

UPORABA BIOLOŠKIH ZDRAVIL V REVMATOLOGIJI

USE OF BIOLOGIC DISEASE MODIFYING DRUGS IN RHEUMATOLOGY

AVTOR / AUTHOR:

Žiga Rotar, dr. med.

*Univerzitetni klinični center Ljubljana,
SPS Interna Klinika, Klinični oddelek za revmatologijo,
Vodnikova 62, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-naslov: ziga.rotar@kclj.si

1 UVOD

Etiologija kroničnih vnetnih revmatičnih bolezni ni znana. Domnevajo, da te bolezni vzniknejo pri dovzetnih posameznikih, ki so izpostavljeni določenim dejavnikom iz okolja, kar se odraža kot neustrezen odgovor imunskega sistema, ki sebi lastna tkiva spozna za tuja, kar ima za posledico vzdrževanje vnetja in pojav trajnih okvar tkiv in organov. Do nedavnega smo za zdravljenje teh bolezni uporabljali glukokortikoide in sintezna imunomodulirajoča in citotoksična zdravila, ki neselektivno zavrejo delovanje imunskega sistema, v zadnjem desetletju pa imamo na

POVZETEK

Zadnjih deset let se je z dostopnostjo tarčnih bioloških zdravil zdravljenje številnih kroničnih revmatičnih bolezni bistveno spremenilo. V revmatologiji uporabljamo zaviralce TNF alfa, interlevkinov 1 in 6, ter zaviralec CD20+ celic B. Z biološkimi zdravili rutinsko zdravimo revmatoidni artritis, spondiloartritis, od nedavna pa tudi vaskulitise ANCA. Na podlagi posameznih primerov in serij primerov uporabljamo biološka zdravila za zdravljenje nekaterih sistemskih vaskulitisov, sistemskih vezivno-tkivnih bolezni in avtoinflamatornih bolezni, čeprav uradne indikacije za to še ni. Trenutno biološka zdravila niso zdravila prvega izbora za zdravljenje revmatičnih bolezni. Najočitnejša razloga sta verjetno cena ter nepoznavanje morebitnih tveganj povezanih z dolgotrajno izpostavljenostjo tem zdravilom, ki se na nizkem nivoju vpletajo v pomembne imunske procese. Največkrat biološka zdravila predpišemo, če s sintezniimi imunomodulirajočimi zdravili ne dosežemo zadovoljivega zmanjšanja aktivnosti bolezni, imajo ta neželene učinke, ali za njih obstajajo kontraindikacije.

KLJUČNE BESEDE:

*biološka zdravila, revmatoidni artritis,
spondiloartritis, vaskulitis*

ABSTRACT

In the past ten years the availability of biologic disease modifying drugs radically changed the way we manage many rheumatic diseases. Tumor necrosis factor alpha inhibitors, interleukin 1 and 6 inhibitors, and B cell depleting agents are all used in rheumatology. Biologics are routinely used in treatment of rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, and recently also in ANCA vasculitides. Based on case reports and open label trials the biologics are occasionally used off-label in the treatment of other systemic vasculitides, systemic connective tissue diseases and autoinflammatory conditions. Currently, the biologics are not usually recommended as first line drugs. Two most obvious reasons might be their high price and their unknown safety record after prolonged exposure as they affect fundamental immunologic processes. The biologics are usually prescribed when insufficient reduction of



disease activity is achieved with synthetic immunomodulatory drugs or these drugs are contraindicated or patient experienced adverse events.

KEY WORDS:

biologics, rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, vasculitis

voljo tarčna biološka imunomodulirajoča zdravila, ki se vpletajo v delovanje točno določenih posrednikov vnetja ali določenih podpopulacij celic imunskega sistema (1).

Biološka zdravila so v zadnjem desetletju pomembno spremenila način zdravljenja kroničnih revmatičnih bolezni: revmatoidnega artritisa, spondiloartritisa, juvenilnega idiopatskega artritis, sistemskih vaskulitisov in sistemskih vezivno-tkivnih bolezni. V Sloveniji uporabljamo zaviralce TNF alfa (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliksimab), zaviralce interleukinov (IL) (IL-1 (anakinra), IL-6 (tocilizumab), IL-12/23 (ustekinumab)) in zdravilo, ki zmanjša število limfocitov B (rituksimab). V tujini sta dostopna še modulator aktivacije limfocitov T abatacept in zaviralec aktivatorja limfocitov B belimumab (1).

Registrirane indikacije za zdravljenje z biološkimi zdravili so revmatoidni artritis, spondiloartritis (ankilozirajoči spondilitis (AS), luskavični artritis (PsA), enteropatski artritis), od nedavna pa tudi vaskulitis ANCA (protitelesa proti citoplazmi nevtrofilcev). Biološka zdravila praviloma uporabimo kadar s sintezniimi imunomodulirajočimi zdravili ne dosežemo zadostnega zmanjšanja aktivnosti bolezni, za zdravljenje z njimi obstajajo kontraindikacije ali je zdravljenje z njimi povezano z nesprejemljivimi neželenimi učinki (1).

Izjemoma biološka zdravila uporabljamo tudi za indikacije za katere niso registrirana. Za to se odločimo v primerih na sintezna imunomodulirajoča zdravila neodzivnih oblik sistemskih vaskulitisov (npr. kriglobulinemičnega vaskulitisa, gigantoceličnega artritis, Takayasujevega vaskulitisa, vaskulitisa IgA (IgAV), Behçetovega sindroma), sistemskih vezivno-tkivnih bolezni (npr. sistemaškega lupusa eritematozusa (SLE), Sjögrenovega sindroma, sistemaške skleroze, mešane vezivno tkivne bolezni (MCTD), polimiozitisa in dermatomiozitisa) in avtoinflamatornih sindromov (npr. Stillove bolezni odraslih) (1).

Biološka zdravila pogosto uporabljamo sočasno s sintezniimi imunomodulirajočimi zdravili, če za to ni kontraindika-

cij. Sočasno zdravljenje je navadno učinkovitejše, poleg tega pa kaže, da zmanjša možnost odpovedi biološkega zdravila zaradi pojava nevtralizirajočih protiteles proti biološkemu zdravilu (1).

Doslej dostopni podatki kažejo, da so biološka zdravila, če jih uporabljamo v skladu s priporočili proizvajalcev, učinkovita in varna. Največ neželenih učinkov je povezanih z aplikacijo. Pri zdravilih, ki jih apliciramo subkutano so to reakcije na vbodnem mestu, pri zdravilih, ki jih apliciramo intravenozno, pa zgodnje in pozne infuzijske reakcije. Nekatera zdravila lahko vplivajo tudi na kostni mozeg in jetra, zato kazalce delovanja teh organov spremljamo po priporočilih proizvajalca.

Glede na to, da se na zelo nizkem nivoju vpletajo v delovanje imunskega sistema, ni nepričakovano, da je velika pozornost usmerjena v spremljanje pojava sistemskih okužb in vznika malignomov.

Randomizirane in postmarketinške klinične raziskave, podatki iz prospektivnih registrov bolnikov, zdravljenih z biološkimi zdravili in metanalize teh raziskav so sicer pokazale nekoliko zvečano tveganje za okužbe, ne pa tudi za nevarne okužbe (t.j. okužbe, ki so zahtevale hospitalizacijo ali intravenozne antibiotike). Opazili so tudi nekaj več primerov okužb z oportunističnimi povzročitelji, pa tudi, da okužbe z običajnimi mikroorganizmi lahko potekajo z neznačilno klinično sliko. Zdravljenje z zaviralci TNF alfa je povezano z zvečanim tveganjem za reaktivacijo latentne tuberkuloze, zato pred predpisom teh zdravil vedno opravimo presejalne teste in po potrebi pred začetkom zdravljenja z njimi predpišemo tudi ustrezno kemoprofilakso tuberkuloze. Ob zdravljenju z zaviralci TNF alfa ali rituksimabom so opazili tudi primere reaktivacije hepatitisa B, vključno s fulminantno odpovedjo jeter in smrtjo, zato je pred začetkom zdravljenja s temi zdravili potrebno tudi presejanje za povzročitelje virusnih hepatitisov ter v primeru nosilstva virusa hepatitisa B tudi ustrezna kemoprofilaksa ves čas zdravljenja z biološkim zdravilom. Opisani so tudi redki primeri pojava neozdravljive progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML) povzročene z nevrotropnim virusom JC, ob zdravljenju z rituksimabom.

Po doslej dostopnih podatkih tveganje za vznik solidnih tumorjev ob zdravljenju z biološkimi zdravili ni zvečano. Sum na zvečano tveganje za vznik limfoma pri zdravljenju revmatoidnega artritis z zaviralci TNF alfa ni bil potrjen. Ob

zdravljenju z zaviralci TNF alfa je nekoliko zvečano tveganje za vznik nemelanomskega raka kože, podatki o zvečanju tveganja za maligni melanom pa so dvoumni, zato je potrebna ustrezna preventiva in spremljanje (1).

2 REVMATOIDNI ARTRITIS

Revmatoidni artritis (RA) je kronična bolezen, ki prizadene 0,5-1,0 % odrasle populacije. Pri ženskah je trikrat pogostejši kot pri moških. Neustrezno zdravljen RA lahko privede do nepopravljivih okvar sklepov, odpovedi notranjih organov ter trajne invalidnosti in prezgodnje smrti. Zveča tudi tveganje za srčno žilne dogodke in vznik limfoma (2). Z dostopnostjo bioloških zdravil so se razvile tudi nove strategije zdravljenja RA s sintezniimi zdravili. Prvič si za cilj zdravljenja zastavljamo remisijo bolezni – t.j. stanja brez simptomov in znakov bolezni. Za doseg tega cilja trenutna priporočila »European League Against Rheumatism« (EULAR) poudarjajo zgodnjo prepoznavo bolezni, napovednih dejavnikov za neugoden potek bolezni in čimprejšnje agresivno zdravljenje ter pogosto ocenjevanje aktivnosti bolezni. Kadar s sintezniimi imunomodulirajočimi zdravili (zdravilo izbora je metotreksat) ne dosežemo remisije v pol leta, priporočajo poskus zdravljenja z biološkim zdravilom. Biološka zdravila prvega izbora so zaviralci TNF alfa. Če obstajajo za zaviralec TNF alfa kontraindikacije (npr. prizadetost pljuč v sklopu revmatoidnega artritisa), ali prvi zaviralec TNF alfa ni privedel do remisije, oziroma je postal neučinkovit, ga lahko zamenjamo z drugim zaviralcem TNF alfa, tocilizumabom, rituksimabom ali abataceptom. Ana-

kinra je bistveno manj učinkovita zato je za zdravljenje RA praktično ne uporabljamo (2).

Slovenske smernice za začetek in spremljanje zdravljenja RA z biološkimi zdravili so v veliki meri skladne s priporočili EULAR. Bolnike spremljamo prvo leto vsaj na 3 mesece, nato pa vsaj na pol leta. Zdravljenje z biološkim zdravilom prekinemo, če v 6 mesecih po začetku zdravljenja ne dosežemo remisije ali nizke stopnje aktivnosti bolezni, pri napredovani bolezni pa, če ne dosežemo klinično pomembnega odgovora izmerjenega s sestavljenimi kazalci aktivnosti. Trajanje zdravljenja z biološkimi zdravili časovno ni omejeno. Navadno po prekinutvi zdravljenja pride do poslabšanja simptomov in znakov RA.

Vse bolnike z RA, ki prejemajo biološka zdravila od leta 2008 spremljamo v elektronski nacionalni evidenci bolnikov s kronično revmatično boleznijo zdravljenih z biološkimi zdravili imenovani BioRx.si. Trenutno z biološkimi zdravili zdravimo 900 bolnikov z RA. Sedeminosemdeset odstotkov jih prejema zaviralec TNF alfa, preostanek tocilizumab ali rituksimab, abatacept pa pri nas ni na voljo. Zbrane imamo podatke o okoli 2.500 bolnikovih letih zdravljenja z biološkimi zdravili (Preglednica 1). Ker ne obstaja register bolnikov z RA, prevalenca bolezni ni poznana, zato zanesljivega podatka o deležu bolnikov z RA, ki prejemajo biološka zdravila ni mogoče izračunati. Ocenjujemo, da z biološkim zdravilom zdravimo približno 4,5-9 % bolnikov z RA. V ZDA so leta 2009 z biološkimi zdravili zdravili približno 27 % bolnikov z RA, v mnogih vzhodno evropskih državah pa je dostopnost od bioloških zdravil bistveno slabša kot pri nas (3, 4).

Preglednica 1: Slovenske izkušnje zdravljenja z biološkimi zdravili (vir: BioRx.si)

Table 1: Treatment experience with biologic disease modifying drugs in Slovenian (source: BioRx.si)

	adalimumab	certolizumab	etanercept	golimumab	infliximab	rituksimab	tocilizumab	Skupaj
Revmatoidni artritis	834	104	696	44	196	306	281	2462
Ankilozirajoči spondilitis	366		304	74	242			986
Psoriatični artritis	190	1	116	50	72			430

Legenda: številke predstavljajo bolnikova leta zdravljenja s posameznim biološkim zdravilom glede na indikacijo.

3 SPONDILOARTRITISI

Spondiloartritisi so skupina kroničnih vnetnih bolezni, ki prizadene okoli 0,3 % prebivalstva. K razvoju bolezni bistveno prispeva, dedna nagnjenost, ki je povezana z nosilstvom alela HLA-B27. Osnovni patološki proces je entezitis – vnetje narastišč ligamentov na kosti. Simptomi in znaki spondiloartritisov so raznoliki. Od nedavna jih delimo na spondiloartritis s pretežno prizadetostjo aksialnega skeleta (npr. ankilozirajoči spondilitis) in spondiloartritis s pretežno prizadetostjo perifernih sklepov (npr. luskavični artritis), lahko pa so prizadete tudi ne-skeletne strukture kot so oči (sprednji uveitis), koža (luskavica), črevo (kronična vnetna črevesna bolezen), sečila (uretritis), obtočila (aortna insuficienca), itd (1).

Za zdravljenje spondiloartritisov so registrirani zaviralci TNF alfa z izjemo certolizumaba, tocilizumab in rituksimab se nista izkazala za učinkovita. Potekajo raziskave o učinkovitosti in varnosti ustekinumaba za zdravljenje luskavičnega artrisa (1).

V Sloveniji spondiloartritis zdravimo skladno s priporočili »Assessment of Spondyloarthritis international Society« (ASAS) in EULAR. Indikacije za zdravljenje z biološkim zdravilom se razlikujejo glede na prevladujočo prizadetost (1).

Pri bolnikih s pretežno aksialnim spondiloartritisom (t.j. ankilozirajočim spondilitisom) je zaviralec TNF alfa indiciran, če je bolezen zmerno ali visoko aktivna vsaj 4 mesece glede na bolnikovo samo oceno, sistemsko vnetno aktivnost in oceno revmatologa, kljub fizikalni terapiji in terapevtskem poskusu z vsaj dvema nesteroidnima antirevmatikoma v protivnetnem odmerku redno 14 dni, ali v primeru kontraindikacij za zdravljenje z nesteroidnimi antirevmatikami. Redno zdravljenje z nesteroidnimi antirevmatikami upočasni napredovanje ankiloze, česar pa za zaviralce TNF alfa doslej niso uspeli nedvoumno dokazati. Zdravljenje z zaviralcem TNF alfa je trajno, saj raziskave kažejo, da se pri večini bolnikov bolezen poslabša, če zdravljenje prekinemo. Sintetna imunomodulirajoča zdravila na prizadetost aksialnega skeleta nimajo učinka (1).

Za bolnike s pretežno perifernim spondiloartritisom, kot je na primer luskavični artritis, so pogoji za začetek zdravljenja z biološkim zdravilom in za nadaljevanje zdravljenja z njim

praktično enaki kot za zdravljenje RA. Tudi tu biološka zdravila predpišemo šele po nezadostni učinkovitosti sintetičnih imunomodulirajočih zdravil (1).

Bolnike s spondiloartritisom zdravimo z zaviralcem TNF alfa, tudi kadar imajo pogoste sprednje uveitise, če lečeči oftalmolog oceni, da so bili ostali terapevtski ukrepi izčrpani. Pri teh bolnikih izberemo adalimumab ali infliksimab, ker sta se izkazala za učinkovitejša od etanercepta za preprečevanje zagonov uveitisa (1).

Podobno pri bolnikih z enteropatskim artritisom ne predpišemo etanercepta, temveč izberemo infliksimab ali adalimumab, ker etanercept ni učinkovit za zdravljenje pridružene kronične vnetne črevesne bolezni (1).

Od leta 2010 tudi bolnike z AS in PsA spremljamo v BioRx.si. Trenutno z zaviralci TNF alfa zdravimo 400 bolnikov z AS in 200 bolnikov s PsA. Na voljo imamo podatke za več kot 1300 bolnikovih let zdravljenja (Preglednica 1).

4 VASKULITISI ANCA

Granulomatoza s poliangiitisom, mikroskopski poliangiitis in eozinofilna granulomatoza s poliangiitisom so sistemski vaskulitisi s prisotnostjo protiteles proti citoplazmi nevtrofilcev (ANCA). Njihova pojavnost je približno 20 primerov na milijon prebivalcev na leto. Pred dostopnostjo glukokortikoidov in imunomodulirajočih in citotoksičnih zdravil so bile te bolezni neozdravljive in so hitro privedle do odpovedi vitalnih organov in smrti.

Zdravljenje teh bolezni načrtujemo v dveh stopnjah. Prva je indukcija remisije, ki smo jo doslej skušali doseči z visokimi odmerki glukokortikoidov v kombinaciji s ciklofosfamidom; druga stopnja pa je vzdrževanje remisije za kar navadno uporabimo nizke odmerke glukokortikoidov in imunomodulirajoča zdravila kot so metotreksat in azatioprin. Dolgotrajno zdravljenje z glukokortikoidi ima številne neželene učinke. Tudi ciklofosfamid je povezan s številnimi neželenimi učinki kot so vznik malignomov, neplodnost in izpostavljenost okužbam (5).

Nedavno je bilo dokazano, da je za indukcijo remisije rituksimab v kombinaciji z glukokortikoidi, katerih odmerkov hitro

zmanjšujemo in jih po pol leta tudi ukinemo, primerljivo učinkovit kot kombinacija glukokortikoidov in ciklofosfamida. Učinkovit je tudi za indukcijo remisije pri bolnikih z relapsom bolezni po indukciji remisije s ciklofosfamidom. Po indukciji remisije z rituksimabom je do relapsa bolezni prišlo v povprečju 18 mesecev po začetku zdravljenja. Tudi relaps bolezni odgovori na zdravljenje z rituksimabom. Zaenkrat še ni dorečeno, kako rituksimab uporabiti za vzdrževanje remisije. Nekateri predlagajo redne aplikacije nizkih odmerkov rituksimaba v polletnih razmiki. Eden glavnih zadržkov je skrb zaradi (dasiravno izjemno redkih) primerov neozdravljive PML (6, 7).

V Sloveniji za indukcijo remisije pri bolnikih z novo odkrito boleznijo uporabimo kombinacijo glukokortikoidov in mesečnih pulzov ciklofosfamida kot to priporočajo smernice EULAR (5). Pri bolnikih, pri katerih indukcija remisije s ciklofosfamidom ni bila uspešna oziroma ni bila izvedljiva zaradi zapletov, kot so npr. sistemske okužbe, ter pri tistih bolnikih, pri katerih je prišlo do relapsa bolezni po indukcijskem zdravljenju s ciklofosfamidom, uporabimo rituksimab. Za vzdrževanje remisije rituksimab nato redno apliciramo na pol leta v zmanjšanem odmerku, če za to ni kontraindikacij.

5 UPORABA BIOLOŠKIH ZDRAVIL BREZ URADNE INDIKACIJE

Sistemiški lupus eritematozus

SLE je prototip sistemske avtoimunske vezivno- tkivne bolezni, ki najpogosteje prizadene ženske v rodni dobi. V ZDA je prevalenca okoli 0,1 %. Bolezen ima zelo pestro klinično sliko. Eden najresnejših zapletov je vnetje ledvic, ki lahko vodi v končno ledvično odpoved. Trenutno za indukcijo remisije uporabljamo glukokortikoide v kombinaciji s ciklofosfamidom ali mikofenolat mofetilom. Kadar bolezni s temi zdravili ne zaustavimo lahko poskusimo z zdravljenjem z rituksimabom za katerega imamo spodbudne podatke o učinkovitosti iz odprtih, opazovalnih raziskav, randomizirani dvojno slepi klinični raziskavi EXPLORER in LUNAR pa mečeta dvom na učinkovitost tega zdravila pri tej indikaciji. Kritiki teh raziskav menijo, da razlike ni bilo mogoče zaznati, ker sta obe skupini prejemali visoke odmerke glukokortikoidov in dodatnih znano učinkovitih imunosupresivnih zdravil. EULAR v zadnjih smernicah priporoča uporabo rituksimaba v primeru, da indukcija remisije s citotoksičnimi ali imunosupresivnimi zdravili ni učinkovita (8).

Po 50 letih je ameriški Food and Drug Administration (FDA) odobril uporabo novega zdravila za zdravljenje SLE, ki je zmerno do visoko aktiven kljub klasični terapiji. Gre za zaviralec aktivacije limfocitov B belimumab, ki trenutno v Sloveniji ni na voljo. Zdravilo ni indicirano za zdravljenje lupusnega nefritisa. Njegovo mesto v terapevtski orožarni trenutno še ni jasno določeno (9).

Ostale bolezni

Za zdravljenje zunaj žleznihih zapletov *Sjögrenovega sindroma* kot so vaskulitis, nevropatija, glomerulonefritis in artritis; refraktarnega *polimiozitisa*; *intersticijske prizadetosti pljuč v sklopu sistemskih vezivno tkivnih bolezni* (npr. difuzne kožne oblike sistemske skleroze, MCTD) lahko poskusimo zdravljenje z rituksimabom (1).

Refraktarni *Takayasujev arteritis* nekateri skušajo zdraviti z infliksimabom, nekateri pa so uspešno uporabili tudi rituksimab. Za zdravljenje refraktarnega *krioglobulinemičnega vaskulitisa* s prizadetostjo notranjih organov in živčevja se je zelo izkazal rituksimab. Bolnike z *Behçetovim sindromom* z vid ogrožajočim panuveitisom ali tiste z življenje ogrožajočim meningoencefalitisom praviloma zdravimo z visokimi odmerki glukokortikoidov in adalimumabom ali infliksimabom (1).

Bolnike s Stillovo boleznijo odraslih, ki ne odgovorijo na zdravljenje z glukokortikoidi in metotreksatom, uspešno zdravimo z anakinro in tocilizumabom, pri nekaterih bolnikih pa smo uspešni tudi z zaviralci TNF alfa (1).

ALI STE VEDELI?

- Revmatoidni artritis in spondiloartritis rutinsko zdravimo z biološkimi zdravili, če poskus zdravljenja s sintezniimi imunomodulirajočimi zdravili ni uspešen.
- Rituksimab je bil nedavno registriran za zdravljenje vaskulitisa ANCA.
- Učinkovitost in varnost zdravljenja pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom ali psoriatičnim artritisom, ki prejemajo biološka zdravila, spremljamo v nacionalnem registru BioRx.si.

6 SKLEP

Nova patofiziološka spoznanja o delovanju imunskega sistema in njegove vloge pri patogenezi revmatičnih bolezni ter napredek mikrobioloških tehnik je omogočil razvoj tarčnih bioloških zdravil usmerjenih proti posameznim posrednikom vnetja ali določeni podpopulaciji celic imunskega sistema. V zadnjem desetletju imamo tako na voljo zelo učinkovita, po dostopnih podatkih precej varna zdravila, ki jih uporabljamo predvsem za zdravljenje različnih revmatičnih bolezni, če klasična sintezna protivnetna, imunomodulirajoča in citotoksična zdravila niso zadosti učinkovita, ali zdravljenje z njimi spremljajo nesprejemljivi neželeni učinki. Širšo uporabo bioloških zdravil nedvomno omejuje njihova visoka cena, pa tudi negotovost o morebitnih posledicah dolgotrajne uporabe teh zdravil, ki je največkrat potrebna za vzdrževanje remisije ali nizke aktivnosti bolezni, saj tudi s temi zdravili kroničnih revmatičnih bolezni ne ozdravimo.

European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1771-1782.

9. Furie R, Petri M, Zamani O, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3918-3930.

7 LITERATURA

1. Furst DE, Keystone EC, Braun J, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2011. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: i2-i45.
2. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 964-975.
3. Zhang J, Xie F, Delzell E, et al. Trends in the Use of Biologic Therapies among Rheumatoid Arthritis Patients Enrolled in the U.S. Medicare Program. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Jun 10. doi: 10.1002/acr.22055. [Epub ahead of print].
4. Putrik P, Ramiro S, Kvien TK, et al. Inequities in access to biologic and synthetic DMARDs across 46 European countries. *Ann Rheum Dis* 2013; 0:1-9. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202603. [Epub ahead of print].
5. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 310-317.
6. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363: 221-232.
7. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363: 211-220.
8. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-