

# USPOREDBA UČINKOVITOSTI TOCILIZUMABA I INHIBITORA TNF- $\alpha$ U LIJEČENJU REUMATOIDNOG ARTRITISA

---

Anić, Felina; Bašić, Marcela; Zekić, Tatjana; Defranceschi, Mladen; Novak, Srđan

Source / Izvornik: **Reumatizam, 2018, 65, 23 - 28**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:789449>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-05**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



# USPOREDBA UČINKOVITOSTI TOCILIZUMABA I INHIBITORA TNF- $\alpha$ U LIJEČENJU REUMATOIDNOG ARTRITISA

## A COMPARISON OF THE EFFECTIVENESS OF TOCILIZUMAB AND TNF- $\alpha$ INHIBITORS IN THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Felina Anić<sup>1</sup>, Marcela Bašić<sup>2</sup>, Tatjana Zekić<sup>1</sup>, Mladen Defranceschi<sup>1</sup>, Srđan Novak<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Odjel reumatologije i kliničke imunologije, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka, Hrvatska

<sup>2</sup>Medicinski fakultet Rijeka, Rijeka, Hrvatska

Adresa autora za dopisivanje/Corresponding author:

Dr. sc. Felina Anić, dr. med.

Odjel reumatologije i kliničke imunologije

Klinički bolnički centar Rijeka

Krešimirova 42

51000 Rijeka

Hrvatska

Tel.: +385 51 658 188

Faks: +385 51 658 826

E-mail: inaanic@yahoo.com

Primljeno/Received: 30. 11. 2017.

Prihvaćeno/Accepted: 1. 3. 2018.

### SAŽETAK

Reumatoidni artritis (RA) kronična je, progresivna, autoimunosna upalna bolest. Glavnu ulogu u patogenezi RA imaju interleukin 6 (IL-6) i čimbenik tumorske nekroze alfa (TNF- $\alpha$ ). Ciljevi rada bili su: usporediti učinak tocilizumaba i inhibitora TNF- $\alpha$  u bolesnika s RA koji prije nisu primali biološku terapiju, ustanoviti kako se mijenjaju parametri upale u svakoj skupini i jednoj naspram drugoj te analizirati stopu ostanka na biološkoj terapiji nakon 18 mjeseci. Istraživanje je provedeno na 26 ispitanika (10 tocilizumab, 16 inhibitor TNF- $\alpha$ ) koji su započeli biološku terapiju u razdoblju od siječnja 2011. do lipnja 2015. i praćeni su 18 mjeseci. Bilježeni parametri jesu: C-reaktivni protein (CRP), indeks aktivnosti bolesti (engl. *Disease Activity Score 28* – DAS 28), broj bolnih i otečenih zglobova. Nakon 3 mjeseca terapije zbroj DAS 28 bio je znatno niži u bolesnika liječenih tocilizumabom nego u onih liječenih inhibitorima TNF- $\alpha$  ( $P = 0,009$ ). U obje skupine ispitanika zabilježeno je statistički značajno smanjenje broja bolnih zglobova. U bolesnika liječenih tocilizumabom već je nakon tri mjeseca došlo do statistički značajnog smanjenja broja otečenih zglobova, za razliku od bolesnika liječenih inhibitorima TNF- $\alpha$  u kojih nije zabilježeno to smanjenje. Srednje vrijednosti CRP-a u ispitanika obje skupine nisu se znatno razlikovale za svako ispitivano razdoblje. Kod bolesnika na tocilizumabu nije zabilježen prekid biološke terapije, dok se u liječenih inhibitorima TNF- $\alpha$  liječenje prekinulo u 7 bolesnika (44%). Pojava remisije u bolesnika s RA uslijedila je već nakon 3 mjeseca terapije tocilizumabom, a kod bolesnika na inhibitorima TNF- $\alpha$  u razdoblju između 3 i 6 mjeseci.

**KLJUČNE RIJEČI:** Reumatoidni artritis; Antireumatici; Biološki lijekovi; Monoklonska protutijela; Faktor tumorske nekroze-alfa – antagonisti i inhibitori; Ishod liječenja; Indukcija remisije

### ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, progressive, autoimmune disease. The main role in the pathogenesis of RA is played by interleukin 6 (IL-6) and tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ). The objectives of this study were to compare the efficacy of tocilizumab and TNF- $\alpha$  inhibitors in RA patients who did not receive previous biological therapy, to determine how parameters of inflammation changed within each group and between the two groups, and to analyze drug retention rates after 18 months of treatment. The research included 26 patients (10 tocilizumab, 16 TNF- $\alpha$

inhibitors) who started biological therapy in the period between January 2011 and June 2015 and were followed for 18 months. The recorded parameters were C-reactive protein (CRP), the Disease Activity Score 28 (DAS 28 score), and the number of tender and swollen joints. After 3 months of treatment the DAS 28 score was significantly lower in patients treated with tocilizumab compared with patients treated with TNF- $\alpha$  inhibitors ( $P=0.009$ ). In both patient groups the number of tender joints was significantly reduced. In patients treated with tocilizumab the number of swollen joints was significantly reduced after 3 months of tocilizumab treatment, while in patients treated with TNF- $\alpha$  inhibitors this change was not observed. The mean values of CRP in both groups did not differ significantly during the study period. In the patients treated with tocilizumab there was no discontinuation of treatment, while in patients treated with TNF $\alpha$  inhibitors therapy was interrupted in 7 patients (44%). Remission in RA patients occurred as soon as 3 months after tocilizumab treatment, while in patients treated with TNF- $\alpha$  inhibitors it occurred within a period of 3 to 6 months.

**KEYWORDS:** Arthritis, rheumatoid; Antirheumatic agents; Biological products; Antibodies, monoclonal; Tumor necrosis factor-alpha – antagonists and inhibitors; Treatment outcome; Remission induction

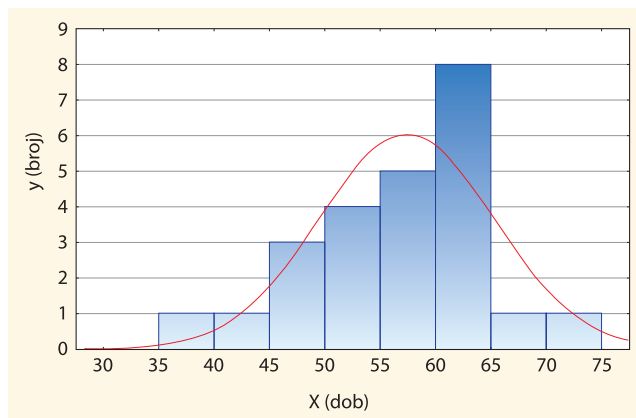
## Uvod

Reumatoidni artritis (RA) kronična je, progresivna, autoimunosna upalna bolest nepoznata uzroka. Glavna je značajka bolesti perzistentni sinovitis koji simetrično zahvaća periferne zglobove. Klinička slika reumatoidnog artritisa obuhvaća opće simptome, zglobna i izvanzglobna očitovanja. Zglobne manifestacije karakteriziraju jutarnja zakočenost u trajanju duljem od sat vremena te bolnost i otekline zglobova. Izvanzglobna očitovanja uključuju hematološke, plućne, kardijalne, očne, neurološke i kožne manifestacije. U inicijalnoj fazi bolesti uz gensku predispoziciju i okolinske nokse dolazi do kvalitativnih i kvantitativnih promjena citrulinacije. Aktiviraju se imunopredočne stanice (makrofagi i dendritičke stanice) te sinoviociti nalik fibroblastima (FLS). U drugom koraku imunopredočne stanice pokreću humoralni odgovor B-stanica koji se očituje nastankom specifičnih autoantitijela i autoreaktivnih T-stanica. Dolazi do povećanog lučenja proupalnih citokina, ponajprije interleukina 6 (IL-6) i čimbenika tumorske nekroze  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (1, 2). Dijagnoza RA temelji se na specifičnim kliničkim, laboratorijskim i radiološkim kriterijima (1 – 5). U procjeni aktivnosti RA najčešće se primjenjuju indeks aktivnosti bolesti (engl. *Disease Activity Score 28* – DAS 28), koji uključuje broj bolnih i otečenih zglobova od 28 izabranih, C- reaktivni protein (CRP) i procjena zdravlja bolesnika na vizualnoj analognoj skali. Ako se u roku od šest mjeseci ne postignu remisija ili niska aktivnost bolesti primjenom najviših doza i kombinacija lijekova koji mijenjaju tijek reumatske bolesti (engl. *Disease-modifying antirheumatic drugs* – DMARDs), preporučuje se uvođenje bioloških lijekova (6). Biološki su lijekovi rekombinantni proteini koji se vežu na specifične molekule što sudjeluju u imunosnom i upalnom procesu. Trenutačno su dostupni inhibitori TNF- $\alpha$ , inhibitori IL-6 te antitijela koja se vežu na receptore CD20 na površini B-limfocita (rituksimab).

Lijekovi anti-TNF- $\alpha$  inhibiraju molekulu TNF- $\alpha$  koja, prisutna u suvišku, dovodi do neprimjerene upalne reakcije i trajnog oštećenja tkiva. Tocilizumab je rekombinantno monoklonsko IgG-protutijelo na receptor za IL-6 koje blokira učinke navedenog citokina i posljedično smanjuje upalni odgovor. Rituksimab kao kimeričko humano monoklonsko protutijelo na protein CD20 na površini limfocita B smanjuje broj tih limfocita mehanizmima apoptoze, stanične citotoksičnosti i aktivacijom komplementa. Novi pristup u liječenju RA pojavljuje se s novim nebiološkim ciljnim sintetskim antireumaticima koji modificiraju bolest iz skupine Janusovih kinaza (JAK) (7 – 9). Usporedba učinkovitosti bioloških lijekova u liječenju bolesnika s RA glavni je cilj ovog rada. Specifični ciljevi bili su: usporediti učinak tocilizumaba i inhibitora TNF- $\alpha$  u bolesnika s RA koji prije nisu primali biološku terapiju, utvrditi kako se mijenjaju parametri upale u svakoj skupini i jednoj naspram drugoj te analizirati stopu ostanka na biološkoj terapiji nakon 18 mjeseci.

## Ispitanici i metode

Ova retrospektivna studija provedena je na uzorku od 26 ispitanika koji su započeli biološku terapiju u razdoblju od siječnja 2011. godine do lipnja 2015. godine. Prije početka biološke terapije svi su bolesnici liječeni s najmanje 2 sintetska DMARD-a tijekom 6 mjeseci u punoj dozi od kojih je jedan obvezatno bio MTX primjenjivan najmanje 2 mjeseca u dozi od 20 mg na tjedan (ili zbog nepodnošljivosti u nižoj dozi). Podaci su prikupljeni iz medicinske dokumentacije pri čemu su za svakog bolesnika u periodu od 18 mjeseci od početka primjene biološke terapije analizirani ovi parametri: CRP, DAS 28 te broj bolnih i otečenih zglobova. Skupina „R“ ( $n = 10$ ) označava bolesnike liječene tocilizumabom, a skupina „N“ ( $n = 16$ ) bolesnike liječene inhibitorima TNF- $\alpha$ . U obje skupine ispitanika analizirane su i uspoređene vrijednosti DAS 28 i CRP-a prije



SLIKA 1. Raspodjela svih bolesnika prema životnoj dobi.

FIGURE 1 The distribution of the patients according to their age.

TABLICA 1. Usporedba srednjih vrijednosti DAS 28 u bolesnika skupina R i N s obzirom na vrijeme praćenja.

TABLE 1 A comparison of the mean values of DAS 28 score in patients of groups R and N considering time tracking period.

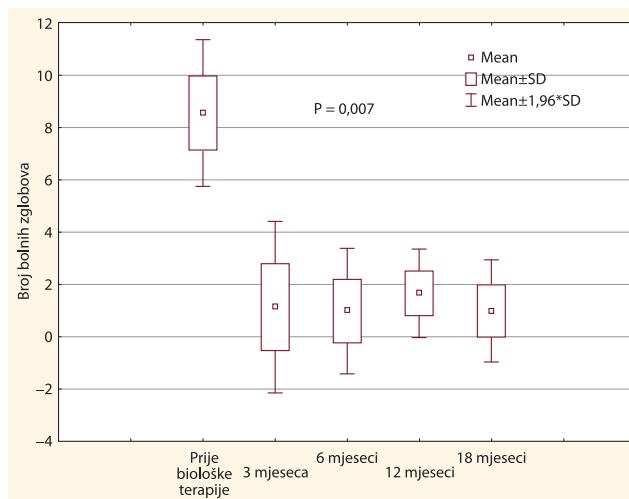
| Vrijeme mjerenja        | DAS 28 / $\bar{x} \pm SD$ |                 | t-vrijednost | P      |
|-------------------------|---------------------------|-----------------|--------------|--------|
|                         | R                         | N               |              |        |
| Prije biološke terapije | 5,89 $\pm$ 0,46           | 5,85 $\pm$ 0,56 | 0,03         | 0,863  |
| Nakon 3 mjeseca         | 1,87 $\pm$ 0,55           | 3,21 $\pm$ 0,99 | 9,81         | 0,009* |
| Nakon 6 mjeseci         | 2,08 $\pm$ 0,57           | 2,46 $\pm$ 0,59 | 1,51         | 0,243  |
| Nakon 12 mjeseci        | 2,58 $\pm$ 0,55           | 3,21 $\pm$ 0,48 | 0,11         | 0,743  |
| Nakon 18 mjeseci        | 2,83 $\pm$ 0,84           | 3,21 $\pm$ 0,57 | 0,05         | 0,824  |

\*statistički značajna razlika

R – skupina bolesnika liječenih tocilizumabom

N – skupina bolesnika liječenih inhibitorima TNF- $\alpha$ 

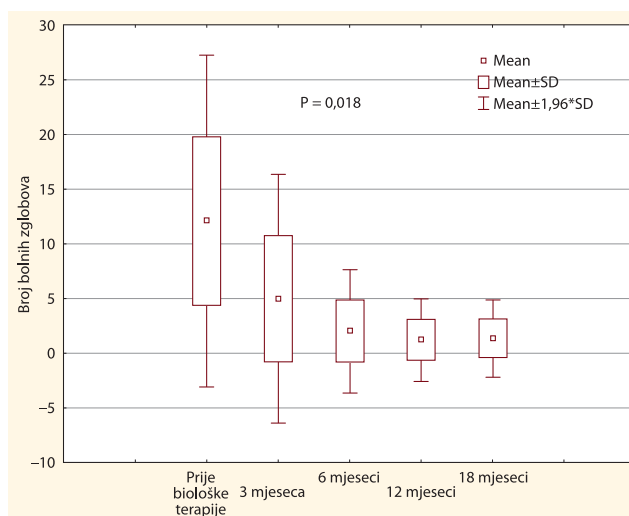
biološke terapije te nakon 3, 6, 12 i 18 mjeseci liječenja. Zasebno smo u obje grupe bolesnika analizirali broj bolnih i otečenih zglobova prije biološke terapije te nakon 3, 6, 12 i 18 mjeseci liječenja. Osim navedenoga, bilježili smo broj bolesnika koji su u 18 mjeseci prekinuli započetu biološku terapiju uz navod razloga prekida. U analiziranim grupama neki su ispitanici uz biološku terapiju primali konkomitantni DMARD (metotreksat 7,5 – 10 mg na tjedan, leflunomid 20 mg na dan), kao i sistemske glukokortikoide (metilprednizolon 2 – 16 mg na dan). Istraživanje je provedeno sukladno etičkim standardima institucijskog ili regionalnog odbora odgovornog za provođenje eksperimenata na ljudima te u skladu s Helsinškom deklaracijom iz 1975. godine, revidiranom 1983. godine. Statistička obrada podataka učinjena je uporabom statističkoga programskog paketa Statistica® (verzija 12.0, StatSoft Inc. Tulsa, OK, SAD). Normalnost raspodjele podataka ispitana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Normalno raspodijeljene kontinuirane numeričke varijable prikazane su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom, a kada podaci nisu normalno



R – skupina bolesnika liječenih tocilizumabom

SLIKA 2. Broj bolnih zglobova u skupini R (rezultati su statistički značajni; P = 0,007).

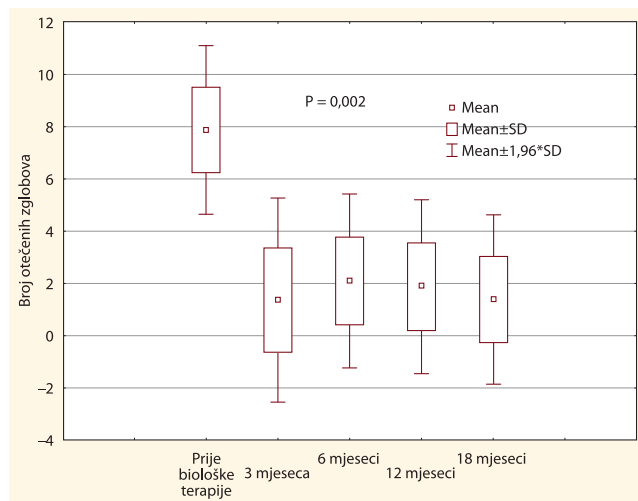
FIGURE 2 Number of tender joints in group R (results are significant, P=0.007).

N – skupina bolesnika liječenih inhibitorima TNF- $\alpha$ 

SLIKA 3. Broj bolnih zglobova u skupini N (rezultati su statistički značajni; P = 0,018).

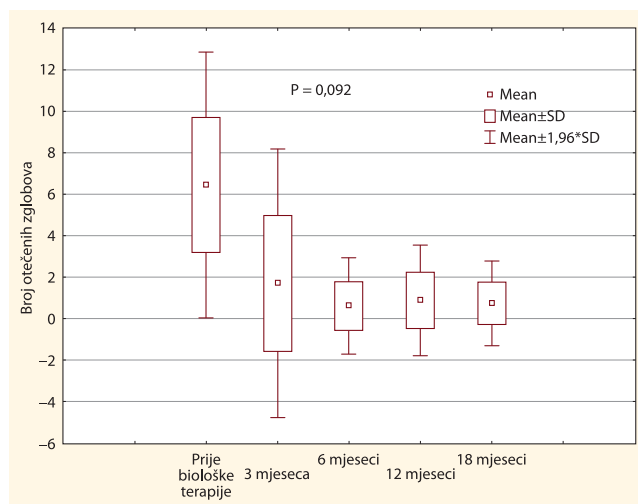
FIGURE 3 Number of tender joints in group N (results are significant; P=0.018).

distribuirani, navedeni su medijanom i (5<sup>-im</sup> – 95<sup>-im</sup>) percentilom. Kategoričke varijable, kao što su spol ispitanika, broj bolnih i otečenih zglobova, opisane su frekvencijom odnosno postotnim udjelom. Usporedbe vrijednosti numeričkih varijabla učinjene su Studentovim t-testom ili odgovarajućim neparametrijskim Mann-Whitneyevim U-testom. T-test za zavisne uzorke upotrijebljen je kako bi se odredilo postoji li znatna razlika DAS 28 u mjerjenim vremenima ispitanika iz skupine R te ispitanika iz skupine N. Promjene broja bolnih i otečenih zglobova u praćenom vremenu ispitane su Friedmanovim testom. Usporedba između ka-



R – skupina bolesnika liječenih tocilizumabom

SLIKA 4. Broj otečenih zglobova u skupini R (rezultati su statistički značajni; P = 0,002).  
 FIGURE 4 Number of swollen joints in group R (results are significant; P=0.002).



N – skupina bolesnika liječenih inhibitorima TNF-α

SLIKA 5. Broj otečenih zglobova u skupini N (rezultati nisu statistički značajni; P = 0,092).  
 FIGURE 5 Number of swollen joints in group N (results are not significant; P=0.092).

tegoričkih varijabla određena je primjenom Pearsonova  $\chi^2$ -testa, a za analizu *post-hoc* upotrijebljen je t-test za proporcije. Razina statističke značajnosti određena je u svim analizama na  $P < 0,05$ .

### Rezultati

U naših bolesnika nije utvrđena znatna razlika u dobi i spolu između skupina. Najmlađa osoba bila je u dobi od 38 godina, a najstarija je imala 71 godinu (slika 1.).

Nije nađena razlika u aktivnosti bolesti (DAS 28) između skupina bolesnika prije početka biološke terapije, dok je nakon 3 mjeseca terapije u bolesnika liječenih

TABLICA 2. Srednje vrijednosti CRP-a u bolesnika iz skupina R i N s obzirom na vrijeme praćenja.

TABLE 2 Mean values of CRP in patients of groups R and N considering time tracking period.

| Vrijeme mjerenja        | CRP (mg/dl)/ $\bar{x} \pm SD$ |             | t-vrijednost | P     |
|-------------------------|-------------------------------|-------------|--------------|-------|
|                         | R                             | N           |              |       |
| Prije biološke terapije | 22 ± 14,7                     | 27,5 ± 18,2 | 0,58         | 0,474 |
| Nakon 3 mjeseca         | 1,6 ± 2,4                     | 2,7 ± 2,5   | 0,72         | 0,41  |
| Nakon 6 mjeseci         | 0,9 ± 0,8                     | 8,7 ± 11,8  | 3,48         | 0,083 |
| Nakon 12 mjeseci        | 3,0 ± 6,0                     | 6,3 ± 6,9   | 1,12         | 0,305 |
| Nakon 18 mjeseci        | 3,7 ± 8,9                     | 3,6 ± 4,0   | 0,11         | 0,976 |

R – skupina bolesnika liječenih tocilizumabom

N – skupina bolesnika liječenih inhibitorima TNF-α

tocilizumabom uočeno znatno sniženje zbroja DAS 28 u odnosu prema ispitanicima liječenim inhibitorima TNF-α (P = 0,009) (tablica 1.).

U obje skupine ispitanika došlo je do statistički značajnog smanjenja broja bolnih zglobova tijekom 18 mjeseci liječenja (slike 2. i 3.).

Broj otečenih zglobova u skupini R već je nakon tri mjeseca liječenja bio statistički značajno manji, a navedena se vrijednost zadržala i nakon 18 mjeseci (slika 4.). Za razliku od toga, u skupini N nije zabilježeno statistički značajno smanjenje broja otečenih zglobova tijekom 18 mjeseci liječenja (slika 5.).

Vrijednosti CRP-a prije biološke terapije bile su podjednake u obje skupine ispitanika, a tijekom razdoblja praćenja nije zabilježena znatna razlika u vrijednostima CRP-a između skupina (tablica 2.).

U petero bolesnika koji su primali inhibitor TNF-α lijek je prekinut, dok u skupini bolesnika na tocilizumabu nije zabilježen prekid liječenja, što je bila statistički značajna razlika (P = 0,034).

### Rasprava

Biološka terapija u bolesnika s RA znatno pridonosi postizanju remisije, bilo da se uzima kao monoterapija ili u kombinaciji s DMARD-om ili glukokortikoidnom terapijom. U svojem radu na malom broju bolesnika zabilježili smo razliku u pojavi remisije u bolesnika s RA liječenih tocilizumabom u usporedbi s onima liječenim inhibitorima TNF-α. U skupini bolesnika liječenih tocilizumabom nismo zabilježili pojavu primarne ili sekundarne neučinkovitosti ni razvoj znatne nuspojave koja bi dovela do prekida terapije. Kod ispitanika liječenih inhibitorima TNF-α u petero bolesnika (35,71%) terapija je prekinuta zbog sekundarne neučinkovitosti, a u 2 bolesnika zbog primarne neučinkovitosti nakon 3 mjeseca liječenja. Među bolesnicima liječenim inhibitorima TNF-α koji su prekinuli terapiju troje ispitanika primalo je infliksimab, dvoje adalimumab i dvoje golimumab.



Ovakvi rezultati u skladu su i s nekim dosad objavljenim znanstvenim istraživanjima (10, 11). Na temelju dosadašnjih istraživanja tocilizumab je pokazao dobru učinkovitost u bolesnika s reumatoidnim artritismom (12 – 15). Primjena inhibitora TNF- $\alpha$  u bolesnika s RA također rezultira poboljšanjem simptoma i znakova bolesti (16 – 19). Istraživanje provedeno na temelju podataka iz Portugalskog registra o reumatskim bolestima uspoređivalo je učinkovitost inhibitora TNF- $\alpha$  i tocilizumaba u bolesnika s RA. Nakon šest mjeseci liječenja bolesnici liječeni tocilizumabom imali su znatnije sniženje vrijednosti DAS 28, kao i vrijednosti upalnih parametara (SE i CRP) u odnosu prema bolesnicima liječenim inhibitorima TNF- $\alpha$  (10). Retrospektivna studija na velikom broju ispitanika, koja je trebala usporediti učinak tocilizumaba i inhibitora TNF- $\alpha$  u bolesnika s neadekvatnim odgovorom na DMARD-e i/ili inhibitor TNF- $\alpha$ , pokazala je da je znatno veći broj bolesnika postigao remisiju u skupini koja je primala tocilizumab u odnosu prema onima liječenim inhibitorom TNF- $\alpha$  (11). U radu iz Japana analizirane su učinkovitost, sigurnost i stopa ostanka na biološkoj terapiji u bolesnika s RA liječenih tocilizumabom u usporedbi s inhibitorima TNF- $\alpha$ . Rezultati navedenog istraživanja pokazali su da je remisija RA određena primjenom DAS 28 znatno češća u ispitanika na tocilizumabu od onih na inhibitorima TNF- $\alpha$ . U tom istraživanju tocilizumab je u usporedbi s inhibitorima TNF- $\alpha$  imao sličan sigurnosni profil, kao i stopu ostanka na biološkoj terapiji (20). Opservacijska studija na velikom broju ispitanika, koja je također trebala usporediti učinkovitost tocilizumaba i inhibitora TNF- $\alpha$  u bolesnika što prije nisu primali biološku terapiju, pokazala je da bolesnici liječeni tocilizumabom imaju znatniji pad vrijednosti DAS 28 u 24. i 52. tjednu praćenja, kao i veći ostatak na terapiji nakon 52 tjedna liječenja u usporedbi s onima liječenim inhibitorima TNF- $\alpha$  (21). Rezultati studije ADACTA u kojoj je uspoređena učinkovitost tocilizumaba i adalimumaba kao monoterapije u bolesnika s RA pokazali su da su bolesnici liječeni tocilizumabom imali znatan pad vrijednosti DAS 28 u odnosu prema onima liječenim adalimumabom. Udio bolesnika liječenih tocilizumabom koji su postigli remisiju bio je 39,9%, a onih liječenih adalimumabom 10,5% (22). Retrospektivna, opservacijska studija, koja je uključila bolesnike što su dobivali tocilizumab, infliksimab, etanercept ili adalimumab kao prve biološke lijekove u bolesnika s RA između 1999. i 2012. g., pokazala je nakon pet godina liječenja da je ostatak na istome biološkom lijeku bio znatno veći za tocilizumab i za etanercept nego za infliksimab i adalimumab. Prekid liječenja zbog nedostatka ili gubitka učinkovitosti bio je znatno manji u bolesnika na tocilizumabu u usporedbi s onima na inhibitorima

TNF- $\alpha$  (23). Analiza sigurnosti i učinkovitosti tocilizumaba u monoterapiji tijekom pet godina liječenja pokazala je njegovu dugotrajnu učinkovitost, kao i dobar sigurnosni profil (24).

Rezultati našeg istraživanja ne razlikuju se znatnije od prije navedenih istraživanja.

Naše istraživanje ima više ograničenja, među kojima su najvažnija: retrospektivni nacrt, nemogućnost kontrole parametara koji su mogli utjecati na ishode i malen uzorak bolesnika. Stoga se ne može s potpunom sigurnošću zaključiti da se ovakav ishod može očekivati kod svih pacijenata liječenih tocilizumabom. S obzirom na to da inhibicija IL-6 pokazuje dobru učinkovitost u bolesnika s RA, u razvoju su i drugi biološki lijekovi usmjereni na IL-6 (25, 26).

## Zaključci

U svojem radu na malom broju bolesnika s RA zabilježili smo znatno češću remisiju u bolesnika liječenih tocilizumabom u usporedbi s onima liječenim inhibitorima TNF- $\alpha$ , a ona je i nastupila prije. Bolesnici liječeni inhibitorima TNF- $\alpha$  znatno su češće prekidali terapiju od onih liječenih tocilizumabom. Rezultati ovog istraživanja upućuju na dobru učinkovitost, perzistenciju i sigurnosni profil tocilizumaba pri liječenju bolesnika s RA.

**IZJAVA O SUKOBU INTERESA:** Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.

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

## LITERATURA

1. Ravlić-Gulan J, Novak S, Gulan G. The pathogenic mechanisms in rheumatoid arthritis. *Med Flum.* 2012;48:403–13.
2. Choy E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(Supl 5):ii3–11.
3. Santos Savio A, Machado Diaz AC, Chico Capote A i sur. Differential expression of pro-inflammatory cytokines IL-15, IL-15, IL-6 and TNF-alpha in synovial fluid from rheumatoid arthritis patients. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015;16:51.
4. Chizzolini C, Dayer JM, Miossec P. Cytokines in chronic rheumatic diseases: is everything lack of homeostatic balance? *Arthritis Res Ther.* 2009;11:246.
5. Jajić I. Fizijskijsko-reumatološka propedeutika. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2004.
6. Novak S. Nove EULAR-ove preporuke za liječenje reumatoidnog artritisa sintetskim i biološkim antireumatskim lijekovima koji mijenjaju tijek bolesti. *Reumatizam.* 2014;61:48–9.
7. Vanhoutte F, Mazur M, Voloshyn O i sur. Efficacy, safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of filgotinib, a selective JAK-1 inhibitor, after short-term treatment of rheumatoid arthritis: results of two randomized phase IIa trials. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69:1949–59.

8. Tanaka Y, Atsumi T, Amano K i sur. Efficacy and safety of baricitinib in Japanese patients with rheumatoid arthritis: Subgroup analyses of four multinational phase 3 randomized trials. *Mod Rheumatol*. 2017;14:1–9.
9. Mori S, Yoshitama T, Ueki Y. Tofacitinib therapy in rheumatoid arthritis: a direct comparison study between biologic-naive and experienced patients. *Intern Med*. 2018;57(5):663–70.
10. Romão VC, Santos MJ, Polido-Pereira J i sur. Comparative effectiveness of tocilizumab and TNF- $\alpha$  inhibitors in rheumatoid arthritis patients: Data from the Rheumatic diseases Portuguese Register, Reuma. pt. *Biomed Res Int*. 2015;2015:279890.
11. Backhaus M, Kaufmann J, Richter C i sur. Comparison of tocilizumab and tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of 1603 patients managed in routine clinical practice. *Clin Rheumatol*. 2015;34:673–81.
12. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N i sur. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x-ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1162–7.
13. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J i sur. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2817–29.
14. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A i sur. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2008;371:987–97.
15. Genovese MC, McKay J, Nasonov EL i sur. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2968–80.
16. Schneider M, Krüger K. Rheumatoid arthritis – early diagnosis and disease management. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110:477–84.
17. Babić-Naglić Đ. Liječenje reumatoidnog artritisa. *Reumatizam*. 2014;61:55–9.
18. Čurković B, Babić-Naglić Đ, Morović-Vergles J i sur. Prijedlog primjene bioloških lijekova u reumatoidnom artritisu. *Reumatizam*. 2010;57:29–35.
19. Babić-Naglić Đ, Anić B, Čikeš N i sur. Prijedlog Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a za liječenje reumatoidnog artritisa odraslih bolesnika biološkim lijekovima, 2013. *Reumatizam*. 2013;60:47–51.
20. Yoshida K, Tokuda Y, Oshikawa H i sur. An observational study of tocilizumab and TNF- $\alpha$  inhibitor use in a Japanese community hospital: different remission rates, similar drug survival and safety. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:2093–9.
21. Choy EH, Bernasconi C, Aassi M, Molina JF, Epis OM. Treatment of rheumatoid arthritis with anti-tumor necrosis factor or tocilizumab therapy as first biologic agent in a global comparative observational study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69:1484–94.
22. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R i sur.; ADACTA Study Investigators. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet*. 2013;381:1541–50.
23. Hishitani Y, Ogata A, Shima Y i sur. Retention of tocilizumab and anti-tumour necrosis factor drugs in the treatment of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2013;42:253–9.
24. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1580–4.
25. Aly AM, Furst DE. Update of sarilumab to treat rheumatoid arthritis based on randomized clinical trials: a systematic review. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13:741–52.
26. Takeuchi T, Thorne C, Karpouzas G i sur. Sirukumab for rheumatoid arthritis: the phase III SIRROUND-D study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:2001–8.