijski odgovor predmnijeva poboljšanje DAS28 za više od 1,2 uz ukupni DAS28 skor manji od 3,3. (29). DAS28 smanjuje se na sva 3 TNF α inhibitora kroz 12 mjeseci primjene ali je smanjenje statistički značajnije za adalimumab i etanercept nego za infliksimab (apsolutno smanjenje DAS28 -1,8 za adalimumab i etanercept, -1,2 za infliksimab), k tomu uz manju cijenu koštanja (30). Broj bolesnika koje treba liječiti (NNT - Number Needed to Treat) da se postigne ACR50 odgovor za etanercept je 4 za adalimumab također 4 a za infliksimab (u standardnoj dozi) 8 (31). Ne treba zaboraviti ni da je način primjene etanercepta i adalimumaba pogodniji u svakodnevnoj praksi od infliksimaba.

Nuspojave anti-TNF α lijekova

Kad se propisuju anti-TNF α lijekovi treba voditi računa i o nuspojavama. Podatci o nuspojavama anti-TNF α lijekova su nekonzistentni. Ipak, za sva 3 lijeka relativni rizik (RR) za malignome (limfome), ozbiljne infekcije, pojavu ili reaktivaciju tuberkuloze, brzo progresivnu često fatalnu intersticijsku bolest pluća, druge oportunističke (gljivične!) infekcije i neurološke nuspojave je povećan. (32-36). Podatci o nuspojavama su ve-

ćinom prikupljeni iz randomiziranih kontroliranih studija i ne odgovaraju često nuspojavama u svakodnevnoj praksi. Limitirani su nedostatnim podacima o vremenu pojavljivanja nuspojave, neadekvatnoj usporedbi incidencije u odnosu na onu iz baza podataka ili njihova prenošenja na bolesnik-godine računanje, pa se čini da je rizik od nuspojava veći nego što ga daju randomizirane kontrolirane studije (37).

Novi biološki lijekovi

Nažalost, ne reagiraju svi bolesnici na primjenu anti-TNF α terapije. Štoviše postotak bolesnika koji ne postignu ni ACR20 odgovor kreće se od 29-48% za navedena 3 anti-TNF α lijeka. Postotak bolesnika koji ne postigne željeni ACR50 odgovor još je veći 46-67% (38). Ako je odgovor na anti-TNF α lijekove nakon 3 mjeseca nezadovoljavajući, prema preporukama Hrvatskog reumatološkog društva, treba promijeniti anti-TNF α lijek ili primijeniti rituksimab (39). Rituksimab (kimerično anti-CD20 antitijelo dovodi do deplecije perifernih B stanica) je u bolesnika koji nisu odgovorili na BMAR ili anti-TNF α (1/3 bolesnika) pokazao da se u 34% njih može doseći ACR50 odgovor (40) a u bolesnika koji nisu odgovorili na anti-TNF α terapiju u 27% (41). Moguća

je i primjena abatacepta i tocilizumaba ali oni nisu još registrirani u Hrvatskoj za liječenje reumatoidnog artritisa. Primjenom abatacepta (potpuno humani solubilni kostimulacijski modulator koji selektivno cilja CD80/CD86:CD28 kostimulacijski signal potreban za punu aktivaciju T stanica) u bolesnika s RA, refraktornih na anti-TNF α terapiju, postignut je nakon 6 mjeseci i kroz 2 godine ACR50 odgovor u 23,5% odnosno 33,2% (42). Primjenom tocilizumaba (humanizirano monoklinsko antitijelo koje se veže za obje forme interleukin-6 receptora) u 6 mjesečnoj studiji postignut je ACR50 odgovor u 31% bolesnika koji su dobivali 4 mg/kg i u 44% onih koji su dobivali 8 mg/kg a prethodno su imali slab odgovor na primjenu metotreksata (43).

Zaključak

Anti-TNF α lijekovi u monoterapijskoj primjeni ne pokazuju bitno bolji učinak od MTXa. Nema dovoljno dokaza da se MTX zamijeni biološkim lijekovi-

ma za MTX naivne bolesnike. Još treba dokazati njihov bolji učinak. Pozitivni učinci u nekim studijama su procijenjivani na osnovi nevalidiranog ACR N odgo-

vora ili kod primjene u bolesnika sa slabim odgovornom na metotreksat (25). Podatci iz kliničkih ispitivanja nisu uvijek u relaciji sa svakodnevnom praksom. Treba li klinička ispitivanja biti bliža rutinskoj praksi? Samo 10% bolesnika u realnom životu bi ispunilo kriterije za klinička ispitivanja (44)! Može se postaviti pitanje je li ishod u kliničkim ispitivanjima procjenjivan za nas liječnike ili za bolesnika (45)? Ako se pak zaključci izvode iz metaanaliza to može biti dodana vrijednost ili alkemija (46)!

U ovom trenutku naglasak treba staviti na rano postavljanje dijagnoze RA i rano započinjanje terapije s BMAR i GK u redukcijskoj dozi. Lijek prvog izbora je metotreksat. Iako nema egzaktnih podataka, čini se da je primjena metotreksata u Hrvatskoj neadekvatna posebno u smislu doziranja (hipodoziran). Preporuča se najmanja doza (ukoliko bolesnik podnosi lijek) za procjenu učinka od 15 mg tjedno. U bolesnika s aktivnijom bole-

sti preporuča se kombinirana terapija s metotreksatom i glukokortikoidima u redukcijskoj dozi. U bolesnika s aktivnom bolesti i čimbenicima loše prognoze preporuča se kombinirana terapija (MTX + SSZ ili trojna terapija MTX, SSZ, CLQ uz kortikosteroide). U bolesnika s jako aktivnom bolešću i čimbenicima rizika preporuča se kombinirana terapija MTX i LFL uz GK. NSAR su u svim slučajevima konkomitantna terapija. Redovito, često, praćenje bolesnika, procjena učinka i podnošljivosti lijeka i adekvatna (po načinu i vremenu) promjena terapijske strategije su preduvjeti za optimalnu djelotvornost. U bolesnika koji su refraktorni na standardnu terapiju preporuča se primjena metotreksata (ili drugih BMAR) i anti-TNF α lijekova. Izbor anti-TNF α lijeka treba učiniti u odnosu na djelotvornost, nuspojave i način primjene. Ukoliko je primjena jednog anti-TNF α lijeka s metotreksatom nedjelotvorna nakon 3 mjeseca može se pokušati drugi ili primjeniti rituksimab.

Literatura

1. Felson DT, Anderson JJ, Boers M. et al. The american college of rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum* 1993;36:729-740.
2. Braun J, Kastner P, Flaxenberg P. et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:73-81.
3. Kapral T, Stamm T, Machold KP. et al. Methotrexate in rheumatoid arthritis is frequently effective even if re-employed after a previous failure. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R46(DOI:10.1186/ar1902).
4. Svensson B, Boonen A, Albertsson K. et al. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increase the remission rate. *Arthritis Rheum* 2005;52:3360-3370.
5. Hafstrom I, Albertsson K, Boonen A. et al. Remission achieved after 2 years treatment with low dose prednisolone in addition to DMARDs in early RA is associated with reduced joint destruction still present after 4 years: an open two year continuation study. *Ann Rheum Dis* online 17 apr 2008;DOI:10.1136/ard.2008.087833.
6. Sievers K, Hurri L, Sievers UM. A comparative study of the effects of gold chloroquine and combined gold-chloroquine therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Reumatologia* 1963;1:203-210.
7. Wilske KR, Healey LA. Remodeling the pyramid. A concept whose time has come. *J Rheumatol* 1989;16:565-567.
8. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *NEJM* 1996;334:1287-1291.
9. Babić-Naglić Đ. Kombinirana terapija reumatoidnog artritisa. *Reumatizam* 1999;46:7-11.
10. Verstappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ. et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer assisted management in early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). *Ann Rheum Dis* 2007;66:1443-1449.
11. Mottonen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M. et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Lancet* 1999;353:1568-1573.
12. Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF. et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeST study): A randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3381-3390.
13. Grigor C, Capell H, Stirling A. et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:263-269.
14. Hetland ML, Stengaard-Pedersen K, Junker P. et al. Aggressive combination therapy with intra-articular glucocorticoid injections and conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs in early rheumatoid arthritis: second-year clinical and radiographic results from the CIMESTR study. *Ann Rheum Dis* 2008;67:815-822.
15. Chen YF, Jobanouta P, Barton P. et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid

arthritis in adults and economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technol Assess* 2006;10(42):

16. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM. et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *NEJM* 2000;343:1586-1593.

17. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF. et al. The PREMIER study. A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54:26-37.

18. St.Clair EW, van der Heijde DMFM, Smolen JS. et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:3432-3443.

19. van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V. et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: Two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1063-1074.

20. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE. et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate. The ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:35-45.

21. Maini R, St. Clair EW, Breedveld F. et al. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. *Lancet* 1999;354:1932-1939.

22. Emery P, Breedveld F, Hall S. et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomized, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet* 2008. DOI:10.1016/S0140-6736(08)61001-6.

23. Weisman MH. Progress Toward the cure of rheumatoid arthritis? The BeST study. *Arthritis Rheum* 2005;52:3326-3332.

24. Smolen JS, Han C, Bala M. et al. Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement: A detailed subanalysis of data from the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study. *Arthritis Rheum* 2005;52:1020-1030.

25. Bertele V, Assisi A, Di Muzio V, Renzo D, Garattini S. New antirheumatic drugs: any real added value? A critical overview of regulatory criteria for their marketing approval. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:879-889.

26. Yazici Y, Shi N, John A. Utilization of biologic agents in rheumatoid arthritis in the United States. *Bull NYU Hosp Joint Dis* 2008;66:77-85.

27. Duftner C, Dejaco C, Larcher H, Schirmer M, Herold M. Biologicals in rheumatology: Austrian experiences from a rheumatic outpatient clinic. *Rheumatol Int* Published online:27 May 2008.

28. HZZO - podatci dobiveni na traženje autora.

29. Van Gestel AM, Prevoo ML, van 't Hof MA. et al. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum* 1996;39:34-40.

30. Kievit W, Adang EM, Fransen J. et al. The effectiveness and medication costs of three anti-tumor necrosis factor α agents in the treatment of rheumatoid arthritis from prospective clinical practice data. *Ann Rheum Dis* 2008;DOI:10.1136/ard.2007.083675.

31. Kristensen LE, Christensen R, Bliddal H, Geborek P, Danneskiold-Samsøe B, Saxne T. The number needed to treat for adalimumab, etanercept, and infliximab based on ACR50 response in three randomized controlled trials on established rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Scand J Rheumatol* 2007;36:411-417.

32. Askling J, Baecklund E, Granath F. et al. Anti-TNF therapy in RA and risk of malignant lymphomas relative risks and time-trends in the Swedish biologics register. *Ann Rheum Dis* 2008; DOI:10.1136/ard.2007.085852.

33. FDA briefing document. Update on TNF blocking agents. March, 2003.

34. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EI, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies. *JAMA* 2006;295:2275-2285.

35. Ellerin T, Rubin RH, Weinblatt ME. Infections and anti-tumor necrosis factor α therapy. *Arthritis Rheum* 2003;48:3013-3022.

36. Askling J, Dixon W. The safety of anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:138-144.

37. Yazici Y. Some concerns about adverse event reporting in randomized clinical trials. *Bull NYU Hosp Joint Dis* 2008;66:143-145.

38. Redlich K, Schett G, Steiner G. et al. Rheumatoid arthritis therapy after tumor necrosis factor and interleukin-1 blockade. *Arthritis Rheum* 2003;48:3308-33119.

39. Ćurković B, Babić-Naglić Đ, Morović-Veržes J, Anić B, Grazio S. Prijedlog primjene antagonista TNF α u reumatoidnom artritisu. *Reumatizam* 2008; 55:22-25.

40. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sonowska A. et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1390-1400.
41. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW. et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006;54:2793-2806.
42. Genovese MC, Schiff M, Luggen M. et al. *Ann Rheum Dis* 2008;67:547-554.
43. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A. et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study). A double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008;371:987-997.
44. Pincus T. Should clinical trials in rheumatoid arthritis be more like standard clinical care and vice versa? *Ann Rheum Dis* 2007;66(Suppl 1)A1-5.
45. Smolen J. Outcome measures in clinical trials: are they for us or for the patient? *Ann Rheum Dis* 2007;66(Suppl 1)A1-5.
46. Fransen J. Meta-analysis: added value or modern alchemy? *Ann Rheum Dis* 2007;66(Suppl 1) A1-5.