

Biologická liečba u pacientov s reumatoidnou artritídou

MUDr. Oľga Lukáčová, PhD.¹, doc. MUDr. Jozef Lukáč, PhD.^{1,2}

¹Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany

²Inštitút fyzioterapie, balneológie, liečebnej rehabilitácie UCM Trnava, Piešťany

Reumatoidná artritída (RA) je chronické autoimunitné zápalové reumatické ochorenie. Liečba konvenčnými chorobu modifikujúcimi antireumatikami (DMARDs) je účinná iba u časti pacientov s RA a často nevedie k zastaveniu progresie a dosiahnutiu nízkej aktivity choroby. Až zavedenie biologických liekov do klinickej praxe bolo skutočným prelomom v liečbe RA. Vývoj biologickej liečby (BL) umožnili nové poznatky o patogenéze RA. Biologická liečba RA je cieľená liečba – zameraná na konkrétne ciele v patogenetickom procese pri RA. Biologická liečba je účinná u viac ako 60 % pacientov, u ktorých štandardná liečba DMARDs nebola dostatočne efektívna. Biologická liečba zastavuje a spomaľuje röntgenologickú progresiu (RTG) choroby a až u tretiny chorých navodzuje remisiu choroby a zlepšuje život pacienta.

Kľúčové slová: reumatoidná artritída, biologická liečba

The biological therapy of patients with rheumatoid arthritis

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune inflammatory disease. Treatment by convention disease modifying drugs (DMARDs) is effective only in part of patients and it does not induce stop of progression or achievement of low disease activity. Application of biological therapy was a milestone of treatment of RA. Development of biological therapy (BL) was allowed only with recent information about pathogenesis of RA. Biological therapy is target – it is aimed at targets in pathogenetic process in RA. Biological therapy is effective in more than 60 % patients, when standard therapy by DMARDs was not effective. It stops and delays x-ray progression of disease and in one third of patients leads to remission of disease and improves the quality of patient's life.

Key words: rheumatoid arthritis, biological therapy

Prakt. lekár., 2017; 7(1): 16–19

Úvod

Reumatoidná artritída (RA) je chronické autoimunitné zápalové ochorenie neznámej etiológie. Prejavuje sa chronickou artritídou, zápalovou infiltráciou a hypertrofiou synoviálnej membrány, kĺbovými eróziami, vznikom kĺbových deštrukcií. Postihnutie kĺbov spôsobuje deformácie kĺbov, obmedzenie pohyblivosti a poruchu funkčnej spôsobilosti pohybového systému. Okrem postihnutia kĺbov môžu byť prítomné aj extraartikulárne prejavy – najčastejšie reumatoidné uzlíky, vaskulitída, sérozitída a postihnutie pľúc.

Priebeh RA je chronický, často s obdobiami relapsu a nízkej aktivity. Prežívanie pacientov s RA je skrátené o 5 – 7 rokov v porovnaní s populáciou bez RA.

Incidencia RA je 15 – 40 prípadov na 100 000 obyvateľov, prevalencia 0,5 – 1,0 % populácie. Pomer ženy a muži je 3 : 1, vo vyššom veku sa tento pomer mení na 1,5 : 1. Ochorenie začína najčastejšie medzi 20. – 50. rokom, môže sa však začať v ktoromkoľvek veku.

Etiopatogenéza reumatoidnej artritídy

Predpokladá sa, že faktory vonkajšieho prostredia – infekcie, fajčenie – vyvolávajú u gene-

ticky predisponovaných osôb aktiváciu buniek imunitného systému – najmä T- a B-lymfocytov a nadmernú produkciu prozápalových cytokínov – najmä tumor nekrotizujúceho faktora α (TNF α), interleukínu 1 (IL-1) a interleukínu 6 (IL-6). Dôsledkom týchto zmien je migrácia zápalových buniek do kĺbov a aktivácia osteoklastov. Dochádza k sekrécii tkanivových metaloproteínov, ktoré deštruuujú kĺbové štruktúry – kostné tkanivo a kĺbovú chrupku.

Klinický obraz reumatoidnej artritídy

Pri RA môže byť postihnutý ktorýkoľvek diartrodialny kĺb. Najčastejšie sú to: metakarpofalangeálne (MCP) kĺby, proximálne interfalangeálne (PIP) kĺby, rádiokarpálne (RC) a metatarzofalangeálne (MTP) kĺby. Postihnutie kĺbov je najčastejšie symetrické. Zriedkavejšie bývajú postihnuté aj veľké kĺby (kolená, ramená), hlavne pri RA vo vyššom veku. Po ústupe zápalových príznakov pretrvávajú zhrubnutie kĺbov, deformácie s osovou úchylkou, obmedzená pohyblivosť, instabilita a subluxácie postihnutých kĺbov (obrázok 1).

Reumatoidná artritída so začiatkom vo veku nad 60 rokov (*Elderly Onset of RA – EORA*) tvorí 10 – 30 % všetkých pacientov s RA. Výskyt EORA je podobný u mužov a žien (pomer ženy a muži

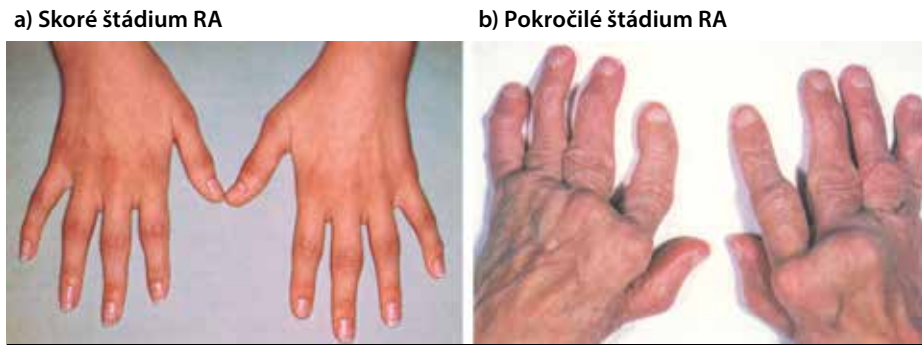
je 1,5 : 1). Charakteristický je náhly vznik choroby s výraznými celkovými prejavmi, myalgiami, postihnutím ramien a vysokou humorálnou aktivitou (sedimentácia erytrocytov a C-reaktívny proteín). Diferenciálno-diagnostickým problémom môže byť odlišenie RA s prejavmi reumatickej polymyalgie od primárnej diagnózy reumatickej polymyalgie, ako aj od paraneoplastických muskuloskeletálnych prejavov pri nádorovom ochorení.

Extraartikulárne prejavy RA sa vyskytujú asi u 40 % pacientov, sú nepriaznivým prognostickým faktorom. Sú to reumatoidné uzly, sérozitída, vaskulitída, orgánové postihnutie (pľúcne, kardiálne, očné, renálne, neurologické, hematologické) (1, 2, 3) (obrázok 2). Na diagnostiku RA sa používajú nové klasifikačné kritériá ACR/EULAR (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism) z roku 2010 (tabuľka 1).

Priebeh RA a prognostické faktory

Priebeh RA môže byť:

- polycyklický (70 %) – striedajú sa obdobia nízkej aktivity alebo remisie a obdobia relapsov, ale celkovo je u väčšiny pacientov tendencia k postupnému zhoršovaniu kĺbového postihnutia;

Obrázok 1. Kĺbové postihnutie pri RA**Obrázok 2.** Extraartikulárne postihnutie pri RA (reumatoidné uzly, vaskulitída)

- monocyklický (20 %) – po potlačení aktivity pretrváva remisia viac ako 1 rok;
- progredujúci (10 %) – pri polyartikulárnych formách s rýchlou progresiou, mimokĺbovými príznakmi, vysokou zápalovou aktivitou, ktoré vedú k deformáciám a závažnému kĺbovému postihnutiu.

Priebeh RA je rozmanitý a ťažko predvídateľný. Pri stredne závažných a závažných formách RA dochádza k progredujúcej deštrukcii kĺbov, ktorej dôsledkom je disabilita a zníženie kvality života pacientov. Cieľom liečby RA je preto dosiahnutie remisie alebo nízkej aktivity RA.

Rozhodujúce pre dosiahnutie tohto cieľa je včasné zavedenie liečby a potlačenie aktivity choroby. Včasnou liečbou možno predísť ireverzibilnému štrukturálnemu poškodeniu kĺbov a následne ireverzibilnej poruche funkcie pohybového aparátu. Keďže najvýraznejšia progresia štrukturálnych zmien na kĺboch je v prvých rokoch trvania RA, je potrebné včasné začatie intenzívnej liečby RA.

Liečba reumatoidnej artritídy

Liečba RA musí byť včasná a komplexná, spojená s pravidelným monitorovaním aktivity a možných nežiaducich účinkov (NÚ) liečby.

Cieľom liečby je:

1. dosiahnuť remisiu choroby alebo
2. dosiahnuť nízku aktivitu choroby
 - tým zmierniť bolesť,

- zachovať alebo zlepšiť funkčnú schopnosť pohybového aparátu,
- zlepšiť kvalitu života chorých,
- spomaliť alebo zastaviť progresiu.

Základom správnej liečby RA je včasné stanovenie diagnózy, posúdenie klinickej aktivity choroby a funkčného stavu, vyhodnotenie štrukturálnych zmien, vyhodnotenie prognostických faktorov a priebehu RA a včasné zavedenie adekvátnej liečby.

Nefarmakologická liečba RA pozostáva z počutia pacienta, úpravy denného režimu, fyzikálnej a rehabilitačnej liečby, prípadne chirurgickej liečby.

Farmakologická liečba RA

Na liečbu bolestivých stavov sa využívajú **nesteroidové antiflogistiká a analgetiká**. **Glukokortikoidy** sú indikované predovšetkým v období vysokej aktivity a akútnych prejavov – na preklopenie obdobia do začiatku účinku chorobu modifikujúcich liekov.

Chorobu modifikujúce antireumatiká (DMARDs) sú skupinou liekov, ktorá má rôznu chemickú štruktúru a rôzny mechanizmus účinku. Nemajú priamy analgetický účinok. Ich liečebný účinok nastupuje po niekoľkých týždňoch a pretrváva určitý čas aj po ich vysadení. Zasahujú do imunopatologických procesov pri RA, znižujú reaktanty akútnej fázy, znižujú klinickú aktivitu RA a môžu spomalovať alebo zastavovať RTG progresiu RA. Rozdeľujú sa na syntetické DMARDs (sDMARDs) a biologické DMARDs (bDMARDs) (4).

Tabuľka 1. ACR/EULAR klasifikačné kritériá pre reumatoidnú artritídu (RA) 2010 (skóre \geq 6/10: definitívna diagnóza RA)

A. Postihnutie kĺbov (prítomnosť synovitídy) (vynechané DIP, CM I a MTP I)	Skóre
1 veľký kĺb (rameno, lakeť, koleno, členok)	0
2 – 10 veľkých kĺbov	1
1 – 3 malé kĺby (s alebo bez postihnutia veľkých kĺbov) MCP, PIP, 2 – 5 MTP, IP palca, zápästie	2
4 – 10 malých kĺbov (s alebo bez postihnutia veľkých kĺbov)	3
> 10 kĺbov (aspoň jeden malý kĺb)	5
B. Sérológia (aspoň jeden test pozitívny)	Skóre
negatívny RF a negatívne ACPA	0
nízko pozitívny RF a nízko pozitívne ACPA	2
vysoko pozitívny RF a vysoko pozitívne ACPA	3
C. Reaktanty akútnej fázy (aspoň jeden test)	Skóre
normálne CRP a normálne FW	0
abnormálne CRP alebo FW	1
D. Trvanie symptómov	Skóre
< 6 týždňov	0
\geq 6 týždňov	1

Syntetické DMARDs sa rozdeľujú na:

- a) konvenčné (cDMARDs) – napríklad metotrexát, sulfasalazín, leflunomid, hydroxychlorochín, soli zlata, cyklosporín A,
- b) cieleňé – targeted (tsDMARDs – napríklad tofacitinib).

Biologické DMARDs (bDMARDs).

Originálne biologické lieky (boDMARDs) odlišujeme od biologicky podobných liekov (biosimilars – bsDMARDs) (5, 6, 7). Liečba biologickými liekmi, ale aj syntetickými DMARDs je najúčinnější pri včasnom zavedení lieku. Včasným zavedením účinnej liečby sa predchádza vzniku ireverzibilných zmien na kĺboch a deformitám. Včasné zavedenie liečby vedie spravidla k zastaveniu RTG progresie choroby, navodeniu remisie choroby a zlepšeniu kvality života.

Biologická liečba RA

Biologická liečba účinkuje cieleňe na presne definované miesto v patogenetickom procese RA. Jej vývoj umožnilo poznanie patogenetických mechanizmov pri RA. Biologická liečba RA sa v klinickej praxi začala v Slovenskej republike využívať začiatkom 21. storočia. Prvým liekom kategorizovaným na liečbu RA bol infliximab, na ktorého vývoji sa podieľal aj významný vedec slovenského pôvodu prof. Ján Vilček (8).

Infliximab je monoklonová chimérická protilátka proti TNF α , ktorá vo svojej molekule obsahuje 25 % myšieho proteínu. Účinkuje proti

Tabuľka 2. Biologické lieky na liečbu reumatických zápalových ochorení

Lieky	Zloženie	Dávkovanie	Indikácie
Adalimumab	humánna monoklonálna protilátka proti TNF α	40 mg á 2 týždne s. c.	RA, AS, PsA, JIA, spondyloartritída, MC, uveitída, psoriáza
Etanercept	humánna rekombinantná molekula s 2 receptormi p75 viazanými na Fc fragment IgG1	50 mg á 1 týždeň s. c.	RA, AS, PsA, JIA
Infliximab	chimerická monoklonálna protilátka proti TNF α	3 – 7,5 mg/kg i. v. á 8 týždňov i. v.	RA, AS, PsA, MC, UC
Golimumab	humánna monoklonálna protilátka proti TNF α	50 mg s. c. á 4 týždne	RA, AS, PsA
Certolizumab	humánna monoklonálna protilátka bez Fc fragmentu proti TNF- α	400 mg s. c. v týždni 0, 2, 4 a potom 200 mg á 2 týždne	RA, AS, PsA
Rituximab	chimerická monoklonálna anti-CD20 protilátka	1 000 mg i. v. 1. a 15. deň, následne cyklus opakovať á 6 mesiacov	RA, ANCA asociované vaskulitídy
Abatacept	fúzovaný proteín CTLA-4 s IgG	10 mg/kg za 4 týždne i. v.	RA, JIA
Tocilizumab	humanizovaná monoklonálna protilátka proti receptoru pre IL-6	8 mg/kg i. v. á 4 týždne	RA, JIA
Anakinra	antagonista receptora pre interleukín 1 (IL-1RA)	s. c. denne	RA

RA – reumatoidná artritída, PsA – psoriatická artritída, JIA – juvenilná idiopatická artritída, AS – ankylozujúca spondylitída, MC – Morbus Crohn (Crohnova choroba), UC – Colitis ulcerosa (ulcerózna kolitída)

solubilnému aj na membránu viazanému TNF. Používa sa v kombinácii s metotrexátom. Okrem liečby RA sa používa napríklad aj pri liečbe ankylozujúcej spondylitídy, psoriatickej artritídy, Crohnovej choroby.

Adalimumab je humanizovaná monoklonálna protilátka, ktorú možno podávať v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom. V kombinácii s metotrexátom je účinnejšia ako v monoterapii. Používa sa aj v liečbe juvenilnej idiopatickej artritídy, ankylozujúcej spondylitídy, séronegatívnej spondylartritídy, psoriatickej artritídy, Crohnovej choroby, psoriázy, uveitídy.

Etanercept je plne humánna rekombinantná molekula, ktorá sa skladá z dvoch solubilných častí Fc fragmentu ľudského IgG1 a receptora pre TNF (p75). Viaže a neutralizuje solubilný aj na membrány viazaný TNF α a j TNF β . Na rozdiel od monoklonálnych anti-TNF protilátok nevyvoláva lýzu a apoptózu buniek, ktoré exprimujú TNF α , a čo je dôležité ani neutralizačné protilátky, ktoré by znižovali jeho účinnosť. Používa sa aj v liečbe juvenilnej idiopatickej artritídy, ankylozujúcej spondylitídy, psoriatickej artritídy.

Certolizumab pegol je monoklonálna protilátka s anti-TNF α účinkom. V molekule certolizumabu je protilátka Fab fragmentu viazaná na pegol (polyetylénglykol). Certolizumab neutralizuje solubilný aj membránovo viazaný TNF α . Väzba monoklonovej protilátky na pegol zabezpečuje dlhší biologický polčas, preferenčnú distribúciu

v zápalových tkanivách a vzhľadom na to, že neobsahuje Fc fragment, nedochádza k fixácii komplementu. Certolizumab podobne ako etanercept nevyvoláva apoptózu monocytov a lymfocytov v periférnej krvi a neovplyvňuje degranuláciu lymfocytov. Používa sa aj v liečbe reumatoidnej artritídy, ankylozujúcej spondylitídy, séronegatívnej spondylartritídy, psoriatickej artritídy.

Golimumab je plne humánna monoklonálna protilátka proti TNF α , ktorá inhibuje solubilný aj transmembránový TNF α . Používa sa aj v liečbe ankylozujúcej spondylitídy, psoriatickej artritídy.

Rituximab je chimerická monoklonálna protilátka, ktorá sa viaže na antigén CD20 na povrchu zrelých B-lymfocytov a ich prekursorov pre-B-lymfocytov. Rituximab spôsobuje prechodnú, takmer úplnú depléciu B-lymfocytov v krvi. Je účinný predovšetkým u pacientov so séropozitívnou RA, u pacientov s vysokou aktivitou RA a vaskulitídou. Možno ho indikovať u pacientov, u ktorých je liečba anti-TNF neúčinná alebo kontraindikovaná. Podáva sa aj u pacientov s ANCA pozitívnou vaskulitídou typu granulomatóza s polyangiitídou (Wegenerova granulomatóza).

Tocilizumab je rekombinantná monoklonálna protilátka proti receptoru pre interleukín 6 (IL-6). Viaže sa na solubilný aj na membrány viazaný receptor pre IL-6R. IL-6 sa uplatňuje v patogenéze akútneho a chronického zápalu, stimuluje tvorbu reaktantov akútnej fázy a zvyšuje aktiváciu osteoklastov.

Abatacept je fúzovaný proteín CTLA-4Ig, ktorý je zložený z domény humánneho CTLA-4 a Fc fragmentu ľudského IgG. Viaže sa na molekulu CD80/86 na povrchu antigén prezentujúcej bunky a zabraňuje väzbe tejto ligandy na molekulu CD28 na T-lymfocytoch. Tým zabráni prenosu kostimulačného signálu z APC na T-lymfocyt, a zabráni tak aktivácii T-lymfocytov. Používa sa aj v liečbe juvenilnej idiopatickej artritídy.

Anakinra je rekombinantná neglykozylovaná forma humánneho receptora IL-1RA. Viaže sa na receptor pre interleukín 1 (IL-1RA) a tým inhibuje väzbu IL-1 α a IL-1 β na receptor IL-1RL. Tak sa znižuje aktivácia makrofágov a diferenciácia T- a B-lymfocytov.

Tofacitinib je malá molekula – syntetizovaná chemicky a aplikuje sa perorálne. Cielene kompetitívne inhibuje Jánus kinázu (JAK) na mieste viažucom ATP. Považuje sa za cieleňú liečbu („targeted therapy“). Účinnosť tofacitinibu bola porovnateľná s adalimumabom a ďalšími biologickými DMARD (9).

Indikácie biologickej liečby RA

Biologická liečba RA je indikovaná u pacientov s pretrvávajúcou vysokou aktivitou RA, u ktorých liečba štandardnými DMARDs nebola dostatočne účinná alebo bola kontraindikovaná. Podávanie BL možno zvážiť i v prípadoch pretrvávajúcej aktivity RA s progresiou štruktúrnych kĺbových zmien v RTG obraze. Aktivita RA sa hodnotí kompozitným indexom (disease activity score) DAS28. Skóre DAS 28 \geq 5,1 sa hodnotí ako vysoká aktivita RA (10, 11, 12).

Účinnosť biologickej liečby RA

Nezistil sa významný rozdiel v účinnosti jednotlivých biologických liekov na aktivitu RA. Väčšina biologických liekov (infliximab, golimumab, abatacept, rituximab, anakinra) sa môže podávať len v kombinácii s metotrexátom, iba liečba adalimumabom, etanerceptom, certolizumabom a tocilizumabom si nevyžaduje súčasné podávanie metotrexátu. Na druhej strane, BL v kombinácii s metotrexátom je účinnejšia ako v monoterapii. Výnimkou je tocilizumab; podľa klinických štúdií je účinnosť tocilizumabu v monoterapii rovnako účinná ako v kombinácii s metotrexátom.

Biologická liečba je účinná u viac ako 60 % pacientov rezistentných na liečbu štandardnými DMARDs. Remisia RA sa dosahuje až u tretiny pacientov na BL. Významný prínos BL je v tom, že účinok niektorých biologických liekov nastupuje už po niekoľkých dňoch, zriedkavo sa terapeutický efekt zaznamená až po niekoľkých mesia-

coch. Biologická liečba zmierňuje rádiografickú progresiu, dokonca aj u pacientov, u ktorých sa nedosiahne remisia alebo nízka aktivita základnej choroby. Biologická liečba znižuje hladiny reaktantov akútnej fázy a celkovo zlepšuje kvalitu života pacientov.

V prípade inefektivity jedného biologického lieku je možná jeho zámena za iný biologický liek. Okrem RA sa uvedené lieky užívajú aj v liečbe iných zápalových reumatických chorôb, ale svoje uplatnenie našli aj v dermatológii a gastroenterológii (tabuľka 2).

Nežiaduce účinky biologickej liečby

Najčastejším NÚ biologickej liečby sú reakcie pri infúzne podávanej BL a lokálne reakcie v mieste vpichu pri subkutánne podávanej liečbe. Vyskytnúť sa môžu i alergické reakcie.

Liečba biologikami s anti-TNF účinkom je spojená s rizikom aktivácie latentnej tuberkulózy. Preto je pred zavedením liečby biologickým liekom potrebné vyšetrenie IGRA testom (Interferon-Gamma Release Assays), a to buď QuantiFERON®-TB Gold In-Tube test (QFT-GIT), alebo T-SPOT®. TB test (T-Spot), a pneumologické vyšetrenie vrátane RTG hrudníka a Mantoux testu.

Ďalším NÚ je častejší výskyt infekcií vrátane oportúnnych. Dôkazy o výskyte lymfómov alebo solídnych nádorov nie sú jednoznačné, pretože výskyt non-Hodgkinových lymfómov pri RA – osobitne pri RA s vysokou aktivitou – je zvýšený. Pri podávaní BL sa však preukázal vyšší výskyt nemelanómových kožných nádorov. Pri BL sa vyskytuje pozitivita ANA a anti-dsDNA protilátok. U niektorých pacientov s autoprotilátkami sa môžu zaznamenať i príznaky systémového lupus erythematosus (lupus indukovaný liekmi).

Biologicky podobné lieky. Po skončení patentovej ochrany originálnych biologických liekov sa v súčasnosti do klinickej praxe dostávajú lieky s podobnými biologickými účinkami ako originálne lieky – tzv. **biologicky podobné lieky**. Nie sú to prípravky identické s pôvodnými originálnymi liekmi, pretože biologické lieky sú produkované živými systémami (baktérie, kvasinky alebo bunky cicavcov). Sú to veľké molekuly, proteíny alebo polypeptidy. Sekvencia aminokyselín týchto makromolekúl je zhodná s originálnym liekom, rozdiel je v priestorovom usporiadaní molekuly a naviazanými uhľovodíkovými alebo glycidovými skupinami.

Imunogenita inhibítorov TNFa. U časti pacientov s RA sa vytvárajú protilátky proti biologickým liekom. Táto imunitná odpoveď na biologické lieky (imunogenita) je jedným z hlavných dôvodov inefektivity liečby infliximabom alebo adalimumabom. Výsledky štúdií o imunogenite ostatných anti-TNF liekov nie sú jednoznačné.

Biologická liečba výrazne pomáha v liečbe pacientov s RA. Rýchle potlačenie aktivity choroby je dôležité, častejšie sa podarí dosiahnuť remisia choroby, prípadne nízka aktivita, častejšia remisia a nízka aktivita RA.

V súčasnosti sú skúsenosti i s viac ako 10-ročným podávaním biologických liekov. Podáva sa v centrách pre biologickú liečbu zápalových reumatických chorôb a ich predpisovanie podlieha schváleniu revíznym lekárom

Záver

Biologická liečba RA je účinná aj v prípadoch, keď je prítomná rezistencia na štandardné DMARDs. Je efektívna i pri dlhodobom podávaní. Pomáha predchádzať tvorbe výrazných deformít a následnej disabilite pacientov s RA.

Literatúra

1. Pavelka K, Vecovský J, Tegzová D. TNF blokujujúce lieky. In: Pavelka K. *Farmakoterapie revmatických onemocnění*. Grada, Avicenum; 2005: 147–162.
2. Pavelka K. Biologická liečba. In: Pavelka K, Vencovský J, Horák P, et al. *Revmatologie*. Maxdorf-Jeseniuss; 2012: 191–226.
3. Rovenský J, et al. Reumatoidná artritída. In: Rovenský J, Pavelka K, et al. *Klinická reumatológia*. Martin: Osveta; 2000: 1048.
4. Smolen J, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:492–509.
5. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, et al. New therapies for the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2007;370:1861–1874.
6. Gaujoux-Viala C, Smolen JS, Landewe R, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systemic literature review informing the EULAR recommendation for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1004–1009.
7. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, et al. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:3–5.
8. Rovenský J. Biologická liečba v reumatológii – od infliximabu ku golimumabu. *Lekársky obzor*. 2011;7–8.
9. Gaujoux-Viala C, Nam JL, Ramiro S, et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tocilizumab – a systemic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:510–515.
10. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendation of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:631–637.
11. Aletaha D, Smolen JS. Joint damage in rheumatoid arthritis progresses in remission according to the disease Activity Score in 28 joints and is driven by residual swollen joints. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3702–3711.
12. Lukáč J, Lukáčová O. Reumatoidná artritída. In: Lukáč J, et al. *Systémové choroby spojivového tkaniva (systémové autoimunitné choroby)*. PN print, s. r. o.; 2010: 125–151.

MUDr. Oľga Lukáčová, PhD.

Národný ústav reumatických chorôb
Piešťany
Nábrežie I. Krasku 4, 921 12 Piešťany
olga.lukacova@nurch.sk