



**UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET
KLINIČKA MEDICINA**

**EFIKASNOST I BEZBEDNOST LEČENJA OBOLELIH
OD REUMATOIDNOG ARTRITISA TNF-ALFA
INHIBITORIMA**

doktorska disertacija

Kandidat: Dr Marina Maksimović-Simović

Mentor: Prof. dr Tatjana Ilić

Novi Sad, 2017. godine

UNIVERZITET U NOVOM SADU

MEDICINSKI FAKULTET

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Marina Maksimović-Simović
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. dr Tatjana Ilić, redovni profesor
Naslov rada: NR	Efikasnost i bezbednost lečenja obolelih od reumatoidnog artritisa TNF-alfa inhibitorima
Jezik publikacije: JP	Srpski
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: Go	2017.
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3
Fizički opis rada: FO	Poglavlja: 8 / stranica:164/ slika: 21/ grafikona: 22/ tabela: 65/ referenci: 166/ priloga:1
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina:	Interna medicina- reumatologija

ND	
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	reumatoidni artritis; faktor nekroze tumora-alfa; monoklonalna antitela; etanercept; adalimumab; istraživanja i upitnici; antireumatici; metotreksat; ishod terapije
UDK	616.72-002.77:615.275.036
Čuva se: ČU	U biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, Hajduk Veljkova 3
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	<p>Uvod: Reumatoidni artritis (RA) je bolest koja dovodi do ireverzibilnog oštećenja zglobova usled čega je neophodno pri postavljanju dijagnoze započeti lečenje. TNF-alfa inhibitori predstavljaju revolucionarno otkriće u lečenju RA, pri čemu su najčešće korišćeni Etanercept i Adalimumab. Oni nisu efikasni kod svih pacijenata kod kojih se primene, a mehanizmi gubitka odgovora nisu jasni. Cilj rada je odrediti uticaj Etanercepta i Adalimumaba na aktivnost bolesti (merenjem DAS28 SE i DAS28 CRP skora) i funkcionalni status pacijenata (merenjem HAQ-DI upitnika), broj bolnih i otečnih zglobova pre i tokom godinu dana primene ovih lekova, kao i utvrditi povezanost koncentracije Etanercepta i Adalimumaba u krvi sa vrednostima DAS28 SE u momentu određivanja koncentracije leka. Praćena je i učestalost neželjenih efekata kod pacijenata lečenih sa ova dva leka. Ispitan je i uticaj primene Metotreksata na nivoe lekova u krvi, kao i doza Metotreksata pre i 6 meseci nakon uvođenja Etanercepta ili Adalimumaba.</p> <p>Metode: Studija je sprovedena u Specijalnoj bolnici za reumatske bolesti i Klinici za nefrologiju i kliničku imunologiju, Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu i obuhvatila je 88 pacijenata kod kojih je postavljena dijagnoza RA, od kojih je 49 bilo lečeno Etanerceptom, a 39 Adalimumabom.</p> <p>Analizirana je medicinska dokumentacija, a nakon početka primene TNF-alfa inhibitora svim ispitanicima je u toku godinu dana svaka tri meseca rađena kontrola koja je podrazumevala anamnezu i fizički pregled, analizu biohemijskih nalaza krvi, merena je aktivnost bolesti merenjem indeksa aktivnosti bolesti DAS28 SE i DAS28 CRP i rađena procena funkcionalnog statusa tako što je pacijent popunjavao HAQ-DI upitnik.</p>

	<p>Rezultati: Aktivnost RA merena DAS28 SE i DAS28 CRP indeksima, funkcionalni status meren HAQ-DI upitnikom, broj bolnih i otečenih zglobova i vrednosti reaktanata akutne faze značajno su veći pre početka terapije Etanerceptom i Adalimumabom i smanjuje se tokom prvih 6 meseci lečenja ovim lekovima i potom se taj efekat terapije održava do kraja perioda praćenja. Nema statistički značajne razlike u poređenju Etanercepta i Adalimumaba u odnosu na učestalost neželjenih dejstava. Doza Metotreksata je statistički značajno manja 6 meseci nakon upotrebe biološkog leka Etanercept i Adalimumab. Pacijenti lečeni Metotreksatom uz Adalimumab imali su statistički značajno veće nivoe leka, nego oni koji ga nisu koristili.</p> <p>Zaključak: TNF-alfa inhibitori ne dovode do zaustavljanja bolesti kod svih pacijenata kod kojih se primene. Mehanizam gubitka odgovora na terapiju TNF-alfa inhibitorima nije jasan. Kako bi se donela najbolja odluka za pacijenta, neophodno je odrediti nivo leka u krvi, kao i nivo antitela na lek prilikom svake promene stanja pacijenta. Za sada nema dovoljno studija koje ukazuju da li postoji veza između ekspresije TNF-alfa gena i nivoa TNF-alfa u krvi, te da li bi se merenjem TNF-alfa u krvi mogla korigovati terapija i doza TNF-alfa inhibitora što će verovatno biti predmet budućih istraživanja.</p>
<p>Datum prihvatanja teme od strane Senata: DP</p>	<p>11.02.2016.</p>
<p>Datum odbrane: DO</p>	
<p>Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO</p>	

UNIVERSITY OF NOVI SAD
FACULTY OF MEDICINE
KEY WORD DOCUMENTATION

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code CC	Ph. D thesis
Author: AU	Marina Maksimović-Simović
Mentor: MN	Prof. dr Tatjana Ilić
Title: TI	Efficacy and safety of the treatment with TNF-alpha inhibitors in rheumatoid arthritis patients
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	Serbian / English
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2017.
Publisher: PU	Author's reprint
Publication place: PP	21000 Novi Sad, Serbia, Hajduk Veljkova 3
Physical description: PD	Chapter: 8 / Pages:164 / Pictures: 21 / Graphs: 22/ Tables: 65 / References:166/ Supplementary data: 1
Scientific field: SF	Medicine
Scientific discipline: SD	Internal medicine – rheumatology
Subjects, key words: SKW	Arthritis, Rheumatoid; Tumor Necrosis Factor-alpha; Antibodies, Monoclonal; Etanercept; Adalimumab; Surveys and Questionnaires; Antirheumatoid Agents; Methotrexate; Treatment

	Outcome
UC	616.72-002.77:615.275.036
Holding data: HD	Library of the Faculty of Medicine, Novi Sad, 21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3
Note: N	
Abstract: AB	<p>Introduction: Rheumatoid Arthritis (RA) is a disease that leads to irreversible joint damage, which makes necessary to start treatment when the diagnosis is set. TNF-alpha inhibitors represent a revolutionary discovery in the treatment of RA, and the most commonly used are Etanercept and Adalimumab. They are not effective in all patients, and the mechanisms of loss of response are not clear. The aim of this study is to determine the effect of Etanercept and Adalimumab on disease activity (by measuring DAS28 SE and DAS28 CRP score) and the functional status of patients (by measuring the HAQ-DI questionnaire), the number of painful and swollen joints before and during the first year of administration of these drugs. Also, it was determined a correlation between the concentration of Etanercept and Adalimumab in blood and the values of DAS28 SE at the moment of drug concentration measurement. The incidence of adverse effects in patients treated with these two drugs was also observed. It was examined the effect of Methotrexate on drug levels in the blood as well as the dose of Methotrexate before and 6 months after the introduction of Etanercept or Adalimumab.</p> <p>Methods: The study was conducted at the Special Hospital for Rheumatic Diseases and the Clinic of Nephrology and Clinical Immunology, Clinical Center of Vojvodina in Novi Sad. It included 88 patients with RA, 49 were treated with Etanercept and 39 with Adalimumab. Medical documentation was analyzed, and during the first year of TNF-alpha inhibitor administration, every three months were done anamnesis and physical examination, analysis of blood biochemical findings, measurements of the disease activity with DAS28 SE and DAS28 CRP score and a functional status assessment with the HAQ-DI questionnaire.</p> <p>Results: Disease activity measured by DAS28 SE and DAS28 CRP scores, functional status measured with</p>

	<p>HAQ-DI questionnaire, number of painful and swollen joints and acute phase reactant values are significantly higher before Etanercept and Adalimumab therapy and decreased during the first 6 months of treatment with these drugs and then this effect of therapy is maintained until the end of the monitoring period. There is no statistically significant difference in the comparison of Etanercept and Adalimumab with respect to the frequency of adverse events. The dose of Methotrexate was statistically significantly lower for 6 months after the use of Etanercept and Adalimumab. Patients treated with Methotrexate and Adalimumab had statistically significantly higher drug levels than those who did not use it. Conclusion: TNF-alpha inhibitors are not effective in all patients who used them. The mechanism of loss of response to TNF-alpha inhibitors is not clear. In order to make the best decision for the patient, it is necessary to determine the drug level in the blood as well as the level of antibodies to the drug in each change in the patient's condition. For now, there are not enough studies to indicate whether there is a link between expression of the TNF-alpha gene and the level of TNF-alpha in the blood, and whether the measurement of the TNF-alpha in blood could be used for therapy correction and change of dose of TNF-alpha inhibitor, which is likely to be the subject of the future research.</p>
<p>Approved by Senate on: AS</p>	<p>11.02.2016.</p>
<p>Defence: DE</p>	
<p>Thesis Defense Board: DB</p>	

Zahvalnica

Veliku zahvalnost dugujem svojoj mentorki prof. dr Tatjani Ilić koja je svojim ogromnim znanjem, umećem i veoma brzim korekcijama doprinela da ovaj rad bude uspešno priveden kraju. Pružila mi je veliku pomoć i nesebično podelila svoje znanje sa mnom što je uticalo da još više zavolim oblast imunologije i da sa uživanjem napišem ovu disertaciju.

Veliku zahvalnost dugujem svojim roditeljima Smilji i Marku na ogromnoj podršci, radnim navikama i strpljenju kojima su me naučili, kao i sestri Sanji koja mi je svojom upornošću pokazala da se doktorat može pisati i braniti uz porodicu i decu paralelno. U svemu ovome mi je pomogao i suprug Borislav sa svojim beskrajnim strpljenjem i ljubavlju koji su mi bili potrebni da sve poteškoće preguram uspešno.

Ovaj doktorat posvećujem sinu Aljoši koji ga je u mom stomaku zajedno sa mnom i pisao.

1. Uvod	12
1.1 Epidemiološke karakteristike reumatoidnog artritisa	13
1.2 Etiologija reumatoidnog artritisa	14
1.3 Patologija i patogeneza reumatoidnog artritisa	15
1.3.1 Signalni putevi uključeni u patogenezu RA	18
1.3.2 TNF-alfa	24
1.3.3 Interleukin-6	26
1.4 Klinička slika reumatoidnog artritisa	29
1.5 Dijagnoza reumatoidnog artritisa	34
1.6 Procena aktivnosti bolesti reumatoidnog artritisa	36
1.7 Procena terapijskog odgovora	39
1.8 Terapijski pristup i strategija „lečenje prema cilju“	40
1.8.1 Biološki lekovi	43
1.8.2 TNF-alfa inhibitori	43
1.8.2.1 Etanercept farmakokinetika i farmakodinamika	51
1.8.2.2 Adalimumab farmakokinetika i farmakodinamika	52
1.9 Efikasnost i bezbednost TNF-alfa inhibitora	53
1.10 Drugi biološki lekovi za lečenje RA	63

2.0 Ciljevi istraživanja:.....	65
2.1 Hipoteze:.....	66
3.0 Materijal i metode.....	67
3.1 Konstrukcija uzorka.....	67
3.2 Metode rada.....	68
3.3 Obrada i prikaz podataka.....	70
4.0 Rezultati.....	71
4.1 Socio-demografske karakteristike ispitanika.....	71
4.2 Deskriptivni pokazatelji opštih podataka o bolesti.....	73
4.3 Deskriptivni pokazatelji podataka vezanih za lekove.....	78
4.4 Parametri efikasnosti mereni pre i nakon dobijanja Etanercepta.....	85
4.5 Parametri efikasnosti mereni pre i nakon dobijanja Adalimumaba.....	96
4.6 Razlike između grupa pacijenata lečenih Etanerceptom i Adalimumabom u odnosu na parametre efikasnosti.....	107
4.7 Razlike u efektima dva biološka leka u odnosu na parametre efikasnosti.....	114
4.8 Razlike između dva biološka leka u odnosu na bezbednost.....	122
4.9 Primena Metotreksata tokom lečenja pacijenata obolelih od reumatoidnog	

artritisa biološkim lekovima i njegov uticaj na nivo biološkog leka u krvi.....	128
5.0 Diskusija.....	132
6.0 Zaključci.....	142
7.0 Literatura.....	144
8.0 Dodaci.....	164

1. Uvod

Postoje različite definicije reumatoidnog artritisa (RA) koje su uglavnom opisne. RA se definiše kao hronična sistemska autoimuna bolest vezivnog tkiva kod koje dolazi do simetričnog poliartritisa zglobova šaka i stopala sa destrukcijom zahvaćenih zglobova, kao i do zahvatanja unutrašnjih organa, usled čega se javljaju sistemske manifestacije bolesti. Destrukcija zglobova dovodi do teškog invaliditeta obolelih (1, 2).

Artritis je glavna klinička manifestacija bolesti i predstavlja osnov za postavljanje dijagnoze. Kliničke manifestacije bolesti se razlikuju među obolelima, kao i kod istog obolelog tokom vremena. Bolest može biti blagog kliničkog toga, a može biti i veoma progresivna sa brзом destrukcijom zglobova i nastankom deformiteta. Iako je bolest intenzivno proučavana, etiološki agens nije pronađen (1, 2).

Ova bolest se kao poseban patološki entitet u medicinskoj literaturi izdvaja u XVIII veku, a tek je 1859. godine Garrod prvi put upotrebio termin reumatoidni artritis (1). Waaler-ovo otkriće IgM reumatoidnog faktora u krvi obolelih 1940. godine je bilo otkriće prvog serološkog markera reumatskih bolesti koje je olakšalo razlikovanje ovog od drugih oblika artritisa (1).

S obzirom da dovodi do nastanka deformiteta zglobova i sistemskih manifestacija, ova bolest ima veliki socijalno-medicinski značaj. Progresivnog je karaktera i u značajnoj meri može da ograniči radnu sposobnost obolelog, smanji sposobnost samozbrinjavanja i dovede do invaliditeta. Direktni troškovi lečenja su visoki, a indirektni zbog radne nesposobnosti i invalidnosti su još veći. Rano postavljanje dijagnoze i adekvatno lečenje omogućava prevenciju deformiteta, sistemskih manifestacija bolesti, bolji funkcionalni status, a samim tim i bolji kvalitet života pacijenata.

1.1 Epidemiološke karakteristike reumatoidnog artritisa

Regionalna prevalencija RA za zemlje sa niskim i srednjim primanjima u Evropi procenjena je na oko 0,62% (3). Prevalencija RA kod muškaraca iznosila je 0,16%, dok je kod žena 0,75% (3).

Prevalencija RA u svetu je različita, od najniže dokumentovane u Africi, u Nigeriji, gde nisu pronađeni oboleli od ove bolesti, do najviše kod domorodačkih Amerikanaca koja iznosi od 5,3 do 6%. Razlog za to je nepoznat i smatra se da je genetske prirode, a postoji i mogućnost hronične imunosupresije zbog malnutricije i parazitskih oboljenja (4).

U centralnoj Srbiji, prevalencija RA za starije od 18 godina iznosi 0,58% za celokupnu populaciju, odnosno 0,29% za muškarce i 0,74% za žene. Sa starošću prevalencija raste, te je najviša prevalencija RA zabeležena je između 65. i 74. godine i iznosi 0,88% u muškoj, 1,46% u ženskoj i 1,28% u celokupnoj populaciji centralne Srbije (4).

Takođe, postoje podaci i o prosečnom vremenu koje je potrebno od pojave tegoba do postavljanja dijagnoze RA što iznosi $20,6 \pm 14,9$ meseci za obolele sa područja centralne Srbije, dok je u Beogradu dijagnoza bolesti postavljena u proseku za $17,7 \pm 13,2$ meseca, najbrže za jedan mesec, a najduže za 48 meseci (4).

1.2. Etiologija reumatoidnog artritisa

Etiologija RA nije poznata. Smatra se da kod genetski predisponiranih osoba, faktori spoljašnje sredine dovode do pokretanja imunog sistema. Postoji nekoliko različitih genetskih obeležja koje predisponiraju nastanak RA, ali ni jedno nije prisutno kod svih bolesnika. Genetski faktori su odgovorni za razvoj RA oko 50% (5). Nasledna sklonost je asocirana sa DRB1 genima koji kodiraju HLA-DR4 i HLA-DR1 molekule (6). Najverovatnije je RA rezultat genetskih faktora i uticaja faktora spoljašnje sredine.

Pušenje predstavlja najznačajniji faktor sredine koji može dovesti do razvoja RA (7, 8, 9). Posmatrani su takođe i mnogi infektivni agensi kao potencijalni uzrok pojave RA, jer oni mogu potencijalno da uslove nastanak i hronično održavanje inflamacije u RA različitim mehanizmima koji ne uključuju samo rezultat infekcije i tkivnu destrukciju. To su „antigena mimikrija“ tj slučajna unakrsna reakcija imunog sistema zbog antigenske sličnosti infektivnog agensa sa antigenima sopstvenog tkiva. Moguća je i promena ćelije pod dejstvom virusa. Novije studije su se bavile dokazivanjem specifičnih imunih odgovora na infektivne agense, a ne direktnim izolovanjem iz sinovije. Kao potencijalni infektivni agensi odgovorni za mogući razvoj RA smatraju se Epstein-Barr virus, Mycobacterium tuberculosis, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Retrovirusi and Parvovirus B19. Epstein-Barr virus može poliklonski da aktivira B-limfocite i na taj način uzrokuje produkciju autoantitela u odsustvu specifičnog antigena, dok Mycobacterium tuberculosis produkuje proteine koji mogu izazvati slučajnu unakrsnu reakciju imunog sistema koji potom ošteti sopstvena tkiva. Proteus mirabilis može da se održava u urinarnom sistemu i da bude rezervoar infektivnih agenasa koji podstaknu dugotrajnu inflamaciju, dok se retrovirusi integrišu u DNK domaćina i menjaju ekspresiju ćelijskih gena (9). S obzirom da se RA češće javlja kod žena posmatrani su i hormoni kao potencijalni faktori koji mogu da dovedu do RA i

zaključeno je da upotreba oralnih kontraceptiva i trudnoća imaju protektivnu ulogu, dok je rizik od pojave bolesti povećan u periodu puerperijuma (10).

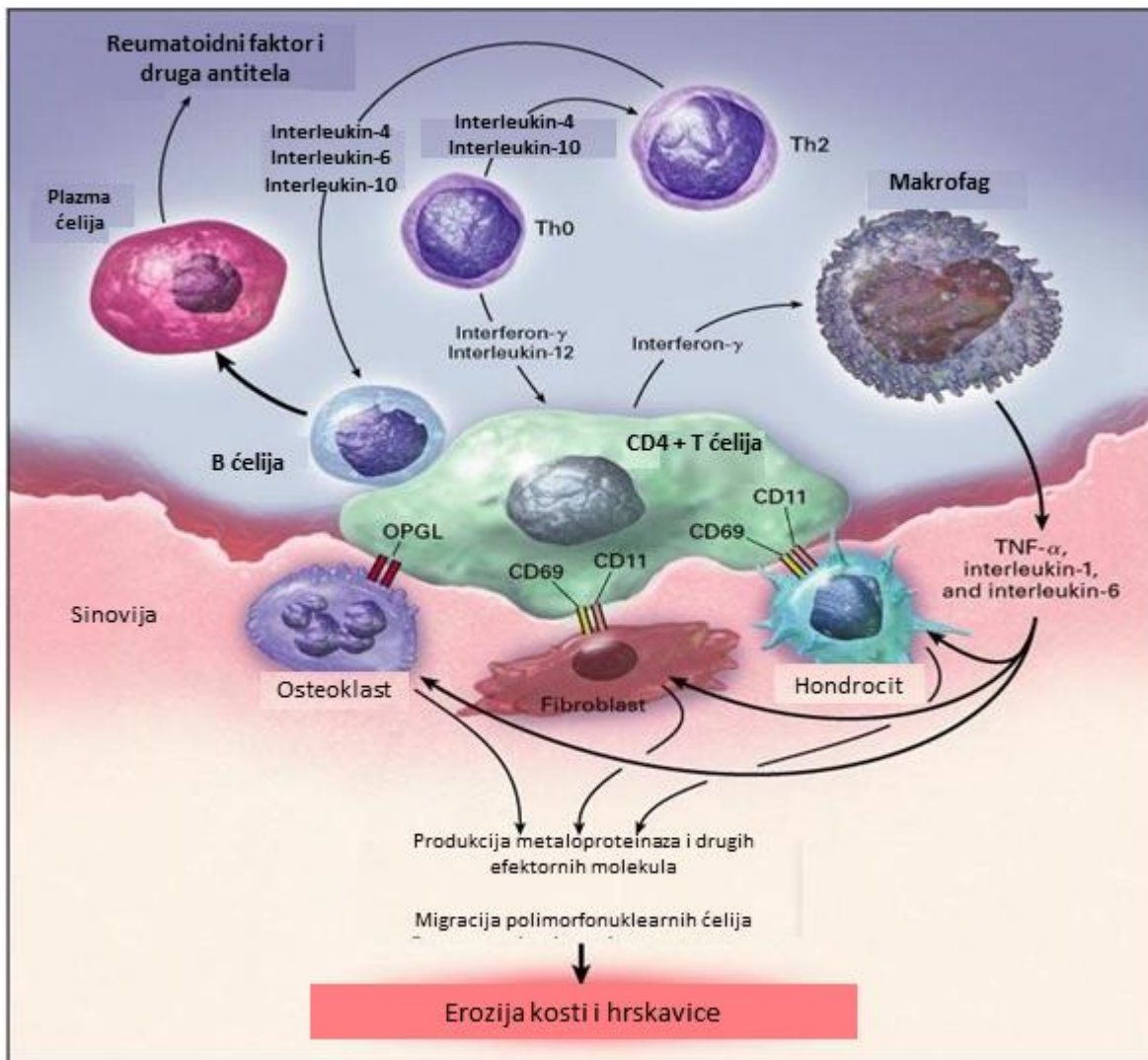
1.3 Patologija i patogeneza reumatoidnog artritisa

Osnovni patološki proces u RA dešava se u sinovijalnom tkivu. Sinovijalno tkivo koje predstavlja specijalizovano vezivno tkivo koje oblaže kapsulu zgloba i sastoji se iz dva sloja: intime koja sadrži sinoviocite tipa A (slične makrofagima) i B (slične fibroblastima) i subintimalnog tkiva koje sadrži krvne sudove i nerve (11). Subintimalni sloj je normalno acelularan, dok u RA dolazi do infiltracije mnogobrojnim ćelijama. U početku bolesti dolazi do hipertrofije sinovijalnog tkiva i promena na krvnim sudovima sinovije, sa ulaskom mononuklearnih ćelija i razvoja sinovitisa. Inflamacijom izmenjena sinovija sa hipertrofijom krvnih sudova i sinoviocita i nagomilavanjem inflamatornih ćelija postepeno postaje panus koji ima invazivne efekte, jer sadrži osteoklaste koji uništavaju kost i hrskavicu svojim enzimima, te se javljaju erozivne promene (12).

T-ćelije, B-ćelije i izlučeni proinflamatorni citokini igraju ključnu ulogu u patogenezi RA. Verovatno neki artrogeni antigen biva prerađen od strane humanih leukocitnih antigena (Humane Leukocyte Antigen- HLA) klase II molekula i prezentovan pomoćnim T-ćelijama. Artrogeni antigen za sada je nepoznat i pored mnogih spekulacija o kojem molekulu bi se moglo raditi. CD4 T ćelije proliferišu, izlučuju citokine pre svega faktor nekroze tumora alfa (Tumor necrosis factor alpha-TNF alfa) i Il-2 (Interleukin-2- Il-2) koje potom stimulišu monocite, makrofage i sinovijske fibroblaste da produkuju Interleukin-1 (Interleukin 1- Il-1), Interleukin-6 (Interleukin 6- Il-6), TNF alfa koji upravljaju inflamacijom u RA. Pored ovoga, one dovode do aktivacije B-ćelija koje produkuju reumatoidni faktor (Rheumatoid factor-RF), antitela na cirkulišući

citrulirani peptid (Anti-citrullinated protein antibody - antiCCP antitela). Posledica višestrukih dejstava citokina je aktivacija hondrocita, sinovijskih fibroblasta, endotelnih ćelija, osteoklasta zbog čega nastaje formiranje novih krvnih sudova, erozija hrskavice i kostiju (12, 13).

Pored promena u zglobovima, proinflamatorni citokini su odgovorni i za razvoj sistemskih efekata u RA. To podrazumeva produkciju reaktanata akutne faze (C-reaktivni protein, serumski amiloid A), kao i razvoj anemije hronične bolesti, kardiovaskularnih komplikacija, osteoporoze, poremećaj metabolizma lipida. Takođe, dokazan je i uticaj na hipotalamus-hipofiza-nadbubreg osovinu, što dovodi do malaksalosti, slabosti i razvoja depresije (10). Kompleksna patogeneza RA prikazana je na slici 1.



Slika 1. Patogeneza RA (preuzeto i adaptirano sa:

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMct055183>)

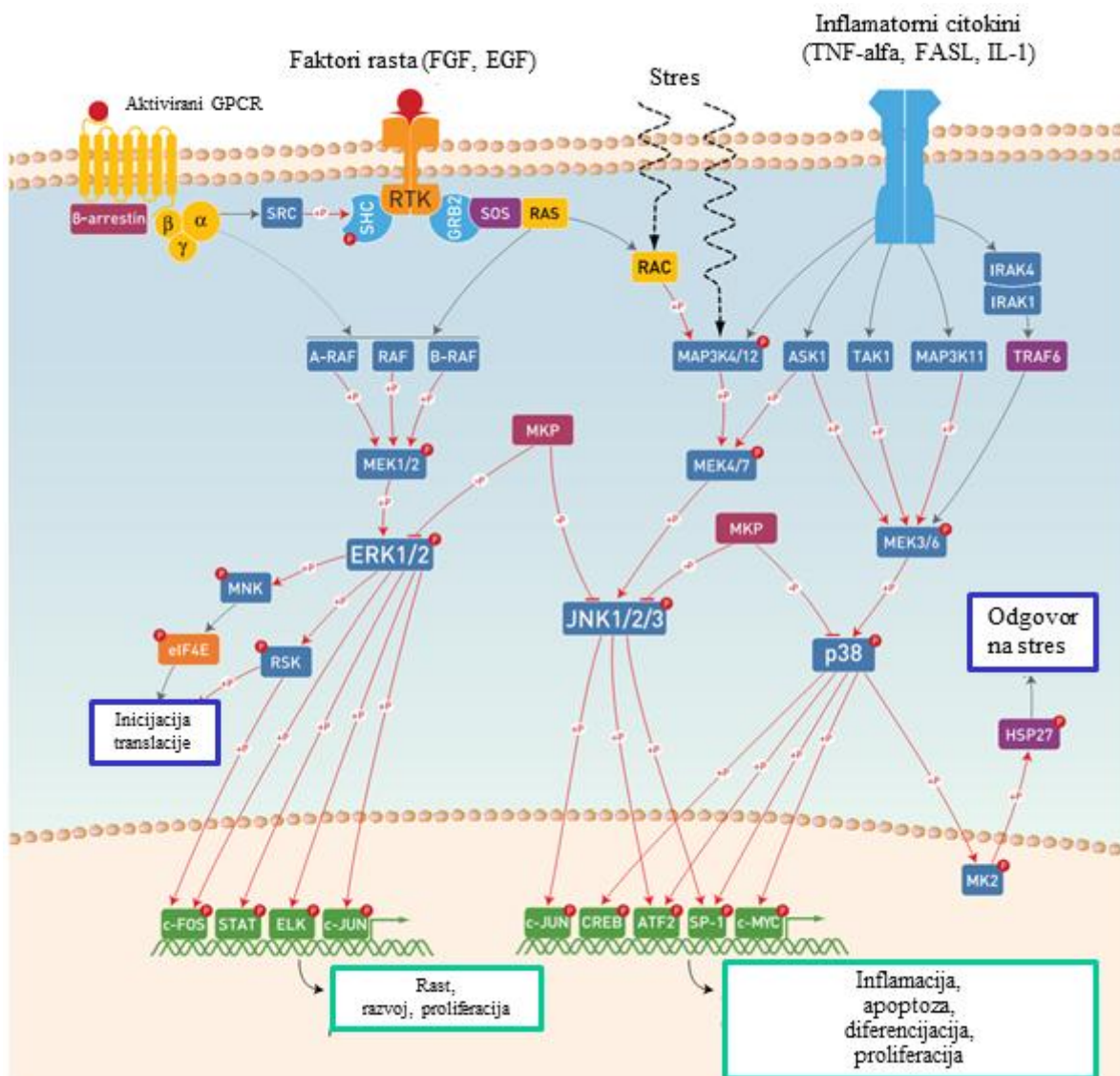
1.3.1 Signalni putevi uključeni u patogenezu RA

Imuni sistem je regulisan sa dva tipa CD4 pomoćnih T limfocita, Th1 i Th2 ćelijama. RA se smatra Th1 ćelijama posredovan poremećaj, a u novije vreme za razvoj bolesti smatraju se odgovornim i Th17 podtip pomoćnih Th1 ćelija koje proizvode IL-17A, IL-17F, IL-21 and IL-22 (13). Aktivacija i funkcija ovih ćelija regulisana je pomoću signalnih puteva u koje se ubrajaju mitogen-aktivirana protein kinaza signalni put (MAPK- mitogen-activated protein kinase), janus kinaza (JAK- Janus kinases)/signalni transduseri i aktivatori transkripcije (STAT- signal transducers and activators of transcription) signalni put, tirozin kinaze slezine (Syk-spleen tyrosine kinase), nuklearni transkripcioni faktor kapa B signalni put (NF- κ B-nuclear factor κ -B) (14).

Mitogen-aktivirana protein kinaza signalni put

Tirozin-kinaze su enzimi koji dovode do prenosa fosfatnih grupa na rezidue tirozina na citoplazmatskim proteinima ili intracelularne domene transmembranskih receptora. Ovi enzimi učestvuju u raznim biološkim funkcijama kao što je adhezija, proliferacija, ćelijska smrt, rast i razvoj celog organizma, regulacija imunog odgovora (14, 15).

Uloga ovog signalnog puta je u prenosu signala sa proinflamatornih citokina što uključuje aktivaciju ekstracelularnim signalima regulisane kinaze i p38 kinazu. Ovaj prenos signala sa TNF-alfa i ostalih proinflamatornih citokina čini ove molekule potencijalno korisnom metom za razvoj novih terapija za lečenje RA (14). Iako je razvijeno nekoliko lekova koji dovode do inhibicije ovog signalnog puta, rezultati kliničkih studija nisu obećavajući (14).

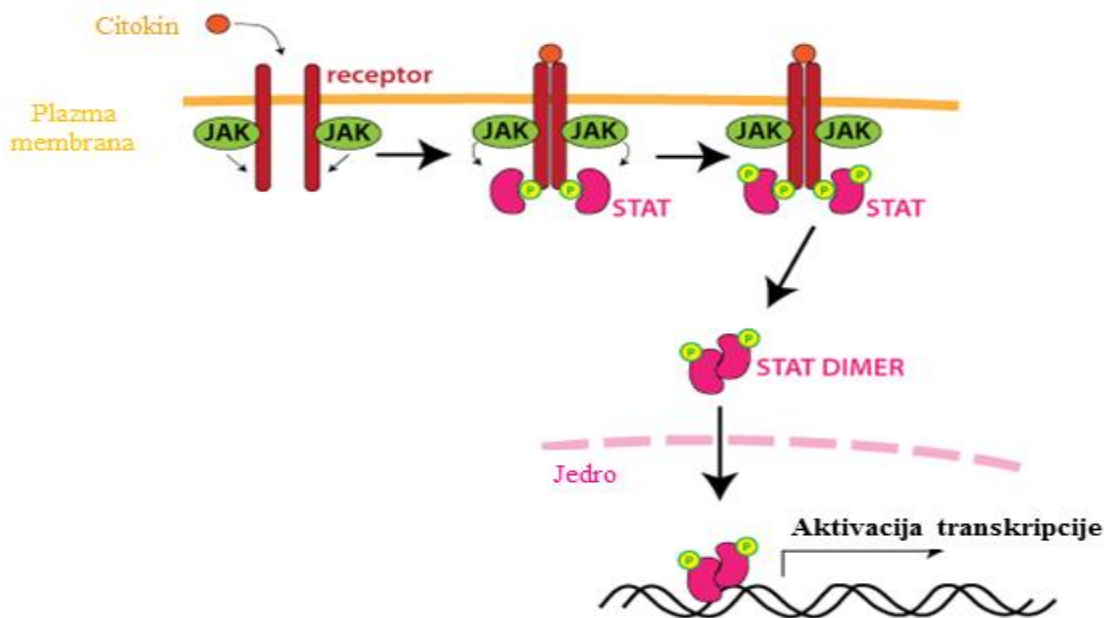


Slika 2. Mitogen aktivirana protein kinaza signalni put (preuzeto i adaptirano sa:

<http://www.thermofisher.com/content/dam/LifeTech/migration/files/cell-analysis/pdfs.par.93262.file.dat/co02864%20mapk%20poster-flr-5-31-12.pdf>)

JAK/STAT signalni put

JAK familja kinaza se sastoji od 4 kinaze JAK1, JAK2, JAK3 i TyK2. One vezuju citoplazmatski deo transmembranskih receptora citokina. Aktivacija JAK kinaza dovodi do aktivacije STAT molekula koji deluju kao transkripcioni faktori. Hormonima-slični citokini (hormon rasta, prolaktin, eritropoetin i trombopoetin), GM-CSF, IL-3 i IL-5 koriste JAK2. IL-6, IL-10, IL-11, IL-19, IL-20 IL-22 i interferon- γ koiste JAK1 i JAK2. Ovi citokini su uključeni u imuni odgovor posredovan T i NK ćelijama, kao i za funkciju B-ćelija i njihovu proliferaciju. Inhibicija ovih kinaza je veoma značajan terapijski cilj u RA. Razvijen je inhibitor janus kinaza-tofacitinib i koristi se za lečenje RA (14, 15). U našoj zemlji nije registrovan za lečenje RA.



Slika 3. JAK/STAT signalni put (adaptirano i preuzeto sa:

http://www.dianliwenmi.com/postimg_5950467.html)

Syk tirozin kinaze

Tirozin kinaze slezine su nerekceptorski tip protein tirozin-kinaza. Nalaze se na svim hematopoetskim ćelijama, najviše na B limfocitima. Njihova aktivacija dovodi do signalne transdukcije i do porasta Il-6 i matriks-metaloproteinaza. Inhibitor protein-kinaza slezine zove se fosmatinib i u procesu je ispitivanja u kliničkim studijama (14, 15).

Nuklearni transkripcioni faktor kapa B

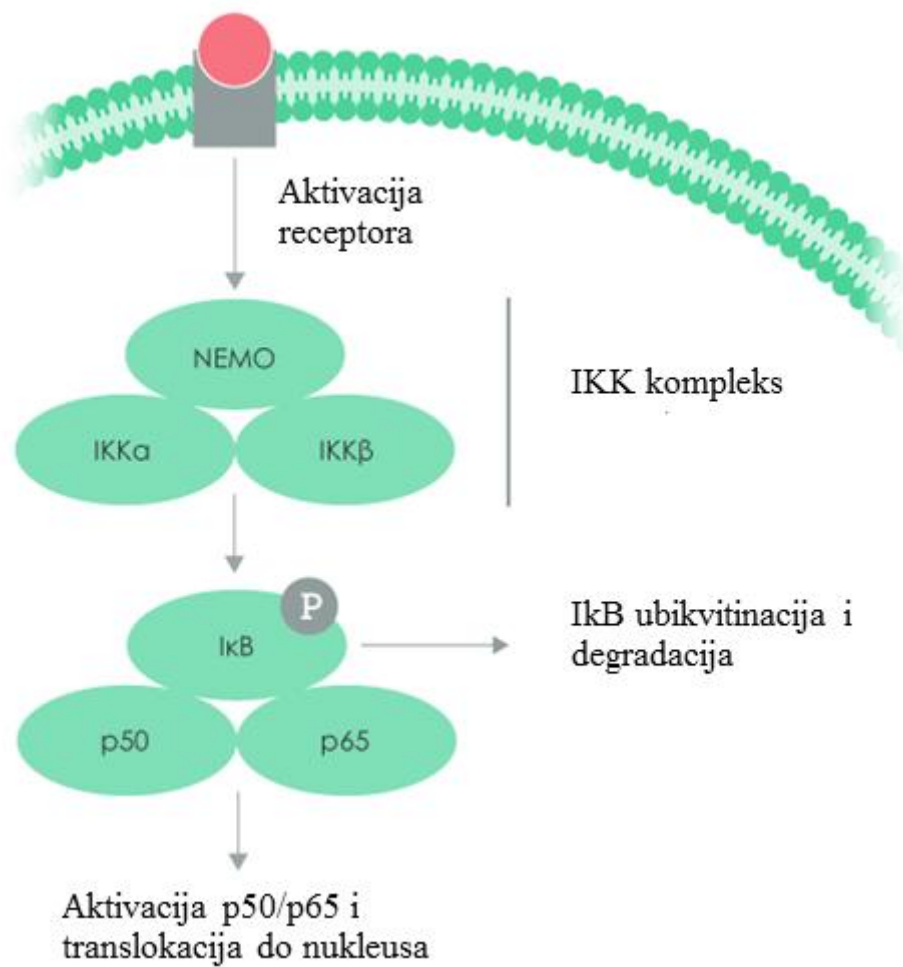
Poslednjih godina važna uloga u patogenezi RA pripisuje se nuklearnom faktoru κ B (NF- κ B). U sinovijalnim ćelijama pacijenata obolelih od RA aktivacija NF- κ B signalnog puta dovodi do aktivacije mnogo gena odgovornih za razvoj inflamacije, te otpuštanja TNF-alfa iz makrofaga, matriks-metaloproteinaza iz sinovijalnih fibroblasta i hemokina koji dovode do aktivacije mnogih imunih ćelija i posledičnog nastanka panusa (16).

NF- κ B familija se sastoji od pet članova p50, p52, p65, RelB, i cREL. Ove podjedinice formiraju homo i heterodimere koji dovode do aktivacije transkripcionih faktora. Najčešća formacija koja dovodi do aktivacije transkripcionih faktora je heterodimer sastavljen od p50 i p65 podjedinica. Kod nestimuliranih ćelija NF κ B transkripcioni faktori su u citoplazmi, neaktivni pod kontrolom κ B inhibitora. Aktivacija I κ B kompleksa kinaza (IKK) dovodi do razgradnje inhibitora κ B i oslobađanja NF- κ B (15). IKK kompleks je od esencijalnog značaja za aktivaciju NF κ B signalnog puta i označava se kao klasični put aktivacije NF- κ B. Sastoji se od tri subjedinice IKK1 (IKK α), IKK2 (IKK β), i IKK3 (IKK γ ili NF κ B esencijalni modulator-NEMO). NF- κ B je veoma značajan za održavanje hronične inflamacije u RA (16, 17).

S obzirom da NF- κ B signalni put ima ulogu ne samo u razvoju akutne i hronične inflamacije, nego i u inhibiciji apoptoze i ćelijske proliferacije, njegova aktivnost je važna kako u autoimunim procesima i u nekim vrstama tumora. Zbog svih ovih saznanja, inhibitori aktivacije NF- κ B signalnog puta su mesto delovanja potencijalnih lekova za RA. Potencijalni problem je složena regulacija ovog signalnog puta na više nivoa, kao i veliki broj aktivatora. Postoji nekoliko mogućnosti inhibicije NF- κ B signalnog puta: blokada vezivanja liganda za receptor, uticaj na prenošenje signala u citoplazmi (blokada aktivacije IKK kompleksa ili sprečavanje razgradnje I κ B), blokada nuklearne aktivnosti NF- κ B. Postoji veliki broj molekula koji inhibišu aktivaciju NF- κ B i većina njih blokira jedan ili više segmenata signalnog puta (18). Inhibicija IKK kompleksa je najviše proučavana kao potencijalno mesto delovanja novih lekova jer on ne postoji ni u jednom drugom signalnom putu osim u NF- κ B čime bi se obezbedila ciljana terapija. Najviše su ispitivani inhibitori IKK2 subjedinice ovog kompleksa, jer ona reguliše produkciju citokina u mnogim ćelijama između ostalih i u sinoviocitima (16, 17, 18, 19, 20, 21, 22). Jedan od vidova inhibicije je i sprečavanje prenosa signala pre nego što aktivira IKK. TNF-alfa molekul može da aktivira na ovaj način signalni put te se TNF-alfa inhibitori koriste i za inhibiciju ovog signalnog puta (18). Postoje dokazi da i do sada primenjivani terapijski agensi među kojima su najznačajniji kortikosteroidi i sulfasalazin, dovode do inhibicije NF- κ B signalnog puta, ali su neophodni agensi koji ciljano inhibišu samo ovaj signalni put kako bi se smanjili neželjeni efekti (16).

Ovaj signalni put uključen je i u transkripciju i nastanak funkcionalne Brutonove agamaglobulinemije tirozin-kinaze (Bruton's agammaglobulinemia tyrosine kinase-Btk) koja predstavlja citoplazmatsku tirozin-kinazu važnu za razvoj i diferencijaciju B limfocita (23, 24). Btk je član Tec familije kinaza, a mutacija gena za ovu kinazu je povezana sa

agammaglobulinemijom vezanom za X hromozom. Aktivacija ove kinaze pokreće kaskadu signalnih molekula koja dovodi do mobilizacije kalcijuma, reorganizacije u citoskeletu, pokretanje transkripcije preko NF- κ B i nuklearnih faktora aktiviranih T ćelija (23).



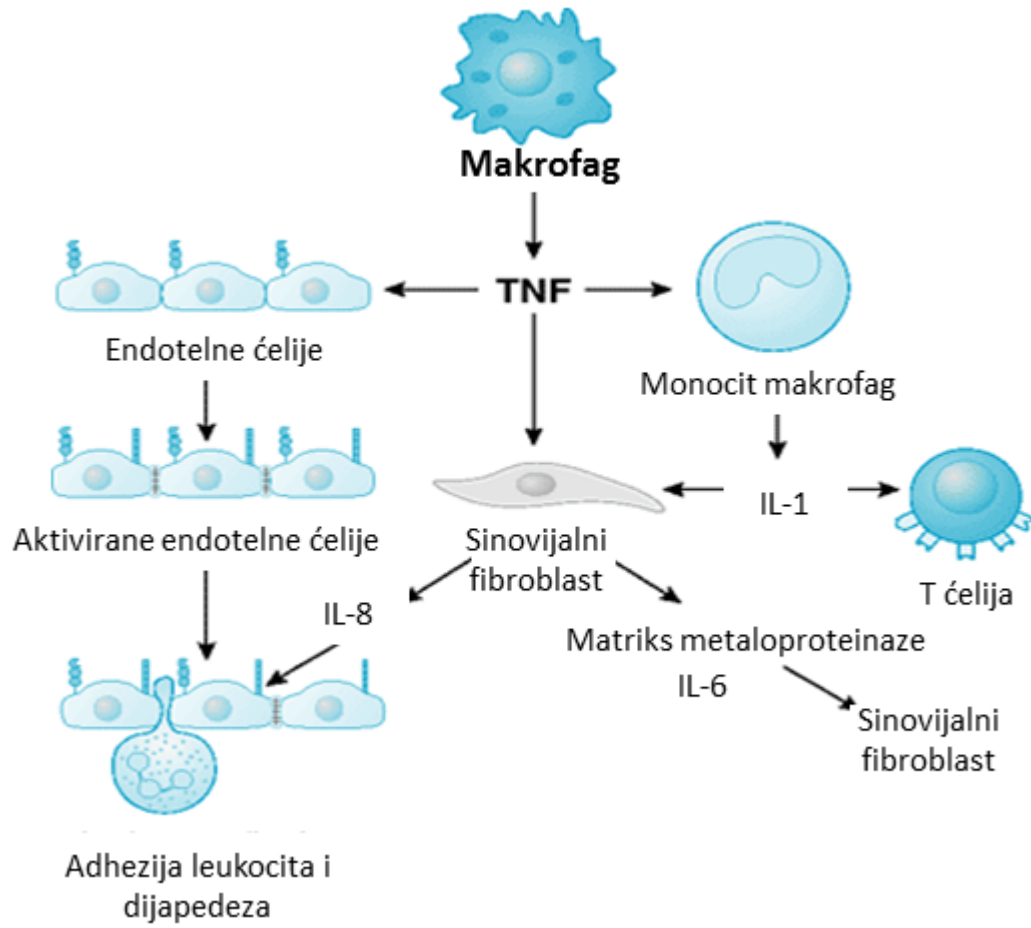
Slika 4. NF- κ B signalni put (preuzeto i adaptirano sa: <http://www.abcam.com/research-areas/overview-of-nf-kb-signaling>)

1.3.2 TNF-alfa

TNF-alfa je proinflamatorni citokin koji ima ključnu ulogu u regulaciji imunog odgovora u RA. Ovaj molekul ima veoma širok spektar bioloških uloga. Jedna od prvih poznatih uloga bila je sposobnost izazivanja nekroze tumora po kojoj je i dobio ime.

Gen koji kodira TNF-alfa nalazi se na kratkom kraku 6. hromozoma. Proizvode ga monociti, makrofagi, B i T-ćelije i fibroblasti. Jedan je od ključnih citokina koji dovode do upale u RA. Ima autokrino, kao i parakrino dejstvo te podstiče lučenje IL-6, IL-1, IL-8 i faktora stimulacije rasta granulocitno-monocitnih kolonija (GM-CSF). On podstiče proliferaciju makrofaga, T-ćelija i njihovu produkciju citokina, proliferaciju i diferencijaciju B-ćelija, hipertrofiju sinoviocita i ekspresiju adhezionih molekula na endotelnim ćelijama (Slika 5). Utiče i na fibroblaste da dođe do ekspresije adhezionih molekula kao što je intracelularni adhezioni molekul 1 (ICAM-1).

TNF-alfa postoji u solubilnoj i membranski vezanoj formi. Receptori za TNF-alfa nalaze se na skoro svim ćelijama sa jedrom. Postoje dva tipa receptora za TNF-alfa, a to su TNF-R1 i TNF-R2. Ovi receptori su transmembranski proteini sa svojim ekstra i intracelularnim domenima. I transmembranska i solubilna forma TNF-alfa se vezuju za oba receptora iako je većina celularnih odgovora na solubilnu formu TNF-alfa posredovana preko TNF-R1 receptora, dok se stimulacija ćelija transmembranskom formom može postići preko oba tipa receptora. TNF-R2 ima ulogu u stimulaciji proliferacije T-ćelija i supresiji TNF-alfa posredovanog inflamatornog odgovora, dok je TNF-R1 odgovoran za odbranu domaćina i inflamatorni odgovor. Ovi receptori pripadaju superfamiliji TNF receptora koja ima važnu ulogu u regulaciji imunog odgovora (25).



Slika 5. Dejstvo TNF-alpha u reumatoidnom artritisu (25)

1.3.3 Interleukin-6

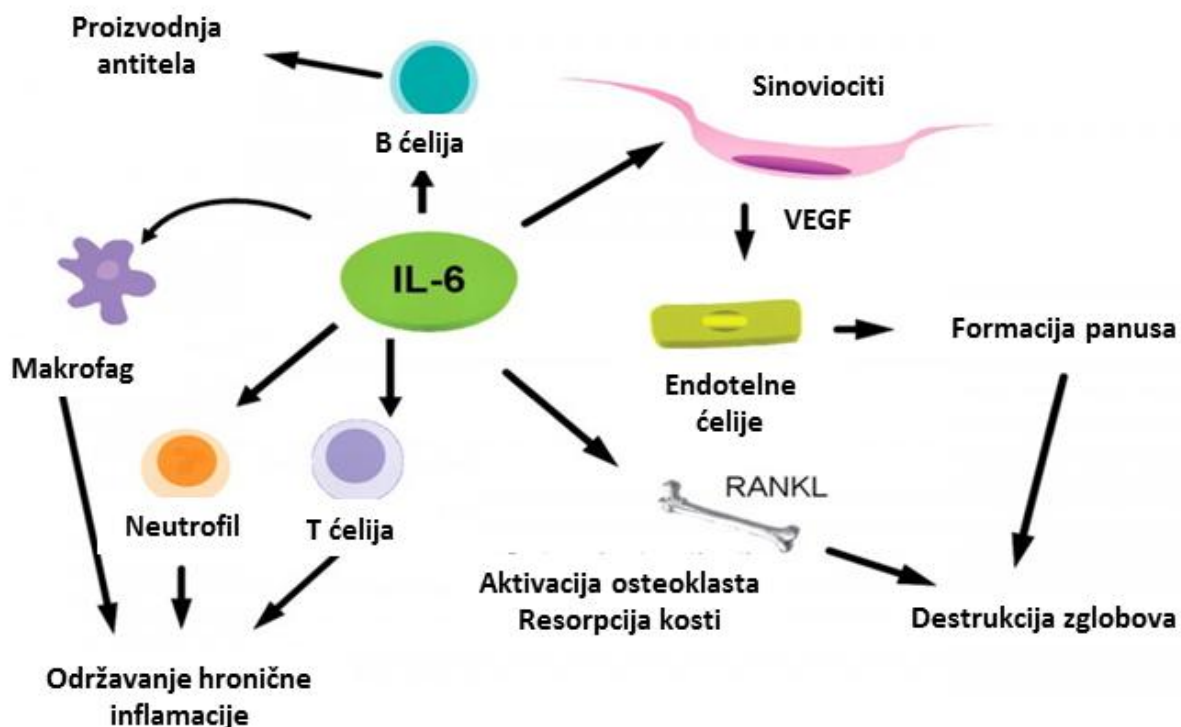
Il-6 je veoma bitan u patogenezi RA. Radi se o jednom glikopeptidu čiji gen je pronađen na hromozomu 7. Pronađen je u serumu i sinovijalnom tkivu obolelih, i njegova koncentracija korelira sa aktivnošću bolesti i destrukcijom zglobova. Produkuju ga mnogobrojne ćelije, među kojima su B i T ćelije, monociti, fibroblasti, osteoblasti, keratinociti, endotelne ćelije.

On dovodi da sinovitis i destrukcije zglobova tako što stimuliše neutrofilnu migraciju iz krvi u tkiva, potom dolazi do njihove aktivacije i oslobađanja proteolitičkih enzima. Takođe Il-6 postiže maturaciju osteoklasta i stimuliše proliferaciju panusa tako što utiče na produkciju vaskularnog endotelnog faktora rasta koji podstiče proliferaciju endotelnih ćelija, a utiče i na njihovu propustljivost. Utiče i na diferencijaciju B-ćelija u plazma ćelije koje potom produkuju antitela ključna u patogenezi RA.

Il-6 posreduje i u mnogim sistemskim manifestacijama RA. On dovodi tokom akutnog inflamatornog odgovora do porasta reaktanata akutne faze preko stimulacije njihove produkcije u jetri. Takođe utiče na produkciju hepcidina koji reguliše metabolizam gvožđa i tako dovodi do anemije hronične bolesti. Dovodi do disbalansa između osteoklasta i osteoblasta što dovodi do poremećaja regulacije koštanog remodelovanja i razvoja osteoporoze. Ima uticaj na metabolizam lipida tako što podstiče produkciju masnih kiselina u jetri i lipolizu masnog tkiva. Utiče i na osovinu hipotalamus-hipofiza-nadbubreg te dovodi do slabosti, malaksalosti, manjka koncentracije, poremećaja sna i razvoja depresije (Slika 6) (26, 27).

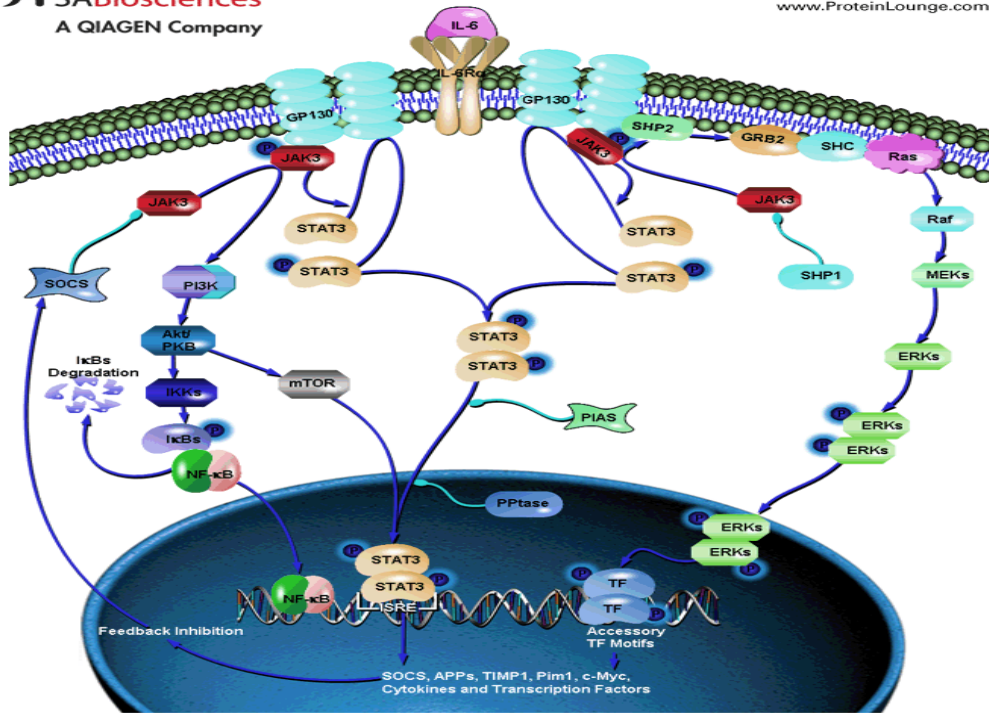
IL-6 ostvaruje svoju biološku ulogu preko Il-6 receptora i signalnog transdjusera gp130. Na ćelijama koje nemaju membranski Il-6 receptor stvara se kompleks sa solubilnim receptorom, te opet nastaje signalna transdukcija. Aktivacija gp130 receptora stimuliše janus-tirozin kinazu

koja dovodi do fosforilacije i aktivacije STAT3 molekula koji se translocira u jedro i dovodi do transkripcije različitih molekula (27) (Slika 7).



Slika 6. Dejstvo IL-6 u reumatoidnom artritisu (preuzeto i adaptirano sa:

<http://labiotech.eu/why-is-jj-getting-rid-of-galapagos-shares-when-everyone-else-is-buying/>)



Slika 7. Signalni put IL-6 (preuzeto i adaptirano sa www.SABiosciences.com)

1.4. Klinička slika reumatoidnog artritisa

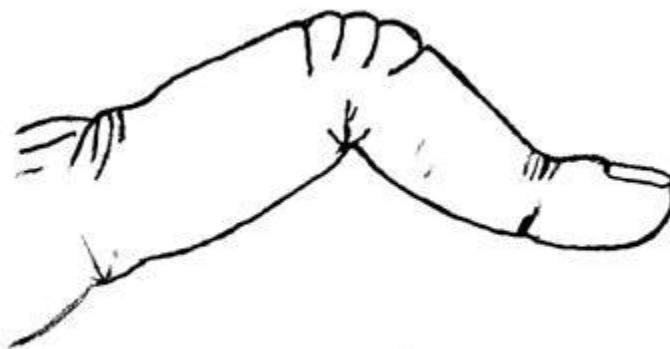
Najčešći početak RA je postepen, sa razvojem simptoma tokom nekoliko nedelja. Praćen je bolovima i ukočenošću zglobova, najčešće šaka i stopala, da bi se posle određenog vremena javio i otok zglobova. Ponekad može da počne i naglo, u toku nekoliko dana, praćen izrazitim bolovima, otocima zglobova, višesatnom jutarnjom ukočenošću. Može da bude praćen slabošću, malaksalošću, povišenom temperaturom (1,2, 28).

Manifestacije bolesti mogu biti artikularne i ekstraartikularne (sistemske). Od artikularnih manifestacija karakterističan je simetrični periferni poliartritis. Najčešće su zahvaćene šake i stopala i to ručni zglobovi (RC), metakarpofalangealni (MCP), proksimalni interfalangealni zglobovi (PIP) šaka, kao i metakarpofalangealni (MTP) i skočni zglobovi (TC). Mogu biti zahvaćeni i drugi zglobovi, ramena, laktovi, kolena, a ređe i temporomandibularni zglobovi, sternoklavikularni i atrantoaksijalni. Zahvaćenost atlantoaksijalnog zgloba se manifestuje bolom i ukočenošću vrata. Moguća je i pojava tenosinovitisa poprečnog ligamenta atlasa usled čega može doći do atlanto-aksijalne luksacije i razvoja cervikalne mijelopatije. Važan simptom je jutarnja ukočenost koja je izazvana edemom sinovije i periartikularnih struktura, a delom i redistribucijom intersticijske tečnosti tokom spavanja (1, 2, 28).

Artritis je destruktivan i ukoliko se ne leči dovodi do deformiteta zglobova. Može doći do ruptura tetiva, što je najčešće na kratkom ekstenzoru palca sa razvojem „Z“ deformiteta. Karakteristični deformiteti su deformitet tipa rupice za dugme (Slika 8) i labudov vrat (Slika 9). U deformaciji „labudov vrat“ dolazi do hiperekstenzije proksimalnih, a fleksije distalnih interfalangealnih zglobova, dok je u deformaciji „rupica za dugme“ došlo do fleksije proksimalnih, a hiperekstenzije distalnih interfalangealnih zglobova. Često je prisutna atrofija

interosealne miškulature i kompresija nerva medianusa. Sve ovo dovodi do nemogućnosti formiranja pesnice, hvatanja sitnih predmeta, gubitka snage stiska šake, što otežava svakodnevne aktivnosti i utiče na kvalitet života (1, 2, 28).

Na stopalima dolazi vremenom do razvoja fibularne devijacije prstiju, „kandžasti“ ili „čekićasti“ prsti i valgus deformitet skočnih zglobova (1, 2, 28).



Slika 8. Deformitet tipa rupice za dugme (preuzeto i adaptirano sa preuzeto i adaptirano sa

<http://emedicine.medscape.com/article/331715-overview>)



Slika 9. Deformitet tipa labudov vrat (preuzeto i adaptirano sa <http://emedicine.medscape.com/article/331715-overview>)

Iako je RA češći kod žena, prisustvo ekstraartikularnih manifestacija češće je kod obolelih muškaraca, kao i kod obolelih sa visokim titrom RF i antiCCP antitela (28, 29, 30, 31). Prisutne su kod oko 40% pacijenata (32). Može da bude zahvaćen bilo koji organ.

Na koži se javljaju reumatoidni čvorići, a mogu se javiti i vaskulitisne promene čija klinička slika zavisi od veličine krvnog suda. Vaskulitis kapilara ogleda se u pojavi tačkastih hemoragija najčešće u rubu nokatne ploče, a postoji i mogućnost pojave ospe i palpabilne purpure (1, 2, 28). Ukoliko su zahvaćene veće arterije nastaju bolne kožne ulceracije obično na donjim ekstremitetima, a mogu se javiti i gangrene. Aktivnost vaskulitisa nije u korelaciji sa aktivnošću RA (28).

Često je prisutna suvoća očiju, praćena pečenjem i svrabom i suvoća usta (sekundarni Sicca sindrom), a može doći i do razvoja skleritisa i episkleritisa. Serozne membrane mogu biti zahvaćene (pleuritis, perikarditis, ređe peritonitis). Perikarditis se može naći bilo kom stadijumu bolesti, a može i biti i početna manifestacija bolesti. Moguć je i razvoj endokarditisa, miokarditisa i koronarnog arteritisa koji se manifestuje poremećajima srčanog ritma. Na plućima mogu biti prisutne nodularne promene, pleuritis, difuzna intersticijalna fibroza. Na bubrezima može doći do razvoja mezangioproliferativnog glomerulonefritisa. Kao posledica hronične sistemske inflamacije javlja se amiloidoza bubrega i creva sa slikom malapsorptivnog sindroma. Često mogu biti prisutne periferne neuropatije. Od hematoloških manifestacija anemija hronične bolesti, trombocitoza, trombocitopenija, neutropenija. Može se javiti i Feltyev sindrom koji podrazumeva prisustvo reumatoidnih čvorića, hepatosplenomegaliju, limfadenopatiju i hematološke abnormalnosti. Često je prisutna osteoporoza (1, 2, 28).

Od komorbiditeta kod obolelih od RA česta je depresija (2-3 puta češća nego u opštoj populaciji) (33). RA predstavlja nezavistan faktor rizika za pojavu drugih hroničnih bolesti, najčešće kardiovaskularnih i malignih (34). Rizik od limfoproliferativnih bolesti je 4-5 puta češći nego u opštoj populaciji (35). Od solidnih tumora zapaženo je da se kod obolelih od RA češće nalaze tumori bubrega, vagine i vulve (36). Kardiovaskularne bolesti najčešći su uzrok smrti i javljaju se kod oko 40% pacijenata obolelih od RA (37, 38, 39). Oboleli od RA imaju dvostruko veći rizik da umru od infarkta miokarda ili cerebrovaskularnog inzulta od opšte populacije, pri čemu se rizik povećava ukoliko bolest traje preko 10 godina (37). Povišen kardiovaskularni rizik kod obolelih od RA se ne može objasniti tradicionalnim faktorima rizika (37, 38, 39). Patogenetski mehanizmi nastanka povišenog kardiovaskularnog rizika kod obolelih od RA uključuju prooksidativnu dislipidemiju, insulinsku rezistenciju, protrombotsko stanje,

hiperhomocisteinemiju, ubranu aterosklozu posredovanu T-ćelijskom aktivacijom koja vodi do endotelne disfunkcije (37). Hronična inflamacija se nalazi u osnovi ubranog nastanka ateroskloze kod obolelih od RA (37, 38, 39, 40). C-reaktivni protein je nazavistan faktor rizika za razvoj ateroskloze (41). Dislipidemija kod obolelih od RA se uglavnom povezuje sa odgovorom akutne faze. Dok se rezultati raznih autora razlikuju o uticaju aktivnosti bolesti na visinu ukupnog i LDL holesterola, ipak je zapaženo da je vrednost HDL holesterola snižena, što dovodi do porasta aterogenog indeksa (42). Kod obolelih od RA zapažena je i insulinska rezistencija koja je u korelaciji sa stepenom inflamacije (43). Sve ove metaboličke abnormalnosti čine zajedno „metabolički sindrom“ čije postojanje je u stvari povezano sa prisustvom serije faktora rizika koji utiču na razvoj kardiovaskularnih komplikacija. Prevalencija „metaboličkog sindroma” je značajno povećana kod obolelih od RA u odnosu na opštu populaciju i korelira sa aktivnošću bolesti. Ova povišena prevalencija može se objasniti prisustvom hronične inflamacije kod obolelih od RA (44).

1.5. Dijagnoza reumatoidnog artritisa

Ranim RA smatra se bolest koja traje kraće od tri meseca. U ovom vremenskom periodu bilo bi idealno postaviti dijagnozu RA i započeti lečenje jer se tako postiže najbolji efekat. Ovaj vremenski period je teško dostižan i u razvijenim zemljama Evrope, te se kao optimalni period od pojave tegoba do postavljanja dijagnoze uzima 6 meseci i odmah započinje lečenje lekovima koji menjaju tok bolesti (Disease modifying antirheumatic drugs-DMARDs) tzv. lečenje prema cilju (45). Zbog toga su razvijeni novi klasifikacioni kriterijumi za postavljanje dijagnoze RA od strane Američkog koledža za reumatologiju i Evropske lige za borbu protiv reumatizma (American College of Rheumatology- ACR, European League Against Rheumatism-EULAR) 2010. godine koji uzimaju u obzir koji su zglobovi zahvaćeni i njihov broj, imunoserologiju (RF, antiCCP), reaktante akutne faze (SE, CRP), trajanje simptoma (kraće ili duže od 6 nedelja). Skorovanjem predloženih kriterijuma dobija se skor od 0 do 10, predložena granična vrednost potrebna za dijagnozu RA je 6 (46).

ACR/EULAR klasifikacioni kriterijumi za RA

A - broj i veličinu zglobova zahvaćenih sinovitisom	0 - 5 bodova
B - trajanje simptoma sinovitisa	0 - 1 bod
C - reaktante akutne faze	0 - 1 bod
D – serologiju	0 - 3 boda

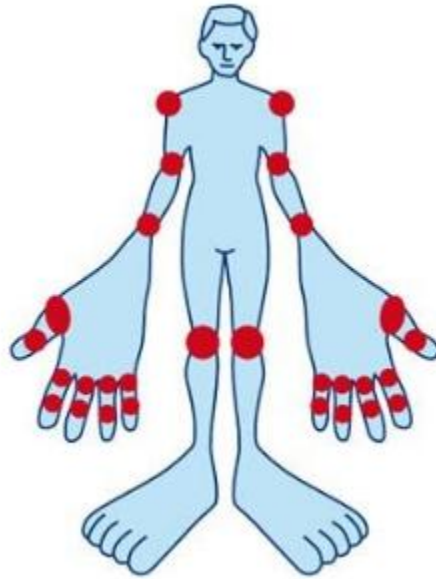
Zbir od najmanje 6/10 je potreban da bi se bolest klasifikovala kao definitivni RA

A) Zahvaćenost zglobova	1 veliki zglob	0
	2-10 velikih zglobova	1
	1-3 mala zgloba	2
	4-10 malih zglobova	3
	>10 malih zglobova	5
B) Trajanje sinovitisa	<6 nedelja	0
	≥6 nedelja	1
C) Reaktanti akutne faze (RAF)	Normalne vrednosti i CRP i ESR	0
	Patološke vrednosti CRP ili ESR	1
D) Serologija	Nije pozitivna na RF ili ACPA	0
	RF i/ili ACPA pozitivan u niskom titru: iznad gornje granice normalnih vrednosti, do najviše 3 puta preko gornje granice	2
	RF i/ili ACPA pozitivan u viskom titru: više od 3 puta iznad gornje granice normalnih vrednosti	3

1.6 Procena aktivnosti bolesti i terapijskog odgovora

Nakon postavljanja dijagnoze RA, kao i tokom daljeg praćenja i procene odgovora na terapiju, neophodna je procena aktivnosti bolesti. Za procenu aktivnosti bolesti koriste se kompozitni indeksi od kojih su najznačajniji Indeks aktivnosti bolesti 28 sa sedimentacijom (Disease Activity Score 28 Sedimentation-DAS28 SE) i Indeks aktivnosti bolesti 28 sa C-reaktivnim proteinom (Disease Activity Score 28 C Reactive Protein-DAS28 CRP). Na vrednosti DAS28 utiču broj bolnih i otečenih zglobova, vizuelno-analognom skalom izražena aktivnost bolesti (VAS aktivnosti bolesti) i sedimentacija, dok DAS28 CRP uključuje broj bolnih i otečenih zglobova, VAS aktivnosti bolesti i vrednosti C-reaktivnog proteina (CRP). Koristi se još i Pojednostavljeni indeks aktivnosti bolesti (Simplified Disease Activity Index-SDAI) i Klinički indeks aktivnosti bolesti (Clinical Disease Activity Index-CDAI). Kompozitni indeksi služe za ocenu uspešnosti lečenja, a mogu se koristiti i za precizno praćenje aktivnosti bolesti kod pojedinca (45, 46). Kompozitni indeksi se računaju prema sledećim formulama:

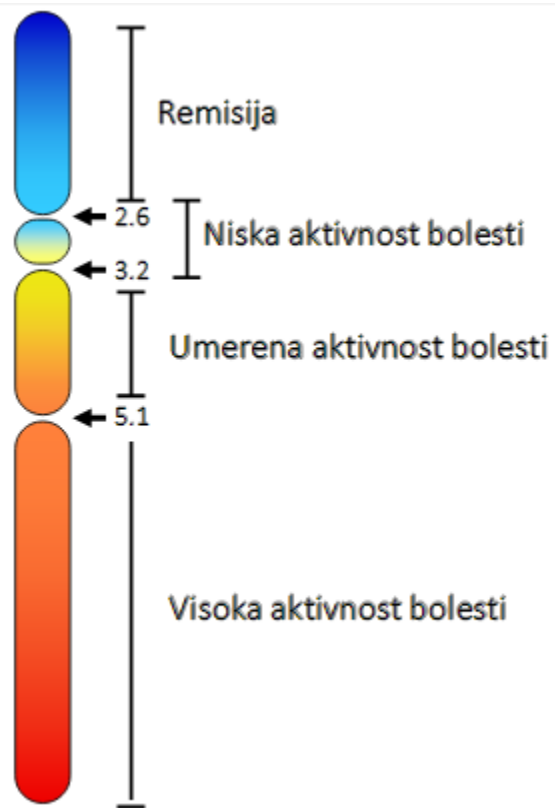
DAS28 SE obuhvata pregled 28 zglobova koji se računaju, a to su proksimalni interfalangealni zglobovi šaka (PIP), metakarpofalangealni zglobovi (MCP), ručni zglobovi (RC), laktovi, ramena, kolena (Slika 10).



Slika 10. Zglobovi uključeni u računanje DAS28 skora (Preuzeto sa: <http://ors.rs/wp-content/uploads/Procena-te%C5%BEine-zapaljenskih-reumatskih-bolesti.pdf>)

$$\text{DAS28} = 0.56 \sqrt{\text{broj bolnih zglobova}} + 0.28 \sqrt{\text{broj otečenih}} + 0.70 \text{Ln(SE)} + 0.014 (\text{VAS})$$

Smatra se da je bolesnik u remisiji ako je aktivnost bolesti merena DAS28 manja od 2.6. Niska aktivnost bolesti je ako je DAS28 između 2.6 i 3.1. Umerena aktivnost bolesti je ako je DAS28 između 3.1 i 5.2. Visoka aktivnost bolesti je ako je DAS28 veći od 5.2 (Slika 11).



Slika 11. Procena aktivnosti bolesti na osnovu DAS28 skora (Preuzeto sa: <http://ors.rs/wp-content/uploads/Procena-te%C5%BEine-zapaljenskih-reumatskih-bolesti.pdf>)

1.7 Procena terapijskog odgovora

Kriterijumi terapijskog odgovora EULAR i kriterijumi za remisiju ACR/EULAR iz 2011.g (47, 49) :

1. Preliminarni kriterijumi terapijskog odgovora ACR20

20% poboljšanja broja osetljivih zglobova, 20% poboljšanja broja otečenih zglobova i 20% poboljšanja 3 od navedenih 5 obeležja: vizuelno-analognom skalom izražen bol pacijenta (VAS bola pacijenta), vizuelno-analognom skalom izraženo opšte stanje pacijenta (VAS opšteg stanja pacijenta), vizuelno analognom skalom izražena procena opšteg stanja pacijenta od strane lekara (VAS procena opšteg stanja pacijenta od strane lekara), vrednosti upitnika za procenu funkcionalnog statusa pacijenta (Health Assessment Questionnaire-Dysability Index-HAQ-DI), SE ili CRP.

2. Kriterijumi terapijskog odgovora EULAR DAS28

2. Dobar terapijski odgovor: DAS28 se smanjio za više od 1.2 i na kraju iznosi 3.2 i manje.

Umeren terapijski odgovor: DAS28 se smanjio za više od 1.2 ali na kraju iznosi više od 3.2 ili DAS28 se smanjio od 0.6-1.2 i na kraju iznosi 5.1 i manje.

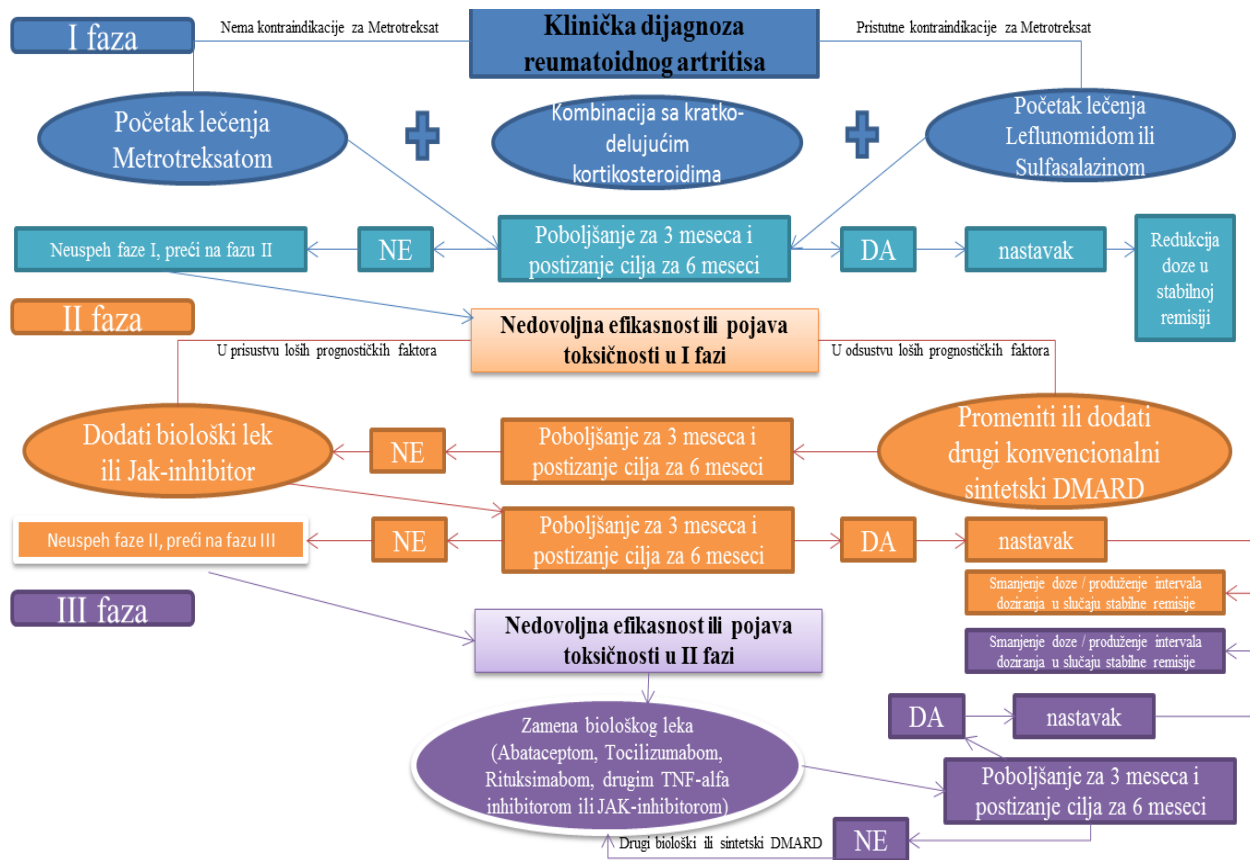
1.8 Terapijski pristup i strategija „lečenje prema cilju“

Prema EULAR preporukama iz 2016. godine, lečenje obolelih od RA treba započeti odmah po postavljanju dijagnoze. Lečenje treba da teži cilju, a to je remisija ili niska aktivnost bolesti. Remisija se definiše kao odsustvo simptoma i znakova značajne inflamatorne aktivnosti bolesti. Ukoliko nije moguće postići remisiju poželjno je postići bar nisku aktivnost bolesti. Praćenje pacijenta sa aktivnom bolešću bi trebalo da bude na 1-3 meseca. Ukoliko nema poboljšanja 3 meseca od početka lečenja ili ukoliko se cilj ne postigne za 6 meseci potrebna je promena terapije. Ukoliko se postigne terapijski cilj, tj. remisija bolesti kontrole se mogu praviti na 6-12 meseci. Prilikom svake kontrole neophodna je procena aktivnosti bolesti merenjem kompozitnih indeksa (DAS28 SE, DAS28 CRP, CDAI, SDAI). Strukturalne promene (progresija bolesti na RTG snimcima) i funkcionalni status pacijenta (meren HAQ-DI upitnikom) takođe treba uzeti u obzir pored kompozitnih indeksa prilikom procene aktivnosti bolesti i donošenju odluke o eventualnoj promeni terapije. Svaka odluka o promeni terapije se donosi zajedno sa pacijentom.

U lečenju obolelih od RA se koriste DMARDs. To su lekovi koji smanjuju ili uklanjaju znakove i simptome bolesti, poboljšavaju kvalitet života, usporavaju/zaustavljaju radiografsku progresiju. DMARDs se mogu podeliti na sintetske i biološke. Sintetski DMARDs se dele na konvencionalne sintetske lekove koji modifikuju tok bolesti (Metotreksat, Leflunomid, Salazopirin, Hidroksihlorokin) i Tofacitinib – novi lek koji deluje ciljano na janus kinazu te se označava kao ciljani sintetski lek koji modifikuje tok bolesti. U originalne biološke lekove ubrajaju se lekovi koji inhibišu TNF alfa (Etanercept, Adalimumab, Golimumab, Infliksimab, Certolizumab pegol), zatim inhibitor T-ćelijske kostimulacije (Abatacept), B-ćelijski inhibitor (Rituksimab), IL-6 inhibitor (Tocilizumab) i IL-1 inhibitor (Anakinra). Pored originalnih bioloških lekova postoje i biosimilarari (bs-infliksimab) (50).

Metotreksat je i dalje, „zlatni standard“ tj. lek izbora za prvu liniju lečenja RA (50, 51). On je visoko efikasan lek i kao monoterapija i kao kombinacija sa glikokortikoidima, drugim konvencionalnim sintetskim ili biološkim lekovima koji modifikuju tok bolesti. U slučaju da postoje kontraindikacije za lečenje Metotreksatom ili loša podnošljivost leka mogu se koristiti Leflunomid (20mg/dan), Salazopirin (3-4g na dan) koji su takođe pokazali kliničku, funkcionalnu efikasnost. Mogu se koristiti i antimalarici (Hlorokin i Hidroksihlorokin) uglavnom u kombinovanoj terapiji, a ređe kao monoterapija i to samo u nisko aktivnoj bolesti. Lečenje RA se može odmah započeti kombinovanom terapijom više konvencionalnih sintetskih lekova sa ili bez kortikosteroida. Niske doze kortikosteroida preporučuju se kao deo inicijalne strategije lečenja (zajedno sa jednim ili više konvencionalnih sintetskih lekova), ne bi ih trebalo koristiti duže od 6 meseci i dozu treba što pre smanjiti na najmanju moguću. Ukoliko se ne postigne terapijski cilj prvom linijom lečenja ukoliko nema faktora loše prognoze (RF, antiCCP pozitivni u visokom titru, visoka aktivnost bolesti, rano prisutna radiološka oštećenja zglobova) potrebno je promeniti konvencionalni sintetski lek ili kombinaciju lekova. Ukoliko su prisutni faktori loše prognoze potrebno je razmotriti uvođenje biološkog leka kao drugu liniju lečenja. Od bioloških lekova lek prvog izbora koriste se TNF alfa inhibitor, Abatacept, Tocilizumab, a u slučaju da je pacijent imao demijelinizujuću bolest, limfom, latentnu tuberkulozu sa kontraindikacijama za upotrebu hemioprofilakse ili živi u endemskom regionu može se razmotriti Rituksimab kao prvi biološki lek. Ukoliko se ne postigne uspeh sa prvim biološkim lekom potrebna je promena biološkog leka što predstavlja treću liniju lečenja. Ukoliko nije postignut uspeh sa lečenjem TNFalfa inhibitorom, pacijent može primiti drugi anti-TNF ili biološki lek sa drugim mehanizmom dejstva. Tofacitinib se može razmotriti nakon što je lečenje biološkim lekovima bilo neuspešno. Ukoliko se postigne stabilna i dugotrajna remisija u trajanju od 6 meseci prvo smanjiti dozu kortikosteroida. Ako remisija traje i dalje razmotriti smanjenje doze biološkog leka, naročito

ukoliko bolesnik uzima istovremeno jedan ili više sintetskih DMARDs. Kod bolesnika sa dugotrajnom i stabilnom remisijom razmotriti smanjenje doze sintetskog DMARDs. Prilikom promene lečenja pored aktivnosti bolesti trebalo bi uzimati u obzir strukturalna oštećenja, pridružene bolesti i bezbednost bolesnika (50, 51). Faze lečenja RA prema EULAR preporukama prikazane su na Slici 12.



Slika 12. Faze lečenja RA prema EULAR preporukama iz 2016. godine – modifikovano i adaptirano (50)

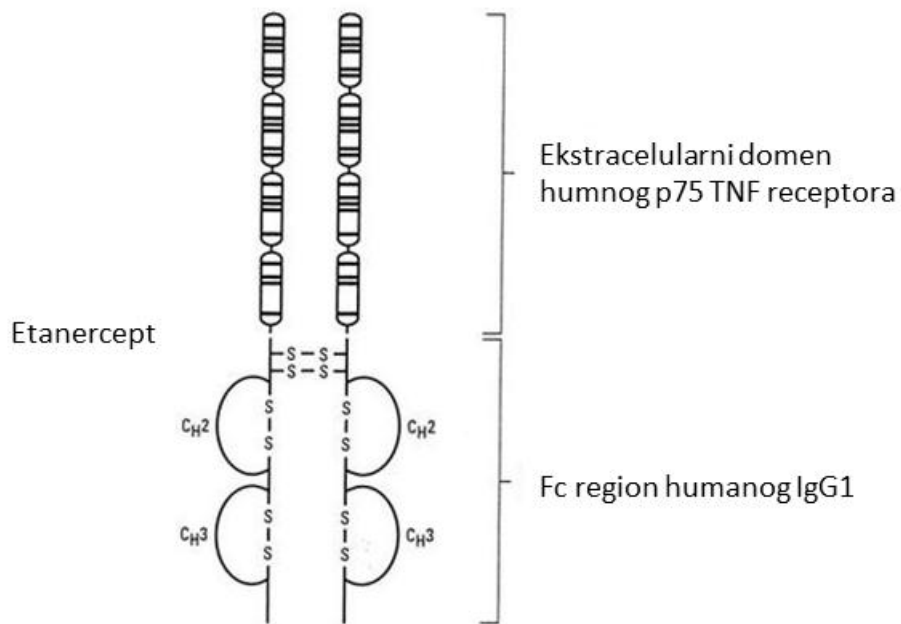
1.8.1 Biološki lekovi

Poznavanje kompleksnih signalnih puteva koji učestvuju u patogenezi RA dovelo je do revolucionarnog otkrića bioloških lekova. Oni predstavljaju proteine napravljene genetskim inženjeringom koji ciljano blokiraju pojedine molekule imunog sistema kako bi zaustavili inflamaciju i dalja oštećenja organizma. U ovu grupu lekova spadaju TNF-alpha inhibitori, Abatacept, Tocilizumab i Rituksimab.

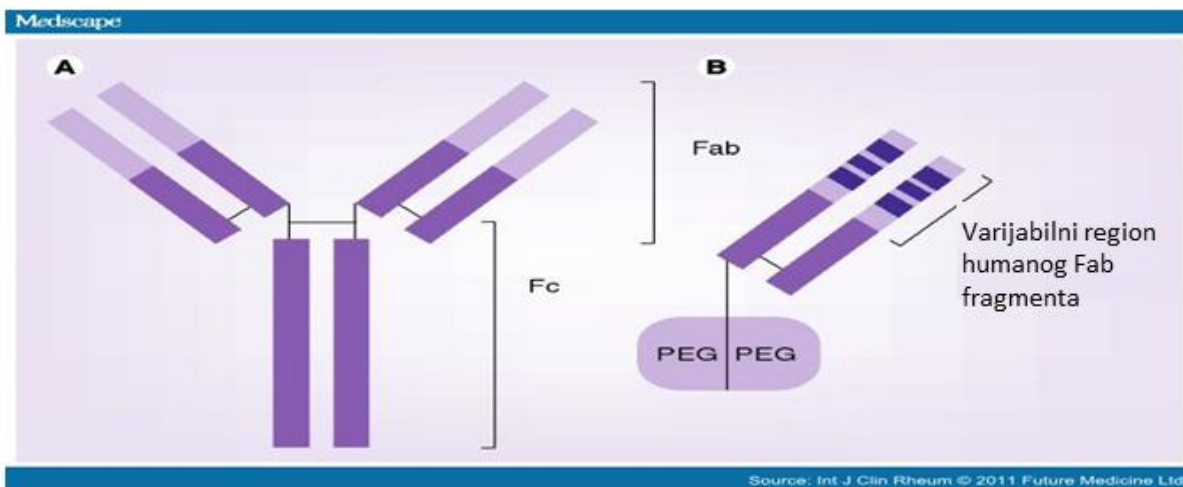
1.8.2 TNF-alfa inhibitori

Otkriće bioloških lekova predstavlja revoluciju u lečenju hroničnih inflamatornih bolesti, kao što su reumatoidni artritis, juvenilni idiopatski artritis, ulcerozni kolitis, Kronova bolest, psorijazni artritis i psorijaza. Otkrivanje kompleksne mreže citokina i razumevanje njihove uloge dovelo je do otkrića ciljane biološke terapije. Iako je uzrok autoimunih bolesti nepoznat, u osnovi razvoja autoimunih bolesti je poremećaj regulacije mreže citokina sa prevagom proinflamatornih u odnosu na antiinflamatorne citokine što dovodi do indukcije i propagacije autoimunosti. Poslednjih godina ispituje se i uloga IL17/IL23 osovine (52). TNF-alfa inhibitori su grupa bioloških lekova koji blokiraju signalni put TNF-alfa molekula koji je ključan u patogenezi RA i on indukuje produkciju čitave mreže citokina. Postoji u dve forme, transmembranska i solubilna koje imaju biološki različite uloge. Transmembranska forma učestvuje u odbrani od infekcija npr. tuberkuloze, listerioze, lajšmanijaze i obezbeđuje toleranciju na autoantigene, dok je solubilna forma odgovorna za razvoj inflamacije (53, 54). Inhibicija solubilne forme ima antiinflamatorni efekat, dok inhibicija transmembranske dovodi do povećane osetljivosti na infekcije i egzacerbacije demijelinizacije. Obe forme molekula dovode do aktivacije TNFR1 receptora, dok se TNFR2 može aktivirati samo transmembranskom formom. TNFR1 je prisutan u skoro svim

tkivima, dok je TNFR2 prisutan samo u određenim ćelijama (mikroglija, astrociti, oligodendrociti, limfociti, kardiomiociti...) (55). Za sada prisutni na tržištu TNF-alfa inhibitori blokiraju obe forme molekula TNF-alfa neselektivno, što može biti razlog neželjenih efekata u terapiji (55). U ove lekove spadaju Etanercept, Adalimumab, Infliksimab, Golimumab, Certolizumab. Etanercept je fuzioni protein napravljen spajanjem dva rekombinantna proteina, solubilnog TNF-alfa receptora tip 2 (TNF-R2) i Fc fragmenta poreklom iz humanog IgG1 (Slika 13). Primenjuje se subkutano (56). Infliksimab je himeričko (25% mišje i 75% humano) monoklonalno antitelo. Primenjuje se venski u vidu infuzije. Lek je zbog prisustva dela poreklom iz mišjeg monoklonalnog antitela veoma imunogen i uzrokuje alergijske reakcije tokom infuzije stimulišući produkciju neutrališućih antitela što je asocirano sa gubitkom efikasnosti, čak i uz primenu Metotreksata (57). Adalimumab je u potpunosti humanizovano antitelo proizvedeno rekombinantnom DNK tehnologijom. Primenjuje se subkutano u kombinaciji sa Metotreksatom ili drugim DMARDs (57). Certolizumab pegol je rekombinantni Fab fragment antitela protiv TNF-alfa, koji je konjugovan sa polietilen glikolom koji pomaže u usporavanju metabolizma i eliminacije leka (Slika 8) (58). Golimumab je antitelo koje blokira solubilnu i transmembransku formu TNF-alfa. Originalno je proizveden iz klona transgeničnih miševa koji su bili imunizovani sa ljudskim TNF-alfa. Komercijalni proizvod nastaje iz rekombinantne kulture ćelija (Slika 14) (59).



Slika 13. Struktura Etanercepta (adaptirano i preuzeto sa <http://www.medscape.com>)

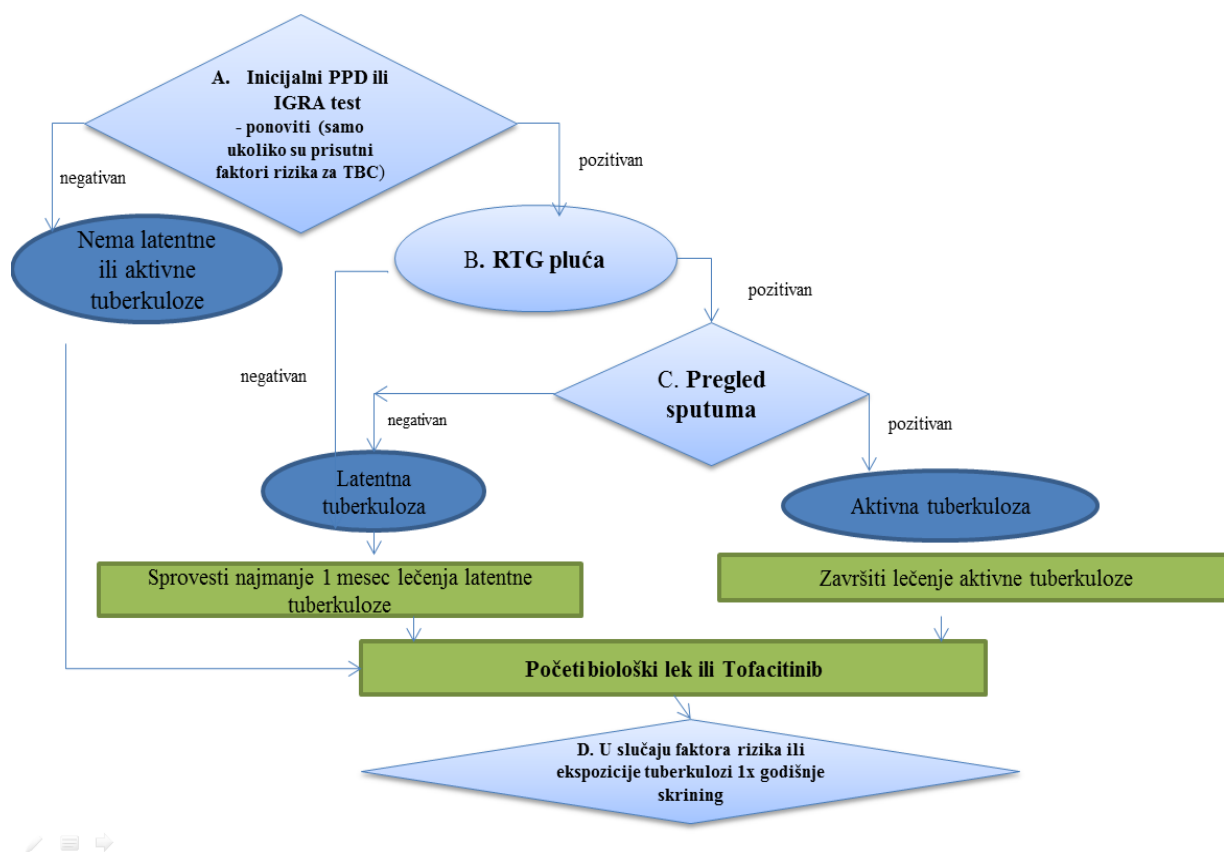


Slika 14. A: struktura Infliksimaba, Adalimumaba, Golimumaba B: struktura Certolizumab pegola (adaptirano i preuzeto sa <http://www.medscape.com>)

Indikacije za primenu TNF-alfa inhibitora su RA, juvenilni idiopatski artritis, psorijaza i psorijazni artritis, ankilozirajući spondilitis, inflamatorne bolesti creva (55). Razmatra se njihova primena i u slučaju sarkoidoze i drugih kožnih oboljenja osim psorijaze (gnojni hidradenitis), za koje za sada ne postoje jasni dokazi o efikasnosti ovih lekova (55).

TNF-alfa se otpušta iz aktiviranih makrofaga, T-ćelija kao i drugih imunih ćelija. Biološki efekti su mu brojni, a najvažniji su u odbrani od infekcija kako bakterijskih tako i virusnih, a posebno je bitan u odbrani od intracelularnih infekcija (*Mycobacterium tuberculosis*, *Listeria*, *Leishmania*, *Tripanosoma crusi*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus penumoniae*...). Zbog ovoga se preporučuje pre uključivanja TNF-alfa inhibitora PPD test (Mantoux test), kao i provera faktora rizika za tuberkulozu, RTG pluća i pregled pulmologa. Zbog nedovoljne senzitivnosti i specifičnosti PPD testa u poslednje vreme primenjuju se IGRA testovi (IGRA- Interferon- γ -release assay) od kojih se najčešće koristi QuantiFERON®-TB Gold koji meri količinu otpuštenog interferona nakon inkubacije krvi pacijenta sa antigenom *Mycobacterium tuberculosis*. Pacijentima kojim se dokaže latentna tuberkuloza primenjuje se hemioprolifaksa Izonijazidom 300mg dnevno (50, 60, 61, 62). Prema ACR preporukama za prevenciju razvoja tuberkuloze kod obolelih od RA (63) predlaže se skrining na latentnu tuberkulozu kod svih obolelih od RA kod kojih se razmatra primena bioloških lekova, bez obzira na prisustvo faktora rizika. Predlaže se primena IGRA testova koji imaju prednost u odnosu na PPD test kod svih pacijenata koji su primili BCG vakcinu, zbog češćih lažno pozitivnih nalaza prilikom primene PPD testa. Ukoliko je nalaz negativan, kao i slučaju odsustva faktora rizika, nisu potrebna dalja ispitivanja, dok je u slučaju pozitivnog nalaza potrebno uraditi pregled sputuma i RTG pluća kako bi se dokazala aktivna tuberkuloza. S obzirom da pacijenti oboleli od RA mogu imati lažno negativne rezultate PPD i IGRA testa zbog imunosupresije, negativne nalaze ne bi trebalo

tumačiti kao isključenu mogućnost da pacijent ima latentnu tuberkulozu. Ukoliko su prisutni faktori rizika, potrebno je razmotriti ponavljanje PPD ili IGRA testa nakon 1-3 nedelje od inicijalnog testa. Ukoliko pacijent ima aktivnu ili latentnu tuberkulozu neophodno je uputiti pacijenta pulmologu. Lečenje biološkim lekom može se početi nakon 1 mesec od uvođenja hemioprofilakse kod latentne tuberkuloze i nakon završetka lečenja aktivne tuberkuloze. Prema ovim preporukama, potrebno je i godišnje testiranje na tuberkulozu kod obolelih od RA koji žive, rade ili putuju u mesta gde mogu biti izloženi tuberkulozi tokom lečenja biološkim lekovima. Ukoliko su nalazi pozitivni inicijalno, oni mogu ostati pozitivni i nakon uspešnog lečenja tuberkuloze. Ovi pacijenti zahtevaju monitoring kliničkih simptoma i znaka rekurentne tuberkuloze (Slika 15). Faktori rizika za ekspoziciju tuberkulozi definisani su od strane Američkog Centra za kontrolu i prevenciju bolesti i podrazumevaju: blizak kontakt sa osobama koji imaju aktivnu tuberkulozu ili koje žive u zemljama gde je visoka incidencija aktivne tuberkuloze (Afrika, Azija, Istočna Evropa, Latinska Amerika i Rusija), osobe koje često posećuju zemlje sa visokom prevalencijom tuberkuloze, pogotovo ukoliko su posete česte i duge, zdravstveni i socijalni radnici, siromaštvo, zloupotreba alkohola, imunosupresija (64, 65).



Slika 15. Algoritam za skrining tuberkuloze prilikom primene bioloških lekova i tofacitiniba – adaptirano i modifikovano (63)

Ne postoje preporuke za prevenciju drugih ozbiljnijih infekcija npr. *Listeria* i gljivične infekcije. Povećan je rizik od nemelanomskih tumora kože i od nekih autoimunih bolesti (psorijaze, multiple skleroze, alopecije areate) (66, 67). TNF-alfa inhibitori mogu dovesti i do pogoršanja kongestivne srčane insuficijencije, te se ne preporučuju kod pacijenata sa lošijim funkcionalnim klasama (55). Česte su reakcije na mestu primene leka nakon subkutane primene, obično su blage i spontano se povlače nakon 3-5 dana. Ređe, zahtevaju obustavu lečenja (68) (Slika 16).



Slika 16. Reakcija na mestu subkutane primene leka

Preoperativna priprema pacijenata obolelih od RA je kompleksna i zahteva multidisciplinarni pristup. S obzirom na ranu ateroskleroza usled hronične inflamacije i viši rizik od neželjenih kardiovaskularnih poremećaja u postoperativnom periodu kod obolelih od RA, neophodna je procena kardiovaskularnog rizika pre operacije (69). Zbog uvođenja u opštu anesteziju neophodna je procena stanja cervikalne kičme i temporomandibularnog zgloba kako bi intubacija bila bezbedna, te se pre operacije preporučuje da se urade RTG snimci cervikalne kičme kako bi se isključila atlanto-aksijalna dislokacija (69, 71). Takođe, zapažen je rizik i od infekcija u postoperativnom periodu (69). NSAIL treba prekinuti zbog rizika od krvarenja, dok stres doze kortikosteroida treba razmotriti preoperativno radi prevencije razvoja akutne

nadbubrežne insuficijencije usled naglog prekida nakon dugotrajne upotrebe kortikosteroida (69, 70, 71). Dok neki radovi sugerišu prekid sintetskih DMARDs u perioperativnom periodu, drugi smatraju da pristup treba da bude individualan i da treba da zavisi od dogovora hirurga i reumatologa (69, 70). Biološke lekove treba prekinuti u perioperativnom periodu, a dužina prekida bioloških lekova zavisi od poluvremena eliminacije leka (69).

Prilikom primene TNF-alfa inhibitora može doći do razvoja antitela na lek koja smanjuju efikasnost terapije. Razvoj antitela na Infliksimab je nešto češći zbog prisustva mišjeg dela molekula i iznosi oko 10%, dok se antitela na Etanercept i Adalimumab razvijuju u oko 5% slučajeva (72, 73, 74).

Najčešće korišćeni TNF-alfa inhibitori u našoj zemlji su Etanercept i Adalimumab.

1.8.2.1 Etanercept farmakokinetika i farmakodinamika

Etanercept je rekombinantni, solubilni, humani dimerički fuzioni protein, koji se sastoji od dva ekstracelularna domena receptora TNFR2 vezana za Fc fragment humanog imunoglobulina IgG1. Indikovano je za lečenje juvenilnog i adultnog RA, ankilozirajućeg spondilitisa, psorijaze, psorijaznog artritisa. Sastoji se od 934 aminokiseline sa molekularnom težinom od 150KD. Proizvodi se rekombinantnom DNK tehnologijom. Ovakva struktura ga čini 50-100 puta potentnijim od endogenog nekonjugovanog TNFR2 receptora, dok mu povezanost sa IgG1 produžava poluzivot (75, 76). Farmakokinetički parametri Etanercepta su isti nevezano za pol, godište i aktivnost bolesti pacijenta. Primenuje se u vidu subkutane injekcije 50 mg jednom nedeljno. Sporo se absorbuje i postiže maksimalnu koncentraciju u serumu posle 50-70h, dok se u ciljnim tkivima nadje 58-63% aplikovanog leka. Metaboliše se u jetri i izlučuje urinom i putem žuči. Metaboliti nisu biološki aktivni. Interakcije Etanercepta i Metotreksata, analgetika i kortikosteroida nisu dokazane, dok primena Etanercepta i Anakinre se ne preporučuje zbog snažnog imunosupresivnog efekta (77). Etanercept inhibiše dejstvo TNF-alfa kompetitivno se vezujući za TNF-alfa i blokirajući molekul da se veže za svoje receptore što dovodi do smanjenja lučenja Il-1, Il-6, GM-CSF i drugih molekula, smanjuje ekspresiju adhezionih molekula, smanjuje funkciju T-ćelija i monocita i makrofaga. Etanercept na ovaj način smanjuje aktivnost bolesti, zaustavlja progresiju zglobnih oštećenja i poboljšava funkcionalni status pacijenta (75).

1.8.2.2 Adalimumab farmakokinetika i farmakodinamika

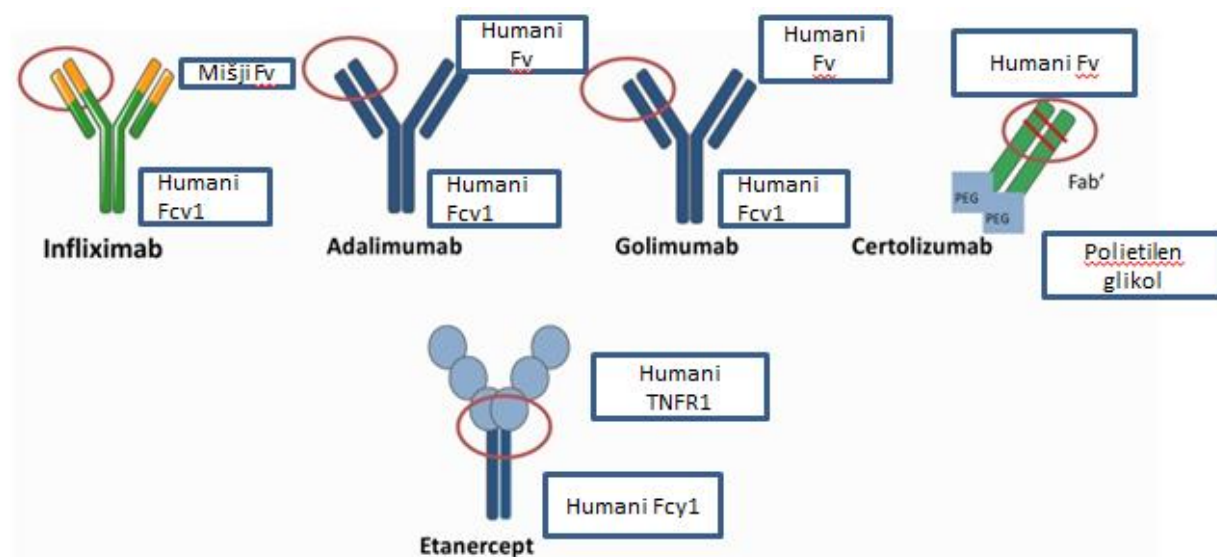
Adalimumab je u potpunosti humanizovano monoklonalno IgG1 antitelo koje blokira TNF-alfa molekul. Proizveden je rekombinantnom DNK tehnologijom. Indikovano je za lečenje reumatoidnog artritisa, juvenilnog idiopatskog artritisa, ankilozirajućeg spondilitisa, psorijaznog artritisa i psorijaze, inflamatornih bolesti creva. Opisana je farmakokinetika adalimumaba primenjenog intravenski, dok je subkutana primena leka manje istraživana. Do sada primenjivana doza adalimumaba dovodi do varijabilnih serumskih koncentracija među pacijentima. Maksimalna koncentracija leka postiže se nakon 4-7 dana nakon subkutane primene, dok je bioaspoloživost 60% (78). Postoje studije koje ukazuju da primena viših doza leka može dovesti do boljeg kliničkog odgovora. Takođe, velike su interindividualne razlike u kliničkom odgovoru koje zavise od farmakokinetike leka, te je potrebna individualna strategija određivanja doze leka (79). Analiza uticaja koncentracije na efikasnost leka zavisi od farmakokinetičko-farmakodinamskih modela koji su pogodni za optimizaciju doze (79). Veza između koncentracije leka i neželjenih efekata i dalje je nejasna (79).

1.9 Efikasnost i bezbednost TNF-alfa inhibitora

Svi TNF-alfa inhibitori (Slika 17) su se pokazali kao efikasni u lečenju RA u poređenju sa placeboom (80). Oni dovode do remisije bolesti i usporavaju kliničku i radiološku progresiju bolesti, te na taj način dovode do poboljšanja simptoma, funkcionalnog statusa i kvaliteta života pacijenta (81, 82, 83). Mnoge studije koje su ispitivale efikasnost TNF-alfa inhibitora (ASPIRE, ERA) sugerišu da je neophodno u što ranijem toku bolesti primeniti agresivniju terapiju (84, 85). Ipak, primena ovih lekova zajedno sa Metotreksatom je značajno efikasnija u odnosu na sam Metotreksat u lečenju RA i češće dovodi do remisije bolesti i zaustavljanja radiološke progresije nego monoterapija Metotreksatom (86). Razlike u efikasnosti između pojedinih lekova iz ove grupe uslovljene su različitom strukturom leka, što i omogućava da se nakon neefikasnosti jednog leka, primeni drugi lek iz iste grupe (87, 88). Efekat TNF-alfa blokade zavisi od ekspresije TNF-alfa u sinovijalnom tkivu i infiltraciji TNF-alfa produkujućim ćelijama (88). Individualni polimorfizam TNF-alfa gena može biti bitan za procenu težine bolesti i predviđanja odgovora na terapiju (89, 90). Nema dovoljno studija koje ukazuju da li postoji veza između ekspresije TNF-alfa gena i nivoa TNF-alfa u krvi, te da li bi se merenjem TNF-alfa u krvi mogla korigovati terapija i doza TNF-alfa inhibitora.

Iako su TNF-alfa inhibitori revolucionarno otkriće za lečenje pacijenata obolelih od RA, oni ne dovode do zaustavljanja bolesti kod svih pacijenata kod kojih se primene. Kod trećine pacijenata obolelih od RA kod kojih se primene TNF-alfa inhibitori nema nikakvog odgovora na terapiju, dok se kod oko 50% pacijenata gubi odgovor na terapiju tokom vremena (91). Primarni gubitak odgovora na terapiju se definiše kao inicijalni izostanak poboljšanja simptoma i znakova bolesti na primenjenu terapiju, dok se kod nekih pacijenata gubitak odgovora na terapiju dešava nakon određenog vremena lečenja usled čega dolazi do relapsa bolesti što se označava kao

sekundarni gubitak odgovora. U ovim slučajevima lekari imaju nekoliko opcija. Uglavnom se odlučuju da povećaju dozu leka ili skrate interval doziranja, što dovodi do odgovora samo kod nekih pacijenata, dok se kod ostalih gubi dragoceno vreme za uspostavljanje kontrole bolesti i sprečavanje definitivnog oštećenja tkiva i nastanak deformiteta. Takođe, moguće je promeniti lek i primeniti drugi TNF-alfa inhibitor ili lek sa drugim mehanizmom dejstva. Mehanizmi gubitka odgovora na TNF-alfa inhibitore nisu jasni i mogu se objasniti neadekvatnom komplijansom, farmakokinetskim i farmakodinamskim problemima. Kako bi se donela najbolja odluka za pacijenta, neophodno je odrediti nivo leka u krvi, kao i nivo antitela na lek (91, 92).



Slika 17. Struktura TNF-alfa inhibitora (92)

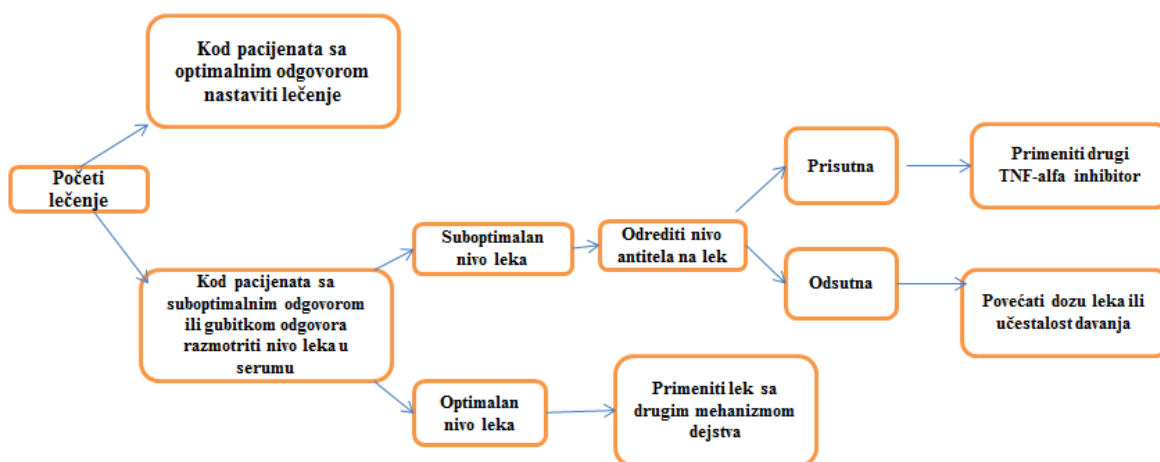
Imunogenost predstavlja sposobnost proteinskih lekova da izazovu imuni odgovor usled čega nastaju antitela na lek (92). Glavni razlog za pojavu imunogenosti na lek je njegova molekulska struktura (93). Imuni sistem može da detektuje i male promene u trodimenzionalnoj strukturi stranog molekula u odnosu na sopstvene proteine te da dođe do stvaranja antitela na lek što može biti uzrok gubitka odgovora na terapiju TNF-alfa inhibitorima i pojave neželjenih

dejtava što utiče na bezbednost primene ovih lekova (92, 93). Prvi biološki lekovi su sadržali delove molekula poreklom iz miša, bili su veoma imunogeni jer su predstavljali imunom sistemu strane proteine. Zamenom mišjih konstantnih regiona humanim dobijeni su himerični anti-TNF alfa molekuli, poput Infliksimaba, što je bilo manje imunogeno, ali su i dalje dovodili do pojave antitela na lek. Humanizacijom varijabilnih delova molekula smanjena je imunogenost lekova, ali čak i potpuno humani molekuli su dovodili do razvoja antitela na lek. Antitela na lek mogu biti usmerena na idiotip što je češće (deo varijabilnog regiona leka koji utiče na antigensku specifičnost) ili na alotip (deo Fc fragmenta). Antitela na lek mogu biti vezujuća ili neutrališuća i mogu dovesti do subterapijskih doza leka ili neutralizacije aktivne molekule. Antiidiotipska antitela na lek su neutrališuća. Antitela na Adalimumab su najčešće antiidiotipska i dovode do funkcionalne neutralizacije leka, dok su antitela na Etanercept najčešće usmerena na fuzioni deo molekula i nisu neutrališuća (93). Obe vrste antitela mogu praviti imune komplekse i dovesti do neželjenih reakcija kao što su serumska bolest, bronhospazmi, infuzione reakcije, arterijska i venska tromboembolija (91, 92, 93).

Na osnovu svega ovoga postoje dokazi da je neophodno tokom dugotrajne primene TNF-alfa inhibitora pratiti nivoe leka kao i proveriti da li je došlo do razvoja antitela na lek. Nivo leka varira i kod istog pacijenta tokom vremena i zavisi ne samo od učestalosti davanja leka i njegove formulacije nego i od karakteristika pacijenta (pol, težina, druge bolesti, primena drugih lekova, kao i samog imunog sistema) (93).

U slučaju da je u pitanju primarni gubitak odgovora na TNF-alfa inhibitore, a pacijent ima visoke nivoe leka u krvi bez prisutnih antitela na lek, neophodno je primeniti drugi lek iz grupe TNF-alfa inhibitora ili lek sa drugim mehanizmom dejstva, dok se u slučaju subterapijskih nivoa leka bez prisutnih antitela može pokušati sa povećanjem doze leka ili skraćanjem intervala

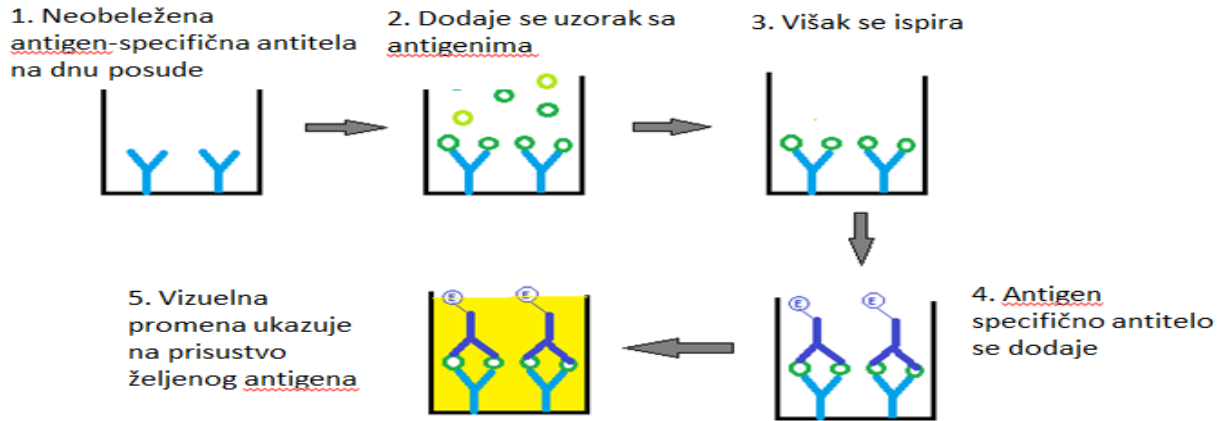
doziranja (91, 92, 93). Ukoliko se radi o sekundarnom gubitku odgovora na lek postoji više mogućnosti: prisutnost antitela na lek, optimalne doze leka bez prisutnih antitela na lek ili subterapijske doze leka i bez prisutnih antitela na lek. U slučaju da su prisutna antitela na lek u niskom titru može se pokušati sa dodatkom Metotreksata koji kada se primenjuje zajedno sa biološkim lekom smanjuje nivo antitela na lek ili može se pokušati sa porastom doze biološkog leka, dok se u slučaju visokog titra antitela na lek indikuje primena drugog TNF-alfa inhibitora. Ako su prisutne optimalne koncentracije leka, a nema antitela na lek onda je potrebno primeniti lek sa drugim mehanizmom dejstva. U slučaju subterapijskih doza leka bez antitela na lek potrebno je povećati dozu leka (91, 93) (Slika 18).



Slika 18. Donošenje odluke o nastavku lečenja prilikom monitoringa nivoa leka i prisustva antitela na TNF-alfa inhibitore (93)

U poslednje vreme posvećuje se velika pažnja i u odabiru testa za detekciju antitela. Najčešće korišćen test za detekciju antitela na lek je ELISA metoda (Enzyme-linked immunosorbent assay-ELISA) (Slika 19). Međutim, ova metoda ima više nedostataka: ne može da detektuje antitela na lek u prisustvu samog leka u serumu, nije pouzdana za detekciju antitela na lek slabijeg aviditeta, česti su lažno pozitivni rezultati zbog detekcije reumatoidnog faktora

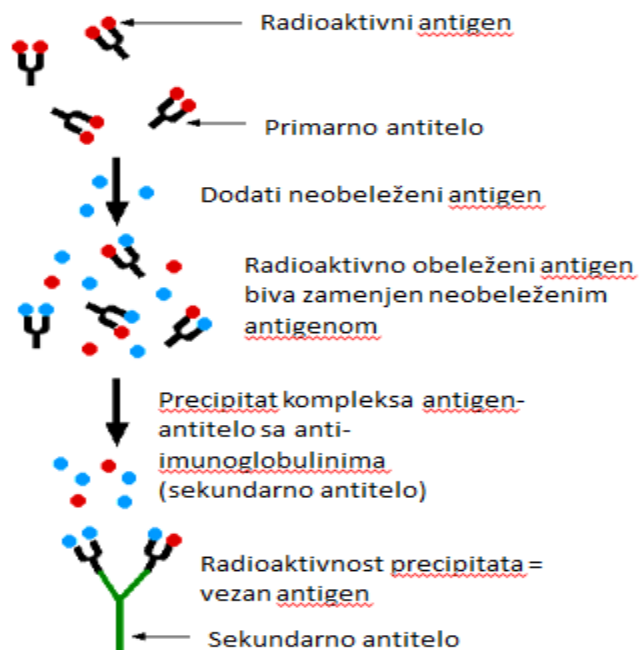
umesto antitela na lek, detektuje IgM antitela ali ne i IgG4 koja imaju najveći potencijal neutralizacije TNF-alfa inhibitora. Neki od ovih nedostataka mogu se izbeći tako što se antitela mere neposredno pre davanja sledeće doze leka i da se pre određivanja antitela na lek serum podvrgne neutralizaciji reumatoidnog faktora. Može se koristiti i RIA metoda (Radioimmunoassay-RIA) koja detektuje IgG4 antitela i ima manje lažno pozitivnih rezultata jer ne detektuje reumatoidni faktor, međutim metod je kompleksan, dugo je vreme inkubacije testa, a postoji i problem skladištenja radioaktivnog materijala u laboratorijama (Slika 20). Koriste se još i antigen vezujući test i ECL (Electrochemiluminescent immunoassay-ECL), dok su najnovije metode detekcije antitela na lek HMSA (Homogeneous mobility shift assay-HMSA) i PIA (pH-shift-anti-idiotypic antigen binding test-PIA) koje su senzitivnije, detektuju i antitela slabijeg aviditeta, bolje tolerišu prisustvo slobodnog leka u serumu (93, 94, 95). Međutim, ove metode detektuju i antitela slabog aviditeta koja mogu biti funkcionalno neaktivna. Najnovije otkrivena metoda je RGA (Reporter gene assay-RGA) koja određuje i da li su antitela funkcionalna i TNF-inhibišući potencijal leka, ali nije još dovoljno istražena (95).



Slika 19. Opis „Sandwich“ ELISA metode (preuzeto i adaptirano sa:

<https://www.google.rs/search?q=ELISA+sandwich&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=0ahKEwj8u6HFpDTAhu>

[EEiwKHQVYBIQ_AUCigB&biw=1366&bih=657#imgrc=RD7fnHQPwL0s-M:\)](https://www.google.rs/search?q=ELISA+sandwich&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=0ahKEwj8u6HFpDTAhu)



Slika 20. Opis RIA metode (preuzeto i adaptirano sa:

https://www.google.rs/search?biw=1366&bih=657&tbn=isch&sa=1&q=radioimmunesey&oq=radioimmunesey&gs_l=img.3...3119.14193.0.15087.0.0.0.0.0.0.0.0.0.0.0.0.1.1.64.img..0.0.0mbjBU2n30#imgrc=noGNoBpv3dbVm

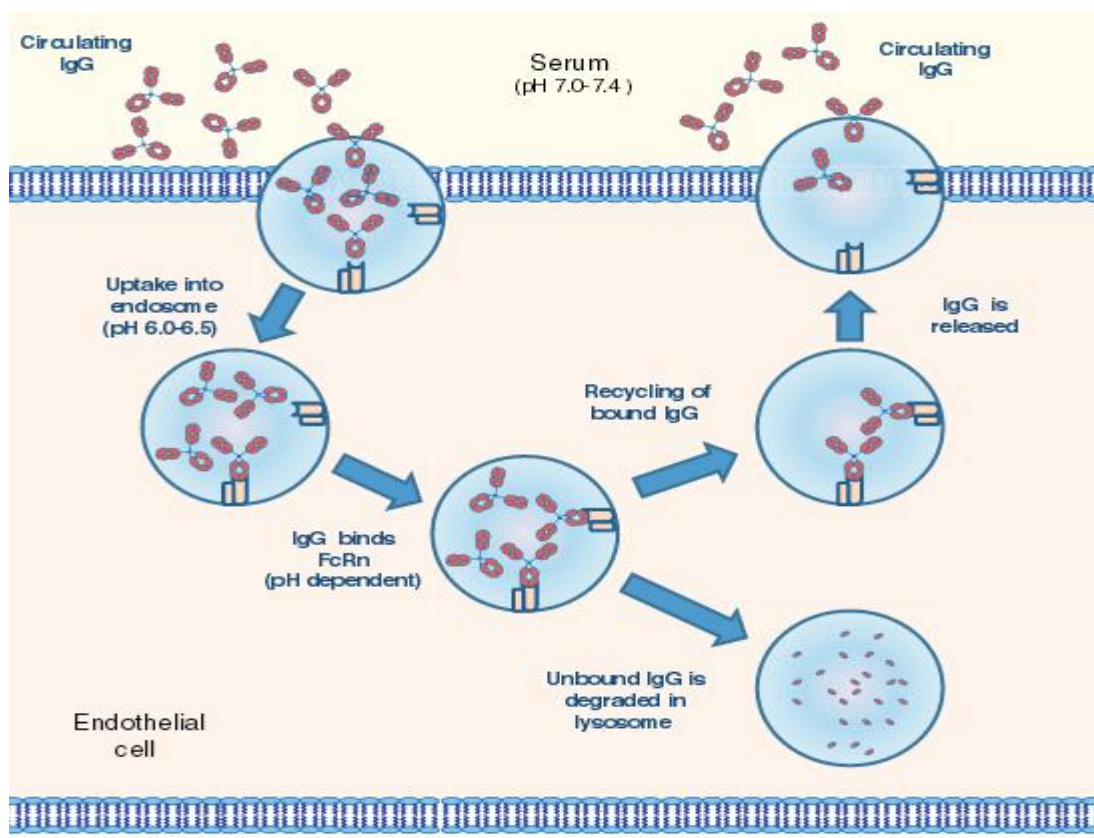
[M:\)](#)

Postoji nekoliko dilema kada je u pitanju koje pacijente treba testirati na nivo leka u krvi i koncentraciju antitela u serumu. Neki lekari smatraju da nije neophodno testirati pacijente koji su postigli adekvatan odgovor na terapiju i kod kojih nema kliničkih indikacija. Takođe, pojava antitela na lek ne mora da ima nikakve kliničke manifestacije, a ipak da postepeno dovodi do gubitka odgovora na terapiju. Detekcija antitela na lek standardnom ELISA metodom ima ograničenja, te su mogući lažno negativni nalazi, pogotovo ukoliko su antitela IgG4 klase ili antitela slabijeg aviditeta. Takođe, prisustvo reumatoidnog faktora i antiCCP antitela može dovesti do lažno pozitivnih nalaza ELISA metodom. Neki lekari zbog sveg ovoga smatraju da je dovoljno meriti samo nivo leka u krvi. Međutim, postoje i drugi razlozi niskih koncentracija leka u krvi pacijenta, a to su: loša saradnja pacijenta s obzirom da lek daju samostalno, neadekvatno skladištenje leka koje dovodi do njegove agregacije itd. Ukoliko se odlučimo da nastavimo lek čak i u većoj dozi bez provere antitela na lek, a ona su u serumu prisutna, u daljem periodu lečenje je sve skuplje, postaje neefikasno, a moguća su i neželjena dejstva leka. Metode za detekciju antitela mere nivo leka i antitela, ali ne određuju anti-TNF neutrališuću aktivnost. Zbog svega ovoga u slučaju gubitka odgovora na terapiju, potrebno je razlučiti da li je došlo do porasta aktivnosti bolesti, ili je infekcija ili neki drugi faktor uticao da dođe do pogoršanja stanja. U slučaju da posumnjamo da lek nije više efikasan, neophodno je odrediti i nivo leka i nivo antitela na lek kako bismo doneli adekvatnu odluku. Ukoliko je prisutna niža koncentracija leka u krvi od optimalne, a bez prisutnih antitela na lek, treba intenzivirati dosadašnju terapiju (povećati dozu leka ili skratiti interval doziranja). Ovo stanje je uzrokovano farmakokinetским problemima ili povećanom ekspresijom TNF-alfa u zahvaćenim tkivima. Moguća je i situacija da imamo umereno ili značajno povišene nivoe leka u krvi bez prisustva antitela, a da je došlo do gubitka odgovora na terapiju. U ovom slučaju problem je u farmakodinamici, te je moguće da je došlo do razvoja novih staza imunog sistema koje zaobilaze TNF-alfa kao glavni patofiziološki činilac u

nastanku bolesti. Kod ovakvih pacijenata neophodno je primeniti lek sa drugim mehanizmom dejstva. Ukoliko su prisutna antitela na lek i gubitak odgovora na terapiju onda je neophodno primeniti drugi TNF-alfa inhibitor ili lek sa drugim mehanizmom dejstva. Ukoliko imamo optimalnu koncentraciju leka u krvi a prisutna su i antitela na lek, što je i veoma retka situacija i treba misliti na prisustvo lažno pozitivnih nalaza i razmotriti koja je od metoda koršćenja za detekciju antitela na lek. U tom slučaju serume treba ponovo testirati i ukoliko se ponovi rezultat problem je farmakodinamski te je neophodno primeniti lek sa drugim mehanizmom dejstva (91, 94).

Od TNF-alfa inhibitora smatra se da je pojava antitela na lek najčešća kod Infliksimaba zbog prisustva mišjeg dela molekula i da su ona uzrok pojave infuzionih reakcija koje su najčešći razlog promene leka (92, 96). Etanercept se smatra najmanje imunogenim lekom (96). Antitela se javljaju i tokom primene Adalimumaba i češća su ukoliko je pacijent već primao Infliksimab i razvio antitela na njega, nego kod pacijenata koji pre Adalimumaba nisu primali TNF-alfa inhibitor (90). Manje ima studija o pojavi antitela na Certolizumab-pegol i Golimumab. Takođe, zapaženo je i da imunogenost zavisi i od prisustva konkomitantne terapije. Tako je primećeno da primena Metotreksata kod pacijenata koji koriste TNF-alfa inhibitore redukuje pojavu antitela na ove lekove i samim tim može sprečiti gubitak odgovora na TNF-alfa inhibitore i neželjena dejstva (90, 97). Naime, Metotreksat dovodi do nishodne regularcije Fc γ receptora koji služe za vezivanje Fc fragmenta IgG molekula i na taj način on smanjuje klirens leka (98). Fc γ receptori predstavljaju spoj između humoralnog i celularnog imuniteta (98). Fc region IgG antitela se vezuje za Fc γ receptore i može da dovede do reciklaže IgG molekula i produžetka poluživota antitela (Slika 21) ili može da izazove antitelo zavisnu celularnu citotoksičnost ili komplement zavisnu citotoksičnost (99). Aktivacija ovih receptora na monocitima imunim kompleksima

dovodi do oslobađanja proinflatornih molekula i oštećenja tkiva. Nishodna regulacija Fc γ receptora, kao i inhibicija sinteze folata, proteina, DNK i RNK, može objasniti antiinflamatorno i imunomodulatorno dejstvo Metotreksata (98). Genetskim inženjeringom uspešno je izvedena modulacija efektorske funkcije za IgG1 biološke lekove, tako da je povećan nivo vezivanja za Fc γ receptore pod kiselim pH uslovima unutar endozoma što dovodi do produženja poluživota leka uz mogućnost ređe administracije leka. IgG3 monoklonalna antitela su posredovala u antitelo zavisnoj celularnoj citotoksičnosti i komplement zavisnoj citotoksičnosti te su imala kratak poluživot leka i nisu bila pogodna za terapijsku primenu. Ipak, nova saznanja da zamena arginina na poziciji 435 histidinom dovodi do boljeg vezivanja za Fc γ receptore i samim tim produženja poluživota leka, omogućilo je i proizvodnju IgG3 monoklonalnih antitela (99).



Slika 21. Reciklaža IgG molekula preko Fc γ receptora (99)

Primećeno je da nivo leka u serumu korelira sa kliničkim odgovorom, dok pojava antitela na lek snižava njegovu koncentraciju i na taj način smanjuje efikasnost leka i dovodi do gubitka odgovora na terapiju (100). Ukoliko se meri nivo leka u serumu postavlja se pitanje koje su to optimalne koncentracije leka neophodne za adekvatan odgovor na terapiju, a koje su niske ili visoke. Postoji veliki broj radova u kojima je pokušano da se odgovori na ovo pitanje. Jedan od njih je i rad Chen D. i autora koji je odredio ELISA metodom optimalne koncentracije Adalimumaba i Etanercepta posle 6 i 12 meseci lečenja. Optimalna koncentracija Adalimumaba u serumu nakon 6 meseci je bila 1,274 mcg/ml, a Etanercepta 1,242 mcg/ml, dok je posle 12 meseci lečenja koncentracija Adalimumaba bila 1,046mcg/ml, a Etanercepta 0,800 mcg/ml za one pacijente sa dobrim terapijskim odgovorom (101).

1.10 Drugi biološki lekovi za lečenje RA

Tocilizumab je humanizovano IgG1 antitelo koje blokira i transmembransku i solubilnu formu IL-6 receptora. IL-6 je citokin koji utiče na aktivnost mnogih ćelija, među kojima su B-ćelije, T-ćelije, hepatociti, hematopoetske progenitorske ćelije, fibroblaste, osteoklaste... On utiče na diferencijaciju kako B-ćelija da postanu antitelo produkujuće ćelije, tako i na T-ćelije da iz CD-4 naivnih ćelija nastanu efektorne ćelije. On utiče kako na artikularne, tako i sistemske manifestacije reumatoidnog artritisa, te se njegova blokada koristi u zaustavljanju inflamacije u reumatoidnom artritisu. Preporučena doza je 8mg/kg na 4 nedelje i daje se venski u vidu infuzije. Tokom primene Tocilizumaba, nivo IL-6 u serumu privremeno raste, jer Tocilizumab ne blokira produkciju IL-6, da bi se potom normalizovao, kada zapravo i pacijenti ulaze u kliničku remisiju. Za razliku od TNF-alfa inhibitora Tocilizumab se može primenjivati i bez Metotreksata. Neželjena dejstva su porast rizika od pojave infekcija, leukopenija, neutropenija, porast transaminaza i lipida (102). Postoje podaci da istovremena primena Metotreksata i Tocilizumaba dovodi do veće učestalosti neželjenih dejstava (103).

Rituksimab

B-ćelije imaju važnu ulogu u patogenezi RA, te se njihova supresija koristi u lečenju. One su važne u proizvodnji autoantitela, prezentaciji autoantigena, produkciji inflamatornih citokina i regulaciji funkcije dendritičnih ćelija. Zbog toga je proizvedeno genetskim inženjeringom monoklono antitelo Rituksimab, koje se vezuje za CD20 molekul na perifernim B-limfocitima i dovodi do promocije apoptoze ili do ćelijski posredovane i komplement zavisne citotoksičnosti (104). CD20 je marker perifernih B-ćelija, a ne nalazi se na plazma ćelijama i stem ćelijama tako da je moguća regeneracija. Primenuje se u intervalima od 6 meseci u vidu spore infuzije. Od

neželjenih dejstava primećen je veći rizik od infekcija od kojih su najčešće infekcije gornjeg respiratornog i urogenitalnog trakta, bronhitis, sinuzitis. Moguće su i akutne infuzione reakcije, koje su obično blažeg karaktera, ako se orimeni adekvatna premedikacija (104, 105).

Abatacept

Abatacept je solubilni, potpuno humani, rekombinantni fuzioni protein koji selektivno modulira CD80/CD86:CD28 kostimulatorni signal neophodan za T-ćelijsku aktivaciju i tako prevenira produkciju citokina koji učestvuju u zapaljenju u RA. Od neželjenih reakcija zapažen je povećan rizik od infekcija, kao i akutne infuzione reakcije koje obično blagog do umerenog karaktera (106).

2.0 Ciljevi istraživanja

1. Odrediti stepen aktivnosti bolesti izračunavanjem DAS28 SE i DAS28 CRP skora kod obolelih od RA pre početka lečenja Etanerceptom i Adalimumabom i nakon 3, 6, 9 i 12 meseci od početka lečenja
2. Proceniti funkcionalni status kod obolelih od RA primenom HAQ-DI upitnika pre početka lečenja Etanerceptom i Adalimumabom i nakon 3, 6, 9 i 12 meseci od početka lečenja
3. Odrediti broj bolnih i broj otečenih zglobova kod obolelih od RA pre početka lečenja Etanerceptom i Adalimumabom i nakon 3, 6, 9 i 12 meseci od početka lečenja
4. Utvrditi povezanost koncentracije Etanercepta i Adalimumaba u krvi kod obolelih od RA sa vrednostima DAS28-SE u momentu određivanja koncentracije leka
5. Utvrditi postojanje statistički značajne razlike u učestalosti neželjenih efekata kod lečenja obolelih od RA koji su lečeni Etanerceptom i Adalimumabom
6. Uporediti nivoe leka Etanercept i Adalimumab kod pacijenata obolelih od RA sa ili bez Metotreksata u terapiji
7. Uporediti dozu Metotreksata pre i 6 meseci nakon uvođenja biološkog leka Etanercept ili Adalimumab

2.1. Hipoteze

1. Aktivnost RA merena DAS28 SE i DAS28 CRP indeksima značajno je veća pre početka terapije Etanerceptom i Adalimumabom i smanjuje se tokom prvih 6 meseci lečenja ovim lekovima i potom se taj efekat terapije održava do kraja perioda praćenja
2. Funkcionalni status obolelih od RA meren HAQ-DI skorom značajno je lošiji pre početka lečenja Etanerceptom i Adalimumabom i poboljšava se tokom prvih 6 meseci lečenja ovim lekovima i potom se taj efekat terapije održava do kraja perioda praćenja pacijenata
3. Broj bolnih i otečenih zglobova kod obolelih od RA značajno je veći pre početka lečenja sa Etanerceptom i Adalimumabom.
4. Pacijenti oboleli od RA sa nižim vrednostima koncentracije Etanercepta i Adalimumaba u krvi imaju značajno lošiji terapijski odgovor
5. Nema značajne razlike u učestalosti neželjenih efekata kod lečenja obolelih od RA Etanerceptom ili Adalimumabom
6. Pacijenti koji su koristili Metotreksat u terapiji imali su veće nivoe biološkog leka Etanercept ili Adalimumab u odnosu na pacijente koji nisu koristili Metotreksat u terapiji.
7. Nakon 6 meseci korišćenja biološkog leka Etanercept ili Adalimumab došlo je do značajnog smanjenja doze Metotreksata

3.0 Materijal i metode

3.1 Konstrukcija uzorka

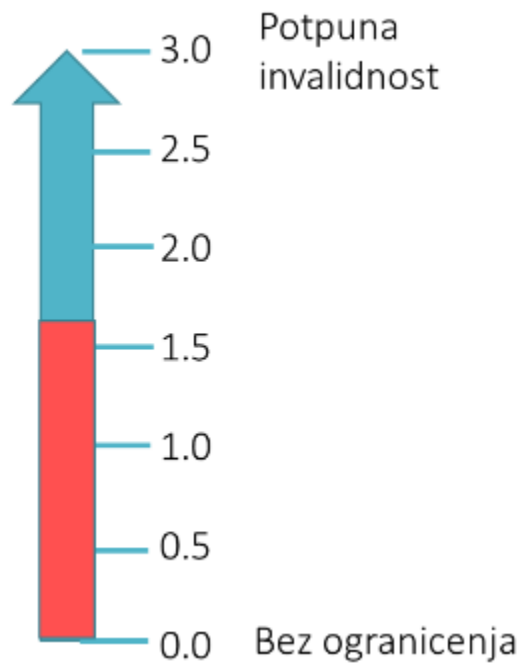
Istraživanje je sprovedeno kao prospektivna i delom retrospektivna studija u Specijalnoj bolnici za reumatske bolesti i na Klinici za nefrologiju i kliničku imunologiju, Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu tokom 2015. i 2016. godine. Uzorak su činili 88 pacijenata kod kojih je postavljena dijagnoza RA i koji su lečeni biološkim lekovima. Od ukupnog broja obolelih 49 je bilo lečeno Etanerceptom, a 39 Adalimumabom. Svi podaci o pacijentima su analizirani u periodu od 12 meseci. Ispitivanje je sprovedeno u skladu sa Helsinškom deklaracijom i odobreno od strane Etičkih komiteta Specijalne bolnice za reumatske bolesti, Kliničkog centra Vojvodine i Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Novom Sadu.

Kriterijumi za uključivanje: bolesnici stariji od 18 godina kod kojih je postavljena dijagnoza RA i koji su prethodno lečeni konvencionalnim sintetskim lekovima koji modifikuju tok bolesti ali bez terapijskog odgovora pri primeni maksimalne tolerišuće doze lekova u periodu od najmanje 6 meseci.

Kriterijumi za isključivanje: bolesnici oboleli od RA kod kojih je manje od 6 meseci primenjivana terapija bolest-modifikujućim lekovima i u dozi manjoj od maksimalne tolerišuće, bolesnici koji su unazad 5 godina imali maligni tumor, limfoproliferativne bolesti, demijelinizujuće bolesti, aktivnu tuberkuloza ili latentnu tuberkulozu sa kontraindikacijama za hemioprofilaksu Izonijazidom, trudnoća, dojenje, kao i prisustvo bilo koje autoimmune bolesti vezivnog tkiva kao na primer sistemski lupus, primarni Sicca sindrom, dermatomiozitis, polimiozitis...

3.2 Metode rada

Pre sprovođenja planiranog ispitivanja svaki ispitanik je usmeno informisan o načinu sprovođenja ispitivanja i korišćenja dobijenih nalaza nakon čega je potpisao informisani pristanak za učešće u ispitivanju. Nakon odabira bolesnika prema kriterijumima za uključivanje i isključivanje, pristupilo se analizi medicinske dokumentacije pri čemu su analizirani lični podaci (starost, pol), vreme od pojave tegoba do postavljanja dijagnoze, vrednosti RF i antiCCP antitela pri postavljanju dijagnoze, prisustvo ANA pozitivnosti, dužina lečenja i doza bolest-modifikujućeg leka pre uključivanja anti-TNF leka. Nakon početka primene TNF-alfa inhibitora svim ispitanicima je u toku godinu dana svaka tri meseca rađena kontrola koja je podrazumevala anamnezu i fizički pregled, analizu kompletne krvne slike, parametara bubrežne funkcije (urea, kreatinin, ac uricum), parametara jetrene funkcije (AST, ALT, GGT, bilirubini, ALP), vrednosti šećera u krvi i markera inflamacije (SE, CRP). Pri svakoj kontroli merena je aktivnost bolesti merenjem indeksa aktivnosti bolesti DAS28-SE i DAS28-CRP i rađena je procena funkcionalnog statusa tako što je pacijent popunjavao HAQ-DI upitnik (Dodatak 1). Ovaj upitnik sadrži pitanja o samostalnosti u oblačenju, održavanju lične higijene, ustajanju, jelu, mogućnosti da se dohvati ili digne predmet i drugim aktivnostima svakodnevnog života. Vrednost upitnika se kreće od 0 do 3, s tim što je vrednost 0 ukazuje da je bolesnik bez ograničenja u svakodnevnom funkcionisanju, dok vrednost 3 ukazuje na kompletnu invalidnost (Slika 22). Svakom ispitaniku urađena je analiza koncentracije TNF-inhibitora u krvi i analiza titra antitela na TNF-alfa inhibitor u krvi. Korišćena je „sandwich“ ELISA metoda (Rayto ELISA Reader), a krv je vađena našte, dan pre davanja sledeće doze biološkog leka. Tokom svake kontrole praćena su neželjena dejstva lekova, lečenje i dijagnostika u slučaju pojave novih simptoma, kao i procena adekvatnosti lečenja postojećih komorbiditeta.



Slika 22. HAQ-DI upitnik bodovanje (preuzeto sa <http://ors.rs/wp-content/uploads/Procena-te%C5%BEine-zapaljenskih-reumatskih-bolesti.pdf>)

3.3 Obrada i prikaz podataka

Prikupljeni podaci su unešeni u posebno kreiranu bazu podataka kreiranu u Microsoft Excel-u 2010. Rezultati dobijeni istraživanjem statistički su obrađeni uz adekvatan odabir statističkih metoda, a u zavisnosti od tipa i raspodele podataka, kako bi se obezbedio optimalan model sagledavanja uticaja, zavisnosti i razlika između analiziranih podataka dobijenih u istraživanju.

Od mera deskriptivne statistike korišćena je aritmetička sredina sa pripadajućom standarnom devijacijom, kao i minimum i maksimum. Korišćeni su i frekvencije i procenti.

Razlike među grupama određene se pomoću t testa za velike nezavisne uzorke. Razlike u vrednostima parametara merenih u više vremenskih intervala testirali smo jednofaktorskom analizom varijanse ponovljenih merenja (Repeated Measure ANOVA). Za testiranje višestrukih poređenja koristili smo LSD test. Za testiranje razlika u promenama vrednosti parametara merenih u više vremenskih intervala, a na nekoliko grupa koristili smo kombinovanu analizu varijanse (SPANOVA).

Za ispitivanje povezanosti dve kontinuirane varijable koristili smo Pirsonov koeficijent korelacije, dok je za testiranje odnosa dve kategoričke varijable korišćen Hi kvadrat test (X^2).

Statistička značajnost definisana je na nivou verovatnoće nulte hipoteze od $p \leq 0,05$ do $p < 0,001$. Statistička obrada i analiza urađena je u kompjuterskom programu SPSS ver. 21 (Statistical Package for the Social Sciences).

4.0 Rezultati

4.1 Socio-demografske karakteristike ispitanika

Analizirali smo ukupno 88 pacijenata. Od tog broja 49 pacijenata dobijalo je Etanercept, dok je 39 dobijalo Adalimumab kao biološku terapiju. Dobijeni rezultati ukrštanja učestalosti pacijenata koji su koristili dva različita biološka leka u odnosu na pol pokazuju da između posmatranih grupa ne postoji statistički značajna razlika u distribuciji prema polu ($\chi^2=0,003$, $df=1$, $p>0,05$). Grupu ispitanika koji su koristili Etanercept čini 18,4% muškaraca i 81,6% žena. Grupu ispitanika koji su koristili Adalimumab čini 17,9% muškaraca i 82,1% žena (Tabela 1) (Grafik 1).

Tabela 1. Učestalosti ispitanika po polu

		Pol		Ukupno	
		Muški	Ženski		
Grupa	Etanercept	f	9	40	49
		%	18,40%	81,60%	100,00%
	Adalimumab	f	7	32	39
		%	17,90%	82,10%	100,00%
Ukupno	f	16	72	88	
	%	18,20%	81,80%	100,00%	

f - frekvencija (broj ispitanika); % - procenat
 $\chi^2=0,003$, $df=1$, $p=0,960$

Grafik 1. Učestalosti ipitanika po polu



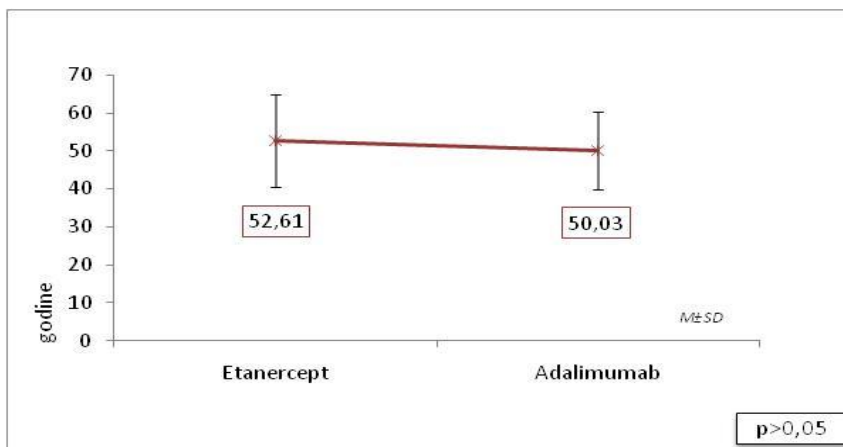
Grupe su ujednačene prema prosečnoj starosti ispitanika ($t=1,12$, $p>0,05$). Prosečna starost grupe ispitanika koju su koristili Etanercept iznosi $52,6\pm 12,11$ godina, dok je prosečna starost grupe ispitanika koji su koristili Adalimumab $50,03\pm 10,29$ (Tabela 2) (Grafik 2).

Tabela 2. Prosečna starost ispitanika

Grupa	N	Min	Max	M	SD	t	P
Etanercept	49	29	72	52,61	12,11		
Adalimumab	39	30	69	50,03	10,29	1,12	0,291
Ukupno	88	29	72	51,47	11,35		

N-broj ispitanika; *Min*-minimalna vrednost na uzorku; *Max*-maksimalna vrednost na uzorku; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; *t* - t test; *p* - statistička značajnost

Grafik 2. Prosečna starost ispitanika



4.2 Deskriptivni pokazatelji opštih podataka o bolesti

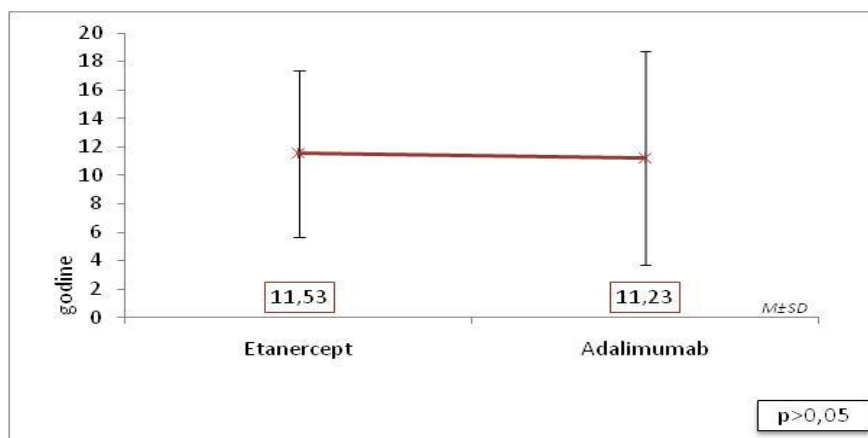
Statistički značajna razlika između grupa po prosečnoj dužini trajanja bolesti ne postoji ($t=0,044$, $p>0,05$). Prosečna dužina trajanja bolesti kod pacijenata koji su koristili lek Etanercept je $11,53\pm 5,88$ godina, dok je kod pacijenata koji su koristili Adalimumab u terapiji iznosila $11,23\pm 7,49$ godina (Tabela 3) (Grafik 3).

Tabela 3. Prosečna dužina trajanja bolesti

Grupa	N	Min	Max	M	SD	t	p
Etanercept	49	3	34	11,53	5,88		
Adalimumab	39	4	37	11,23	7,49	0,044	0,834
Ukupno	88	3	37	11,40	6,60		

N-broj ispitanika; *Min*-minimalna vrednost na uzorku; *Max*-maksimalna vrednost na uzorku; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; *t* - t test; *p* - statistička značajnost

Grafik 3. Prosečna dužina trajanja bolesti



Između grupa koje primenjuju Etanercept i Adalimumab ne postoji statistički značajna razlika u odnosu na prosečno vreme proteklo od početka tegoba do postavljanja dijagnoze ($t=0,012$, $p>0,05$). Prosečno proteklo vreme od početka tegoba do postavljanja dijagnoze kod pacijenata koji su primali Etanercept bilo je $0,86\pm 1,55$ godine, dok je kod pacijenata koji su

primali Adalimumab iznosilo $0,82 \pm 1,62$ godine, odnosno kod obe grupe to vreme je kraće od jedne godine sa odstupanjima (Tabela 4).

Tabela 4. Prosečno vreme od početka tegoba do postavljanja dijagnoze (godine)

Grupa	N	Min	Max	M	SD	t	p
Etanercept	49	0	8	0,86	1,55		
Adalimumab	39	0	8	0,82	1,62	0,012	0,914
Ukupno	88	0	8	0,84	1,57		

N-broj ispitanika; Min-minimalna vrednost na uzorku; Max-maksimalna vrednost na uzorku; M - aritmetička sredina; SD-standardna devijacija; t- t test; p - statistička značajnost

Između grupa koje primenjuju Etanercept i Adalimumab ne postoji statistički značajna razlika u odnosu na prosečno vreme proteklo od početka tegoba do primene biološke terapije ($t=0,951$, $p>0,05$). Prosečno proteklo vreme od početka tegoba do primene biološke terapije kod pacijenata koji su primali Etanercept bilo je $6,86 \pm 5,66$, dok je kod pacijenata koji su koristili Adalimumab iznosilo $8,36 \pm 7,60$ (Tabela 5).

Tabela 5. Prosečno vreme od početka tegoba do primene biološke terapije (godine)

Grupa	N	Min	Max	M	SD	t	p
Etanercept	49	0	28	6,98	5,66		
Adalimumab	39	0	34	8,36	7,60	0,951	0,332
Ukupno	88	0	34	7,59	6,59		

N-broj ispitanika; Min-minimalna vrednost na uzorku; Max-maksimalna vrednost na uzorku; M - aritmetička sredina; SD-standardna devijacija; t- t test; p - statistička značajnost

Između grupa koje primenjuju Etanercept i Adalimumab ne postoji statistički značajna razlika u odnosu na prosečno vreme proteklo od postavljanja dijagnoze RA do primene biološke terapije ($t=1,08$, $p>0,05$). Prosečno proteklo vreme od postavljanja dijagnoze RA do primene biološke terapije kod pacijenata koji su primali Etanercept bilo je $6,12 \pm 5,62$ godina, dok je kod onih koji su primali Adalimumab iznosilo $7,54 \pm 7,15$ godina (Tabela 6).

Tabela 6. Prosečno vreme od dijagnoze RA do primene biološke terapije (godine)

Grupa	N	Min	Max	M	SD	t	p
Etanercept	49	0	27	6,12	5,62		
Adalimumab	39	0	34	7,54	7,15	1,08	0,301
Ukupno	88	0	34	6,75	6,35		

N-broj ispitanika; Min-minimalna vrednost na uzorku; Max-maksimalna vrednost na uzorku; M - aritmetička sredina; SD-standardna devijacija; t- t test; p - statistička značajnost

Od pacijenata koji su lečeni Etanerceptom 46/49 je bilo seropozitivno (vrednost reumatoidnog faktora veća od 14) sa prosečnom vrednosti reumatoidnog faktora 101,28±59,40, dok je 3 bilo seronegativno (vrednost reumatoidnog faktora manja od 14) sa prosečnom vrednosti reumatoidnog faktora 8,33±2,89. 34/39 pacijenta lečena Adalimumabom su bila seropozitivna sa prosečnom vrednosti reumatoidnog faktora 147,85±160,63, dok su 5 bili seronegativni sa prosečnom vrednosti reumatoidnog faktora 5,40±1,52 (Tabela 7).

Prosečna vrednost reumatoidnog faktora kod svih pacijenata koji su primali Etanercept iznosila je 95,59±61,77, dok je kod onih koji su primali Adalimumab iznosila 129,59±157,27. Razlika između prosečne vrednosti reumatoidnog faktora svih pacijenata koji su primali Etanercept i Adalimumab nije statistički značajna (t=1,92, p>0,05) (Tabela 8).

Tabela broj 7. Prosečna vrednost RF kod seropozitivnih i seronegativnih pacijenata

	Aktivnost bolesti	N	Min	Max	M	SD
Etanercept	Seronegativni	3	5	10	8,33	2,89
	Seropozitivni	46	25	287	101,28	59,40
	Total	49	5	287	95,59	61,77
Adalimumab	Seronegativni	5	4	7	5,40	1,52
	Seropozitivni	34	44	925	147,85	160,63
	Total	39	4	925	129,59	157,27

N-broj ispitanika; Min-minimalna vrednost na uzorku; Max-maksimalna vrednost na uzorku; M - aritmetička sredina; SD-standardna devijacija;

Tabela 8. Prosečna vrednost reumatoidnog faktora

Grupa	N	Min	Max	M	SD	t	P
Etanercept	49	5	287	95,59	61,77		
Adalimumab	39	4	925	129,59	157,27	1,92	0,169
Ukupno	88	4	925	110,66	114,88		

N-broj ispitanika; *Min*-minimalna vrednost na uzorku; *Max*-maksimalna vrednost na uzorku; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; *t*- *t* test; *p* - statistička značajnost

Prosečna vrednost anti-CCP antitela kod seropozitivnih pacijenata lečenih Etanerceptom bila je $185,61 \pm 114,48$, dok je kod seronegativnih bila $104,00 \pm 169,79$. Prosečna vrednost anti-CCP antitela kod seropozitivnih pacijenata lečenih Adalimumabom bila je $156,44 \pm 91,94$, dok je kod seronegativnih bila $15,40 \pm 16,27$ (Tabela 9).

Tabela broj 9. Prosečna vrednost anti-CCP antitela kod seropozitivnih i seronegativnih antitela

	Aktivnost bolesti	N	Min	Max	M	SD
Etanercept	Seronegativni	3	2	300	104,00	169,79
	Seropozitivni	46	3	580	185,61	114,48
	Total	49	2	580	180,61	117,81
Adalimumab	Seronegativni	5	3	44	15,40	16,27
	Seropozitivni	34	4	355	156,44	91,94
	Total	39	3	355	138,36	98,24

N-broj ispitanika; *Min*-minimalna vrednost na uzorku; *Max*-maksimalna vrednost na uzorku; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; *t*- *t* test; *p* - statistička značajnost

Prosečna vrednost anti-CCP kod svih pacijenata koji su koristili Etanercept u terapiji bila je $180,61 \pm 117,81$, dok je kod svih pacijenata koji su koristili Adalimumab iznosila $138,36 \pm 98,24$. Razlika između prosečne vrednosti anti-CCP između grupa pacijenata koje su primenjivale Etanercept i Adalimumab nije statistički značajna ($t=3,22$, $p>0,05$) (Tabela 10).

Tabela 10. Ukupna prosečna vrednost anti-CCP antitela

Grupa	N	Min	Max	M	SD	T	p
Etanercept	49	2	580	180,61	117,81		
Adalimumab	39	3	355	138,36	98,24	3,22	0,076
Ukupno	88	2	580	161,89	110,99		

N-broj ispitanika; *Min*-minimalna vrednost na uzorku; *Max*-maksimalna vrednost na uzorku; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; *t*- *t* test; *p* - statistička značajnost

Kod svih pacijenata pri postavljanju dijagnoze RA određivana su i antinuklearna antitela. Kod pacijenata koji su koristili lek Etanercept antinuklearna antitela nisu detektovana pri postavljanju dijagnoze RA kod 95,9% pacijenata, dok je pozitivan nalaz dobijen kod 4,1% pacijenata. Kod pacijenata koji su koristili lek Adalimumab antinuklearna antitela nisu detektovana pri postavljanju dijagnoze RA kod 89,70% ispitanika, dok je rezultat pozitivan kod 10,30% ispitanika. Od ukupno 88 pacijenata, 93,2% nisu imali detektovana antinuklearna antitela pri postavljanju dijagnoze RA. Dobijeni rezultati ukrštanja učestalosti negativnih i pozitivnih nalaza antinuklearnih antitela kod pacijenata koji su koristili Etanercept i Adalimumab pokazuju da između posmatranih grupa ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2=1,30$, $df=1$, $p>0,05$). Rezultati su identični kod učestalosti negativnih i pozitivnih nalaza antinuklearnih antitela na hep2 (Tabela 11).

Tabela 11. Učestalosti negativnih i pozitivnih antinuklearnih antitela

Grupa		ANA		Ukupno	ANA na hep2		Ukupno
		Negativna	Pozitivna		Negativna	Pozitivna	
Etanercept	f	47	2	49	47	2	49
	%	95,90%	4,10%	100,00%	95,90%	4,10%	100,00%
Adalimumab	f	35	4	39	35	4	39
	%	89,70%	10,30%	100,00%	89,70%	10,30%	100,00%
Ukupno	f	82	6	88	82	6	88
	%	93,20%	6,80%	100,00%	93,20%	6,80%	100,00%
				$\chi^2=1,30$, $df=1$, $p=0,254$			$\chi^2=1,30$, $df=1$, $p=0,254$

f - frekvencija (broj ispitanika); %-procenat ANA-antinuklearna antitela ANA na hep 2-antinuklearna antitela na HEP2

4.3 Deskriptivni pokazatelji podataka vezanih za lekove

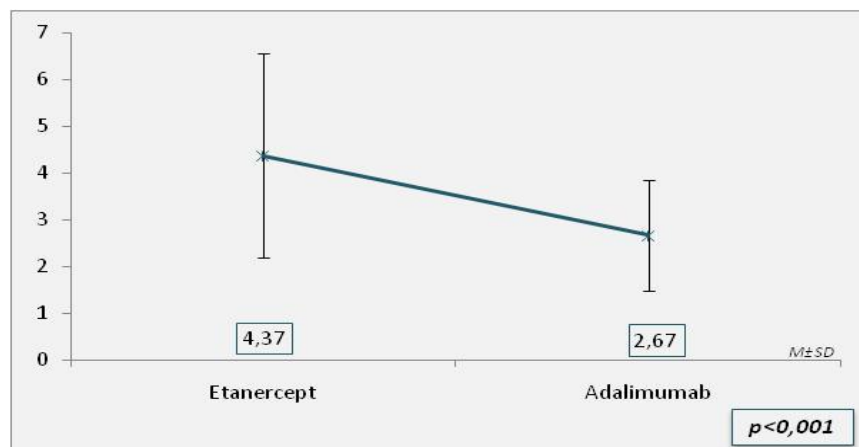
Prosečna dužina korišćenja Etanercepta bila je $4,37 \pm 2,19$ godina, a Adalimumaba $2,67 \pm 1,18$ godine. Između prosečne dužine korišćenja Etanercepta i Adalimumaba postoji statistički značajna razlika ($t=19,15$, $p \leq 0,001$) (Tabela 12) (Grafik 4).

Tabela 12. Prosečna dužina korišćenja bioloških lekova

Grupa	N	Min	Max	M	SD	t	p
Etanercept	49	1,00	8,00	4,37	2,19		
Adalimumab	39	1,00	7,00	2,67	1,18	19,15	0,000
Ukupno	88	1,00	8,00	3,61	1,99		

N-broj ispitanika; *Min*-minimalna vrednost na uzorku; *Max*-maksimalna vrednost na uzorku; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; *t* - t test; *p* - statistička značajnost

Grafik 4. Prosečna dužina korišćenja bioloških lekova



Prosečne koncentracije leka Etanercept u krvi kod pacijenata koji su bili u remisiji bile su $2,99 \pm 1,05$ mcg/ml, dok su prosečne vrednosti kod pacijenata u niskoj aktivnosti bolesti bile $2,51 \pm 1,27$ mcg/ml, a kod onih sa umerenom aktivnosti bolesti $3,61 \pm 0,60$ mcg/ml (Tabela 13).

Prosečne koncentracije leka Adalimumab u krvi kod pacijenata koji su bili u remisiji bile su $7,70 \pm 3,75$ mcg/ml, kod onih koji su bili u niskoj aktivnosti bolesti iznosile $5,45 \pm 1,73$ mcg/ml,

kod onih sa umerenom aktivnosti bolesti $7,07 \pm 4,35$ mcg/ml, dok su kod onih sa visokom aktivnosti bolesti bile 5,96 mcg/ml (Tabela 13).

Tabela 13. Prosečna koncentracija leka u krvi u odnosu na aktivnost bolesti

	Aktivnost bolesti	N	Min	Max	M	SD
Etanercept	Remisija	26	1,06	4,69	2,99	1,05
	Niska aktivnost bolesti	19	0,04	5,15	2,51	1,27
	Umerena aktivnost bolesti	3	2,93	4,05	3,61	0,60
	Total	48	0,04	5,15	2,84	1,15
Adalimumab	Remisija	22	0,70	14,49	7,70	3,75
	Niska aktivnost bolesti	13	2,55	7,72	5,45	1,73
	Umerena aktivnost bolesti	3	3,75	11,99	7,07	4,35
	Visoka aktivnost bolesti	1	5,96	5,96	5,96	/
	Total	39	0,70	14,49	6,86	3,29

N-broj ispitanika; Min-minimalna vrednost na uzorku; Max-maksimalna vrednost na uzorku; M - aritmetička sredina; SD-standardna devijacija;

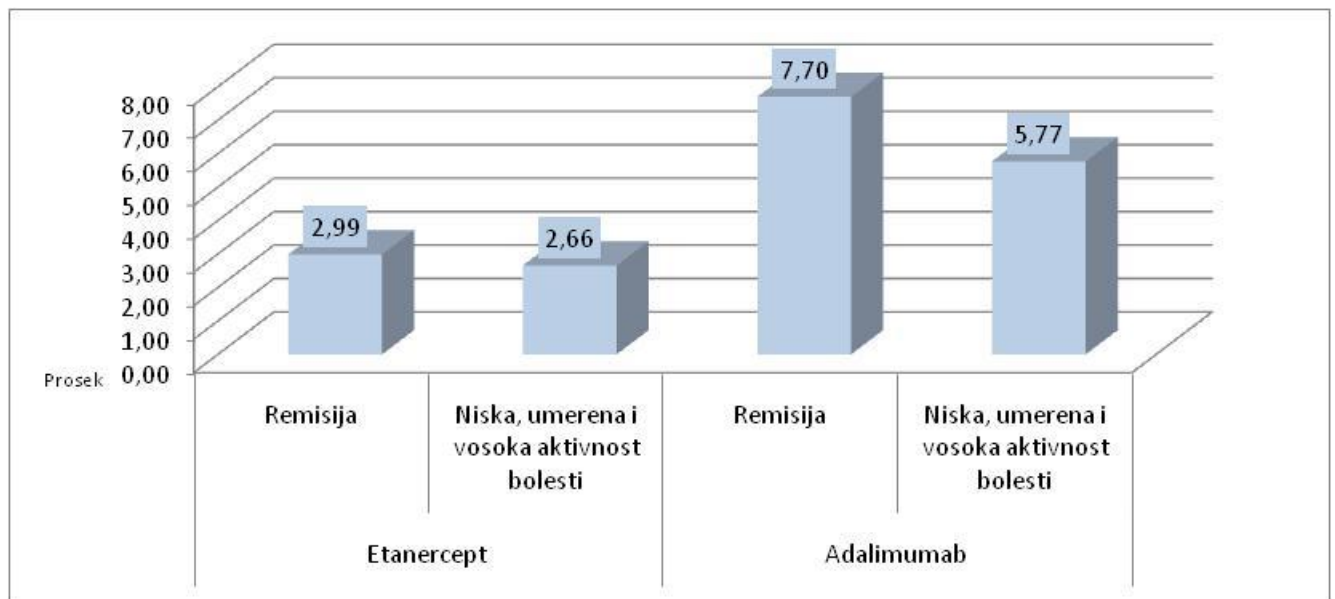
Prilikom poređenja prosečnih koncentracija leka Etanercept u krvi kod pacijenata u remisiji u odnosu na one u niskoj, umerenoj i visokoj aktivnosti bolesti utvrđeno je da pacijenti koji su u remisiji bolesti imaju statistički značajno više koncentracije leka Etanercept u odnosu na one koji imaju nisku, umerenu i visoku aktivnost bolesti ($t=4,12$, $p<0,05$). Takođe, prilikom poređenja prosečnih koncentracija leka Adalimumab u krvi kod pacijenata u remisiji u odnosu na one u niskoj, umerenoj i visokoj aktivnosti bolesti utvrđeno je da pacijenti koji su u remisiji bolesti imaju statistički značajno više koncentracije leka Adalimumab u odnosu na one koji imaju nisku, umerenu i visoku aktivnost bolesti ($t=5,51$, $p<0,05$) (Tabela 14) (Grafik 5).

Tabela 14. Prosečna koncentracija leka u krvi

	Aktivnost bolesti	N	Min	Max	M	SD	t	p
Etanercept	Remisija	26	1,06	4,69	2,99	1,05	4,12	0,043
	Niska, umerena i visoka aktivnost bolesti	22	0,04	5,15	2,66	1,25		
	Total	48	0,04	5,15	2,84	1,15		
Adalimumab	Remisija	22	0,70	14,49	7,70	3,75	5,51	0,031
	Niska, umerena i visoka aktivnost bolesti	17	2,55	11,99	5,77	2,24		
	Total	39	0,70	14,49	6,86	3,29		

N-broj ispitanika; *Min*-minimalna vrednost na uzorku; *Max*-maksimalna vrednost na uzorku; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija;

Grafik 5. Uticaj koncentracije biološkog leka u krvi na aktivnost bolesti



Svi pacijenti testirani su na prisustvo antitela na lekove u krvi. Ni kod jednog pacijenta lečenog kako Etanerceptom tako i Adalimumabom nisu detektovana antitela na lekove u krvi (Tabela 15).

Tabela 15. Učestalost antitela na lek u krvi

		At na ETN u krvi		Ukupno	
		Negativno	Pozitivno		
Grupa	Etanercept	f	49	0	49
		%	100,00%	0,00%	100,00%
	Adalimumab	f	39	0	39
		%	100,00%	0,00%	100,00%
Ukupno	f	88	0	88	
	%	100,00%	0,00%	100,00%	

f - frekvencija (broj ispitanika); %-procenat
 $\chi^2=$ /, $df=$ /, $p=$ /

79,60% pacijenata lečenih Etanerceptom nije menjalo lek tokom perioda praćenja, dok 20,4% jeste. Lek Adalimumab nije promenilo 89,7% pacijenata tokom perioda praćenja, dok 10,3% jeste. Između ova dva leka ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti promene leka ($\chi^2=1,67$, $df=1$, $p>0,05$) (Tabela 16).

Tabela 16. Učestalost promene biološkog leka

		Promena leka		Ukupno	
		Da	Ne		
Grupa	Etanercept	f	10	39	49
		%	20,40%	79,60%	100,00%
	Adalimumab	f	4	35	39
		%	10,30%	89,70%	100,00%
Ukupno	f	14	74	88	
	%	15,90%	84,10%	100,00%	

f - frekvencija (broj ispitanika); %-procenat
 $\chi^2=1,67$, $df=1$, $p=0,196$

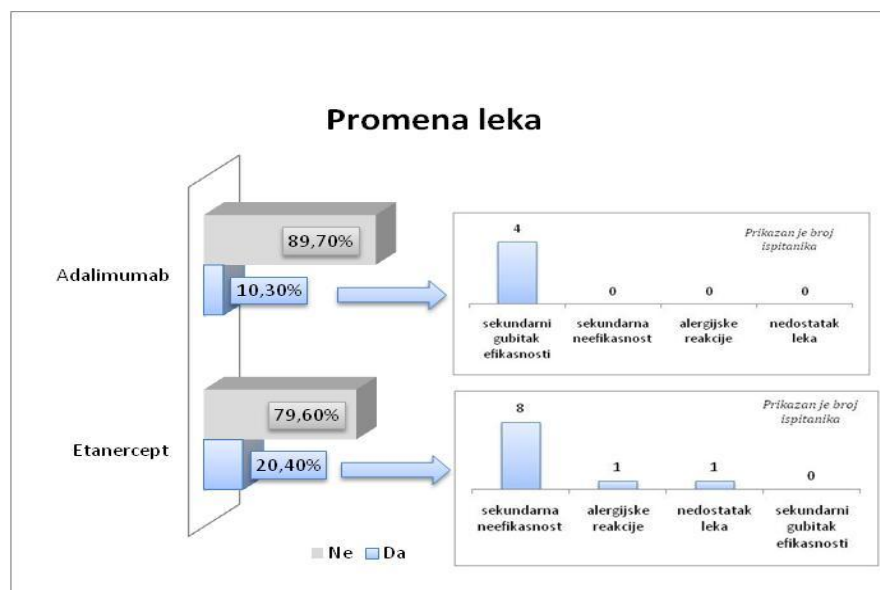
Od deset pacijenata lečenih Etanerceptom kod kojih je došlo do promene leka, kod njih osam razlog je sekundarna neefikasnost, kod jednog nedostatak leka, a kod drugog izražena alergijska reakcija na mestu primene leka. Razlog kod sva četiri pacijenta lečenih Adalimumabom kod kojih je došlo do promene leka, bio je sekundarni gubitak efikasnosti (Tabela 17) (Grafik 6).

Tabela 17. Razlog promene leka

		Razlog promene leka				Ukupno	
		alergijske reakcije	nedostatak leka	sekundarna neefikasnost	sekundarni gubitak efikasnosti		
Grupa	Etanercept	f	1	1	8	0	10
		%	10,00%	10,00%	80,00%	0,00%	100,00%
Adalimumab		f	0	0	0	4	4
		%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	100,00%
Ukupno		f	1	1	8	4	14
		%	7,14%	7,14%	57,14%	28,50%	100,00%

f - frekvencija (broj ispitanika); %-procenat

Grafik 6. Razlog promene leka



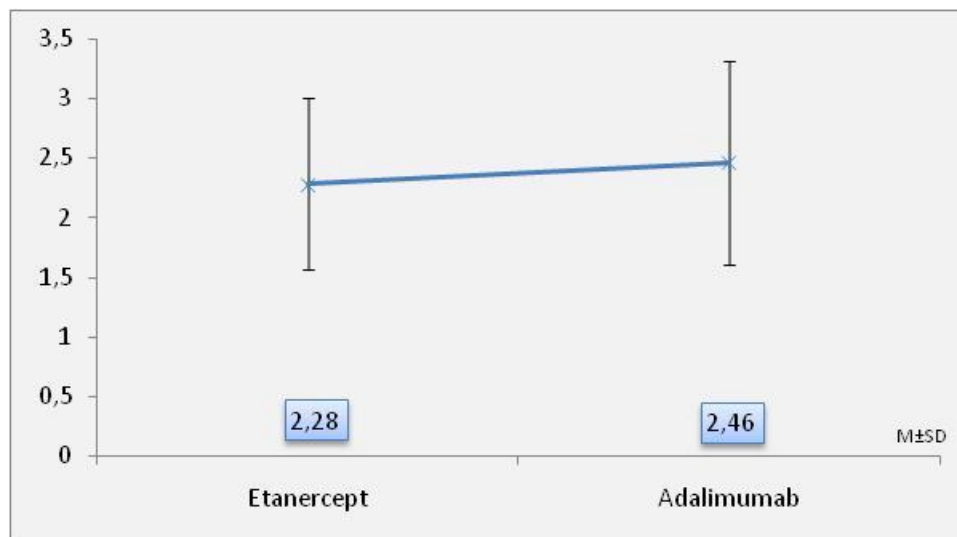
Prosečna vrednost DAS28 SE u momentu merenja nivoa leka i antitela na lek kod pacijenata lečenih Etanerceptom bila je $2,28 \pm 0,72$, dok je kod pacijenata lečenih Adalimumabom iznosila $2,46 \pm 0,86$. Ne postoji statistički značajna razlika ($t=1,200$, $p>0,05$) u prosečnoj vrednosti DAS28 SE u momentu merenja nivoa leka i antitela na lek između Etanercepta i Adalimumaba (Tabela 18) (Grafik 7). Kod svih pacijenata kod kojih je došlo do sekundarnog gubitka efikasnosti zapažene su više vrednosti DAS28 SE u odnosu na prosečne.

Tabela broj 18. Prosečna vrednost DAS28 SE u momentu merenja nivoa leka i antitela na lek

Grupa	N	Min	Max	M	SD	t	p
Etanercept	49	0,64	3,70	2,28	0,72	1,200	0,276
Adalimumab	39	1,10	4,92	2,46	0,86		
Ukupno	88	0,64	4,92	2,36	0,78		

N-broj ispitanika; *Min*-minimalna vrednost na uzorku; *Max*-maksimalna vrednost na uzorku; *M*-aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; *t*- t test; *p* - statistička značajnost

Grafik 7. Prosečna vrednost DAS28 SE u momentu merenja nivoa leka i antitela na lek



U grupi pacijenata lečenih Etanerceptom 54,2% je postiglo remisiju, 39,6% nisku aktivnost bolesti, dok je 6,2% imalo umerenu aktivnost bolesti.

U grupi pacijenata lečenih Adalimumabom 56,4% je postiglo remisiju, 33,3% nisku aktivnost bolesti, 7,7% umerenu aktivnost, dok je 2,6% imalo visoku aktivnost bolesti. Između ova dva leka ne postoji statistički značajna razlika u efikasnosti procenjivanom merenjem aktivnosti bolesti ($\chi^2=1,54$, $df=3$, $p>0,05$) (Tabela 19) (Grafik 8).

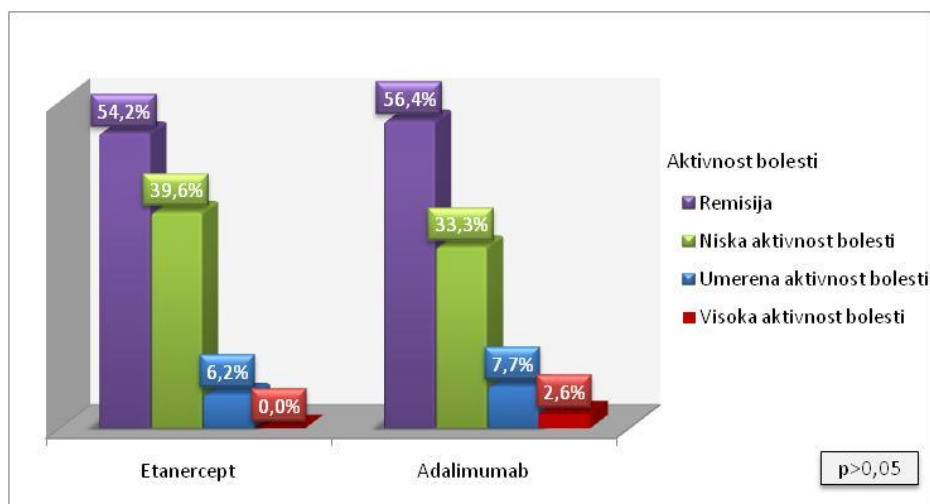
Tabela 19. Aktivnost bolesti na osnovu vrednosti DAS28 SE skora

		Aktivnost bolesti				Ukupno
		Remisija	Niska aktivnost bolesti	Umerena aktivnost bolesti	Visoka aktivnost bolesti	
Grupa	Etanercept	f 26	19	3	0	48
		% 54,20%	39,60%	6,20%	0,00%	100,00%
	Adalimumab	f 22	13	3	1	39
		% 56,40%	33,30%	7,70%	2,60%	100,00%
Ukupno		f 48	32	6	1	87
		% 55,20%	36,80%	6,90%	1,10%	100,00%

f - frekvencija (broj ispitanika); %-procenat

$\chi^2=1,54$, $df=3$, $p=0,672$

Grafik 8. Aktivnost bolesti na osnovu vrednosti DAS28 SE skora



4.4 Parametri efikasnosti mereni pre i nakon lečenja Etanerceptom

Jednofaktorskom analizom varijanse ponovljenih merenja (Repeated Measure ANOVA), ispitali smo da li je došlo do statistički značajne promene u prosečnim vrednostima parametra DAS28 SE pre i nakon biološke terapije Etanerceptom. Prosečne vrednosti ovog parametra merene su 3, 6, 9 i 12 meseci od početka uzimanja Etanercepta. Utvrđena je statistički značajana promena u prosečnim vrednostima DAS28 SE tokom vremena (Wilks lambda=0,07, F=136,2, p<0,001). Testom za višestruka poređenja (LSD test) testirali smo da li razlika postoji između svih vremenskih intervala u kojima je meren parametar DAS28 SE. Ovaj test je pokazao da statistički značajna razlika postoji između svih vremenskih intervala. Dakle, vrednost parametra DAS28 SE smanjuje se tokom vremena. Vrednost ovog parametra pre uvođenja Etanercepta iznosila je 5,72±0,84, nakon uvođenja 3,54±0,84, dok je nakon 12 meseci ova vrednost pala na 2,21±,74 (Tabela 20) (Grafik 9).

Ispitali smo i koliki je uticaj primanja Etanercepta na vrednost DAS28 SE. Na osnovu smernica koje je predložio Koen, vrednost Vilkove lambde od 0,01=mali uticaj, 0,06=umeren uticaj i 0,14=veliki uticaj. Na ovom parametru dobijena η^2 iznosi 0,92, što ukazuje na veoma velik uticaj biološke terapije na vrednosti parametra DAS28 SE (Tabela 21).

Tabela 20. Prosečne vrednosti parametra DAS28 SE merenog u pet vremenskih intervala

	N	Min	Max	M	SD
DAS28 SE pre leka	49	3,48	7,57	5,72	0,84
DAS28 SE, posle 3 meseca	49	1,25	4,96	3,54	0,84
DAS28 SE, posle 6 meseci	49	0,77	4,78	2,80	0,83
DAS28 SE, posle 9 meseci	49	0,63	4,19	2,51	0,85
DAS28 SE, posle 12 meseci	49	1,11	4,83	2,21	0,74

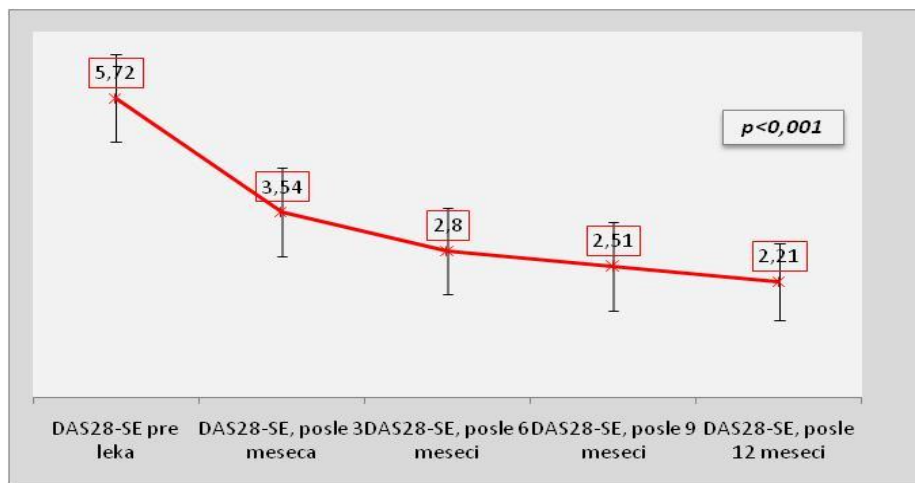
N-broj ispitanika; Min-minimalna vrednost na uzorku; Max-maksimalna vrednost na uzorku; M - aritmetička sredina; SD-standardna devijacija;

Tabela 21. Ispitivanje razlika u vrednostima parametra DAS28 SE merenog u pet vremenskih intervala

Wilks' Lambda	F	p	η^2
0,076	136,23	0,000	0,924

F - ANOVA ponovljenih merenja; p - statistička značajnost; η^2 - kvadrirana Eta;

Grafik 9. Prosečne vrednosti DAS28 SE u različitim vremenskim intervalima



Jednofaktorskom analizom varijanse ponovljenih merenja (Repeated Measure ANOVA), ispitali smo da li je došlo do statistički značajne promene u prosečnim vrednostima parametra DAS28 CRP pre i nakon biološke terapije (Etanercept). Prosečne vrednosti ovog parametra merene su 3, 6, 9 i 12 meseci od uzimanja Etanercepta. Utvrđen je statistički značajana promena u prosečnim vrednostima DAS28 CRP tokom vremena (Wilks lambda=0,08, F=122,3, $p < 0,001$). Testom za višestruka poređenja (LSD test) testirali smo da li razlika postoji između svih vremenskih intervala u kojima je meren parametar DAS28 CRP. Ovaj test je pokazao da statistički značajna razlika postoji između svih vremenskih intervala. Dakle, vrednost parametra DAS28 CRP smanjuje se tokom vremena. Vrednost ovog parametra pre uvođenja Etanercepta iznosila je $5,74 \pm 0,91$, nakon uvođenja $3,80 \pm 0,87$, dok je nakon 12 meseci ova vrednost pala na $2,48 \pm 0,67$ (Tabela 22) (Grafik 10). Ispitali smo i koliki je uticaj primanja Etanercepta na vrednost

DAS28 CRP. Na ovom parametru dobijena η^2 iznosi 0,91, što ukazuje na veoma velik uticaj biološke terapije na vrednosti parametra DAS28 CRP (Tabela 23).

Tabela 22. Prosečne vrednosti parametra DAS28 CRP merenog u pet vremenskih intervala

	N	Min	Max	M	SD
DAS28 CRP pre leka	49	4,25	8,03	5,74	0,91
DAS28 CRP, posle 3 meseca	49	1,61	5,42	3,80	0,87
DAS28 CRP, posle 6 meseci	49	1,68	4,84	3,10	0,69
DAS28 CRP, posle 9 meseci	49	1,60	4,11	2,72	0,64
DAS28 CRP, posle 12 meseci	49	1,24	4,20	2,48	0,67

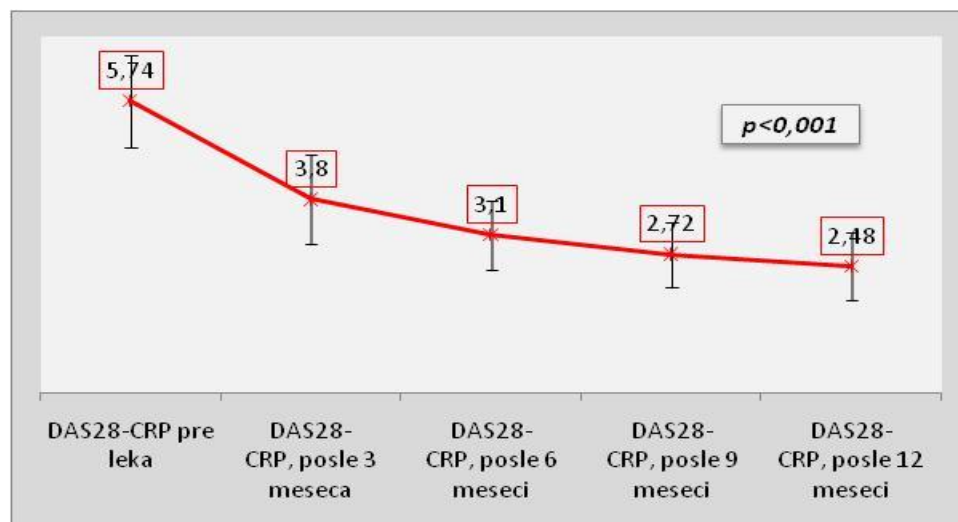
N-broj ispitanika; *Min*-minimalna vrednost na uzorku; *Max*-maksimalna vrednost na uzorku; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija;

Tabela 23. Ispitivanje razlika u vrednostima parametra DAS28 CRP merenog u pet vremenskih intervala

Wilks' Lambda	F	p	η^2
0,084	122,36	0,000	0,916

F - ANOVA ponovljenih merenja; *p* - statistička značajnost; η^2 - kvadrirana Eta;

Grafik 10. Prosečne vrednosti DAS28 CRP u različitim vremenskim intervalima



Jednofaktorskom analizom varijanse ponovljenih merenja (Repeated Measure ANOVA), ispitali smo da li je došlo do statistički značajne promene u prosečnim vrednostima HAQ-DI upitnika pre i nakon biološke terapije (Etanercept). Prosečne vrednosti ovog parametra merene su 3, 6, 9 i 12 meseci od uzimanja Etanercepta. Utvrđen je statistički značajana promena u prosečnim vrednostima HAQ-DI upitnika tokom vremena (Wilks lambda=0,27, F=29,11, p<0,001). Testom za višestruka poređenja (LSD test) testirali smo da li razlika postoji između svih vremenskih intervala u kojima je meren parametar HAQ-DI. Ovaj test je pokazao da statistički značajna razlika postoji između svih vremenskih intervala. Dakle, vrednost parametra HAQ-DI smanjuje se tokom vremena. Vrednost ovog parametra pre uvođenja Etanercepta iznosila je 1,04±0,40, nakon uvođenja 0,80±0,35, dok je nakon 12 meseci ova vrednost pala na 0,53±0,38. Ispitali smo i koliki je uticaj primanja Etanercepta na vrednost HAQ-DI (Tabela 24) (Grafik 11). Na ovom parametru dobijena η^2 iznosi 0,72, što ukazuje na veoma velik uticaj biološke terapije na vrednosti parametra HAQ-DI (Tabela 25).

Tabela 24. Prosečne vrednosti parametra HAQ-DI merenog u pet vremenskih intervala

	N	Min	Max	M	SD
HAQ-DI pre leka	49	0,50	2,00	1,04	0,40
HAQ-DI, posle 3 meseca	48	0,00	1,50	0,80	0,35
HAQ-DI, posle 6 meseci	49	0,00	1,50	0,67	0,36
HAQ-DI, posle 9 meseci	49	0,00	1,50	0,61	0,36
HAQ-DI, posle 12 meseci	49	0,00	1,50	0,53	0,38

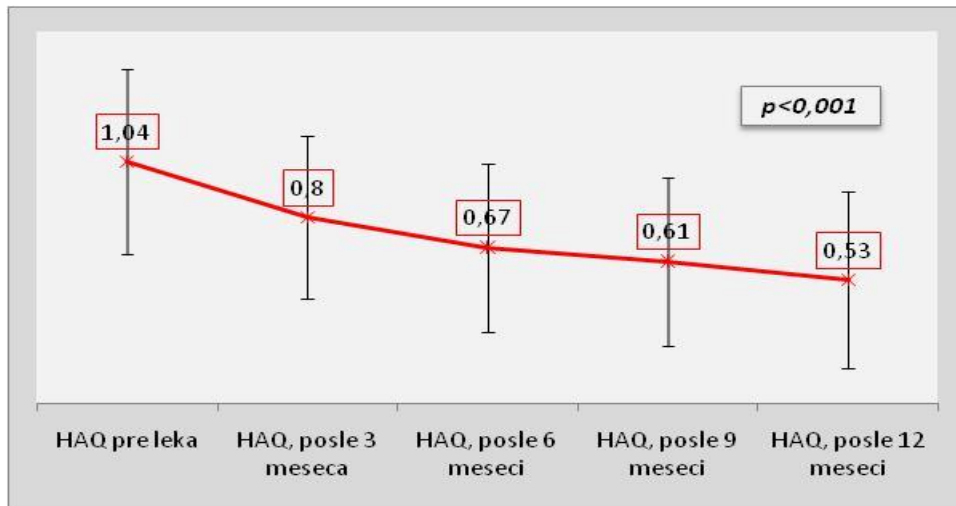
N-broj ispitanika; *Min*-minimalna vrednost na uzorku; *Max*-maksimalna vrednost na uzorku; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija;

Tabela 25. Ispitivanje razlika u vrednostima parametra HAQ-DI merenog u pet vremenskih intervala

Wilks' Lambda	F	p	η^2
0,274	29,11	0,000	0,726

F - ANOVA ponovljenih merenja; *p* - statistička značajnost; η^2 - kvadrirana Eta;

Grafik 11. Prosečne vrednosti HAQ-DI upitnika tokom različitih vremenskih intervala



Jednofaktorskom analizom varijanse ponovljenih merenja (Repeated Measure ANOVA), ispitali smo da li je došlo do statistički značajne promene u prosečnim vrednostima parametra CRP pre i nakon biološke terapije (Etanercept). Prosečne vrednosti ovog parametra merene su 3, 6, 9 i 12 meseci od uzimanja Etanercepta. Utvrđen je statistički značajana promena u prosečnim vrednostima CRP-a tokom vremena (Wilks lambda=0,53, F=9,93, $p < 0,001$). Testom za višestruka poređenja (LSD test) testirali smo da li razlika postoji između svih vremenskih intervala u kojima je meren parametar CRP. Statistički značajna razlika nije zabeležena između 6 i 9 meseca i između 9 i 12 meseca. Na svim ostalim vremenima došlo je do statistički značajnog pada CRP. Vrednost ovog parametra pre uvođenja Etanercepta iznosila je $26,9 \pm 29,33$, nakon uvođenja $5,67 \pm 3,94$, dok je nakon 12 meseci ova vrednost pala na $2,40 \pm 2,11$ (Tabela 26) (Grafik 12). Ispitali smo i koliki je uticaj primanja Etanercepta na vrednost CRP. Na ovom parametru dobijena η^2 iznosi 0,46, što ukazuje na veliki uticaj biološke terapije na vrednosti parametra CRP (Tabela 27).

Tabela 26. Prosečne vrednosti parametra CRP merenog u pet vremenskih intervala

	N	Min	Max	M	SD
CRP pre leka	49	1,41	144,00	26,90	29,33
CRP, posle 3 meseca	49	0,30	25,00	5,67	4,94
CRP, posle 6 meseci	49	0,20	10,00	3,25	2,25
CRP, posle 9 meseci	49	0,20	19,00	2,91	3,14
CRP, posle 12 meseci	49	0,00	9,00	2,40	2,11

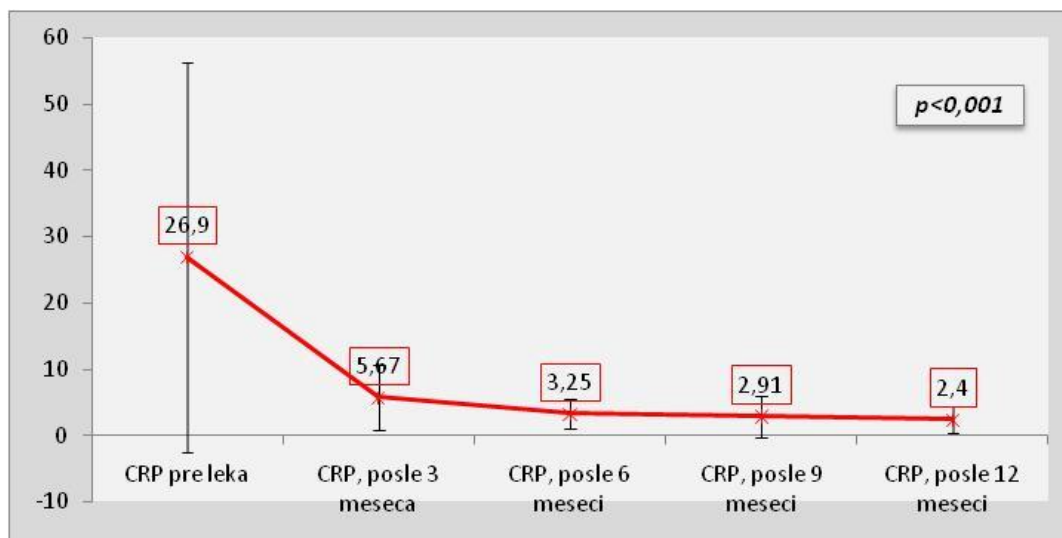
N-broj ispitanika; *Min*-minimalna vrednost na uzorku; *Max*-maksimalna vrednost na uzorku; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija;

Tabela 27. Ispitivanje razlika u vrednostima parametra CRP merenog u pet vremenskih intervala

Wilks' Lambda	F	P	η^2
0,531	9,93	0,000	0,469

F - ANOVA ponovljenih merenja; *p* - statistička značajnost; η^2 - kvadrirana Eta;

Grafik 12. Prosečne vrednosti CRP-a merenog u različitim vremenskim intervalima



Jednofaktorskom analizom varijanse ponovljenih merenja (Repeated Measure ANOVA), ispitali smo da li je došlo do statistički značajne promene u prosečnim vrednostima parametra SE pre i nakon biološke terapije (Etanercept). Prosečne vrednosti ovog parametra merene su 3, 6, 9 i 12 meseci od uzimanja Etanercepta. Utvrđen je statistički značajana promena u prosečnim vrednostima SE tokom vremena (Wilks lambda=0,34, F=21,19, p<0,001). Testom za višestruka poređenja (LSD test) testirali smo da li razlika postoji između svih vremenskih intervala u kojima je meren parametar SE. Statistički značajna razlika nije zabeležena samo između 6 i 9 meseca. Na svim ostalim vremenima došlo je do statistički značajnog pada vrednosti SE. Vrednost ovog parametra pre uvođenja Etanercepta iznosila je 39,35±19,22, nakon uvođenja 19,65±10,34, dok je nakon 12 meseci ova vrednost pala na 13,37±8,14 (Tabela 28) (Grafik 13). Ispitali smo i koliki je uticaj primanja Etanercepta na vrednost SE. Na ovom parametru dobijena η^2 iznosi 0,65, što ukazuje na veliki uticaj biološke terapije na vrednosti parametra SE (Tabela 29).

Tabela 28. Prosečne vrednosti parametra SE merenog u pet vremenskih intervala

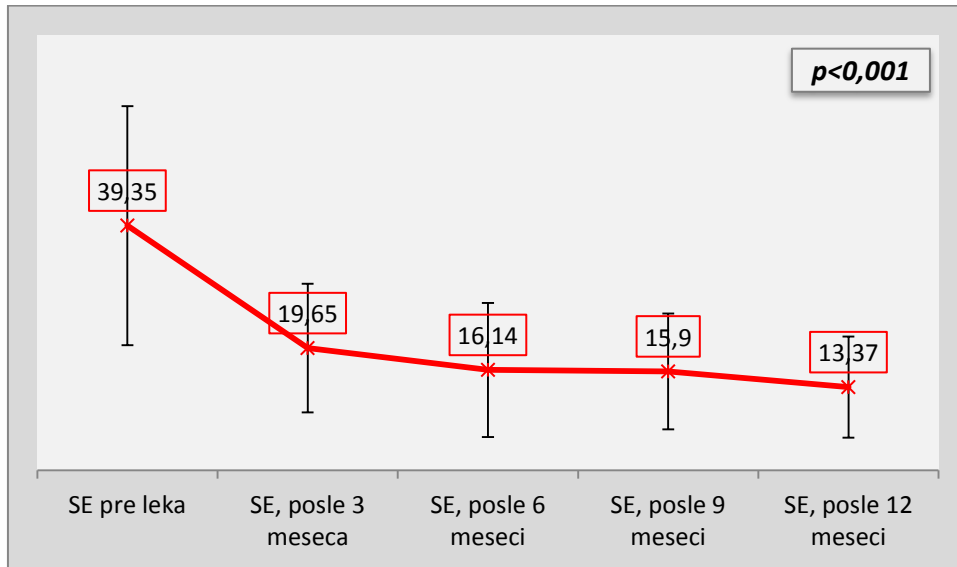
	N	Min	Max	M	SD
SE pre leka	49	2,00	105,00	39,35	19,22
SE, posle 3 meseca	49	3,00	50,00	19,65	10,34
SE, posle 6 meseci	49	2,00	50,00	16,14	10,77
SE, posle 9 meseci	49	2,00	36,00	15,90	9,32
SE, posle 12 meseci	49	3,00	40,00	13,37	8,14

Tabela 29. Ispitivanje razlika u vrednostima parametra SE merenog u pet vremenskih intervala

Wilks' Lambda	F	P	η^2
0,347	21,19	0,000	0,653

F - ANOVA ponovljenih merenja; *p* - statistička značajnost; η^2 - kvadrirana Eta;

Grafik 13. Prosečne vrednosti SE u različitim vremenskim intervalima



Jednofaktorskom analizom varijanse ponovljenih merenja (Repeated Measure ANOVA), ispitali smo da li je došlo do statistički značajne promene u prosečnim broju bolnih zglobova pre i nakon biološke terapije (Etanercept). Prosečne vrednosti merene su 3, 6, 9 i 12 meseci od uzimanja Etanercepta. Utvrđen je statistički značajana promena tokom vremena (Wilks lambda=0,31, F=24,47, $p < 0,001$). Testom za višestruka poređenja (LSD test) testirali smo da li razlika postoji između svih vremenskih intervala u kojima je meren broj bolnih zglobova. Statistički značajna razlika nije zabeležena samo između 9 i 12 meseca. Na svim ostalim vremenima došlo je do statistički značajnog smanjenog broja bolnih zglobova. Broj bolnih zglobova pre uvođenja Etanercepta iznosila je $10,88 \pm 7,32$, nakon uvođenja $3,59 \pm 3,55$, dok je nakon 12 meseci ova vrednost pala na $0,71 \pm 1,44$ (Tabela 30). Ispitali smo i koliki je uticaj primanja Etanercepta na broj bolnih zglobova. Na ovom parametru dobijena η^2 iznosi 0,68, što ukazuje na veliki uticaj biološke terapije (Tabela 31).

Tabela 30. Prosečni broj bolnih zglobova merenog u pet vremenskih intervala

	N	Min	Max	M	SD
Broj bolnih zglobova pre leka	49	2,00	28,00	10,88	7,32
Broj bolnih zglobova, posle 3 meseca	49	0,00	18,00	3,59	3,55
Broj bolnih zglobova, posle 6 meseci	49	0,00	12,00	1,76	2,32
Broj bolnih zglobova, posle 9 meseci	49	0,00	5,00	1,04	1,35
Broj bolnih zglobova, posle 12 meseci	49	0,00	7,00	0,71	1,44

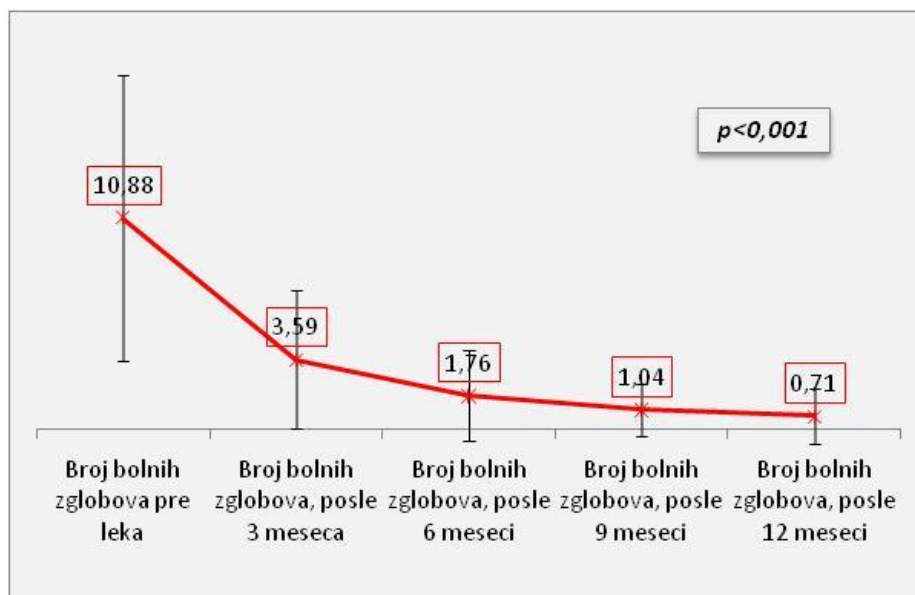
N-broj ispitanika; *Min*-minimalna vrednost na uzorku; *Max*-maksimalna vrednost na uzorku; *M*-aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija;

Tabela 31. Ispitivanje razlika u broju bolnih zglobova merenog u pet vremenskih intervala

Wilks' Lambda	F	p	η^2
0,315	24,47	0,000	0,685

F - ANOVA ponovljenih merenja; *p* - statistička značajnost; η^2 - kvadrirana Eta;

Grafik 14. Broj bolnih zglobova u različitim vremenskim intervalima



Jednofaktorskom analizom varijanse ponovljenih merenja (Repeated Measure ANOVA), ispitali smo da li je došlo do statistički značajne promene u prosečnom broju otečenih zglobova pre i nakon biološke terapije (Etanercept). Prosečne vrednosti merene su 3, 6, 9 i 12 meseci od uzimanja Etanercepta. Utvrđen je statistički značajana promena tokm vremena (Wilks lambda=0,27, F=45,00, p<0,001). Testom za višestruka poređenja (LSD test) testirali smo da li razlika postoji između svih vremenskih intervala u kojima je meren broj otečenih zglobova. Statistički značajna razlika nije zabeležena samo između 6 i 9 meseca. Na svim ostalim vremenima došlo je do statistički značajnog smanjenog broja otečenih zglobova. Broj otečenih zglobova pre uvođenja etanercepta iznosila je 5,76±3,76, nakon uvođenja 1,33±1,85, dok je nakon 12 meseci ova vrednost pala na 0,14±0,50 (Tabela 32) (Grafik 15). Ispitali smo i koliki je uticaj primanja Etanercepta na broj otečenih zglobova. Na ovom parametru dobijena η^2 iznosi 0,72, što ukazuje na veliki uticaj biološke terapije (Tabela 33).

Tabela 32. Prosečni broj otečenih zglobova merenog u pet vremenskih intervala

	N	Min	Max	M	SD
Broj otečenih zglobova pre leka	49	0,00	16,00	5,76	3,76
Broj otečenih zglobova, posle 3 meseca	49	0,00	8,00	1,33	1,85
Broj otečenih zglobova, posle 6 meseci	49	0,00	4,00	0,51	0,96
Broj otečenih zglobova, posle 9 meseci	49	0,00	3,00	0,47	0,92
Broj otečenih zglobova, posle 12 meseci	49	0,00	3,00	0,14	0,50

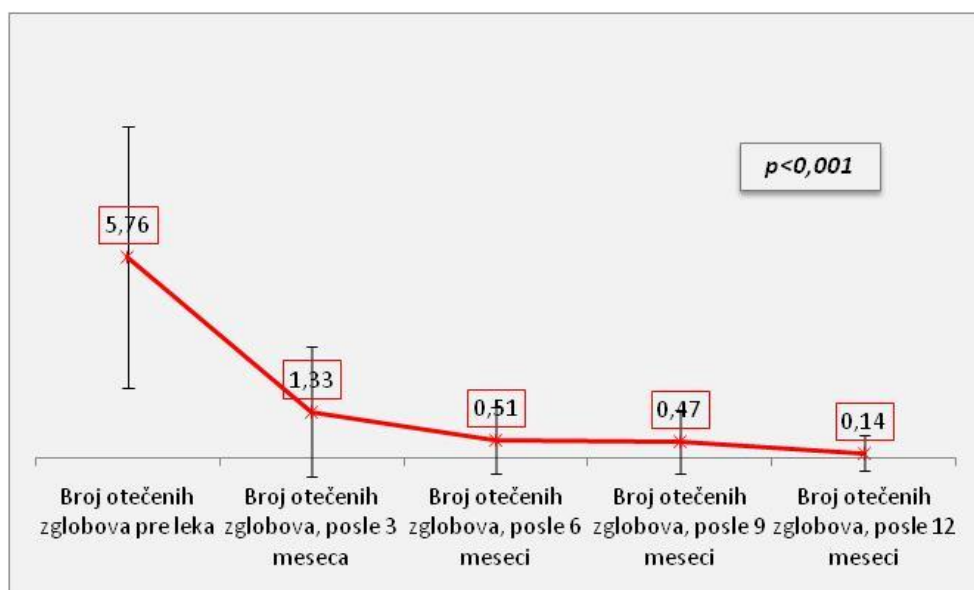
N-broj ispitanika; *Min*-minimalna vrednost na uzorku; *Max*-maksimalna vrednost na uzorku; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija;

Tabela 33. Ispitivanje razlika u broju otečenih zglobova merenog u pet vremenskih intervala

Wilks' Lambda	F	p	η^2
0,277	45,00	0,000	0,723

F - ANOVA ponovljenih merenja; *p* - statistička značajnost; η^2 - kvadrirana Eta;

Grafik 15. Prosečan broj otečenih zglobova u različitim vremenskim intervalima



4.5 Parametri efikasnosti mereni pre i nakon lečenja Adalimumabom

Jednofaktorskom analizom varijanse ponovljenih merenja (Repeated Measure ANOVA), ispitali smo da li je došlo do statistički značajne promene u prosečnim vrednostima parametra DAS28 SE pre i nakon biološke terapije (Adalimumab). Prosečne vrednosti ovog parametra merene su 3, 6, 9 i 12 meseci od uzimanja Adalimumaba. Utvrđen je statistički značajna promena u prosečnim vrednostima DAS28 SE tokom vremena (Wilks lambda=0,96, F=259,3, p<0,001). Testom za višestruka poređenja (LSD test) testirali smo da li razlika postoji između svih vremenskih intervala u kojima je meren parametar DAS28 SE. Ovaj test je pokazao da statistički značajna razlika postoji između svih vremenskih intervala. Dakle, vrednost parametra DAS28 SE smanjuje se tokom vremena. Vrednost ovog parametra pre uvođenja Adalimumaba iznosila je 5,38±0,91, nakon uvođenja 3,30±0,91, dok je nakon 12 meseci ova vrednost pala na 2,05±0,92 (Tabela 34) (Grafik 16). Ispitali smo i koliki je uticaj primanja etanercepta na vrednost DAS28 SE. Na ovom parametru dobijena η^2 iznosi 0,96, što ukazuje na veoma veliki uticaj biološke terapije na vrednosti parametra DAS28 SE (Tabela 35).

Tabela 34. Prosečne vrednosti parametra DAS28 SE merenog u pet vremenskih intervala

	N	Min	Max	M	SD
DAS28 SE pre leka	39	3,57	7,21	5,38	0,91
DAS28 SE, posle 3 meseca	39	1,33	4,57	3,30	0,91
DAS28 SE, posle 6 meseci	39	1,33	3,89	2,70	0,74
DAS28 SE, posle 9 meseci	39	0,77	4,33	2,24	0,80
DAS28 SE, posle 12 meseci	39	0,63	4,57	2,05	0,92

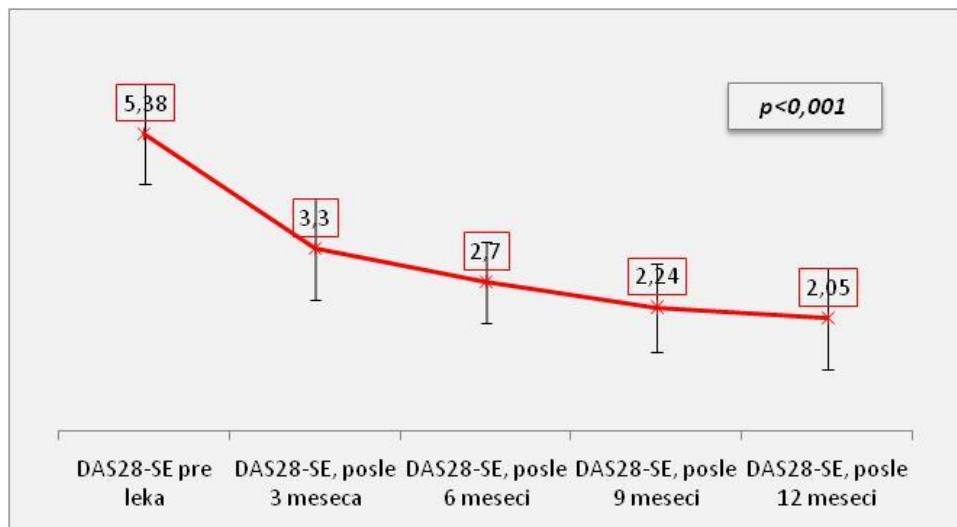
N-broj ispitanika; Min-minimalna vrednost na uzorku; Max-maksimalna vrednost na uzorku; M - aritmetička sredina; SD-standardna devijacija;

Tabela 35. Ispitivanje razlika u vrednostima parametra DAS28 SE merenog u pet vremenskih intervala

Wilks' Lambda	F	p	η^2
0,967	259,38	0,000	0,967

F - ANOVA ponovljenih merenja; p - statistička značajnost; η^2 - kvadrirana Eta;

Grafik 16. Prosečne vrednosti DAS28 SE u različitim vremenskim intervalima



Jednofaktorskom analizom varijanse ponovljenih merenja (Repeated Measure ANOVA), ispitali smo da li je došlo do statistički značajne promene u prosečnim vrednostima parametra DAS28 CRP pre i nakon biološke terapije (Adalimumab). Prosečne vrednosti ovog parametra merene su 3, 6, 9 i 12 meseci od uzimanja Adalimumaba. Utvrđena je statistički značajna promena u prosečnim vrednostima DAS28 CRP tokom vremena (Wilks lambda=0,07, F=109,2, $p < 0,001$). Testom za višestruka poređenja (LSD test) testirali smo da li razlika postoji između svih vremenskih intervala u kojima je meren parametar DAS28 CRP. Ovaj test je pokazao da statistički značajna razlika postoji između svih vremenskih intervala. Dakle, vrednost parametra DAS28 CRP smanjuje se tokom vremena. Vrednost ovog parametra pre uvođenja Adalimumaba iznosila je $5,57 \pm 0,95$, nakon uvođenja $3,63 \pm 0,94$, dok je nakon 12 meseci ova vrednost pala na

2,37±0,77 (Tabela 36). Ispitali smo i koliki je uticaj primanja Adalimumaba na vrednost DAS28 CRP. Na ovom parametru dobijena η^2 iznosi 0,92, što ukazuje na veoma veliki uticaj biološke terapije na vrednosti parametra DAS28 CRP (Tabela 37) (Grafik 17).

Tabela 36. Prosečne vrednosti parametra DAS28 CRP merenog u pet vremenskih intervala

	N	Min	Max	M	SD
DAS28 CRP pre leka	39	3,67	7,53	5,57	0,95
DAS28 CRP, posle 3 meseca	39	1,60	4,88	3,63	0,94
DAS28 CRP, posle 6 meseci	39	1,24	4,30	3,06	0,69
DAS28 CRP, posle 9 meseci	39	1,24	4,48	2,57	0,78
DAS28 CRP, posle 12 meseci	39	1,10	4,68	2,37	0,77

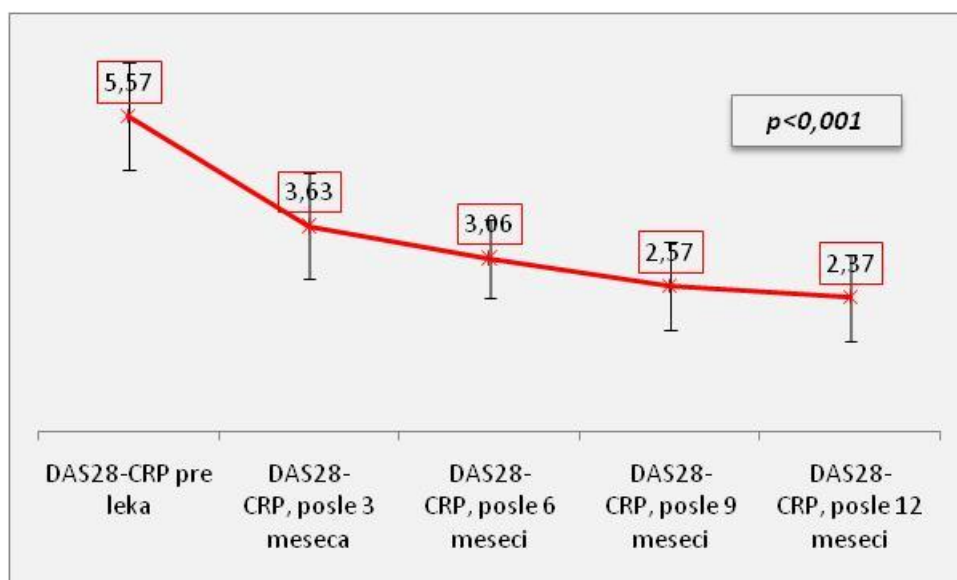
N-broj ispitanika; *Min*-minimalna vrednost na uzorku; *Max*-maksimalna vrednost na uzorku; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija;

Tabela 37. Ispitivanje razlika u vrednostima parametra DAS28 CRP merenog u pet vremenskih intervala

Wilks' Lambda	F	P	η^2
0,074	109,27	0,000	0,926

F - ANOVA ponovljenih merenja; *p* - statistička značajnost; η^2 - kvadrirana Eta;

Grafik 17. Vrednosti DAS28 CRP u različitim vremenskim intervalima



Jednofaktorskom analizom varijanse ponovljenih merenja (Repeated Measure ANOVA), ispitali smo da li je došlo do statistički značajne promene u prosečnim vrednostima upitnika HAQ-DI pre i nakon biološke terapije (Adalimumab). Prosečne vrednosti ovog parametra merene su 3, 6, 9 i 12 meseci od uzimanja Adalimumaba. Utvrđena je statistički značajana promena u prosečnim vrednostima HAQ-DI upitnika tokom vremena (Wilks lambda=0,05, F=144,7, p<0,001). Testom za višestruka poređenja (LSD test) testirali smo da li razlika postoji između svih vremenskih intervala u kojima je meren parametar HAQ-DI. Ovaj test je pokazao da statistički značajna razlika postoji između svih vremenskih intervala. Dakle, vrednost parametra HAQ-DI smanjuje se tokom vremena. Vrednost ovog parametra pre uvođenja Adalimumaba iznosila je 1,06±0,57, nakon uvođenja 0,72±0,45, dok je nakon 12 meseci ova vrednost pala na 0,52±0,38 (Tabela 38) (Grafik 18). Ispitali smo i koliki je uticaj primanja Adalimumaba na vrednost HAQ-DI upitnika. Na ovom parametru dobijena η^2 iznosi 0,94, što ukazuje na veoma veliki uticaj biološke terapije na vrednosti HAQ-DI upitnika (Tabela 39).

Tabela 38. Prosečne vrednosti HAQ-DI upitnika merenog u pet vremenskih intervala

	N	Min	Max	M	SD
HAQ-DI pre leka	39	0,38	2,50	1,06	0,57
HAQ-DI, posle 3 meseca	39	0,00	2,25	0,72	0,45
HAQ-DI, posle 6 meseci	39	0,00	2,00	0,60	0,41
HAQ-DI, posle 9 meseci	39	0,00	1,63	0,56	0,39
HAQ-DI, posle 12 meseci	39	0,00	1,38	0,52	0,38

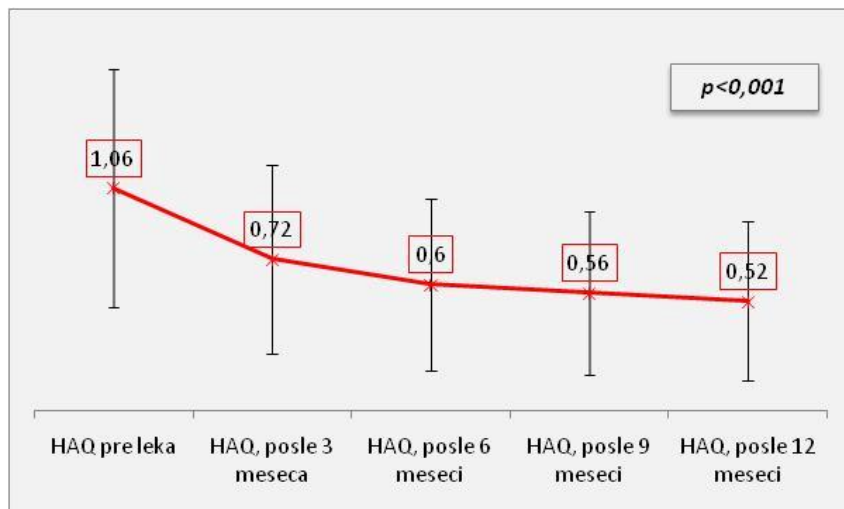
N-broj ispitanika; *Min*-minimalna vrednost na uzorku; *Max*-maksimalna vrednost na uzorku; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija;

Tabela 39. Ispitivanje razlika u vrednostima parametra HAQ-DI merenog u pet vremenskih intervala

Wilks' Lambda	F	p	η^2
0,057	144,757	0,000	0,943

F - ANOVA ponovljenih merenja; *p* - statistička značajnost; η^2 - kvadrirana Eta;

Grafik 18. Prosečne vrednosti HAQ-DI upitnika tokom različitih vremenskih intervala



Jednofaktorskom analizom varijanse ponovljenih merenja (Repeated Measure ANOVA), ispitali smo da li je došlo do statistički značajne promene u prosečnim vrednostima parametra CRP pre i nakon biološke terapije (Adalimumab). Prosečne vrednosti ovog parametra merene su 3, 6, 9 i 12 meseci od uzimanja Adalimumaba. Utvrđen je statistički značajana promena u prosečnim vrednostima CRP tokom vremena (Wilks lambda=0,44, F=10,77, p<0,001). Testom za višestruka poređenja (LSD test) testirali smo da li razlika postoji između svih vremenskih intervala u kojima je meren parametar CRP. Statistički značajna razlika nije zabeležena između 6 i 3, kao i između 6 i 9, 12. Na svim ostalim vremenima došlo je do statistički značajnog pada CRP. Vrednost ovog parametra pre uvođenja Etanercepta iznosila je $19,6 \pm 16,0$, nakon uvođenja $5,71 \pm 7,04$, dok je nakon 12 meseci ova vrednost pala na $2,80 \pm 5,12$ (Tabela 40) (Grafik 19). Ispitali smo i koliki je uticaj primanja Etanercepta na vrednost CRP. Na ovom parametru dobijena η^2 iznosi 0,55, što ukazuje na veliki uticaj biološke terapije na vrednosti parametra CRP (Tabela 41).

Tabela 40. Prosečne vrednosti parametra CRP merenog u pet vremenskih intervala

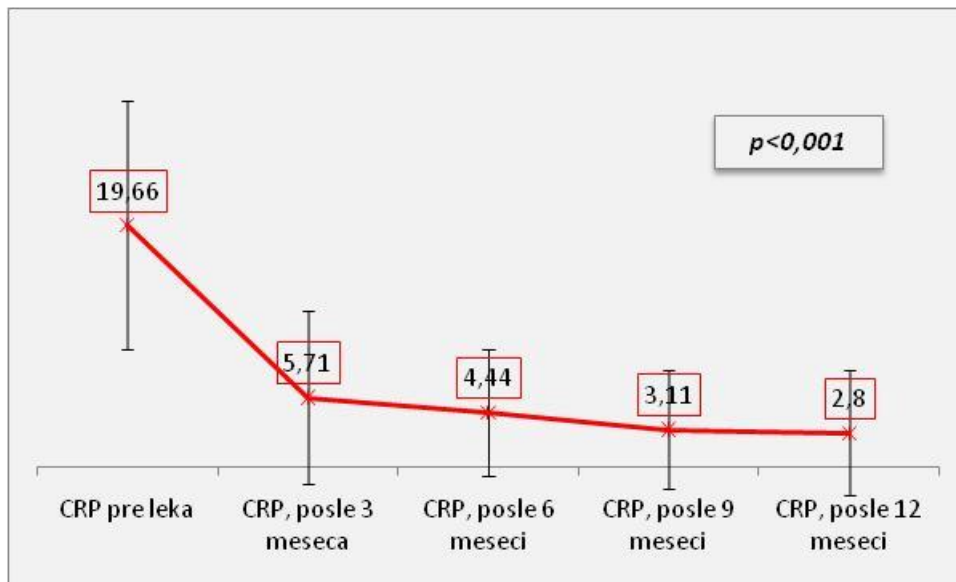
	N	Min	Max	M	SD
CRP pre leka	39	3,50	87,00	19,66	16,08
CRP, posle 3 meseca	39	0,00	36,00	5,71	7,04
CRP, posle 6 meseci	39	0,00	26,00	4,44	5,09
CRP, posle 9 meseci	39	0,00	30,00	3,11	4,82
CRP, posle 12 meseci	39	0,00	32,00	2,80	5,12

Tabela 41. Ispitivanje razlika u vrednostima parametra CRP merenog u pet vremenskih intervala

Wilks' Lambda	F	p	η^2
0,448	10,77	0,000	0,552

F - ANOVA ponovljenih merenja; *p* - statistička značajnost; η^2 - kvadrirana Eta;

Grafik 19. Prosečne vrednosti CRP-a u različitim vremenskim intervalima



Jednofaktorskom analizom varijanse ponovljenih merenja (Repeated Measure ANOVA), ispitali smo da li je došlo do statistički značajne promene u prosečnim vrednostima parametra SE pre i nakon biološke terapije (Adalimumab). Prosečne vrednosti ovog parametra merene su 3, 6, 9

i 12 meseci od uzimanja Adalimumaba. Utvrđena je statistički značajana promena u prosečnim vrednostima SE tokom vremena (Wilks lambda=0,34, F=21,19, p<0,001). Testom za višestruka poređenja (LSD test) testirali smo da li razlika postoji između svih vremenskih intervala u kojima je meren parametar SE. Statistički značajna razlika zabeležena između vrednosti ovog parametra pre i 3 meseca nakon uvođenja biološke terapije. Nakon toga sledi stagnacija prosečnih vrednosti ovog parametra, tj. između 3, 6, 9 i 12 meseca statistički značajna razlika ne postoji. Vrednost ovog parametra pre uvođenja Adalimumaba iznosila je 37,44±15,22, nakon uvođenja 16,03±9,62, dok je nakon 12 meseci ova vrednost pala na 12,92±12,10 (Tabela 42) (Grafik 20). Ispitali smo i koliki je uticaj primanja Etanercepta na vrednost SE. Na ovom parametru dobijena η^2 iznosi 0,65, što ukazuje na veliki uticaj biološke terapije na vrednosti parametra SE (Tabela 43).

Tabela 42. Prosečne vrednosti parametra SE merenog u pet vremenskih intervala

	N	Min	Max	M	SD
SE pre leka	39	15,00	76,00	37,44	15,22
SE, posle 3 meseca	39	2,00	40,00	16,03	9,62
SE, posle 6 meseci	39	2,00	30,00	14,03	8,03
SE, posle 9 meseci	39	2,00	60,00	12,77	11,25
SE, posle 12 meseci	39	2,00	65,00	12,92	12,10

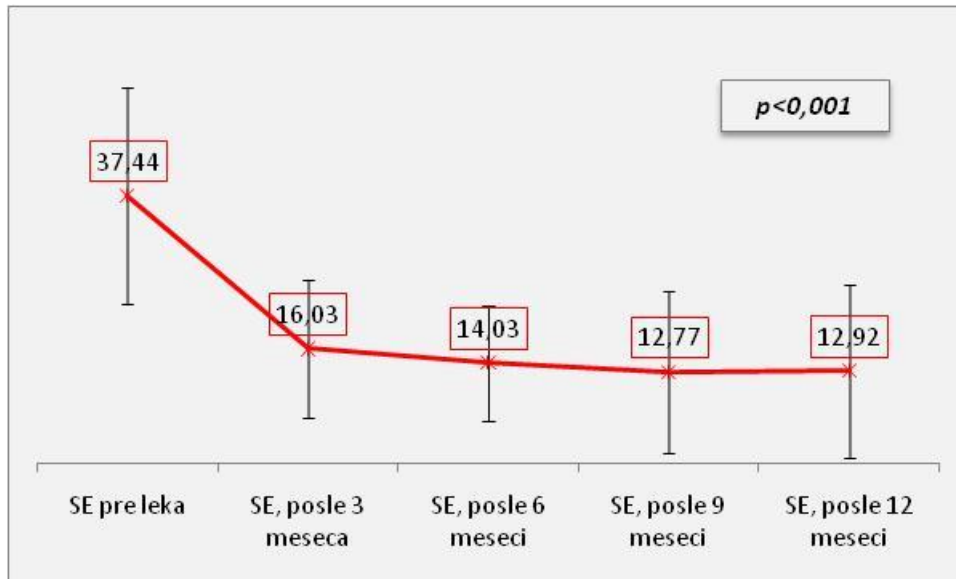
N-broj ispitanika; *Min*-minimalna vrednost na uzorku; *Max*-maksimalna vrednost na uzorku; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija;

Tabela 43. Ispitivanje razlika u vrednostima parametra SE merenog u pet vremenskih intervala

Wilks' Lambda	F	p	η^2
0,347	21,190	0,000	0,653

F - ANOVA ponovljenih merenja; *p* - statistička značajnost; η^2 - kvadrirana Eta;

Grafik 20. Prosečne vrednosti SE u različitim vremenskim intervalima



Jednofaktorskom analizom varijanse ponovljenih merenja (Repeated Measure ANOVA), ispitali smo da li je došlo do statistički značajne promene u prosečnim broju bolnih zglobova pre i nakon biološke terapije (Adalimumab). Prosečne vrednosti merene su 3, 6, 9 i 12 meseci od uzimanja Adalimumaba. Utvrđen je statistički značajana promena tokom vremena (Wilks lambda=0,32, F=18,10, $p < 0,001$). Testom za višestruka poređenja (LSD test) testirali smo da li razlika postoji između svih vremenskih intervala u kojima je meren broj bolnih zglobova. Statistički značajna razlika nije zabeležena samo između 9 i 12 meseca. Na svim ostalim vremenima došlo je do statistički značajnog smanjenog broja bolnih zglobova. Broj bolnih zglobova pre uvođenja Etanercepta iznosila je $10,13 \pm 7,37$, nakon uvođenja $3,41 \pm 2,80$, dok je nakon 12 meseci ova vrednost pala na $0,56 \pm 0,94$ (Tabela 44) (Grafik 21). Ispitali smo i koliki je uticaj primanja Adalimumaba na broj bolnih zglobova. Na ovom parametru dobijena η^2 iznosi 0,67, što ukazuje na veliki uticaj biološke terapije (Tabela 45).

Tabela 44. Prosečni broj bolnih zglobova merenog u pet vremenskih intervala

	N	Min	Max	M	SD
Broj bolnih zglobova pre leka	39	2,00	28,00	10,13	7,37
Broj bolnih zglobova, posle 3 meseca	39	0,00	10,00	3,41	2,80
Broj bolnih zglobova, posle 6 meseci	39	0,00	8,00	1,67	1,92
Broj bolnih zglobova, posle 9 meseci	39	0,00	6,00	0,85	1,33
Broj bolnih zglobova, posle 12 meseci	39	0,00	4,00	0,56	0,94

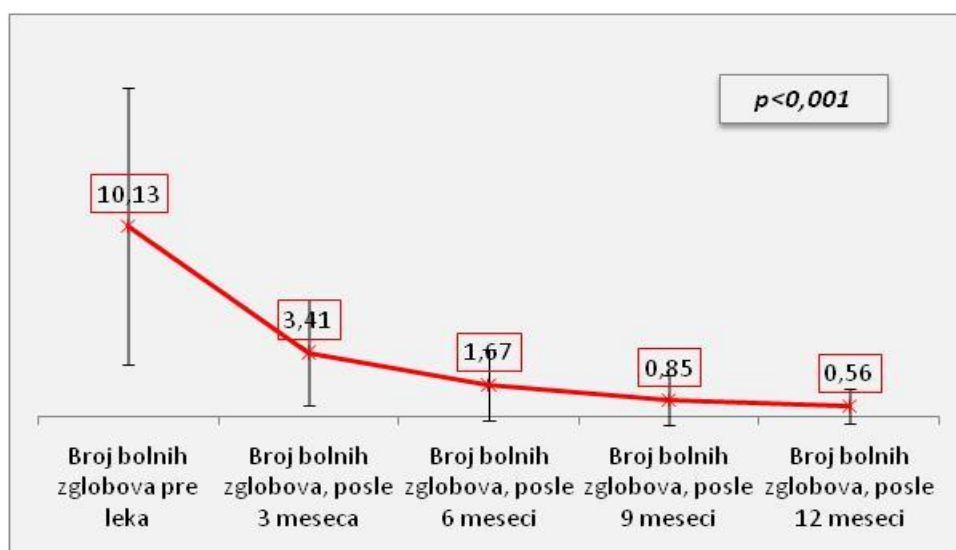
N-broj ispitanika; *Min*-minimalna vrednost na uzorku; *Max*-maksimalna vrednost na uzorku; *M*-aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija;

Tabela 45. Ispitivanje razlika u broju bolnih zglobova merenog u pet vremenskih intervala

Wilks' Lambda	F	p	η^2
0,326	18,108	0,000	0,674

F - ANOVA ponovljenih merenja; *p* - statistička značajnost; η^2 - kvadrirana Eta;

Grafik 21. Prosečan broj bolnih zglobova u različitim vremenskim intervalima



Jednofaktorskom analizom varijanse ponovljenih merenja (Repeated Measure ANOVA), ispitali smo da li je došlo do statistički značajne promene u prosečnim broju otečenih zglobova pre i nakon biološke terapije (Adalimumab). Prosečne vrednosti merene su 3, 6, 9 i 12 meseci od uzimanja Adalimumaba. Utvrđen je statistički značajana promena tokom vremena (Wilks lambda=0,40, F=13,00, p<0,001). Testom za višestruka poređenja (LSD test) testirali smo da li razlika postoji između svih vremenskih intervala u kojima je meren broj otečenih zglobova. Statistički značajna razlika nije zabeležena samo između 9 i 12 meseca, ali i između 6 meseca i 9 i 12 meseca. Na svim ostalim vremenima došlo je do statistički značajnog smanjenog broja otečenih zglobova. Broj otečenih zglobova pre uvođenja adalimumaba iznosila je 4,69±4,35, nakon uvođenja 0,79±1,58, dok je nakon 12 meseci ova vrednost pala na 0,13±0,41 (Tabela 46) (Grafik 22). Ispitali smo i koliki je uticaj primanja Adalimumaba na broj otečenih zglobova. Na ovom parametru dobijena η^2 iznosi 0,59, što ukazuje na veliki uticaj biološke terapije (Tabela 47).

Tabela 46. Prosečni broj otečenih zglobova merenog u pet vremenskih intervala

	N	Min	Max	M	SD
Broj otečenih zglobova pre leka	39	0,00	20,00	4,69	4,35
Broj otečenih zglobova, posle 3 meseca	39	0,00	6,00	0,79	1,58
Broj otečenih zglobova, posle 6 meseci	39	0,00	3,00	0,28	0,76
Broj otečenih zglobova, posle 9 meseci	39	0,00	2,00	0,13	0,41
Broj otečenih zglobova, posle 12 meseci	39	0,00	2,00	0,13	0,41

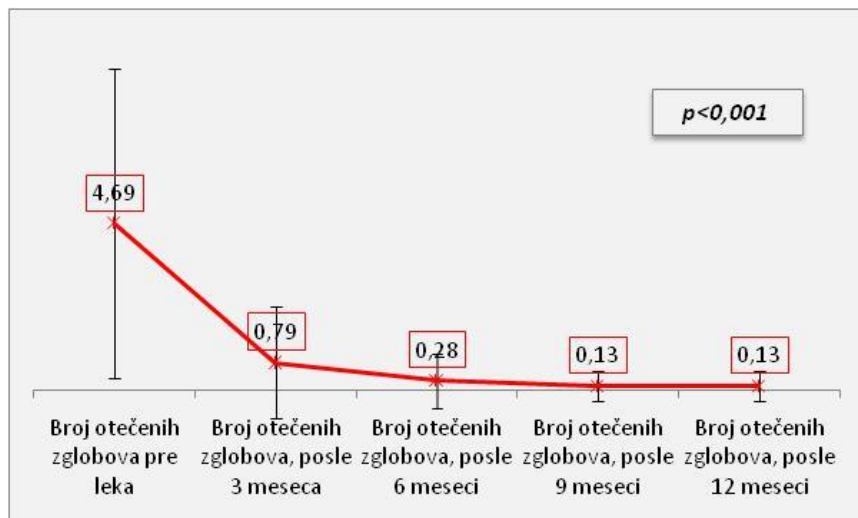
N-broj ispitanika; *Min*-minimalna vrednost na uzorku; *Max*-maksimalna vrednost na uzorku; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija;

Tabela 47. Ispitivanje razlika u broju otečenih zglobova merenog u pet vremenskih intervala

Wilks' Lambda	F	p	η^2
0,402	13,006	0,000	0,598

F - ANOVA ponovljenih merenja; *p* - statistička značajnost; η^2 - kvadrirana Eta;

Grafik 22. Prosečan broj otečenih zglobova u različitim vremenskim intervalima



4.6 Razlike između grupa pacijenata lečenih Etanerceptom i Adalimumabom u odnosu na efikasnost

T testom za velike nezavisne uzorke ispitali smo da li se dve posmatrane grupe pacijenata statistički značajno razlikuju u odnosu na parameter efikasnosti koji su mereni u pet vremenskih intervala.

Bolni zglobovi

Pre leka, prosečan broj bolnih zglobova kod pacijenata lečenih Etanerceptom bio je $10,88 \pm 7,32$, a kod onih koji su lečeni Adalimumabom $10,13 \pm 7,37$. Ne postoji statistički značajna razlika ($t=0,48, p>0,05$) između ove dve grupe pacijenata u odnosu na broj bolnih zglobova.

Posle 3 meseca, prosečan broj bolnih zglobova kod pacijenata lečenih Etanerceptom bio je $3,59 \pm 3,55$, a kod onih lečenih Adalimumabom bio je $3,41 \pm 2,80$. Ne postoji statistički značajna razlika ($t=0,26, p>0,05$) između ove dve grupe u odnosu na broj bolnih zglobova.

Posle 6 meseci, prosečan broj bolnih zglobova kod pacijenata lečenih Etanerceptom bio je $1,76 \pm 2,32$, dok je kod pacijenata lečenih Adalimumabom iznosio $1,67 \pm 1,92$. Ne postoji statistički značajna razlika ($t=0,26, p>0,05$) između ove dve grupe pacijenata u odnosu na broj bolnih zglobova.

Posle 9 meseci, prosečan broj bolnih zglobova kod pacijenata lečenih Etanerceptom iznosio je $1,04 \pm 1,35$, dok je kod onih lečenih Adalimumabom iznosio $0,85 \pm 1,33$. Ne postoji statistički značajna razlika ($t=0,68, p>0,05$) između ove dve grupe pacijenata u odnosu na broj bolnih zglobova.

Posle 12 meseci, prosečan broj bolnih zglobova kod pacijenata lečenih Etanerceptom iznosio je $0,71 \pm 1,44$, kod onih lečenih Adalimumabom bio $0,56 \pm 0,94$. Ne postoji statistički značajna razlika ($t=0,56, p>0,05$) između ove dve grupe lekova u odnosu na broj bolnih zglobova.

Otečeni zglobovi

Pre leka, prosečan broj otečenih zglobova kod pacijenata lečenih Etanerceptom iznosio je $5,76 \pm 3,76$, dok je kod onih koji su lečeni Adalimumabom bio $4,69 \pm 4,35$. Ne postoji statistički značajna razlika ($t=1,23, p>0,05$) između ove dve grupe pacijenata u odnosu na broj otečenih zglobova.

Posle 3 meseca, prosečan broj otečenih zglobova kod pacijenata lečenih Etanerceptom iznosio je $1,33 \pm 1,85$, dok je kod onih lečenih Adalimumabom bio $0,79 \pm 1,58$. Ne postoji statistički značajna razlika ($t=1,43, p>0,05$) između ove dve grupe pacijenata u odnosu na broj otečenih zglobova.

Posle 6 meseci, prosečan broj otečenih zglobova kod pacijenata lečenih Etanerceptom iznosio je $0,51 \pm 0,96$, a kod onih lečenih Adalimumabom bio $0,28 \pm 0,76$. Ne postoji statistički značajna razlika ($t=1,21, p>0,05$) između ove dve grupe pacijenata u odnosu na broj otečenih zglobova.

Posle 9 meseci, prosečan broj otečenih zglobova kod pacijenata lečenih Etanerceptom iznosio je $0,47 \pm 0,92$, a kod onih pacijenata lečenih Adalimumabom bio $0,13 \pm 0,41$. Statistički značajna razlika ($t=2,16, p \leq 0,05$) u broju otečenih zglobova postoji između ove dve grupe pacijenata.

Posle 12 meseci, prosečan broj otečenih zglobova kod pacijenata lečenih Etanerceptom iznosio je $0,14 \pm 0,50$, a kod onih koji su lečeni Adalimumabom iznosio je $0,13 \pm 0,41$. Ne postoji statistički značajna razlika ($t=0,15, p>0,05$) između ove dve grupe pacijenata u odnosu na broj otečenih zglobova.

SE

Pre potrebe leka, prosečna SE kod pacijenata lečenih Etanerceptom bila je $39,35 \pm 19,22$, dok je kod onih lečenih Adalimumabom iznosila $37,44 \pm 15,22$. Ne postoji statistički značajna razlika ($t=0,51, p>0,05$) u odnosu na vrednosti SE kod pacijenata lečenih Etanerceptom i Adalimumabom.

Posle 3 meseca, SE kod pacijenata lečenih Etanerceptom u proseku bila je $19,65 \pm 10,34$, a kod onih koji su koristili Adalimumab $16,03 \pm 9,62$. Ne postoji statistički značajna razlika ($t=1,69, p>0,05$) između vrednosti SE kod pacijenata lečenih Etanerceptom i Adalimumabom.

Posle 6 meseci, SE kod pacijenata lečenih Etanerceptom u proseku bila je $16,14 \pm 10,77$, a kod onih koji su koristili Adalimumab $14,03 \pm 8,03$. Ne postoji statistički značajna razlika ($t=1,02, p>0,05$) između vrednosti SE kod ove dve grupe pacijenata.

Posle 9 meseci, prosečna SE kod pacijenata lečenih Etanerceptom bila je $15,90 \pm 9,32$, a kod onih koji su koristili Adalimumab bila $12,77 \pm 11,25$. Ne postoji statistički značajna razlika ($t=1,43, p>0,05$) između vrednosti SE kod ove dve grupe.

Posle 12 meseci, SE kod pacijenata lečenih Etanerceptom bila je $13,37 \pm 8,14$, a kod onih koji su koristili Adalimumab bila $12,92 \pm 12,10$. Ne postoji statistički značajna razlika ($t=0,21, p>0,05$) između SE kod ove dve grupe.

CRP

Pre upotrebe leka, prosečna vrednost CRP-a kod pacijenata lečenih Etanerceptom bila je $26,90 \pm 29,33$, a kod onih koji su koristili Adalimumab bila $19,66 \pm 16,08$. Ne postoji statistički značajna razlika ($t=1,38, p>0,05$) između CRP-a kod pacijenata lečenih Etanerceptom i Adalimumabom.

Posle 3 meseca, prosečna vrednost CRP-a kod pacijenata lečenih Etanerceptom bila je $5,67 \pm 4,94$, a kod onih koji su koristili Adalimumab bila $5,71 \pm 7,04$. Ne postoji statistički značajna razlika ($t=-0,04, p>0,05$) između vrednosti CRP-a kod ove dve grupe.

Posle 6 meseci, prosečna vrednost CRP-a kod pacijenata lečenih Etanerceptom bila je $3,25 \pm 2,25$, a kod onih koji su koristili Adalimumab bila $4,44 \pm 5,09$. Ne postoji statistički značajna razlika ($t=-1,47, p>0,05$) između vrednosti CRP-a kod ove dve grupe.

Posle 9 meseci, prosečna vrednost CRP-a kod pacijenata lečenih Etanerceptom bila je $2,91 \pm 3,14$, a kod onih koji su koristili Adalimumab bila $3,11 \pm 4,82$. Ne postoji statistički značajna razlika ($t=-0,24, p>0,05$) između vrednosti CRP-a kod ove dve grupe.

Posle 12 meseci, prosečna vrednost CRP-a kod pacijenata lečenih Etanerceptom bila je $2,40 \pm 2,11$, a kod onih koji su koristili Adalimumab bila $2,80 \pm 5,12$. Ne postoji statistički značajna razlika ($t=-0,51, p>0,05$) između vrednosti CRP-a kod ove dve grupe.

Posle 12 meseci, prosečna vrednost DAS28 SE kod pacijenata lečenih Etanerceptom bila je $2,21 \pm 0,74$, a kod onih koji su koristili Adalimumab bila $2,05 \pm 0,92$. Ne postoji statistički značajna razlika ($t=0,92, p>0,05$) između DAS28 SE kod ove dve grupe.

DAS28 CRP

Pre upotrebe leka, prosečna vrednost DAS28 CRP kod pacijenata lečenih Etanerceptom bila je $5,74 \pm 0,91$, a kod onih koji su koristili Adalimumab bila $5,57 \pm 0,95$. Ne postoji statistički značajna razlika ($t=0,87, p>0,05$) između DAS28 CRP kod ove dve grupe.

Posle 3 meseca, prosečna vrednost DAS28 CRP kod pacijenata lečenih Etanerceptom bila je $3,80 \pm 0,87$, a kod onih koji su koristili Adalimumab bila $3,63 \pm 0,94$. Ne postoji statistički značajna razlika ($t=0,83, p>0,05$) između DAS28 CRP kod ove dve grupe.

Posle 6 meseci, prosečna vrednost DAS28 CRP kod pacijenata lečenih Etanerceptom bila je $3,10 \pm 0,69$, a kod onih koji su koristili Adalimumab bila $3,06 \pm 0,69$. Ne postoji statistički značajna razlika ($t=0,29, p>0,05$) između DAS28 CRP kod ove dve grupe.

Posle 9 meseci, prosečna vrednost DAS28 CRP kod pacijenata lečenih Etanerceptom bila je $2,72 \pm 0,64$, a kod onih koji su koristili Adalimumab bila $2,57 \pm 0,78$. Ne postoji statistički značajna razlika ($t=1,00, p>0,05$) između DAS28 CRP kod ove dve grupe.

Posle 12 meseci, prosečna vrednost DAS28 CRP kod pacijenata lečenih Etanerceptom bila je $2,48 \pm 0,67$, a kod onih koji su koristili Adalimumab bila $2,37 \pm 0,77$. Ne postoji statistički značajna razlika ($t=0,73, p>0,05$) između vrednosti DAS28 CRP kod ove dve grupe.

HAQ-DI

Pre upotrebe leka, prosečna vrednost HAQ-DI upitnika kod pacijenata lečenih Etanerceptom bila je $1,04 \pm 0,40$, a kod onih koji su koristili Adalimumab bila $1,06 \pm 0,57$. Ne postoji statistički značajna razlika ($t=-0,18, p>0,05$) između vrednosti HAQ-DI upitnika kod ove dve grupe.

Posle 3 meseca, prosečna vrednost HAQ-DI upitnika kod pacijenata lečenih Etanerceptom bila je $0,80 \pm 0,35$, a kod onih koji su koristili Adalimumab $0,72 \pm 0,45$. Ne postoji statistički značajna razlika ($t=0,88, p>0,05$) između vrednosti HAQ-DI upitnika kod ove dve grupe.

Posle 6 meseci, prosečna vrednost HAQ-DI upitnika kod pacijenata lečenih Etanerceptom bila je $0,67 \pm 0,36$, a kod onih koji su koristili Adalimumab bila $0,60 \pm 0,41$. Ne postoji statistički značajna razlika ($t=0,85, p>0,05$) između vrednosti HAQ-DI upitnika kod ove dve grupe.

Posle 9 meseci, prosečna vrednost HAQ-DI upitnika kod pacijenata lečenih Etanerceptom bila je $0,61 \pm 0,36$, a kod onih koji su koristili Adalimumab $0,56 \pm 0,39$. Ne postoji statistički značajna razlika ($t=0,59, p>0,05$) između vrednosti HAQ-DI upitnika kod ove dve grupe.

Posle 12 meseci, prosečna vrednost HAQ-DI upitnika kod pacijenata lečenih Etanerceptom bila je $0,53 \pm 0,38$, a kod onih koji su koristili Adalimumab bila $0,52 \pm 0,38$. Ne postoji statistički značajna razlika ($t=0,17, p>0,05$) u odnosu na vrednosti HAQ-DI upitnika kod ove dve grupe (Tabela 48).

Tabela 48. Razlika između dve grupe ispitanika na parametrima efikasnosti

	Etanercept		Adalimumab		t	P
	M	SD	M	SD		
Broj bolnih zglobova pre leka	10,88	7,32	10,13	7,37	0,48	0,636
Broj bolnih zglobova, posle 3 meseca	3,59	3,55	3,41	2,80	0,26	0,794
Broj bolnih zglobova, posle 6 meseci	1,76	2,32	1,67	1,92	0,19	0,849
Broj bolnih zglobova, posle 9 meseci	1,04	1,35	0,85	1,33	0,68	0,501
Broj bolnih zglobova, posle 12 meseci	0,71	1,44	0,56	0,94	0,56	0,576
Broj otečenih zglobova pre leka	5,76	3,76	4,69	4,35	1,23	0,223
Broj otečenih zglobova, posle 3 meseca	1,33	1,85	0,79	1,58	1,43	0,157
Broj otečenih zglobova, posle 6 meseci	0,51	0,96	0,28	0,76	1,21	0,229
Broj otečenih zglobova, posle 9 meseci	0,47	0,92	0,13	0,41	2,16	0,033
Broj otečenih zglobova, posle 12 meseci	0,14	0,50	0,13	0,41	0,15	0,883
SE pre leka	39,35	19,22	37,44	15,22	0,51	0,613
SE, posle 3 meseca	19,65	10,34	16,03	9,62	1,69	0,096
SE, posle 6 meseci	16,14	10,77	14,03	8,03	1,02	0,310
SE, posle 9 meseci	15,90	9,32	12,77	11,25	1,43	0,157
SE, posle 12 meseci	13,37	8,14	12,92	12,10	0,21	0,838
CRP pre leka	26,90	29,33	19,66	16,08	1,38	0,170
CRP, posle 3 meseca	5,67	4,94	5,71	7,04	-0,04	0,969
CRP, posle 6 meseci	3,25	2,25	4,44	5,09	-1,47	0,145
CRP, posle 9 meseci	2,91	3,14	3,11	4,82	-0,24	0,810
CRP, posle 12 meseci	2,40	2,11	2,80	5,12	-0,51	0,613
DAS28-SE pre leka	5,72	0,84	5,38	0,91	1,84	0,069
DAS28-SE, posle 3 meseca	3,54	0,84	3,30	0,91	1,20	0,226
DAS28-SE, posle 6 meseci	2,80	0,83	2,70	0,74	0,63	0,529
DAS28-SE, posle 9 meseci	2,51	0,85	2,24	0,80	1,55	0,124
DAS28-SE, posle 12 meseci	2,21	0,74	2,05	0,92	0,92	0,358
DAS28-CRP pre leka	5,74	0,91	5,57	0,95	0,87	0,385
DAS28-CRP, posle 3 meseca	3,80	0,87	3,63	0,94	0,83	0,405
DAS28-CRP, posle 6 meseci	3,10	0,69	3,06	0,69	0,29	0,777
DAS28-CRP, posle 9 meseci	2,72	0,64	2,57	0,78	1,00	0,321
DAS28-CRP, posle 12 meseci	2,48	0,67	2,37	0,77	0,73	0,467
HAQ pre leka	1,04	0,40	1,06	0,57	-0,18	0,858
HAQ, posle 3 meseca	0,80	0,35	0,72	0,45	,88	0,377
HAQ, posle 6 meseci	0,67	0,36	0,60	0,41	0,85	0,399
HAQ, posle 9 meseci	0,61	0,36	0,56	0,39	0,59	0,558
HAQ, posle 12 meseci	0,53	0,38	0,52	0,38	0,17	0,866

N-broj ispitanika; *Min*-minimalna vrednost na uzorku; *Max*-maksimalna vrednost na uzorku; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; *t* - *t* test; *p* - statistička značajnost

4.7 Razlike u efektima dva biološka leka u odnosu na parametre efikasnosti

Već smo utvrdili razlike između dve grupe ispitanika na merenim parametrima. Takođe, ispitali smo i da li je došlo do promene u vrednostima parametara tokom određenog vremenskog perioda, ali u okviru svake grupe ponaosob.

Sada je naš cilj da ispitamo ne samo da li je promena u vrednostima parametara slična za dve grupe ili je pak taj pad vrednosti parametara različit za dve grupe ispitanika. Za testiranje ovog nalaza koristili smo kombinovanu analizu varijanse (SPANOVA). Statistički značajna interakcije vremena i grupe ukazuje da uticaj dve biološke terapije na pad vrednosti parametra DAS28 SE je statistički značajno različit (Wilks lambda=0,18, F=89,05, $p<0,001$). Ako pogledamo prosečne vrednosti ovog parametra u obe grupe vidimo da je veći apsolutni pad DAS28 SE u grupi ispitanika koji su dobili Etanercept kao biološki lek.

Još jedno značajno pitanje je da li bi se isti ili slični rezultati dobili kada bismo uklonili efekat dužine trajanja RA. Dakle, ukoliko bi se grupe matematički izjednačile tako da se efekat dužine trajanja RA eliminiše kakve bismo rezultate dobili. Kada se ukloni efekat dužine trajanja RA, i dalje postoji statistički značajna razlika (F=38,30, $p=0,000$) na vrednostima parametra DAS28-SE. Uticaj kovarijeteta (dužina trajanja bolesti RA), nije statistički značajan (F=0,00, $p=0,940$). To ukazuje da biološki lekovi utiču na parametar DAS28 SE bez obzira na prethodnu dužinu bolovanja od RA. Testiranje uticaja kovarijeteta izvršeno je kombinovanom analizom varijanse (ANCOVA) (Tabela 49, 50, 51).

Tabela 49. Prosečne vrednosti parametra DAS28 SE merenog u pet vremenskih intervala

	Grupa	M	SD
DAS28 SE pre leka	Etanercept	5,72	0,84
	Adalimumab	5,38	0,91
	Ukupno	5,57	0,88
DAS28 SE, posle 3 meseca	Etanercept	3,54	0,84
	Adalimumab	3,30	0,91
	Ukupno	2,29	1,57
DAS28 SE, posle 6 meseci	Etanercept	2,80	0,83
	Adalimumab	2,70	0,74
	Ukupno	2,76	0,79
DAS28 SE, posle 9 meseci	Etanercept	2,51	0,85
	Adalimumab	2,24	0,80
	Ukupno	2,39	0,83
DAS28 SE, posle 12 meseci	Etanercept	2,21	0,74
	Adalimumab	2,05	0,92
	Ukupno	2,14	0,82

M - aritmetička sredina; SD-standardna devijacija;

Tabela 50. Razlike uticaja dve biološke terapije na vrednost parametra DAS28 SE tokom vremena

	Wilks' Lambda	F	P	η^2
vreme * grupa	0,189	89,05	0,000	0,811

F - SPANOVA; p - statistička značajnost; η^2 - kvadrirana Eta;

Tabela 51. Uticaj dužine trajanja bolesti na promenu rezultata DAS28 SE tokom vremena, ANCOVA

	F	p	η^2
Dužina trajanja RA	0,006	0,940	0,000
grupa	38,302	0,000	0,311

F - ANCOVA; p - statistička značajnost; η^2 - kvadrirana Eta;

Nas zanima da ispitamo ne samo da li je promena u vrednostima parametara slična za dve grupe ili je možda taj pad vrednosti parametara različit za dve grupe ispitanika. Za testiranje ovog nalaza koristili smo Kombinovanu analizu varijanse (SPANOVA). Interakcija vremena i grupe

ukazuje da uticaj dve biološke terapije na pad vrednosti parametra DAS28 CRP nije statistički značajno različit (Wilks lambda=0,91, F=2,13, p≥0,05).

Još jedno značajno pitanje je da li bi se isti ili slični rezultati dobili kada bismo uklonili efekat dužine trajanja RA. Kada se ukloni efekat dužine trajanja RA, ne postoji statistički značajna razlika (F=0,00, p=0,996) na vrednostima parametra DAS28 CRP. Uticaj kovarijeteta (dužina trajanja RA), jeste statistički značajan (F=804,756, p=0,000). To ukazuje da uticaj dužine trajanja RA utiče na vrednost ovog parametra i da kada bi se zanemario uticaj dužine trajanja RA biološki lekovi ne bi imali uticaj na CRP. Testiranje uticaja kovarijeteta izvršeno je kombinovanom analizom varijanse (ANCOVA) (Tabela 52, 53, 54).

Tabela 52. Prosečne vrednosti parametra DAS28 CRP merenog u pet vremenskih intervala

	Grupa	M	SD
DAS28 CRP pre leka	Etanercept	5,74	0,91
	Adalimumab	5,57	0,95
	Ukupno	5,66	0,92
DAS28 CRP, posle 3 meseca	Etanercept	3,80	0,87
	Adalimumab	3,63	0,94
	Ukupno	3,58	0,92
DAS28 CRP, posle 6 meseci	Etanercept	3,10	0,69
	Adalimumab	3,06	0,69
	Ukupno	3,09	0,69
DAS28 CRP, posle 9 meseci	Etanercept	2,72	0,64
	Adalimumab	2,57	0,78
	Ukupno	2,66	0,70
DAS28 CRP, posle 12 meseci	Etanercept	2,48	0,67
	Adalimumab	2,37	0,77
	Ukupno	2,43	0,71

M - aritmetička sredina; SD-standardna devijacija;

Tabela 53. Razlike uticaja dve biološke terapije na vrednost parametra DAS28 CRP tokom vremena

	Wilks' Lambda	F	P	η^2
vreme * grupa	0,907	2,13	0,084	0,093

F - SPANOVA; *p* - statistička značajnost; η^2 - kvadrirana Eta;

Tabela 54. Uticaj dužine trajanja RA na promenu rezultata DAS28 CRP tokom vremena, ANOCOVA

	F	p	η^2
Dužina trajanja RA	804,756	0,000	0,904
grupa	0,000	0,996	0,000

F - ANCOVA; *p* - statistička značajnost; η^2 - kvadrirana Eta;

Ispitaćemo da li je promena u vrednostima parametara slična za dve grupe ili je pak taj pad vrednosti parametara različit za dve grupe ispitanika. Za testiranje ovog nalaza koristili smo kombinovanu analizu varijanse (SPANOVA). Statistički značajna interakcija vremena i grupe ukazuje da uticaj dve biološke terapije na pad vrednosti parametra HAQ-DI je statistički značajno različit (Wilks lambda=0,14, F=123,25, $p < 0,001$). Veći apsolutni pad prosečnih vrednosti parametra HAQ-DI u je u grupi ispitanika koji su dobili Adalimumab kao biološki lek.

Ponovo ćemo pogledati da li bi se isti ili slični rezultati dobili kada bismo uklonili efekat dužine trajanja RA. Kada se ukloni efekat dužine trajanja RA zaključuje se da i dalje postoji statistički značajna razlika (F=46,546, $p=0,000$) na vrednostima parametra HAQ-DI. Uticaj kovarijeteta (dužina trajanja RA), nije statistički značajan (F=2,722, $p=0,103$), čime zaključujemo da biološki lekovi utiču na parametar HAQ-DI bez obzira na prethodnu dužinu bolovanja od RA. Testiranje uticaja kovarijeteta izvršeno je kombinovanom analizom varijanse (ANCOVA) (Tabele 55, 56, 57).

Tabela 55. Prosečne vrednosti HAQ-DI upitnika merenog u pet vremenskih intervala

	Grupa	M	SD
HAQ pre leka	Etanercept	1,04	0,41
	Adalimumab	1,06	0,57
	Ukupno	1,05	0,48
HAQ, posle 3 meseca	Etanercept	0,80	0,35
	Adalimumab	0,72	0,45
	Ukupno	2,07	1,57
HAQ, posle 6 meseci	Etanercept	0,67	0,37
	Adalimumab	0,60	0,41
	Ukupno	0,64	0,39
HAQ, posle 9 meseci	Etanercept	0,60	0,36
	Adalimumab	0,56	0,39
	Ukupno	0,58	0,37
HAQ, posle 12 meseci	Etanercept	0,53	0,38
	Adalimumab	0,52	0,38
	Ukupno	0,53	0,38

M - aritmetička sredina; SD-standardna devijacija;

Tabela 56. Razlike uticaja dve biološke terapije na vrednost HAQ-DI upitnika tokom vremena

	Wilks' Lambda	F	P	η^2
vreme * grupa	0,143	123,25	0,000	0,857

F - SPANOVA; p - statistička značajnost; η^2 - kvadrirana Eta;

Tabela 57. Uticaj dužine trajanja RA na promenu rezultata HAQ-DI upitnika tokom vremena, ANOCOVA

	F	p	η^2
Dužina trajanja RA	2,722	0,103	0,031
Grupa	46,546	0,000	0,357

F - ANCOVA; p - statistička značajnost; η^2 - kvadrirana Eta;

Da li je promena u vrednostima parametara slična za dve grupe ili je pak taj pad vrednosti parametara različit za dve grupe ispitanika? Za testiranje ovog nalaza koristili smo kombinovanu analizu varijanse (SPANOVA). Statistički značajna interakcija vremena i grupe ukazuje da uticaj dve biološke terapije na pad vrednosti parametra CRP nije statistički značajno različit (Wilks lambda=0,947, F=1,17, p \geq 0,001).

Ponovo ćemo pogledati da li bi se isti ili slični rezultati dobili kada bismo uklonili efekat dužine trajanja RA. Kada se ukloni efekat dužine trajanja RA zaključuje se da ne postoji statistički značajna razlika (F=0,663, p=0,418) na vrednostima parametra CRP. Uticaj kovarijeteta (dužina trajanja RA), nije statistički značajan (F=0,023, p=0,880), čime zaključujemo da biološki lekovi utiču na parametar CRP bez obzira na dužinu bolovanja (Tabela 58, 59, 60).

Tabela 58. Prosečne vrednosti parametra CRP merenog u pet vremenskih intervala

	Grupa	M	SD
CRP pre leka	Etanercept	26,90	29,33
	Adalimumab	19,66	16,08
	Ukupno	23,69	24,51
CRP, posle 3 meseca	Etanercept	5,67	4,94
	Adalimumab	5,71	7,04
	Ukupno	5,69	5,92
CRP, posle 6 meseci	Etanercept	3,25	2,25
	Adalimumab	4,44	5,09
	Ukupno	3,78	3,80
CRP, posle 9 meseci	Etanercept	2,91	3,14
	Adalimumab	3,11	4,82
	Ukupno	3,00	3,95
CRP, posle 12 meseci	Etanercept	2,40	2,11
	Adalimumab	2,80	5,12
	Ukupno	2,58	3,74

M - aritmetička sredina; SD-standardna devijacija;

Tabela 59. Razlike uticaja dve biološke terapije na vrednost parametra CRP tokom vremena

	Wilks' Lambda	F	P	η^2
vreme * grupa	0,947	1,17	0,329	0,053

F - SPANOVA; p - statistička značajnost; η^2 - kvadrirana Eta;

Tabela 60. Uticaj dužine trajanja RA na promenu rezultata CRP tokom vremena, ANOCOVA

	F	p	η^2
Dužina trajanja RA	0,023	0,880	0,000
Grupa	0,663	0,418	0,008

F - ANCOVA; p - statistička značajnost; η^2 - kvadrirana Eta;

Naš cilj da ispitamo ne samo da li je promena u vrednostima parametara slična za dve grupe ili je pak taj pad vrednosti parametara različit za dve grupe ispitanika. Za testiranje ovog nalaza koristili smo kombinovanu analizu varijanse (SPANOVA). Statistički značajna interakcija vremena i grupe ukazuje da uticaj dve biološke terapije na pad vrednosti parametra SE nije statistički značajno različita (Vilkosova lambda=0,961, F=0,83, $p \geq 0,001$).

Još jedno značajno pitanje je da li bi se isti ili slični rezultati dobili kada bi smo uklonili efekat dužine trajanja RA. Dakle, ukoliko bi se grupe matematički izjednačile tako da se efekat dužine trajanja RA eliminiše kakve bi smo rezultate dobili. Kada se ukloni efekat dužine trajanja RA uočava se da ne postoji statistički značajna razlika (F=1,724, $p=0,193$) na vrednostima parametra SE. Uticaj kovarijeteta (dužina trajanja RA), nije statistički značajan (F=0,273, $p=0,603$). To ukazuje da biološki lekovi utiču na parametar SE bez obzira na dužinu bolovanja.

Testiranje uticaja kovarijeteta izvršeno je kombinovanom analizom varijanse (ANCOVA) (Tabela 61, 62, 63).

Tabela 61. Prosečne vrednosti parametra SE merenog u pet vremenskih intervala

	Grupa	M	SD
SE pre leka	Etanercept	39,35	19,22
	Adalimumab	37,44	15,22
	Ukupno	38,50	17,49
SE, posle 3 meseca	Etanercept	19,65	10,34
	Adalimumab	16,03	9,62
	Ukupno	18,05	10,14
SE, posle 6 meseci	Etanercept	16,14	10,77
	Adalimumab	14,03	8,03
	Ukupno	15,20	9,66
SE, posle 9 meseci	Etanercept	15,90	9,32
	Adalimumab	12,77	11,25
	Ukupno	14,51	10,28
SE, posle 12 meseci	Etanercept	13,37	8,14
	Adalimumab	12,92	12,10
	Ukupno	13,17	10,03

M - aritmetička sredina; SD-standardna devijacija;

Tabela 62. Razlike uticaja dve biološke terapije na vrednost parametra SE tokom vremena

	Wilks' Lambda	F	P	η^2
vreme * grupa	0,961	0,83	0,505	0,039

F - SPANOVA; p - statistička značajnost; η^2 - kvadrirana Eta;

Tabela 63. Uticaj dužine trajanja RA na promenu rezultata SE tokom vremena, ANCOVA

	F	p	η^2
Dužina trajanja RA	0,273	0,603	0,003
Grupa	1,724	0,193	0,020

F - ANCOVA; p - statistička značajnost; η^2 - kvadrirana Eta;

4.8 Razlike između Etanercepta i Adalimumaba u odnosu na bezbednost

Tokom perioda praćenja od godinu dana pacijenata lečenih biološkim lekovima registrovano je 148 neželjenih dejstva kod pacijenata lečenih Etanerceptom i 106 neželjenih dejstava lečenih Adalimumabom. Smrtnih ishoda nije bilo.

Respiratorne infekcije gornjih disajnih puteva zabeležene su kod 38 (77,6%) pacijenata koji su lečeni biološkim lekom Etanercept i kod 30 (76,9%) pacijenata lečenih Adalimumabom. Najveći broj infekcija gornjih disajnih puteva 47 (69,1%) je prošao spontano, bez prekida biološkog leka i nije zahtevao antibiotsku terapiju. Između ova dva leka ne postoji statistički značajna razlika u odnosu na učestalost respiratornih infekcija gornjih disajnih puteva ($\chi^2=0,01$, $df=1$, $p>0,05$).

Respiratorne infekcije donjih disajnih puteva zabeležene su kod 1 (2%) pacijenta lečenog Etanerceptom i kod 1 (2,6%) pacijenta lečenog Adalimumabom. Biološki lek je privremeno prekinut i sprovedena je antibiotska terapija. Između ova dva leka ne postoji statistički značajna razlika u odnosu na učestalost respiratornih infekcija donjih disajnih puteva ($\chi^2=0,03$, $df=1$, $p>0,05$).

Urinarne infekcije zabeležene su kod 8 (16,3%) pacijenata lečenih Etanerceptom. 7 (14,3%) od ovih pacijenata je imalo cistitis, dok je kod 1 pacijenta (2%) registrovan pijelonefritis. Ove infekcije zahtevale su antibiotsku terapiju, nakon čega je došlo do ozdravljenja. Biološki lek nije prekinut sem privremeno kod pacijenta sa pijelonefritisom.

Kod 12 (30,8%) pacijenata lečenih Adalimumabom zabeležene su urinarne infekcije. Kod svih pacijenata radilo se o cistitisu koji je lečen antibiotskom terapijom, nakon koje je došlo do ozdravljenja. Između ova dva leka ne postoji statistički značajna razlika u pojavi urinarnih infekcija ($\chi^2=2,57$, $df=1$, $p>0,05$).

Porast transaminaza (veći od 2 puta) zabeleženo je kod 26 (53,1%) pacijenata koji su lečeni Etanerceptom i kod 16 (41%) pacijenata lečenih Adalimumabom. Svi ovi pacijenti koristili su i Metotreksat u terapiji pored biološkog leka, te je privremenim prekidom Metotreksata došlo do normalizacije nalaza kod 49 (100%) pacijenata lečenih Etanerceptom i 1 (97,4%) pacijenata lečenih Adalimumabom. Između ova dva leka ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti porasta transaminaza ($\chi^2=1,26$, $df=1$, $p>0,05$).

Promene lipidnog statusa (definisan kao porast ukupnog holesterola iznad 5,2 mmol/L, LDL holesterola iznad 3,4 mmol/L, triglicerida iznad 1,7mmol/L, sniženje HDL holesterola ispod 1,6 mmol/L) je zabeležena kod 15 (30,60%) pacijenata lečenih Etanerceptom i kod 8 (20,5%) pacijenata lečenih Adalimumabom. Kod 7 (15,3%) od ovih pacijenata lečenih Etanerceptom i kod 4 (10,25%) pacijenata lečenih Adalimumabom je uvedena terapija statinima. Između ova dva leka ne postoji statistički značajna razlika u odnosu na učestalost promena lipidnog statusa ($\chi^2=1,14$, $df=1$, $p>0,05$).

Alergijska reakcija zapažena je kod 1 (2%) pacijenta lečenog Etanerceptom. Manifestovala se izraženom lokalnom reakcijom na mestu primene leka, koja je bila intenzivnija pri ponovnoj aplikaciji leka i zahtevala je prekid lečenja biološkim lekom Etanercept. Kod pacijenata lečenih Adalimumabom alergijske reakcije nisu registrovane. Između ova dva leka ne postoji statistički značajna razlika u odnosu na učestalost alergijskih reakcija ($\chi^2=1,62$, $df=1$, $p>0,05$).

Osteoporoza je zabeležena kod 14 (28,6%) pacijenata lečenih Etanerceptom i kod 4 (10,3%) korisnika Adalimumaba. Između ova dva leka ne postoji statistički značajna razlika u odnosu na učestalost javljanja osteoporoze ($\chi^2=4,47$, $df=1$, $p>0,05$).

Aritmije su prisutne kod 7 (14,30%) pacijenata lečenih Etanerceptom i kod 4 (10,3%) pacijenta lečenih Adalimumabom. Kod 2 (4%) pacijenta lečena Etanerceptom radilo se o ventrikularnoj ekstrasistolnoj aritmiji, a kod 5 (10%) o supraventrikularnoj ekstrasistolnoj aritmiji. Kod sva 4 pacijenta (10,3%) lečena Adalimumabom radilo se o supraventrikularnoj ekstrasistolnoj aritmiji. Uvođenjem adekvatne terapije aritmije su regulisane. Između ova dva leka ne postoji statistički značajna razlika u odnosu na učestalost pojave aritmije ($\chi^2=0,32$, $df=1$, $p>0,05$).

Hipertenzija je zabeležena kod 22 (44,90%) pacijenata lečenih Etanerceptom i kod 17 (43,6%) pacijenata lečenih Adalimumabom. Između ova dva leka ne postoji statistički značajna razlika u odnosu na učestalost hipertenzije ($\chi^2=0,02$, $df=1$, $p>0,05$).

Kardiovaskularni događaji nisu zabeleženi kod korisnika Etanercepta, dok je kod 1 (2,6%) pacijenta lečenog Adalimumabom zabeležen infarkt miokarda. Pojava infarkta miokarda zahtevala je hospitalizaciju, ugradnju stenta i privremeni prekid biološke terapije. Između ova dva leka ne postoji statistički značajna razlika u odnosu na broj kardiovaskularnih događaja ($\chi^2=1,27$, $df=1$, $p>0,05$).

Cerebrovaskularni insult (CVI) nije zabeležen kod korisnika Etanercepta, dok je insult zabeležen kod 1 pacijenta (2,6%) lečenog Adalimumabom. Pacijent je hospitalizovan, data odgovarajuća terapija, nakon čega je došlo do stabilizacije stanja. Biološka terapija je privremeno prekinuta. Između ova dva leka ne postoji statistički značajna razlika u prisustvu CVI ($\chi^2=1,27$, $df=1$, $p>0,05$).

Leukopenija (leukociti $<3 \times 10^9/L$) je zabeležena kod 2 (4,1%) pacijenta lečenih Etanerceptom i kod 2 (5,1%) pacijenta lečena Adalimumabom. Između ova dva leka ne postoji statistički značajna razlika u odnosu na učestalost leukopenije ($\chi^2=0,05$, $df=1$, $p>0,05$).

Trombocitopenija (trombociti $<100\ 000$) je registrovana kod 1 (2%) pacijenta lečenih Etanerceptom, dok kod pacijenata lečenih Adalimumabom nije registrovana. Statistički značajna razlika u odnosu na učestalost trombocitopenije između ova dva leka ne postoji ($\chi^2=0,81$, $df=1$, $p>0,05$).

Kamen u bubregu zabeležen je kod 2 (4,1%) pacijenta lečena Etanerceptom i kod 3 (7,7%) lečena Adalimumabom. Između ova dva leka ne postoji statistički značajna razlika u odnosu na učestalost kamena u bubregu ($\chi^2=0,53$, $df=1$, $p>0,05$).

Hipertireoza je potvrđena kod 2 (4,1%) pacijenta lečena Etanerceptom i kod 1 (2,6%) pacijenta lečenog Adalimumabom. Između pacijenata lečenih Etanerceptom i Adalimumabom ne postoji statistički značajna razlika u odnosu na učestalost hipertireoze ($\chi^2=0,15$, $df=1$, $p>0,05$).

Hipotireoza je registrovana kod 5 (10,2%) pacijenata lečenih Etanerceptom i kod 6 (15,4%) pacijenata lečenih Adalimumabom. Između pacijenata lečenih Etanerceptom i Adalimumabom ne postoji statistički značajna razlika u odnosu na učestalost hipotireoze ($\chi^2=0,53$, $df=1$, $p>0,05$).

Depresija je potvrđena kod 4 (8,2) pacijenta lečenih Etanerceptom, dok kod pacijenata lečenih Adalimumabom nema slučajeva pojave depresije tokom lečenja. Statistički značajna razlika u odnosu na učestalost depresije između ova dva leka ne postoji ($\chi^2=3,33$, $df=1$, $p>0,05$) (Tabela 64).

Tabela 64. Razlika dve grupe ispitanika po pitanju bezbednosti

	Grupa				χ^2	df	P
	Etanercept		Adalimumab				
	F	%	F	%			
Respiratorne infekcije gornjih disajnih puteva	38	77,60%	30	76,9%	0,01	1	0,944
Respiratorne infekcije donjih disajnih puteva	1	2,00%	1	2,6%	0,03	1	0,870
Urinarne infekcije	8	16,30%	12	30,8%	2,57	1	0,108
Porast transaminaza	26	53,10%	16	41,0%	1,26	1	0,261
Porast lipida	15	30,60%	8	20,5%	1,14	1	0,284
Alergijske reakcije	1	2,00%	0	0,0%	1,62	1	0,202
Osteoporoza	14	28,60%	4	10,3%	4,47	1	0,034
Aritmije	7	14,30%	4	10,3%	0,32	1	0,570
Hipertenzija	22	44,90%	17	43,6%	0,02	1	0,902
Kvs događaji	0	0,00%	1	2,6%	1,27	1	0,260
CVI	0	0,00%	1	2,6%	1,27	1	0,260
Leukopenija	2	4,10%	2	5,1%	0,05	1	0,815
Trombocitopenija	1	2,00%	0	0,0%	0,81	1	0,370
Kamen u bubregu	2	4,10%	3	7,7%	0,53	1	0,467
Hipertireoza	2	4,10%	1	2,6%	0,15	1	0,697
Hipotireoza	5	10,20%	6	15,4%	0,53	1	0,465
Depresija	4	8,20%	0	0,0%	3,33	1	0,068

f - f rekvencija (broj ispitanika); % - procenat; χ^2 - hi kvadrat test; *p* - statistička značajnost

Ispitali smo i broj neželjenih dejstava za svaki lek.

Od svih pacijenata lečenih Etanerceptom, 7 (14,3%) je imalo više od 4 neželjenih dejstava, 16 (32,7%) je imalo 4 neželjena dejstava, 8 (16,3%) je imalo 3, 8 (16,3%) je imalo 2 neželjena dejstva, 7 (14,3%) je imalo 1, dok svega 3 (6,1%) nema neželjena dejstva.

Od svih pacijenata lečenih Adalimumabom, 7 (17,9%) je imalo 4 i više neželjenih dejstava, 2 (5,1%) je imalo 4 neželjena dejstva, 10 (28,2%) 3 neželjena dejstva, 9 (23,1%) 2, 8 (20,5%) 1, dok 2 (5,1%) pacijenta nije imalo neželjena dejstva.

Između ove dve grupe korisnika ne postoji statistički značajna razlika u broju neželjenih dejstava ($\chi^2=10,69$, $df=1$, $p>0,05$) (Tabela 65).

Tabela 65. Razlika dve grupe ispitanika u broju neželjenih dejstava

		Broj neželjenih dejstava						Ukupno	
		0	1	2	3	4	4+		
Grupa	Etanercept	f	3	7	8	8	16	7	49
	%	6,10%	14,30%	16,30%	16,30%	32,70%	14,30%	100,00%	
Grupa	Adalimumab	f	2	8	9	11	2	7	39
	%	5,10%	20,50%	23,10%	28,20%	5,10%	17,90%	100,00%	
Ukupno	f	5	15	17	19	18	14	88	
	%	5,70%	17,00%	19,30%	21,60%	20,50%	15,90%	100,00%	

f - frekvencija (broj ispitanika); % - procenat;

$\chi^2=10,69$, $df=5$, $p=0,058$

4.9 Primena Metotreksata tokom lečenja pacijenata obolelih od RA biološkim lekovima i njegov uticaj na nivo biološkog leka u krvi

Metotreksat je koristilo pre biološke terapije Etanerceptom čak 98% pacijenata, dok ga samo 2% nije koristilo. 97,4% pacijenata koji su koristili Adalimumab lečeno je Metotreksatom pre biološke terapije, dok 2,6% nije.

Između učestalosti primene Metotreksata pre biološke terapije kod pacijenata koji su lečeni Etanerceptom i Adalimumabom ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2=0,027$, $df=1$, $p>0,05$).

Primena Metotreksata nakon uvođenja biološke terapije nastavljena je kod 87,8% pacijenata lečenih Etanerceptom. 10,16% pacijenata lečenih Etanerceptom prekinulo je primenu Metotreksata nakon uvođenja biološkog leka, dok 2,04% pacijenata nije koristilo Metotreksat ni pre ni nakon uvođenja biološkog leka Etanercept.

Od pacijenata lečenih Adalimumabom, 94,9% je nastavilo primenu Metotreksata posle uvođenja biološke terapije, 2,6% je prekinulo primenu nakon uvođenja biološke terapije, a 2,6% pacijenata ga nije koristilo ni pre ni nakon lečenja biološkim lekom.

Između učestalosti primene Metotreksata posle uvođenja biološke terapije kod pacijenata lečenih Etanerceptom i Adalimumabom ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2=2,00$, $df=2$, $p>0,05$) (Tabela 66) .

Tabela 66. Učestalost primene Metotreksata pre i nakon uvođenja biološke terapije

Grupa		Primena Metotreksata pre biološke terapije			Ukupno	Primena Metotreksata posle biološke terapije			Ukupno
		Ne	Da	Prekinuta primena MTX					
						Ne	Da	Prekinuta primena MTX	
Etanercept	f	1	48	49	1	43	5	49	
	%	2,00%	98,00%	100,00%	2,00%	87,80%	10,20%	100,00%	
Adalimumab	f	1	38	39	1	37	1	39	
	%	2,60%	97,40%	100,00%	2,60%	94,90%	2,60%	100,00%	
Ukupno	f	2	86	88	2	80	6	88	
	%	2,30%	97,70%	100,00%	2,30%	90,90%	6,80%	100,00%	

$$\chi^2=0,027, df=1, p=0,870$$

$$\chi^2=2,00, df=2, p=0,367$$

f - frekvencija (broj ispitanika); %-procenat MTX- Metotreksat

Prosečna doza Metotreksata pre korišćenja Etanercepta bila je 15,94±3,67 mg, dok je pre upotrebe Adalimumaba iznosila 16,12±2,95 mg. Između ova dva leka ne postoji statistički značajna razlika u dozi Metotreksata pre biološke terapije ($t=0,061$, $p>0,05$) (Tabela 66) (Grafik 23).

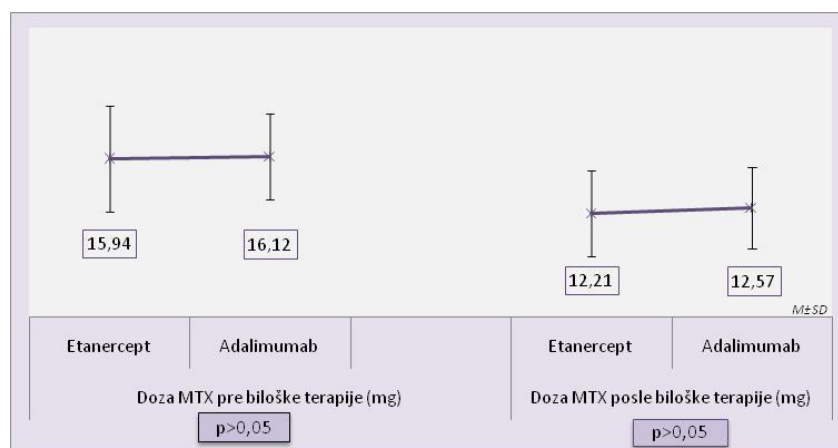
Prosečna doza Metotreksata nakon uvođenja Etanercepta bila je 12,21±2,95 mg, dok je kod primene Adalimumaba bila 12,57±2,79 mg. Između ova dva leka ne postoji statistički značajna razlika u dozi Metotreksata posle uvođenja biološke terapije ($t=0,308$, $p>0,05$) (Tabela 67) (Grafik 23).

Tabela 67. Prosečna doza Metotreksata primenjenog pre i nakon biološke terapije

OBELEŽJE	Grupa	N	Min	Max	M	SD	t	p
Doza MTX pre biološke terapije (mg)	Etanercept	48	7,50	25,00	15,94	3,67	0,061	0,805
	Adalimumab	38	10,00	22,50	16,12	2,95		
	Ukupno	86	7,50	25,00	16,02	3,35		
Doza MTX posle biološke terapije (mg)	Etanercept	43	5,00	17,50	12,21	2,95	0,308	0,580
	Adalimumab	37	7,50	20,00	12,57	2,79		
	Ukupno	80	5,00	20,00	12,38	2,87		

N-broj ispitanika; *Min*-minimalna vrednost na uzorku; *Max*-maksimalna vrednost na uzorku; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; *t* - *t* test; *p* - statistička značajnost MTX-Metotreksat

Grafik 23. Prosečna doza Metotreksata pre i posle biološke terapije



Prilikom poređenja prosečne doze Metotreksata pre i 6 meseci nakon uvođenja biološkog leka Etanercept ili Adalimumab utvrđeno je da je 6 meseci nakon uvođenja biološkog leka došlo do statistički značajnog smanjenja doze Metotreksata ($t=11,07$, $p<0,05$) (Tabela 68).

Tabela 68. Uticaj primene bioloških lekova na dozu Metotreksata

Doza Metotreksata (mg)	N	M	SD	T	P
Doza Metotreksata pre biološke terapije (mg)	80	16,219	3,003	11,07	0,000
Doza Metotreksata 6 meseci posle lečenja biološkom terapijom (mg)	80	12,375	2,865		

Prosečna koncentracija leka Etanercept kod pacijenata koji nisu primali Metotreksat bila je $2,41 \pm 1,04$ mcg/ml, dok je kod pacijenata koji su ga primali bila $2,94 \pm 1,17$ mcg/ml. Statistička razlika u koncentraciji Etanercepta u krvi između pacijenata koji su koristili Metotreksat i onih koji nisu, nije pronađena. Prosečna koncentracija Adalimumaba kod pacijenata koji su koristili Metotreksat bila je $13,24 \pm 1,76$ mcg/ml, dok kod onih koji ga nisu uzimali bila $6,51 \pm 2,99$ mcg/ml. Pacijenti koji su koristili Metotreksat u terapiji imali su statistički značajno veće koncentracije Adalimumaba u krvi ($t=9,764$, $p<0,05$) (Tabela 69).

Tabela 69. Prosečna koncentracija leka u krvi kod pacijenata koji su lečeni Metotreksatom u odnosu na one koji ga nisu koristili u terapiji

	Uzima MTX	N	Min	Max	M	SD	t	p
Etanercept	Ne	6	1,06	3,65	2,41	1,04	1,093	0,301
	Da	43	0,04	5,15	2,94	1,17		
	Total	49	0,04	5,15	2,87	1,16		
Adalimumab	Ne	2	0,70	12,00	6,51	2,99	9,764	0,003
	Da	37	12,00	14,49	13,24	1,76		
	Total	39	0,70	14,49	6,86	3,29		

5.0 Diskusija

Reumatoidni artritis je bolest koja dovodi do ireverzibilnog oštećenja zglobova i nastanka deformiteta. S obzirom da je oštećenje zgloba rana karakteristika bolesti, neophodno je odmah pri postavljanju dijagnoze započeti sa lečenjem kako bi se usporila progresija bolesti i što duže očuvala funkcija zgloba. Mnoge studije ukazuju na bolji funkcionalni status i sporiju radiološku progresiju bolesti kod pacijenata kod kojih je odmah po postavljanju dijagnoze uključena terapija DMARDs (107, 108, 109, 110). Zbog toga je napravljen koncept ranog RA gde je postavljena dijagnoza unutar tri meseca i u tom periodu započeto lečenje kako bi se postigle što veće šanse da se pacijent uvede u remisiju bolesti (111, 112, 113, 114, 115). Ovaj period je teško dostižan i u razvijenim zemljama. Do kašnjenja postavljanja dijagnoze dolazi iz mnogo razloga. Jedan od njih je i kasno prepoznavanje bolesti i kasno upućivanje pacijenata od strane lekara opšte prakse reumatologu (116, 117, 118, 119). Postoje studije koje ukazuju da je neophodno uputiti pacijenta reumatologu unutar 6-8 nedelja od pojave simptoma u vidu bola i otoka zglobova (116), a da je postavljanje dijagnoze unutar 12 nedelja od početka simptoma udruženo sa manjom destrukcijom zglobova i većom šansom za uspostavljanje remisije koja ne zahteva dalju primenu lekova (117, 118). Širok spektar manifestacija RA dovodi do otežanog postavljanja dijagnoze i kasnijeg započinjanja lečenja RA. Rezultati ove studije sprovedene u referentnim ustanovama na teritoriji Vojvodine (Specijalna bolnica za reumatske bolesti i Klinika za nefrologiju i kliničku imunologiju Kliničkog centra Vojvodine) ukazuju da je prosečno vreme od pojave tegoba do postavljanja dijagnoze kod ispitanika koji su primali Etanercept $0,86 \pm 1,55$ godine i $0,82 \pm 1,62$ godine kod primene Adalimumaba, što je nešto kraće prosečno vreme nego rezultati drugih studija sprovedenih u našoj zemlji gde je ovo vreme iznosilo $1,71 \pm 1,24$ godine za obolele sa

područja centralne Srbije, dok je u Beogradu dijagnoza bolesti postavljena u proseku za $1,47 \pm 1,09$ godina (4). Podaci dobijeni iz Danskog registra ukazuju da je prosečno vreme od pojave tegoba do postavljanja dijagnoze 2000-2002 godine bilo oko 24 meseci, da bi do 2009-2011 godine bilo skraćeno na 6 meseci što se smatra optimalnim vremenom za postavljanje dijagnoze (120).

RA je bolest koja dovodi do radne nesposobnosti i smanjenja kvaliteta života. Postoje podaci da je 20% pacijenata 2 godine od početka bolesti nesposobno za rad, dok je čak polovina pacijenata unutar 10 godina nesposobna za rad (121). Očekivano trajanje života je takođe skraćeno kod obolelih za RA za 5-10 godina u odnosu na zdrave ljude istih godina (121). Zbog toga je neophodno odmah po postavljanju dijagnoze započeti lečenje. Metotreksat je i dalje „zlatni standard” za lečenje RA i najčešće je korišćen kao lek prvog izbora od svih sintetskih DMARDs (121, 122, 123, 124, 125). Ukoliko se ne postigne niska aktivnost bolesti sa sintetskim DMARDs unutar 3-6 meseci indikovana je primena biološkog leka (126, 127). Ovo vreme teško je dostižno i u razvijenijim zemljama. Rezultati ove studije koja je sprovedena u referentnim reumatološkim ustanovama za teritoriju Vojvodine pokazuju da je prosečno proteklo vreme od dijagnoze RA do primene biološke terapije kod ispitanika koji su primali Etanercept je $6,12 \pm 5,62$ godina, dok je kod pacijenata koji su primali Adalimumab iznosilo $7,54 \pm 7,15$ godina, što ukazuje da je neophodno povećati dostupnost lečenja biološkom terapijom kako bi se prevenirao razvoj deformiteta i kontraktura i očuvao funkcionalni status i radna sposobnost pacijenta.

Prognostički faktori su alat koji se koristi kako u postavljanju dijagnoze, tako i u donošenju odluke o lečenju i proceni težine bolesti. Najčešće korišćeni prognostički faktori su pozitivnost RF i antiCCP, prisustvo erozija kosti i visoka aktivnost bolesti. Od faktora loše prognoze posmatraju se i prisustvo sistemskih manifestacija bolesti, pušenje, funkcionalni status,

kao i visoke vrednosti sedimentacije, CRP-a, prisutne promene na ultrazvuku i magnetnoj rezonanciji. U poslednje vreme posmatraju se i genetski markeri i to ne samo kao faktori koji određuju sklonost za nastanak bolesti nego i u proceni težine bolesti. Ukoliko su prisutni faktori loše prognoze i u slučaju neuspeha lečenja sintetskim DMARDs neophodno je primeniti lečenje biološkim lekovima (128). Rezultati ove studije ukazuju da je većina pacijenata lečena biološkim lekom Etanercept i Adalimumab bila seropozitivna sa višestruko povišenim vrednostima reumatoidnog faktora i anti-CCP antitela koji su ukazivali na teži tok bolesti.

Iako postoje mnoge studije koje razmatraju koje se to vrednosti Etanercepta i Adalimumaba u serumu smatraju optimalnim, zvaničnih preporuka nema. Noviji radovi ukazuju da je optimalan nivo leka teško utvrditi jer njegovi nivoi variraju tokom vremena i kod iste individue, a zavise od mnogo faktora od kojih su najznačajniji učestalost davanja leka i njegova formulacija, ali i same karakteristike pacijenta (pol, visina, težina, konkomitantna terapija...) (92). Chen i autori su predložili koje su optimalne vrednosti za Etanercept i Adalimumab u krvi (96). Prema tim vrednostima postignute prosečne vrednosti leka Etanercept i Adalimumab u krvi kod pacijenata u ovoj studiji bile su optimalne s tim što su zapažene statistički značajno više prosečne vrednosti lekova u krvi kod pacijenata koji su bili u remisiji u odnosu na one u niskoj, umerenoj i visokoj aktivnosti bolesti.

S obzirom na povoljan profil TNF-alfa inhibitora što se tiče bezbednosti i efikasnosti postavlja se pitanje koliko prosečno pacijent uzima taj lek i koji su razlozi prekida ili promene terapije. Termin period ostanka na leku (eng. „drug survival”) može se definisati kao period vremena tokom kojeg je lek adekvatna terapija za pacijenta (129). On reflektuje efikasnost, bezbednost i tolerabilnost leka (130). Rezultati ove studije ukazuju da je prosečno vreme uzimanja Etanercepta statistički značajno duže u odnosu na Adalimumab. Razlog dužeg uzimanja

Etanercepta može se objasniti manjom imunogenošću leka što su utvrdili Garcia-Carazo S. i saradnici (131), dok u ovoj studiji antitela na lek nisu detektovana. Do sličnih rezultata došli su i Neovius M. i autori koji su poredili učestalost uzimanja Etanercepta, Adalimumaba i Infliksimaba, pri čemu je Etanercept bio sa najmanjom stopom prekida terapije tokom vremena (132). Čak 79,60% korisnika Etanercepta nije menjalo lek tokom prve godine lečenja, što se slaže sa rezultatima norveške studije gde je nakon godinu dana 77% pacijenata i dalje koristilo Etanercept kao terapiju. Najčešći razlog za promenu leka bio je sekundarni gubitak efikasnosti u obe studije, dok je u ovoj studiji zabeležen prekid i zbog alergijskih reakcija i nedostatka leka (133). Rezultati o ostanku na terapiji biološkim lekom Adalimumab nakon godinu dana su malobrojni u literaturi, dok rezultati ovog rada govore da je Adalimumab i dalje koristilo nakon godinu dana 89,7% pacijenata. Najčešći razlog prekida terapije Adalimumabom bio sekundarni gubitak efikasnosti što se slaže sa rezultatima švedske studije (134).

U ovoj studiji nisu detektovana antitela ni na Etanercept ni na Adalimumab kod pacijenata sa sekundarnim gubitkom odgovora. Iako je imunogenost lekova najčešći faktor koji dovodi do sekundarnog gubitka odgovora na terapiju, postoje i drugi još uvek nedovoljno jasni mehanizmi koji do ovoga mogu dovesti. Sekundarni gubitak odgovora može nastati zbog individualnih razlika u bioraspoloživosti i farmakokinetici lekova što dovodi do neadekvatnih nivoa leka u krvi i samim tim obolelim tkivima. Takođe, ubrzana eliminacija leka iz krvi može nastati i zbog porasta aktivnosti bolesti, što dovodi do povećanih potreba za lekom. Infekcija može da menja imunološke procese u organima zahvaćenim bolešću i da dovode do sekundarnog gubitka odgovora na lek (135). Postoje dokazi da je neophodno određivati nivo leka i antitela na lek rutinski kako bi se shvatio kompletan efekat imunogenosti ovih lekova ili bar prilikom svake promene u aktivnosti bolesti ili pojave neželjenih dejstava. U suprotnom ne može se znati šta je

uzrok pojavi gubitka odgovora na lek ili pojavi ozbiljnih neželjenih dejstava poput infuzionih reakcija, bronhospazma, Artusove reakcije koje bi se mogle izbeći ukoliko bi se određivanje antitela na lek radilo rutinski (136, 137, 138, 139,140, 141).

Primarni cilj u lečenju obolelih od RA je uspostaviti kontrolu aktivnosti bolesti, čime dolazi do smanjenja simptoma i znakova oboljenja. Zbog toga je ispitivanje uticaja bioloških lekova na aktivnost bolesti i poređenje njihove efikasnosti bilo predmet mnogih studija. Rezultati ove studije ukazuju na veoma značajno smanjenje aktivnosti bolesti tokom primene biološkog leka Etanercept u posmatranom periodu praćenja od godinu dana. Posmatrani parametri, a to su vrednosti skora DAS28 SE, DAS28 CRP, broj bolnih i otečenih zglobova kao i vrednosti parametara akutne faze (SE i CRP) statistički značajno su se smanjivali tokom primene Etanercepta i sa sve dužom primenom biološkog leka bili su sve manji. Većina ispitanika je koristila i Metotreksat uz Etanercept kako pre uvođenja biološkog leka tako i tokom njegovog korišćenja. Takođe, dokazan je veoma veliki uticaj biološke terapije Etanerceptom na smanjenje aktivnosti bolesti kod obolelih od RA. Do sličnih rezultata došli su i autori studije sprovedene u Severnoj Americi koji su posmatrali efikasnost Etanercepta u različitim dozama kod obolelih od RA (142). Autori velike britanske kohorte, koji su posmatrali efikasnost Etanercepta kod pacijenata koji su primali biološki lek u odnosu na one koji su primali samo terapiju sintetskim DMARDs takođe su došli do sličnih zaključaka (143). Rađena su i mnoga poređenja u efikasnosti Etanercepta samog kao i u kombinaciji sa sintetskim DMARD, ili u odnosu na primenu samo sintetske DMARD, te je zaključeno da se najbolji efekat u terapiji postiže ukoliko se uz Etanercept nastavi primena sintetskog DMARD , što se slaže sa rezultatima ove studije jer je dodavanje biološkog leka Etanercept dovelo do statistički značajnog smanjenja aktivnosti bolesti tokom perioda praćenja od godinu dana (144).

Kvalitet života povezan sa zdravljem zavisi od fizičkih, emocionalnih i socijalnih aspekata bolesti kao i funkcionalnog statusa pacijenta koje utiče kako na aktivnosti svakodnevnog života, tako i na radnu sposobnost u smislu promena radnog mesta, češće odsustvo sa posla i gubitak radne produktivnosti (145, 146). U ovoj studiji posmatran je i uticaj Etanercepta na funkcionalni status pacijenata obolelih od RA merenog HAQ-DI upitnikom i zaključeno je da primena biološkog leka Etanercept dovodi do statistički značajnog poboljšanja u funkcionalnom statusu obolelih od RA, što se slaže sa rezultatima mnogih studija (146, 147).

U ovoj studiji posmatrana je i efikasnost biološkog leka Adalimumab i zapaženo je statistički značajno smanjenje aktivnosti bolesti mereno parametrima DAS28 SE, DAS28 CRP, brojem bolnih i otečenih zglobova, kao i parametara akutne faze SE i CRP-a, tokom posmatranog perioda od godinu dana. Većina pacijenata je koristila Metotreksat kako pre biološkog leka Adalimumab, tako i tokom lečenja Adalimumabom. Ispitan je i uticaj Adalimumaba na smanjenje aktivnosti bolesti i dokazano je da je terapija ovim biološkim lekom imala veliki uticaj na smanjenje aktivnosti bolesti tokom vremena. Mnoge studije ispitivale su efikasnost Adalimumaba. PREMIER studija dokazala je da ukoliko se primeni Adalimumab u kombinaciji sa Metotreksatom, može se očekivati remisija kod 49% pacijenata sa ranim RA (146). Kombinacija Metotreksata i Adalimumaba je efikasnija u lečenju RA nego primena ovih lekova pojedinačno što je potvrđeno i u drugim studijama (147).

Adalimumab dovodi i do poboljšanja funkcionalnog statusa merenog HAQ-DI upitnikom kod obolelih od RA. Poboljšanje je veće sa dužom primenom leka. Do sličnih rezultata došli su i autori drugih studija (141, 148, 149).

Iako su i Etanercept i Adalimumab veoma efikasni lekovi, postavlja se pitanje koji je lek efikasniji i kako doneti najbolju odluku oko izbora terapije za svakog pacijenta. Postoje mnoge studije koje su ispitivale poređenje efikasnosti TNF-alfa inhibitora. Međutim, većina studija je nedvosmisleno dokazala superiornost TNF-alfa inhibitora u odnosu na sintetske DMARDs, dok su direktna poređenja efikasnosti Etanercepta u odnosu na Adalimumab retka, te je takvih podataka malo. S obzirom da se radi o lekovima iz iste grupe, sa istim mehanizmom dejstva, odluka koji lek primeniti zavisi od iskustva lekara kliničara i njegove lične procene. Ipak, sama struktura leka je različita, kao i farmakokinetika i farmakodinamika leka, te se postavlja pitanje da li je takav način donošenja odluke oko izbora terapije adekvatan. Rezultati ove studije koja je sprovedena na osnovu podataka iz svakodnevene kliničke prakse ukazuju da nema statistički značajne razlike u efikasnosti Etanercepta i Adalimumaba poredeći njihove efekte na vrednosti DAS28 SE i DAS28 CRP skora, broj bolnih, otečenih zglobova, reaktante akutne faze, kao i funkcionalni status pacijenata meren HAQ-DI uptnikom. Do sličnih rezultata došli su i autori velike randomizovane studije sprovedene u Velikoj Britaniji koji su posmatrali efikasnost Etanercepta i Adalimumaba mereći vrednosti DAS28-SE skora zaključili da su ovi lekovi slične efikasnosti, te da lekar kliničar neće pogrešiti ukoliko se odluči za neki od ova dva leka u lečenju pacijenata obolelih RA (150), kao i autori američke studije (151). Postoje razne studije koje ukazuju na veću efikasnost bioloških lekova u poboljšanju funkcionalnog statusa pacijenata u odnosu na sintetske DMARD, dok na osnovu dosadašnjih saznanja nisu poznate studije koje su poredile uticaj Etanercepta i Adalimumaba na funkcionalni status pacijenata.

Iako nisu zapažene statistički značajne razlike u postignutim krajnjim vrednostima DAS28 SE, korišćenjem složenih statističkih metoda ustanovljen je veći apsolutni pad DAS28 SE u grupi ispitanika koji su dobili Etanercept kao biološki lek. Kada se ukloni efekat dužine trajanja

RA, i dalje postoji statistički značajna razlika na vrednostima parametra DAS28 SE, što ukazuje da biološki lekovi utiču na parametar DAS28 SE bez obzira na prethodnu dužinu trajanja RA. Veći apsolutni pad prosečnih vrednosti HAQ-DI upitnika zapažen je u grupi ispitanika koji su dobili Adalimumab kao biološki lek. Kada bi se isključio uticaj dužine trajanja RA, zaključeno je da biološki lekovi utiču na vrednosti HAQ-DI upitnika bez obzira na prethodnu dužinu bolovanja. Na osnovu dosadašnjih saznanja nisu poznate studije koje su poredile na isti način efikasnost Etanercepta i Adalimumaba uključujući uticaj dužine trajanja RA.

Postoje i uslovi koji svaki lek za lečenje RA mora da ispunjava, a to je da pored velike efikasnosti, svaki lek ima i odgovarajući bezbednosni profil. Jedan od ograničavajućih faktora prilikom upotrebe konvencionalnih DMARD jeste nemogućnost primene povećanih doza zbog loše podnošljivosti ovih lekova kao i povećanja broja neželjenih dejstava sa povećanjem doze. Zbog toga je otkriće bioloških lekova predstavljalo revolucionarno otkriće, iako je pažljivo praćena kako njihova efikasnost tako i bezbednost. U ovoj studiji praćena je učestalost i težina neželjenih dejstava kako Etanercepta, tako i Adalimumaba i rađeno je poređenje bezbednosti ova dva leka. Tokom perioda praćenja od godinu dana od početka primene Etanercepta i Adalimumaba, zabeležena su neželjena dejstva kod 93,9% pacijenata koji su primali Etanercept, i 94,9% pacijenata koji su primali Adalimumab. Neželjena dejstva bila su uglavnom blaga. Smrtnih ishoda nije bilo. Najčešća neželjena dejstva kako Etanercepta tako i Adalimumaba bile su respiratorne infekcije gornjih disajnih puteva, urinarne infekcije, porast transaminaza. Do sličnih rezultata došli su i autori drugih studija (152, 153, 154, 155). Statistički značajne razlike u broju neželjenih dejstava nije bilo. Zabeležen je porast lipida kod 30,6% pacijenata koji su koristili Etanercept i 20,5% pacijenata koji su koristili Adalimumab. Još uvek je nejasan uticaj TNF-alfa inhibitora na lipidni profil pacijenata. Dok rezultati nekih studija ukazuju na njihov

uticaj na porast HDL holesterola, ali bez uticaja na indeks ateroskleroze, druge studije smatraju da je definitivni uticaj ovih lekova na lipidni profil tek neophodno istražiti u prospektivnim studijama (156). Od ozbiljnih neželjenih dejstava zabeležen je cerebrovaskularni inzult kod jednog pacijenta koji je primao Adalimumab i infarkt miokarda takođe kod jednog pacijenta koji je koristio Adalimumab, usled čega je prekinuta dalja terapija biološkim lekom. I druge studije utvrdile su 1,5-2 puta povišen rizik od oboljenja koronarnih arterija i 3 puta veću učestalost infarkta miokarda u odnosu na opštu populaciju (157, 158, 159). Takođe zapažen je i povećan rizik od cerebrovaskularnog inzulta kod obolelih od RA (157, 160). Međutim, malo je studija koje ispituju uticaj TNF-alfa inhibitora na razvoj kardiovaskularnih događaja kod obolelih od RA. Postoje dokazi da TNF-alfa inhibitori suprimacijom inflamacije kod obolelih deluju protektivno u smislu razvoja kardiovaskularnih promena (161). Nije zabeležen ni jedan slučaj oboljevanja od oportunističkih infekcija, niti pojava maligne neoplazme tokom perioda praćenja, što se slaže sa rezultatima drugih studija (162, 163).

Postoji malo studija koje ispituju uticaj koncentracije Etanercepta i Adalimumaba na aktivnost bolesti obolelih od RA. Većina ovih studija ukazuje da pacijenti koji su imali potvrđena antitela na lek imaju niže koncentracije leka u krvi i lošiji terapijski odgovor (131). Takođe je primećeno da veće koncentracije leka imaju pacijenti sa boljim terapijskim odgovorom (129). Rezultati ove studije ukazali su da su pacijenti koji su bili u remisiji imali statistički značajno veće koncentracije leka u krvi u odnosu na pacijente sa niskom, umerenom i visokom aktivnošću bolesti. Međutim, koje su to optimalne koncentracije leka kod kojih se postiže dobar terapijski odgovor i da li koncentracije leka više od optimalnih daju bolji terapijski odgovor još uvek nije razjašnjeno.

Postoje dokazi da je primenu Metotreksata neophodno nastaviti i nakon uvođenja TNF-alfa inhibitora jer Metotreksat sprečava pojavu antitela na lek i smanjuje klirens biološkog leka, te se tako postiže veća efikasnost lečenja (97, 99, 164, 165, 166), što se slaže rezultatima ove studije gde je Metotreksat bio najčešće primenjen sintetski DMARD kako pre uvođenja bioloških lekova tako i tokom lečenja ovim lekovima. Takođe, rezultati ove studije ukazuju da su doze Metotreksata 6 meseci nakon uvođenja biološkog leka bile statistički značajno manje nego pre biološke terapije što se može objasniti boljom podnošljivošću biološkog leka u odnosu na Metotreksat, kao i boljom kontrolom bolesti. Zapaženo je i da su pacijenti koji su koristili Metotreksat uz Adalimumab, imali više koncentracije Adalimumaba u krvi u odnosu na one koji ga nisu koristili što se može objasniti efektom Metotreksata na klirens biološkog leka. Do ovih rezultata nije se došlo i kod pacijenata koji su koristili Etanercept, verovatno zbog malog uzorka.

6.0. Zaključci

Rezultati ovog istraživanja ukazuju da je aktivnost RA merena DAS28 SE i DAS28 CRP indeksima statistički značajno veća pre početka terapije Etanerceptom i Adalimumabom i smanjuje se tokom prvih 6 meseci lečenja ovim lekovima i potom se taj efekat terapije održava do kraja perioda praćenja.

Funkcionalni status obolelih od RA meren HAQ-DI skorom značajno je lošiji pre početka lečenja Etanerceptom i Adalimumabom i poboljšava se tokom prvih 6 meseci lečenja ovim lekovima i potom se taj efekat terapije održava do kraja perioda praćenja pacijenata.

Broj bolnih i otečenih zglobova kod obolelih od RA značajno je veći pre početka lečenja sa Etanerceptom i Adalimumabom.

Vrednosti reaktanata akutne faze (SE i CRP) značajno su veće pre početka lečenja Etanerceptom i Adalimumabom, potom se smanjuju tokom lečenja ovim lekovima.

Nivo leka u krvi kod pacijenata lečenih Etanerceptom i Adalimumabom je statistički značajno veći kod pacijenata u remisiji u odnosu na one u niskoj, umerenoj i visokoj aktivnosti bolesti.

Nema statistički značajne razlike u poređenju Etanercepta i Adalimumaba u odnosu na učestalost neželjenih dejstava.

Doza Metotreksata je statistički značajno manja 6 meseci nakon upotrebe biološkog leka Etanercept i Adalimumab.

Pacijenti lečeni Metotreksatom uz Adalimumab imali su statistički značajno veće nivoe leka, nego oni koji ga nisu koristili.

Na osnovu svega navedenog može se zaključiti:

- 1. Iako su TNF-alfa inhibitori revolucionarno otkriće za lečenje pacijenata obolelih od RA i dovode do smanjenja aktivnosti bolesti, reaktanata akutne faze, broja bolnih i otečenih zglobova i poboljšanja funkcionalnog statusa pacijenta, oni ne dovode do zaustavljanja bolesti kod svih pacijenata kod kojih se primene.**
- 2. Zapaženo je da gubitak odgovora na terapiju TNF-alfa inhibitorima može biti primaran i sekundaran, ali sam mehanizam gubitka odgovora na TNF-alfa inhibitore nije jasan i za sada se može objasniti neadekvatnom komplijansom, farmakokinetским i farmakodinamskim problemima.**
- 3. S obzirom da se ne može prevideti koji je lek za kog pacijenta najbolji, a neophodno je doneti odluku o lečenju što pre, potrebno je odrediti nivo leka u krvi, kao i nivo antitela na lek prilikom svake promene stanja pacijenta i na osnovu toga doneti odluku da li je neophodna promena leka ili korekcija doze ili intervala doziranja.**
- 4. Nema dovoljno studija koje ukazuju da li postoji veza između ekspresije TNF-alfa gena i nivoa TNF-alfa u krvi, te da li bi se merenjem TNF-alfa u krvi mogla korigovati terapija i doza TNF-alfa inhibitora što će biti predmet budućih istraživanja.**

7.0 Literatura

1. Pilipović N. Reumatologija. 1st ed. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2000.
2. Vrhovac B, Jakišić B, Reiner Ž, Vucelić B, editors. 4th ed. Zagreb: Naklada Ljevak;2008.
3. Rudan I, Sidhu S, Papana A, Meng SJ, Xin-Wei Y, Wang W. Prevalence of rheumatoid arthritis in low- and middle-income countries: A systematic review and analysis. *J Glob Health*. 2015;5(1):010409.
4. Zlatković-Švenda M. Epidemiološke i kliničke karakteristike kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom i spondiloartritismom [dissertation]. Beograd: Medicinski fakultet Univerzitet u Beogradu; 2014.
5. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum*. 2000 Jan;43(1):30-7.
6. Fugger L, Svejgaard A. Association of MHC and rheumatoid arthritis: HLA-DR4 and rheumatoid arthritis - studies in mice and men. *Arthritis Research & Therapy*. 2000;2(3):208-211.
7. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010; 376 (9746) :1094-1108.
8. Stolt P, Bengtsson C, Nordmark B, Lindblad S, Lundberg I, Klareskog L, et al. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(9):835–841.

9. Edwards CJ, Cooper C. Early environmental factors and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol.* 2006; 143(1): 1–5
10. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy.* 2002(4):265.
11. Iwanaga T, Shikichi M, Kitamura H, Yanase H, Nozawa-Inoue K. Morphology and functional roles of synoviocytes in the joint. *Arch Histol Cytol.* 2000;63(1):17-31.
12. Choy E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(5): 3-11.
13. Vujasinović-Stupar N. Etiologija i patogeneza reumatoidnog artritisa. *Acta Rheum* 2008;38(2):5-9.
14. Kato H, Fox DA. Are Th17 cells an appropriate new target in the treatment of rheumatoid arthritis? *Clin Transl Sci.* 2010;3(6):319–326.
15. Okamoto H, Kobayashi A. Tyrosine kinases in rheumatoid arthritis. *J Inflamm (Lond).* 2011; 8: 21.
16. Gomez-Puerta JA, Mócsai A. Tyrosine Kinase Inhibitors for the Treatment of Rheumatoid Arthritis *Curr Top Med Chem.* 2013;13(6):760-773.
17. Firestein GS. NF- κ B: Holy Grail for Rheumatoid Arthritis? *Arthritis&Rheumatism.* Editorial. 2004;50(8):2381-2386.
18. Simmonds RE, Foxwell BM. Signalling, inflammation and arthritis: NF- κ B and its relevance to arthritis and inflammation. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(5):584-590.
19. Gilmore TD, Herscovitch M. Inhibitors of NF- κ B signaling: 785 and counting. *Oncogene.* 2006; 25: 6887–6899.

20. Lawrence T, Bebien M, Liu GY, Nizet V, Karin M. IKK alpha limits macrophage NF-kappaB activation and contributes to the resolution of inflammation. *Nature*. 2005;434(7037):1138-1143.
21. Sacre SM1, Andreakos E, Taylor P, Feldmann M, Foxwell BM. Molecular therapeutic targets in rheumatoid arthritis. *Expert Rev Mol Med*. 2005;7(16):1-20.
22. Karin M, Yamamoto Y, Wang QM. The IKK NF-kappa B system: a treasure trove for drug development. *Nat Rev Drug Discov*. 2004;3(1):17-26.
23. Mohamed AJ, Yu L, Bäckesjö CM, Vargas L, Faryal R, Aints A et al. Bruton's tyrosine kinase (Btk): function, regulation, and transformation with special emphasis on the PH domain. *Immunol Rev*. 2009;228(1):58-73.
24. Yu L, Simonson OE, Mohamed AJ, Smith CI. NF-kappaB regulates the transcription of protein tyrosine kinase Tec. *FEBS J*. 2009;276(22):6714-6724.
25. Vasanthi P, Nalini G, Rajasekhar G. Role of tumor necrosis factor-alpha in rheumatoid arthritis: a review. *APLAR Journal of Rheumatology*. 2007;10(4):270-274.
26. Srirangan S, Choy EH. The Role of Interleukin 6 in the Pathophysiology of Rheumatoid Arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2010; 2(5): 247-256.
27. Hashizume M, Mihara M. The Roles of Interleukin-6 in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis*. 2011; 2011:765624.
28. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD, Tanasescu R. Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Maedica (Buchar)*. 2010;5(4): 286-291.
29. Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, Doran MF, Turesson C, O'Fallon WM, et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum*. 2003;48(1):54-58.

30. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(8):722–727.
31. Hochberg MC, Johnston SS, John AK. The incidence and prevalence of extra-articular and systemic manifestations in a cohort of newly diagnosed patients with rheumatoid arthritis between 1999 and 2006. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(2):469–480.
32. Cimmino MA, Salvarani C, Macchioni P. Extra-articular manifestations in 587 Italian patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2000;19(6):213–217.
33. Hider S, Tanveer W, Brownfield A, Matthey DL, Packham JC. Depression in RA patients treated with anti-TNF is common and under-recognized in the rheumatology clinic. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(9):1152-1154.
34. Gabriel SE, Crowson CS. Risk factors for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24(2):171-176.
35. Askling J. Malignancy and rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2007;9(5):421-426.
36. Solomon DH, Mercer E, Kavanaugh A. Observational Studies on the Risk of Cancer Associated with TNF-Inhibitors in RA: A Review of their Methodologies and Results. *Arthritis Rheum.* 2012; 64(1): 21–32.
37. Dhawan SS, Quyyumi AA. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2008;10(2):128-133.
38. Kelly C, Hamilton J. What kills patients with rheumatoid arthritis? *Rheumatology (Oxford).* 2007; 46(2): 183-184.
39. Crowson CS, Liao KP, Davis JM, Solomon DH, Matteson EL, Knutson KL et al. Rheumatoid Arthritis and Cardiovascular Disease. *Am Heart J.* 2013; 166(4): 622–628.

40. Skeoch S, Bruce IN. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? *Nature Reviews Rheumatology* 2015;11:390-400.
41. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collinset R et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:132–40.
42. Choy E, Ganeshalingam K, Semb AG, Szekanecz Z, Nurmohamed M. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2014; 53 (12): 2143-2154.
43. Giles JT, Danielides S, Szklo M, Post WS, Blumenthal RS, Petri M et al. Insulin resistance in rheumatoid arthritis: disease-related indicators and associations with the presence and progression of subclinical atherosclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(3):626-36.
44. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD. Metabolic Syndrome in Rheumatoid Arthritis. *Maedica (Buchar)*. 2012; 7(2): 148–152.
45. Stojanović S, Stamenković B, Nedović J. Značaj rane dijagnoze i novi kriterijumi za dijagnozu reumatoidnog artritisa. *Novine u reumatologiji* 2014;38(2): 87-93.
46. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham III CO et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1580-1588.
47. Radunović G. Procena aktivnosti i evolutivnosti reumatoidnog artritisa i njihov klinički značaj. *Novine u reumatologiji* 2014;38(2):95-106.

48. Damjanov N. Lečenje reumatoidnog artritisa biološkim lekovima koji menjaju tok bolesti. *Novine u reumatologiji* 2014;38(2):143-149.
49. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, Van Tuyl LHD, Funovits J et al. American college of Rheumatology/European League Against Rheumatism Provisional Definition of Remission in Rheumatoid Arthritis for Clinical Trials. *Ann Rheum Dis* 2011;70:404-413.
50. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017;76:960-977.
51. Stefanović D. Terapija reumatoidnog artritisa tradicionalnim sintetskim lekovima koji menjaju tok bolesti. *Novine u reumatologiji* 2014;38(2):131-135.
52. Moudgil KD, Choubey D. Cytokines in Autoimmunity: Role in Induction, Regulation, and Treatment. *J Interferon Cytokine Res.* 2011; 31(10): 695–703.
53. Alexopoulou L1, Kranidioti K, Xanthoulea S, Denis M, Kotanidou A, Douni E, et al. Transmembrane TNF protects mutant mice against intracellular bacterial infections, chronic inflammation and autoimmunity. *Eur J Immunol* 2006;36: 2768-2780.
54. Tansey MG, Szymkowski DE. The TNF superfamily in 2009: new pathways, new indications, and new drugs. *Drug Discov Today* 2009;14:1082-1088.
55. Lis K, Kuzawińska O, Bałkowiec-Iskra E. Tumor necrosis factor inhibitors – state of knowledge. *Arch Med Sci* 2014;10(6):1175–1185.
56. Papp KA, Keystone EC, Shear NH. Mechanism of Action, Pharmacokinetics, and Drug Interactions of Etanercept in Dermatology. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery.* 2007;11(2):3-13.

57. Hu S, Liang S, Guo H, Zhang D, Li H, Wang X, et al. Comparison of the inhibition mechanisms of adalimumab and infliximab in treating tumor necrosis factor α -associated diseases from a molecular view. *J Biol Chem*. 2013;288(38):27059-27067.
58. Smolen JI, Landewé RB, Mease P, Brzezicki J, Mason D, Lijntens K, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann. Rheum. Dis*. 2009;68(6):797–804.
59. Mazumdar S, Greenwald D. Golimumab. *MAbs*. 2009;1(5):422–431.
60. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2:CD008794.
61. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, Goupille P, Bréban M, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy. *Arth Rheum* 2009;60(7):1884-1894.
62. Chang J, Girgis L: Clinical use of anti TNF- α biological agents. A guide for GPs. *Aust. Fam. Physician* 2007;36:1035–1038.
63. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(1):1-26.
64. Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR Mortal Morb Wkly Rep* 2000;49:1–51.
65. Centers for Disease Control and Prevention. Chapter 3. Testing for tuberculosis infection and disease. Available at: <http://www.cdc.gov/tb/education/corecurr/pdf/chapter3.pdf>.

66. Balkwill F, Mantovani A. Cancer and inflammation: implications for pharmacology and therapeutics. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87(4):401-406.
67. Patel R, Cafardi JM, Patel N, Sami N, Cafardi JA. Tumor necrosis factor biologics beyond psoriasis in dermatology. *Expert Opin Biol Ther* 2011;11(10):1341-1359.
68. Puxeddu I, Giori L, Rocchi V, Bazzichi L, Bombardieri S, Tavoni A, et al. Hypersensitivity reactions during treatment with infliximab, etanercept, and adalimumab. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108(2):123–124.
69. Krause ML, Matteson EL. Perioperative management of the patient with rheumatoid arthritis. *World J Orthop.* 2014; 5(3): 283–291.
70. Keith MP. Perspectives on rheumatoid arthritis for the orthopedic surgeon: overview of non-tumor necrosis factor biologic drugs and perioperative management. *Am J Orthop (Belle Mead NJ).* 2011;40(12):272-275.
71. Aires RB, De Carvalho JF, Da Mota LMH. Pre-operative anesthetic assessment of patients with rheumatoid arthritis. *Rev. Bras. Reumatol.* 2014; 54(3):213-219.
72. Wagner CL, Schantz A, Barnathan E, Olson A, Mascelli MA, Ford J, et al. Consequences of immunogenicity to the therapeutic monoclonal antibodies ReoPro and Remicade. *Dev. Biol. (Basel)* 2003; 112:37–53.
73. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, Stapel S, Lems WF, Aarden L, et al. Clinical response to adalimumab: The relationship with anti adalimumab antibodies and serum adalimumab concentration in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66(7): 921–926.
74. Klareskog L, Wajdula J, Yeh P, Fatenejad S. Low antibody and anti-etanercept antibody formation and lack of impact on clinical outcomes following 5 years of treatment with Enbrel in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;52:348.

75. Goffe B, Cather JC. Etanercept: An overview. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:105–111.
76. Strober BE. The treatment of psoriasis with etanercept. *Semin Cutan Med Surg* 2005; 24:28– 36.
77. Zhou H. Clinical pharmacokinetics of etanercept: a fully humanized soluble recombinant tumor necrosis factor receptor fusion protein. *J Clin Pharmacol.* 2005;45:490– 497.
78. Ternant D, Ducourau E, Fuzibet P, Vignault C, Watier H, Lequerré T, et al. Pharmacokinetics and concentration–effect relationship of adalimumab in rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;79(2):286-297.
79. Ternant D, Bejan-Angoulvant T, Passot C, Mulleman D, Paintaud G. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Monoclonal Antibodies Approved to Treat Rheumatoid Arthritis. *Clin Pharmacokinet.* 2015;54(11):1107-1123.
80. Migliore A, Bizzi E, Egan CG, Bernardi M, Petrella L. Efficacy of biological agents administered as monotherapy in rheumatoid arthritis: a Bayesian mixed-treatment comparison analysis. 2015;11:1325-1335.
81. Gartlehner G. The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis. *J. Rheumatol.* 2006;33:2398-2408.
82. Chang J, Girgis L. Clinical use of anti-TNF-alpha biological agents. A guide for GPs. *Aust. Fam. Physician.* 2007;36:1035-1038.
83. Wijbrandts CA, Dijkgraaf MG, Kraan MC, Vinkenoog M, Smeets TJ, Dinant H, et al. The clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis is in part dependent on pretreatment tumour necrosis factor alpha expression in the synovium. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1139–1144.

84. Smolen JS, Van Der Heijde DM, St Clair EW, Emery P, Bathon JM, Keystone E, et al. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54(3):702-10.
85. Bathon JM, Genovese MC. The Early Rheumatoid Arthritis (ERA) trial comparing the efficacy and safety of etanercept and methotrexate. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21(5):195-197.
86. Jin J, Chang Y, Wei W. Clinical application and evaluation of anti-TNF-alpha agents for the treatment of rheumatoid arthritis. *Acta Pharmacologica Sinica.* 2010; 31: 1133–1140.
87. Field M. Tumor necrosis factor polymorphisms in rheumatic diseases. *Q J Med.* 2001; 94, 237–246.
88. Kang CP, Lee KW, Yoo DH, Kang C, Bae SC. The influence of a polymorphism at position -857 of the tumour necrosis factor α gene on clinical response to etanercept therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2005;44:547–52.
89. Bendtzen K. Immunogenicity of Anti-TNF- α Biotherapies: I. Individualized Medicine Based on Immunopharmacological Evidence. *Front Immunol.* 2015; 6:152.
90. Jani M, Barton A, Warren RB, Griffiths CEM, Chinoy H. The role of DMARDs in reducing the immunogenicity of TNF inhibitors in chronic inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(2):213-222.
91. Carrascosa JM, van Doorn MB, Lahfa M, Nestle FO, Jullien D, Prinz JC. Clinical relevance of immunogenicity of biologics in psoriasis: implications for treatment strategies. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(11):1424-30.
92. Bendtzen K. Personalized medicine: theranostics (therapeutics diagnostics) essential for rational use of tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Discov Med* 2013;15:201–211.

93. Kim JS, Kim SH, Kwon BO, Hong SS. Comparison of immunogenicity test methods used in clinical studies of infliximab and its biosimilar (CT-P13) *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2015;11:33–41.
94. Arstikyte I, Kapleryte G, Butrimiene I, Venalis. Influence of Immunogenicity on the Efficacy of Long-Term Treatment with TNF α Blockers in Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis Patients. *BioMed Research International*. 2015. Available at: Article ID 604872, 10 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2015/604872>
95. Bartelds GM, Krieckaert CLM, Nurmohamed MT, van Schouwenburg PA, Lems WF, Twisk JW et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during longterm follow-up. *JAMA*. 2011;305(14):1460-1468.
96. Chen D, Chen Y, Tsai W, Tseng J, Chen Y, Hsieh C, et al. Significant associations of antidrug antibody levels with serum drug trough levels and therapeutic response of adalimumab and etanercept treatment in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2015;74:e16.
97. Ruderman EM. The Role of Concomitant Methotrexate in Biologic Therapy for Rheumatoid Arthritis. *Bulletin of the Hospital for Joint Diseases*. 2013;71(1):29-32.
98. Wijngaarden S, van Roon JAG, van de Winkel JGJ, Bijlsma JWJ, Lafeber FPJG. Down-regulation of activating Fc γ receptors on monocytes of patients with rheumatoid arthritis upon methotrexate treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44 (6): 729-734.
99. Buss NAPS, Henderson SJ, McFarlane M, Shenton JM, de Haan L. Monoclonal antibody therapeutics: history and future. *Curr Opin Pharmacol*. 2012;12:615-622.

100. Ogata A, Hirano T, Hishitani Y, Tanaka T. Safety and Efficacy of Tocilizumab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis Open Access. *Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders*. 2012;5:27–42.
101. Campbell L, Chen C, Bhagat SS, Parker RA, Östör AJ. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50(3):552-562.
102. Keystone E, Fleischmann R, Emery P, Furst DE, van Vollenhoven R, Bathon J, et al. Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: an open-label extension analysis. *Arthritis Rheum*. 2007;56(12):3896-908.
103. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, et al. The Efficacy and Safety of Rituximab in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Despite Methotrexate Treatment. *Arthritis & rheumatism*. 2006; 54(5):1390–1400.
104. Westhovens R, Verschueren P. The Efficacy and Safety of Abatacept in Rheumatoid Arthritis. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2010;2(2):89-94.
105. Bukhari MAS, Wiles NJ, Lunt BJ, Scott DGI, Symmons DPM, Silman AJ. Influence of disease modifying therapy on radiographic progression in inflammatory polyarthritis at five years. *Arthritis Rheum* 2003;48: 46-53
106. Gremese E, Salaffi F, Bosello SL, Ciapetti A, Bobbio-Pallavicini F, Caporali R et al. Very early rheumatoid arthritis as a predictor of remission: a multicentre real life prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:858-862.

107. Suresh E. Diagnosis of early rheumatoid arthritis: what the non-specialist needs to know. *J R Soc Med.* 2004 Sep; 97(9): 421–424.
108. Pincus T, Ferraccioli G, Sokka T, Larsen A, Rau R, Kushner I et al. Evidence from clinical trials and long-term observational studies that disease-modifying anti-rheumatic drugs slow radiographic progression in rheumatoid arthritis: updating a 1983 review. *Rheumatology* 2002;41:1346–1356.
109. Kahlenberg JM, Fox DA. Advances in the Medical Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Hand Clin.* 2011; 27(1): 11–20.
110. Verstappen SMM, Jacobs JWJ, Bijlsma JWJ, Heurkens AHM, Van Booma-Frankfort C, Ter Borg EJ et al. Five-year followup of rheumatoid arthritis patients after early treatment with disease-modifying antirheumatic drugs versus treatment according to the pyramid approach in the first year. *Arthritis and Rheumatism.* 2003;48(7):1797-1807.
111. Sorensen J, Hetland M. L. Diagnostic delay in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2015;74(3):e12.
112. Raza K, Buckley CE, Salmon M, Buckley CD. Treating very early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006; 20(5): 849–863.
113. Atzeni F, Sarzi-Puttini P. Early rheumatoid arthritis. *Reumatismo.* 2007;59(2):100-17.
114. Cush JJ. Early rheumatoid arthritis -- is there a window of opportunity? *J Rheumatol Suppl.* 2007;80:1-7.
115. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2002;61:290-297.

116. Curtis J.R, Singh J.A. The Use of Biologics in Rheumatoid Arthritis: Current and Emerging Paradigms of Care. *Clin Ther.* 2011;33(6):679–707.
117. Van der Linden MP, le Cessie S, Raza K, van der Woude D, Knevel R, Huizinga TW, et al. Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(12):3537-3546.
118. De Cock D, Meyfroidt S, Joly J, Van der Elst K, Westhovens R, Verschueren P, et al. A detailed analysis of treatment delay from the onset of symptoms in early rheumatoid arthritis patients. *Scand J Rheumatol.* 2014;43(1):1-8.
119. Nanji JA, Choi M, Ferrari R, Lyddell C, Russell AS. Time to consultation and disease-modifying antirheumatic drug treatment of patients with rheumatoid arthritis--northern Alberta perspective. *J Rheumatol.* 2012;39(4):707-11.
120. Davis J.M, Matteson E.L. My Treatment Approach to Rheumatoid Arthritis. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(7):659-673.
121. Albrecht K, Zink A. Poor prognostic factors guiding treatment decisions in rheumatoid arthritis patients: a review of data from randomized clinical trials and cohort studies. *Arthritis Research & Therapy.* 2017;19:68.
122. Shinde CG, Venkatesh MP, Kumar TM, Shivakumar HG. Methotrexate: a gold standard for treatment of rheumatoid arthritis. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2014;28(4):351-358.
123. Favalli EG, Biggioggero M, Meroni PL. Methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis in the biologic era: still an "anchor" drug? *Autoimmun Rev.* 2014;13(11):1102-1108.
124. Swierkot J, Szechiński J. Methotrexate in rheumatoid arthritis. *Pharmacol Rep.* 2006;58(4):473-492.

125. Wisłowska M, Jakubicz D. Preliminary evaluation in rheumatoid arthritis activity in patients treated with TNF-alpha blocker plus methotrexate versus methotrexate or leflunomide alone. *Rheumatol Int.* 2007;27(7):641-647.
126. Yazici Y, Yazici H. Tumor necrosis factor alpha inhibitors, methotrexate or both? An inquiry into the formal evidence for when they are to be used in rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology.* 2008;26:449-452.
127. Demoruelle MJ, Deane KD. Treatment Strategies in Early Rheumatoid Arthritis and Prevention of Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2012; 14(5): 472–480.
128. Albrecht K, Zink A. Poor prognostic factors guiding treatment decisions in rheumatoid arthritis patients: a review of data from randomized clinical trials and cohort studies. *Arthritis Research & Therapy.* 2017;19:68.
129. Carrascosa J.M., Notario J. Drug Survival in Biologic Therapy. Do We Know What it Means? Can We Calculate it? *Actas Dermosifiliogr.* 2014; 105(8):729-733.
130. Warren R.B, Smith C.H., Yiu Z.Z.N, Ashcroft D.M, Barker J.N.W.N, Burden A.D. Differential Drug Survival of Biologic Therapies for the Treatment of Psoriasis: A Prospective Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). 2015; 135(11):2632–2640.
131. Garcia-Carazo S., Plasencia C, Pascual-Salcedo D, Lopez-Casla M.T., Moral R., Nuno L, et al. Does Immunogenicity Influence on Drug Survival of Anti-TNF? *Annals of the Rheumatic Diseases* 2014; 73(2):481-481.
132. Neovius M, Arkema EV, Olsson H, Eriksson JK, Kristensen LE, Simard JF et al. Drug survival on TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis comparison of adalimumab, etanercept and infliximab. *Ann Rheum Dis.* 2015 Feb;74(2):354-60.

133. Van den Reek JM1, van Lümig PP, Driessen RJ, van de Kerkhof PC, Seyger MM, Kievit W, et al. Determinants of drug survival for etanercept in a long-term daily practice cohort of patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2014;170(2):415-24.
134. Bendtzen K. Anti-TNF- α Biotherapies: perspectives for Evidence-Based Personalized Medicine. *Immunotherapy.* 2012;4(11):1167-1179.
135. Bendtzen K. Editorial: Is there a need for immunopharmacological guidance of anti-TNF therapies? *Arthritis Rheum.* 2011; 63: 867–870.
136. Bendtzen K. Immunogenicity of anti-TNF antibodies. In: *Immunogenicity of Biopharmaceuticals (Volume VIII)*. van de Weert M, Møller EH (Eds). Springer, NY, USA. 2008; 189–203.
137. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, Stapel S, Lems WF, Aarden L, et al. Clinical response to adalimumab: The relationship with anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2007; 66: 921–926.
138. Descotes J, Gouraud A. Clinical immunotoxicity of therapeutic proteins. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2008; 4:1537–1549.
139. Dubey S, Kerrigan N, Mills K, Scott DG. Bronchospasm associated with anti-TNF treatment. *Clin. Rheumatol.* 2009;28:989–992.
140. Weinblatt ME, Bathon JM, Kremer JM, Fleischmann RM, Schiff MH, Martin RW. Safety and Efficacy of Etanercept Beyond 10 Years of Therapy in North American Patients With Early and Longstanding Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research.* 2011; 63(3):373–382.
141. Kotak S, Mardekian J, Horowicz-Mehler N, Shah A, Burgess A, Kim J et al. Impact of Etanercept Therapy on Disease Activity and Health-Related Quality of Life in

- Moderate Rheumatoid Arthritis Patients Population from a National British Observational Cohort. *Value Health*. 2015;18(6):817-23.
142. Lethaby A, Lopez-Olivo MA, Maxwell L, Burls A, Tugwell P, Wells GA. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 31(5):CD004525.
143. Hone D, Cheng A, Watson C, Huang B, Bitman B, Huang X et al. Impact of Etanercept on Work and Activity Impairment in Employed Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Patients in the United States. *Arthritis Care & Research*. 2013; 65(10):1564–1572.
144. Mathias SD, Colwell HH, Miller DP, Morelland LW, Buatti M, Wanke L. Health-related quality of life and functional status of patients with rheumatoid arthritis randomly assigned to receive etanercept or placebo. *Clin Ther*. 2000;22(1):128–139.
145. Callhoff J, Weiss A, Zink A, Listing J. Impact of biologic therapy on functional status in patients with rheumatoid arthritis—a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52(12):2127-2135.
146. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, 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(1):26-37.
147. Amaral de Ávila Machado M, Almeida Maciel A, Lovato Pires de Lemos L, Oliveira Costa J, Kakehasi AM, Gurgel Andrade EI, et al. Adalimumab in rheumatoid

- arthritis treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. REV BRAS REUMATOL. 2013;53(5):419–430.
148. Mease PJ. Adalimumab in the treatment of arthritis. *Ther Clin Risk Manag.* 2007; 3(1): 133–148.
149. Kimel M, Cifaldi M, Chen N, Revicki D. Adalimumab plus methotrexate improved SF-36 scores and reduced the effect of rheumatoid arthritis (RA) on work activity for patients with early RA. *J Rheumatol.* 2008;35(2):206-215.
150. Jobanputra P, Maggs F, Deeming A, Carruthers D, Rankin E, Jordan AC, et al. A randomised efficacy and discontinuation study of etanercept versus adalimumab (RED SEA) for rheumatoid arthritis: a pragmatic, unblinded, non-inferiority study of first TNF inhibitor use: outcomes over 2 years. *BMJ Open* 2012;2:e001395.
151. Schwartzman S, Fleischmann R, Morgan GJ. Do anti-TNF agents have equal efficacy in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Res Ther.* 2004; 6(2): 3–11.
152. Ilić T, Milić B, Čelić D, Vučković B, Mitić I. Efikasnost i sigurnost primene Etanercepta u terapiji reumatoidnog artritisa. *Srp Arh Celok Lek.* 2013;141(7-8):495-502.
153. Schiff MH, Burmester GR, Kent JD, Pangan AL, Kupper H, Fitzpatrick SB, et al. Safety analyses of adalimumab in global clinical trials and US postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65:889-94.
154. Keystone EC. Safety of biologic therapies: an update. *J Rheumatol.* 2005; 74:8-12.
155. Leombruno JP, Einarson TR, Keystone EC. The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(7):1136–1145.

156. Chen D, Chen Y, Hsieh T, Hsieh C, Lin C, Lan J. Significant effects of biologic therapy on lipid profiles and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):52.
157. Crowson CC, MS, Liao KP, Davis JM, III, Solomon DH, Matteson EL, Knutson KL. Rheumatoid Arthritis and Cardiovascular Disease. *Am Heart J.* 2013;166(4):622–628.
158. Solomon DH, Goodson NJ, Katz JN, Weinblatt ME, Avorn J, Setoguchi S et al. Patterns of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(12):1608–1612.
159. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum.* 2005;52(2):402–411.
160. Zoller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Risk of subsequent ischemic and hemorrhagic stroke in patients hospitalized for immune-mediated diseases: a nationwide follow-up study from Sweden. *BMC Neurol.* 2012;12:41.
161. Listing J, Strangfeld A, Kekow J, Schneider M, Kapelle A, Wassenberg S, et al. Does tumor necrosis factor alpha inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum.* 2008;58(3):667-77.
162. Askling J, Fahrback K, Nordstrom B, Ross S, Schmid CH, Symmons D. Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;20(2):119–130.
163. Detert J, Klaus P. Biologic monotherapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Biologics.* 2015; 9: 35–43.

164. Buckley F, Finckh A, Huizinga TW, Dejonckheere F, Jansen JP. Comparative Efficacy of Novel DMARDs as Monotherapy and in Combination with Methotrexate in Rheumatoid Arthritis Patients with Inadequate Response to Conventional DMARDs: A Network Meta-Analysis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2015;21(5):409-423.
165. Jansen JP, Buckley F, Dejonckheere F, Ogale S. Comparative efficacy of biologics as monotherapy and in combination with methotrexate on patient reported outcomes (PROs) in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to conventional DMARDs--a systematic review and network meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes*. 2014 3;12:102.
166. Castrejón I, Gibson KA, Pincus T. Efficacy and safety of methotrexate in combination with other non-biologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in treatment of rheumatoid arthritis. *Bull Hosp Jt Dis* (2013). 2013;71(1):20-28.

8.0 Dodaci:

Dodatak 1. HAQ-DI upitnik za procenu funkcionalne sposobnosti

HAQ-DI

Upitnik za procenu funkcionalne sposobnosti

Molimo označite znakom x u odgovarajućim kvadratićima s koliko smetnji obavljate neku radnju:

Legenda:

0 = bez smetnji

1 = s manjim smetnjama

2 = s većim smetnjama

3 = nemoguće

1. Oblačenje i nega tela

Da li ste u stanju:

- a) sami se obući, uključujući vezivanje cipela i zakopčavanje dugmadi?

0 1 2 3

- b) oprati kosu?

0 1 2 3

2. Uspravljanje

Da li ste u stanju:

- a) sami ustati iz stolice ili fotelje?

0 1 2 3

- b) sami leći u krevet i ponovno ustati?

0 1 2 3

3. Jelo

Da li ste u stanju:

- a) rezati meso?

0 1 2 3

- b) podići punu čašu do usta?

0 1 2 3

- c) otvoriti novo pakovanje mleka (ili praška za pranje)?

0 1 2 3

4. Hodanje

Da li ste u stanju:

- a) hodati po ravnom?

0 1 2 3

- b) popeti se na pet stepenica?

0 1 2 3

Molimo označite POMAGALA koja su Vam obično potrebna da biste izvršili bilo koju od aktivnosti navedenih pod tačkama od 1-4:

- 1 Štap za hodanje
2 Pomagala za hodanje
3 Štake
4 Invalidska kolica
5 Pomagala kod oblačenja
6 Ortopedska ili posebna pomagala
7 Posebna stolica ili ortopedska stolica
8 Ostalo

Molimo označite aktivnosti kod kojih Vam je redovno POTREBNA POMOĆ DRUGIH OSOBA:

- 9 Oblačenje
10 Ustajanje
11 Jelo
12 Hodanje

Molimo da krstićem označite odgovor koji najbolje opisuje Vašu normalnu aktivnost tokom poslednje nedelje:

5. Higijena

Da li ste u stanju:

- a) oprati i osušiti celo telo?

0 1 2 3

- b) okupati se?

0 1 2 3

- c) sestri na WC i ponovo ustati?

0 1 2 3

6. Dohvatanje (predmeta)

Da li ste u stanju:

- a) dohvatiti i spustiti predmet težine 2 kg (npr. vreću krumpira) koji se nalazi na polici malo iznad Vaše glave?

0 1 2 3

- b) sagnuti se kako biste podigli odevne predmete s poda?

0 1 2 3

7. Hvatanje

Da li ste u stanju:

- a) otvoriti vrata automobila?

0 1 2 3

- b) otvoriti teglu koja je već ranije otvorena?

0 1 2 3

- c) otvoriti i zatvoriti slavinu?

0 1 2 3

8. Aktivnosti

Da li ste u stanju:

- a) obavljati nabavke?

0 1 2 3

- b) ući i izaći iz automobila?

0 1 2 3

- c) obavljati kućne poslove, kao na primer usisavanje prašine, lakše poslove po kući i u vrtu?

0 1 2 3

Molimo označite POMAGALA koja su Vam obično potrebna da biste izvršili bilo koju od aktivnosti navedene pod tačkama od točke 5:

- 1 Povišena sedalica WC-a
2 Sedalica u kadi
3 Naprave za otvaranje konzervi/teglu (koje su već ranije otvorene)
4 Drška uz kadu
5 Pomagala s produženom drškom za hvatanjepredmeta
6 Ostalo

Molimo označite aktivnosti kod kojih Vam je redovno

POTREBNA POMOĆ DRUGIH OSOBA:

- 1 Higijena
2 Dohvatanje predmeta
3 Hvatanje i otvaranje
4 Nabavke i kućni poslovi

Svako pitanje ocenjuje se s ocenom od 0-3.

Ukoliko je za neku funkciju potrebno pomagalo, adaptacija okoline ili tuđa pomoć ocenjuje se s 2.

Sve ocene se zbroje i dele s 8 da bi se dobio indeks sposobnosti.

HAQ-DI bodovi: _____