

VILNIAUS UNIVERSITETAS  
VALSTYBINIS MOKSLINIŲ TYRIMŲ INSTITUTAS  
INOVATYVIOS MEDICINOS CENTRAS

Inesa Arštikytė

**BIOLOGINĖS TERAPIJOS TAIKYMAS PACIENTAMS,  
SERGANTIEMS AUTOIMUNINIAIS ARTRITAIŠ**

Daktaro disertacija

Biomedicinos mokslai, medicina (06B)

Skeletas, raumenų sistema, reumatologija, judėjimas (B580)

Vilnius

2015

Disertacija rengta 2009 – 2014 metais Valstyviniame mokslinių tyrimų institute, Inovatyvios medicinos centre (iki 2009.12.23. Vilniaus universiteto Eksperimentinės ir klinikinės medicinos institutas).

Moksliniai vadovai:

Prof. habil. dr. Algirdas Venalis (VU, biomedicinos mokslai, medicina – 06B, skeletas, raumenų sistema, reumatologija, judėjimas - B580) (nuo 2009.12.18. iki 2014.04.23.).

Prof. dr. (HP) Irena Butrimienė (VU, biomedicinos mokslai, medicina – 06B, skeletas, raumenų sistema, reumatologija, judėjimas – B580) (nuo 2014.04.23. iki 2014.12.18.).

Moksliniai konsultantai:

Prof. dr. (HP) Irena Butrimienė (VU, biomedicinos mokslai, medicina – 06B, skeletas, raumenų sistema, reumatologija, judėjimas – B580) (nuo 2009.12.18. iki 2014.04.23.).

Prof. habil. dr. Algirdas Venalis (VU, biomedicinos mokslai, medicina – 06B, skeletas, raumenų sistema, reumatologija, judėjimas – B580) (nuo 2014.04.23. iki 2014.12.18.).

## TURINYS

Dažniausiai naudojamos santrumpos .....	5
1. Įvadas .....	7
Darbo aktualumas.....	11
Darbo mokslinis naujumas.....	12
Darbo tikslas.....	12
Darbo uždaviniai.....	12
Darbo praktinė reikšmė.....	13
Ginamieji teiginiai.....	13
2. Literatūros apžvalga .....	15
2.1.    Biologinių vaistų veikimo principai.....	15
2.2.    Biologinės terapijos efektyvumas .....	19
2.3.    Racionalus biologinės terapijos taikymas.....	23
2.4.    Biologinių vaistų sukeliama nepageidaujama reakcija.....	30
2.5.    Biologinių vaistų imunogeniškumas.....	42
3. Darbo metodika.....	49
3.1.    Tiriamieji .....	49
3.2.    Tyrimo eiga .....	50
3.3.    Laboratoriniai tyrimai.....	58
3.4.    Instrumentiniai tyrimai .....	60
3.5.    Duomenų statistinė analizė.....	60
4. Rezultatai.....	64
4.1.    Demografiniai ir klinikiniai pacientų duomenys prieš pradėdant gydymą biologiniais vaistais.....	64
4.2.    Gydymo biologiniais vaistais efektyvumo vertinimas.....	70
4.3.    Gydymo skirtingomis infliksimabo dozėmis efektyvumo palyginimas.....	88
4.4.    Pacientų gydymo biologiniais vaistais trukmė, gydymo keitimo priežastys.....	92

4.5.	Pacientų darbingumo, neįgalumo, taikytų nemedikamentinių priemonių prieš pradedant gydymą biologiniais vaistais bei gydymo metu dinamika.....	100
4.6.	Nepageidaujami reiškiniai, pasireiškę gydant biologiniais vaistais.....	102
4.7.	Pacientų ištyrimas dėl latentinės tuberkuliozės prieš skiriant gydymą biologiniais vaistais.....	108
4.8.	Dviejų skirtingų metodų, naudotų nustatant TNF $\alpha$ blokatorių ir prieš juos susidariusių antikūnų koncentracijas, palyginimas.....	111
4.9.	TNF $\alpha$ blokatorių ir antikūnų prieš juos reikšmė klinikinėms gydymo išėjims.....	118
5.	Rezultatų aptarimas.....	127
6.	Išvados.....	148
7.	Praktinės rekomendacijos.....	150
8.	Autorės publikacijos ir disertacijos tema skaityti pranešimai.....	152
9.	Literatūros sąrašas.....	154
10.	Priedai .....	192

## DAŽNIAUSIAI NAUDOJAMOS SANTRUMPOS

- AA – autoimuniniai artritai  
ADA – adalimumabas  
Ag - antigenai  
Ak - antikūnai  
Anti-CCP – antikūnai prieš ciklinį citrulinintą peptidą  
ARA – Amerikos Reumatologų Asociacija  
AS – ankilozinis spondilitas  
ASDAS – ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indeksas (angl. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*)  
BASLAI – *Bath*’o ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indeksas (angl. *Bath ankylosing spondilitis disease activity index*)  
BASFI – *Bath*’o ankilozinio spondilito funkcinis indeksas (angl. *Bath ankylosing spondilitis functional index*)  
BCG vakcina – *Bacillus - Calmette - Guerin* vakcina  
BIOLIT – Lietuvos reumatinių ligų biologinės terapijos bazė  
BV – biologiniai vaistai  
CER – pegiliuotas certolizumabas  
CRB – C reaktyvus baltymas  
DAS28 – (ligos aktyvumo indeksas, vertinant 28 sąnarius (angl. *disease activity score-28*)  
DNR – deoksiribonukleorūgštis  
ELISA – imunofermentinis metodas (angl. *enzyme-linked immunosorbent assay*)  
ENG – eritrocitų nusėdimo greitis  
EULAR – Europos priešreumatinė lyga (angl. *European League Against Rheumatism*)  
ETA – etanerceptas  
GK – gliukokortikosteroidai  
GM-CSF – granulocitų ir monocitų kolonijas stimuliuojantis faktorius  
GOL – golimumabas  
JIA – juvenilinis idiopatinis artritas  
ICC – intraklasinės koreliacijos koeficientas  
 $\alpha$ -IFN –  $\alpha$ -interferonas  
IFN- $\gamma$  – interferonas- $\gamma$   
Ig – imunoglobulinas  
IK – imuniniai kompleksai  
IL - interleukinas  
INF – infliksimabas

LMV – ligą modifikuojantys vaistai  
MASES – entezopatijų indeksas (angl. *Maastricht Ankylosing Spondilitis Enthesitis Score*)  
Md – mediana  
MTX – metotreksatas  
NE – nepakankamas efektas  
NR – nepageidaujami reiškiniai  
NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo  
p – statistinio patikimumo reikšmė  
PI – pasikliautiniai intervalai  
PsA – psoriazinis artritas  
RA – reumatoidinis artritas  
RIA – radioimuninė precipitacija  
RIT – rituksimabas  
RF – reumatoidinis faktorius  
AU/ml – santykiniai vienetai mililitre  
SK28 – skausmingi sąnariai, vertinant 28 sąnarius  
SK60 – skausmingi sąnariai, vertinant 60 sąnarių  
SN – standartinis nuokrypis  
SpA – spondiloartropatijos  
SUT28 – sutinę sąnariai, vertinant 28 sąnarius  
SUT60 – sutinę sąnariai, vertinant 60 sąnarių  
SVK – sveikatos vertinimo klausimynas  
ŠS – šansų santykis  
QFT - *QuantiFeron TB Gold In Tube* testas  
TBC – tuberkuliozė  
TNF $\alpha$  - naviko (angl. *tumor*) nekrozės faktorius alfa  
TOC – tocilizumabas  
VAS – vizualinės analogijos skalė  
VUL SK – Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikos  
ŽLA – B27 – žmogaus leukocitų antigenas B27

## 1. ĮVADAS

Autoimuniniai artritai (AA) (reumatoidinis artritas (RA), ankilozinis spondilitas (AS), psoriazinis artritas (PsA), juvenilinis idiopatinis artritas (JIA)) – tai ligų grupė, kurios gali skirtis savo klinikiniu pasireiškimu, tačiau panašios savo išėjimais. Jų metu pažeidžiami ne tik sąnariai, bet ir kiti organai ir organų sistemos. Nors etiopatogenetiniai mechanizmai yra labai sudėtingi ir iki šiol nėra iki galo išaiškinti, visų šių ligų patogenezėje dalyvauja naviko (angl. *tumor*) nekrozės faktorius  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), interleukinas (IL)-1, IL-6, IL-17, IL-23, IL-15, IL-12, IL-22, IL-18, interferonas- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) bei kiti citokinai [1-4]. Šių ligų paplitimas pasaulio šalyse skiriasi: reumatoidiniu artritu serga iki 1,0 %, ankiloziniu spondilitu – iki 0,5 %, psoriaziniu ir juveniliniu idiopatininiu artritu – apie 0,1 % populiacijos [5-7]. Tikslių duomenų apie autoimuniniais artritais sergančiųjų skaičių mūsų šalyje Lietuvos statistikos departamentas nepateikia. Remiantis epidemiologine Vilniaus ir Kauno miestų gyventojų sergančiųjų reumatoidiniu artritu ir spondiloartropatijomis studija, reumatoidiniu artritu serga 0,55 %, spondiloartropatijomis – 0,84 % šių miestų suaugusių gyventojų [8]. Šios ligos yra susijusios su padidėjusiu trumpalaikiu ir ilgalaikiu nedarbingumu ir neįgalumu. Teigiama, kad lyginant su bendrais populiacijos statistikos duomenimis pagal lytį ir amžių, reumatoidiniu artritu sergančiųjų tarpe užimtumas sumažėjęs 24,2 %, o neįgalumas padidėjęs 51,7 % Lietuvoje, o per 10 ligos metų net 48 % sergančiųjų praranda darbą [9]. Sergamumas lydinčiomis ligomis (ypač širdies ir kraujagyslių) ir su jomis susijęs mirtingumas yra didesnis nei bendroje populiacijoje: reumatoidiniu artritu sergantiems miokardo infarktas pasireiškia 2 kartus, dėl kardiovaskulinių ligų sergantieji ankiloziniu spondilitu miršta 1,6 – 1,9 karto, psoriaziniu artritu – 1,59 -1,65 karto dažniau palyginti su bendra populiacija, vaikams sergantiems juveniliniu idiopatininiu artritu ateroskleroziniai pokyčiai arterijose vystosi anksčiau nei sveikiems bendraamžiams [10-16].

Maždaug prieš dvidešimt metų tiksli diagnozė ankstyvose autoimuninio artrito stadijose buvo daugiau svarbi akademiniu, nei klinikiniu požiūriu. Ligos pradžioje pacientai buvo gydomi nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo, būklei blogėjant palaipsniui gydymui buvo skiriami gliukokortikosteroidai (GK) ir ligą modifikuojantys vaistai (LMV) [17]. Tokia gydymo taktika sumažindavo uždegimą, bet neduodavo ilgalaikių ligos remisijų. XX amžiaus paskutiniame dešimtmetyje paskelbtos publikacijos, kurios įrodė, kad tinkamu ligos momentu paskyrus gydymą pakankamai agresyviais ligą modifikuojančiais vaistais galima tikėtis daug geresnių gydymo rezultatų [18]. Tačiau net ir anksti paskyrus LMV, pasiekti ilgalaikę autoimuninių ligų remisiją ir sustabdyti radiologinę progresiją dažniausiai nepavykdavo [19-22].

1997 metais, pasaulyje reumatoidinio artrito gydymui pradėtas naudoti pirmasis biologinis vaistas – infliksimabas [23]. Kiti biologiniai vaistai (BV) autoimuninių artritų gydymui palaipsniui pradėti naudoti vėliau. BV – tai citokinų: TNF $\alpha$  [24-39], IL-1 [40], IL-6 [41], kostimuliacijos blokatoriai [40], anti-CD20 monokloniniai antikūnai [42] bei biologiškai ji juos panašūs vaistai [43], kuriuos gaminant dažniausiai naudojama rekombinantinė deoksiribonukleorūgšties (DNR) technologija. Šie medikamentai labai veiksmingai mažina ligos požymius ir apsaugo nuo sąnarių struktūrinių pažeidimų progresavimo, kartu mažindami neįgalumo dėl autoimuninių artritų lygį. Šie vaistai yra palyginti brangūs, todėl kainos ir efektyvumo klausimai yra itin aktualūs. Klinikinis poveikis ir racionalus gydymo tęsimas ar nutraukimas turi būti sprendžiami individualiai kiekvienam pacientui. Ilgalaikio biologinių vaistų vartojimo saugumo duomenų kol kas nepakanka, nes klinikinėje praktikoje šie medikamentai dar palyginti trumpai vartojami.

Nors nėra atliktų tiesioginių TNF $\alpha$  blokatorių vartojimo efektyvumo palyginimo tyrimų, netiesioginė randomizuotų klinikinių tyrimų analizė rodo, kad visi šios grupės medikamentai yra panašūs efektyvumo ir saugumo atžvilgiu (iki 5 metų stebėjimo laikotarpiu) [44,45]. Iki šiol trūksta duomenų apie ilgalaikį (ilgesnio nei 5 metų laikotarpio) biologinės terapijos



saugumą kasdieninėje praktikoje ir nenutrūkstamo gydymo konkrečiu vaistu trukmę [24,29,31,45]. Atliktų klinikinių tyrimų duomenys yra apriboti pacientų populiacijos homogeniškumo (nulemtu griežtų įtraukimo ir neįtraukimo į tyrimus kriterijų) bei santykinai trumpo stebėjimo laikotarpio. Galima situacija, kai šių medikamentų trumpalaikis efektyvumas yra panašus, tačiau ilgalaikis efektyvumas ir saugumas skiriasi. Be to, trūksta duomenų apie biologinių preparatų nenutrūkstamo gydymo išlaikymą realiomis gydymo sąlygomis [45].

Siekiant panaikinti ilgalaikio stebėjimo duomenų stygių kasdienėje praktikoje, nuo 1996 m. pasaulyje pradėti kurti biologinių vaistų registrai ir duomenų bazės [44-46]. Lietuvos reumatinių ligų biologinės terapijos duomenų bazė (BIOLIT) pradėjo veikti 2007 m. gruodžio 1 d. Registrai ir duomenų bazės turi tam tikrų panašumų: įtraukiami visi šiais vaistais gydomi pacientai klinikinės praktikos arba populiacijos lygmenyje, registrai ir duomenų bazės nėra vaistui specifiški, pacientų stebėjimas nenutrūksta pakeitus vieną biologinį preparatą kitu. Europos priešreumatinė lyga (angl. *European League Against Rheumatism*, EULAR) 2008 m. sudarė darbo grupę, kurios darbo tikslas suformuoti reikalavimus gydymo stebėjimo registrams [47]. Pagrindinis šios darbo grupės siekis – skirtingų valstybių ir reumatologijos centrų registrų raportavimo ir duomenų analizavimo sistemos harmonizacija, siekiant pagerinti vaistų saugumo tyrimų interpretaciją [47].

Kadangi net apie trečdalis pacientų gydymas pirmuoju biologiniu vaistu būna nepakankamai efektyvus arba gydant efektas išsenka, todėl literatūroje vis plačiau nagrinėjamos gydymo biologiniais vaistais pirminio neefektyvumo (neefektyvus medikamentas arba pasireiškę nepageidaujami reiškiniai) ir antrinio neefektyvumo (kai išsenka pradžioje buvęs geras gydymo efektas) priežastys [48]. Atlikti tyrimai parodė, kad reumatoidiniu artritu sergančių pacientų klinikinį gydymo efektą galima sieti su esama TNF $\alpha$  blokatorių koncentracija serume, tačiau literatūros duomenys apie pacientus, sergančius ankiloziniu spondilitu, šiuo atžvilgiu skiriasi [49-52]. Vienas iš galimų veiksnių, susijusių su efektyvumo praradimu yra imunogeniškumas – antikūnų susiformavimas prieš skiriamus monokloninius antikūnus (t.y. prieš

biologinį vaistą susiformuoja antikūnai (Ak)) [53]. Jų atsiradimas yra siejamas su mažesnėmis nustatomomis TNF $\alpha$  blokatorių koncentracijomis kraujo serume, gydymo efektyvumo mažėjimu bei dažnesnėmis nepageidaujamomis su infuzija ar injekcija susijusiomis reakcijomis [52-56]. Visgi išlieka neaiški šių vaistų dozių didinimo ar vaisto skyrimo intervalų trumpinimo reikšmė, kadangi į ankstesnius tyrimus su tokio pobūdžio dozavimo keitimais imunogeniškumo tyrimai nebuvo įtraukti [57]. Literatūroje skelbiami duomenys, kad antikūnų prieš biologinius vaistus koncentracija atvirkščiai koreliuoja su gydymo efektu ir vaisto koncentracija [52,58-60]. Terapinės vaistų koncentracijos ir imunogeniškumo tyrimai kasdieninėje praktikoje galėtų optimizuoti gydymą TNF $\alpha$  blokatoriais, sumažinti neefektyvias išlaidas įsigyti šiems medikamentams. Pasaulyje biologinių vaistų ir antikūnų prieš juos koncentracijoms nustatyti naudojami skirtingi tyrimo metodai. Dažniausiai nustatant antikūnų prieš vaistus koncentracijas yra naudojami imunofermentinis (angl. *enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) ir radioimuninis metodai (angl. *radioimmunoassay*, RIA) [61-63]. Taip pat yra naudojami ir tokie metodai kaip paviršinis plazmonų rezonansas (angl. *Surface Plasmon Resonance*) ir elektrochemiliuminiscencija, tačiau jų taikymas kasdieninėje klinikinėje praktikoje yra ribojamas didelės kainos ir sudėtingo metodų pritaikymo [63-65]. Būtina pabrėžti, kad biologinių vaistų ir antikūnų prieš juos nustatymo metodų pritaikymas klinikinėje praktikoje nėra standartizuotas, taip pat nėra nė vieno universalaus metodo, galinčio nustatyti visas antikūnų prieš vaistus klases ir subtipus [64].

Pacientams, sergantiems autoimuniniais artritais ir gydomiems TNF $\alpha$  blokatoriais, būdinga padidėjusi tikimybė susirgti tuberkulioze bei latentinės tuberkuliozės reaktyvacijos rizika. Dėl netipiškos ligos pasireiškimo lokalizacijos (t.y. daugiau nei 60 % atvejų nustatoma ekstrapulmoninė forma), o taip pat dėl didelio tuberkuliozės paplitimo (2013 m. duomenimis – 57,37 atvejai / 100 000 gyventojų) mūsų šalyje, ši problema yra itin aktuali [66, 67]. 2011 m. buvo patvirtintos tuberkuliozės prevencijos ir gydymo rekomendacijos skiriant TNF $\alpha$  blokatorius (bendras Lietuvos pulmonologų ir reumatologų

sutarimas), kurios padėjo specialistams optimizuoti latentinės tuberkuliozės diagnostiką ir gydymą prieš skiriant imunosupresinę terapiją autoimuniniais artritais sergantiems pacientams [68]. Literatūroje nagrinėjama odos tuberkulino ir stimuliuoto  $\gamma$ -interferono ( $\gamma$ -INF) išskyrimo mėginių reikšmė diagnozuojant latentinę tuberkuliozę imunosupresuotiems pacientams, tačiau dauguma tyrimų atlikta žemo tuberkuliozės paplitimo šalyse, todėl šie duomenys negali būti pilnai pritaikomi didelio šios ligos paplitimo regionuose [69].

**Darbo aktualumas.** Dauguma atliktų tyrimų lygino biologinių ir sintetinių ligą modifikuojančių (dažniausiai metotreksato) vaistų derinio efektyvumą su metotreksato monoterapijos efektyvumu. Iki šiol trūksta ilgalaikių tyrimų, kuriais būtų tiesiogiai palyginami skirtingi BV identiškose pacientų grupėse. Tik nedidelė literatūros dalis nagrinėja mažesnių nei rekomenduotos vaistų aprašuose, klinikuose vaistų tyrimuose naudotų TNF $\alpha$  blokatorių (ypač infliksimabo) dozių klinikinį efektyvumą, nepageidaujamų reiškinių dažnį bei įtaką antikūnų prieš biologinį vaistą susidarymui. Nėra standartizuoto, visuotinai priimto TNF $\alpha$  blokatorių ir prieš juos susiformavusių antikūnų nustatymo metodo. Literatūroje buvo rasti tik keli straipsniai, lyginantys skirtingais metodais nustatytą TNF $\alpha$  blokatorių koncentracijų rezultatus. Labai aktualus ir nepageidaujamų reiškinių gydant biologine terapija klausimas. Trūksta duomenų apie latentinės tuberkuliozės paplitimą ir reaktyvacijos riziką tarp autoimuniniais artritais sergančių pacientų prieš pradedant gydymą bei jau gydant TNF $\alpha$  blokatoriais. Dauguma publikuotų straipsnių analizuoja latentinės tuberkuliozės diagnostikos ir gydymo problemas regionuose, kuriuose tuberkuliozės paplitimas yra mažas, tačiau duomenų iš didelio tuberkuliozės paplitimo kraštų trūksta. Tiriant ilgalaikio gydymo efektyvumą ir retus nepageidaujamus reiškinius itin vertingi yra registrai ir duomenų bazių duomenys.

**Darbo mokslinis naujumas.** Šis tyrimas yra pirmasis Lietuvoje, kuriuo nagrinėjami realios klinikinės reumatologų praktikos duomenys apie biologinių vaistų taikymo ypatumus (vaistų dozavimo, keitimų, metotreksato skyrimo įtaką klinikiniam efektui, saugumui, antikūnų prieš TNF $\alpha$  blokatorius susidarymą). Dauguma publikuotos pasaulinės literatūros nagrinėja gydymo biologiniais vaistais rezultatus tarp pacientų, turinčių žymiai trumpesnę ligos trukmę, mažesnę ligos aktyvumą ir rentgenologinį pažeidimo lygį. Ypač pabrėžtina, kad mūsų atliktas tyrimas apima autoimuniniais artritais sergančių pacientų, kurių gydymas biologine terapija buvo pradėtas esant ypač aktyviai ligai arba jau esant toli pažengusiems radiologiniams ligos požymiams, duomenis. Tai vienas pirmųjų darbų reumatologijoje, palyginantis skirtingus imunogeniškumo nustatymo metodus klinikinėje praktikoje ir įvertinantis imunogeniškumo pasekmes pacientams, gydytiems skirtingais biologiniais vaistais ilgą laiką. Mūsų darbo išskirtinumas yra tuberkuliozės klausimo nagrinėjimas pacientams, sergantiems autoimuniniais artritais prieš paskiriant ir gydant TNF $\alpha$  blokatoriais didelio tuberkuliozės paplitimo valstybėje.

**Darbo tikslas** – įvertinti biologinės terapijos vaistų efektyvumą, saugumą ir šių vaistų sąlygotą imunogeniškumą gydant autoimuniniais artritais sergančius pacientus kasdienėje reumatologo praktikoje.

**Darbo uždaviniai:**

1. Įvertinti biologinių vaistų skyrimo, dozavimo bei sintetinių ligą modifikuojančių vaistų vartojimo ypatumus autoimuniniais artritais sergantiems pacientams kasdienėje reumatologo praktikoje.
2. Išanalizuoti biologinių vaistų ir jų dozių keitimus bei keitimų priežastis.
3. Įvertinti pacientų gydomų biologiniais vaistais fizinio neįgalumo ir darbingumo dinamiką gydymo metu.

4. Nustatyti dažniausiai pasitaikiusius nepageidaujamus reiškinius gydant biologiniais vaistais autoimuniniais artritais sergančius pacientus.
5. Išnagrinėti tuberkuliozės diagnostikos ir gydymo ypatumus prieš skiriant gydymą TNF $\alpha$  blokatoriais.
6. Palyginti dviejų skirtingų laboratorinių metodų naudą, nustatant TNF $\alpha$  blokatorių koncentracijas pacientų kraujo serume.
7. Įvertinti imunogeniškumo, kaip vienos iš gydymo TNF $\alpha$  blokatoriais antrinio neefektyvumo priežasčių, reikšmę.

**Darbo praktinė reikšmė** – nustatytas taikyto gydymo skirtingais biologiniais vaistais sergantiesiems autoimuniniais artritais efektyvumas ir saugumas, įvertinta efektyvaus gydymo išsilaikymo trukmė, gydymo keitimo ir nutraukimo priežastys. Nustatyta TNF $\alpha$  blokatorių ir prieš juos susidariusių antikūnų koncentracijų įtaka gydymo efektui ir galimiems nepageidaujamiems reiškiniams, patikslinta imunogeniškumo tyrimų vertė nustatant antrinio gydymo neefektyvumo priežastis. Palygintas dviem skirtingais metodais nustatytų TNF $\alpha$  blokatorių ir antikūnų prieš vaistus koncentracijų rezultatų atitikimas. Įvertintas latentinės tuberkuliozės diagnostikai naudojamų dviejų testų (odos tuberkulino ir stimuliuoto  $\gamma$ -interferono išskyrimo) rezultatų suderinamumas ir ištyrimo dėl latentinės tuberkuliozės prieš skiriant gydymą TNF $\alpha$  blokatoriais ypatumai.

**Ginamieji teiginiai:**

1. Gydant TNF $\alpha$  blokatoriais ankiloziniu spondilitu, psoriaziniu artritu, juveniliniu idiopatinio artritu sergančius, o taip pat gydant TNF $\alpha$  blokatoriais ir rituksimabu reumatoidiniu artritu sergančius pacientus, klinikinis gydymo efektas yra panašus. Gydymo infliksimabo tiek mažesnėmis, tiek terapinėmis dozėmis efektyvumas yra panašus.

2. Gydytas pirmuoju biologiniu vaistu efektyvus apie pusei autoimuniniais artritais sergančių pacientų. Pagrindinė gydymo keitimo priežastis – nepakankamas efektas sergantiesiems reumatoidiniu, psoriazinu artritu ir ankiloziniu spondilitu, o nepageidaujami reiškiniai – sergantiesiems juveniliniu idiopatinu artritu.
3. Autoimuniniais artritais sergančių pacientų, 24 mėnesius gydomų biologiniais vaistais, judėjimo funkcijos nepakankamumas mažėja, gerėja jų darbingumas, tačiau nesikeičia nustatytas nuolatinis neįgalumas.
4. Gydytas biologiniais vaistais yra pakankamai saugus, tačiau būtinas budrumas dėl rimtų infekcijų, tuberkuliozės atsiradimo ar reaktyvacijos bei onkologinių susirgimų.
5. Odos tuberkulino ir stimuliuoto  $\gamma$ -interferono išskyrimo mėginių rezultatų suderinamumas, tiriant dėl galimos latentinės tuberkuliozės autoimuniniais artritais sergančius pacientus, yra žemas, todėl rekomenduotinas pacientų ištyrimo plano prieš skiriant gydymą TNF $\alpha$  blokatoriais tolesnis tikslinimas.
6. Dviejose skirtingose laboratorijose imunofermentiniais metodais nustatytų TNF $\alpha$  blokatorių koncentracijų tyrimų rezultatai statistiškai patikimai nesiskiria, todėl bet kuris iš tyrimų gali būti naudojamas kasdieninėje praktikoje. Antikūnų prieš infliksimabą ir adalimumabą nustatymui jautresnis yra radioimuninis metodas.
7. Gydymo infliksimabu eigoje susidarę antikūnai prieš vaistą didina infuzinių reakcijų riziką, mažina gydymo efektyvumą ir didina gydymo keitimo būtinybę. Gydant adalimumabu atsiradę antikūnai prieš vaistą yra susiję su klinikinio efekto išsekimu.

## 2. LITERATŪROS APŽVALGA

Nuo 1997 metų pasaulyje autoimuniniais artritais sergantiems pacientams gydyti pradėjus naudoti biologinius preparatus, labai pagerėjo pacientų gydymo kokybė, darbingumas, tapo įmanoma sulėtinti radiologinę ligos progresiją [23,70]. Plačiausiai naudojami TNF $\alpha$  blokatoriai (infliksimabas (INF) [24-28], etanerceptas (ETA) [29-31], adalimumabas (ADA) [32-34], pegiliuotas certolizumabas (CER) [35-37], golimumabas (GOL) [38,39]). Kiek rečiau naudojami IL-1 (anakinra) [40], IL-6 (tocilizumabas (TOC)) blokatoriai [41], kostimuliacijos blokatoriai (abataceptas) [40], anti-CD20 monokloninis antikūnas (rituksimabas (RIT) [42]). Nuo 2014 m. pradėti naudoti biologiškai panašūs vaistai (*Remsima*<sup>®</sup>, *Inflectra*<sup>®</sup>) [43]. Iki šiol užregistruoti BV yra parenteriniai preparatai. BV vartojami skiriant infuzijas į veną (INF, RIT, TOC, abataceptas) arba poodines injekcijas (ETA, ADA, GOL, CER) [64,71]. Kuriami ir diegiami klinikinėje praktikoje vis nauji biologiniai preparatai: IL-6 receptoriaus blokatoriai (sarilumabas), B ir T limfocitus veikiantys preparatai (okrelizumabas, ofatumumabas, epratuzumabas, tabalumabas, sulietas baltymas alefaceptas), interleukinų 12 ir 23 blokatoriai (ustekinumabas, briakinumabas), fosfodiesterazės-4 blokatoriai (apremilastas), granulocitų-makrofagų kolonijas stimuliuojančio faktoriaus receptoriaus blokatoriai (mavrilimumabas), IL17 blokuojantys vaistai (brodalumabas, iksekizumabas, sekukinumabas) ir kiti [71-83]. Pasaulio sveikatos organizacija yra pateikusi biologinių vaistų pavadinimų sudarymo rekomendacijas [84]. Jau iš vaisto pavadinimo galima suprasti, ar jis yra antikūnas prieš tam tikrą citokiną (priesaga –mab) ar receptorių blokatorius (priesaga –cetp) ir panašiai [84].

### 2.1. Biologinių vaistų veikimo principai

#### 2.1.1. TNF- $\alpha$ blokavimas

Padidėję citokino TNF $\alpha$  kiekiai yra nustatomi daugelio uždegiminių procesų metu [85]. TNF $\alpha$  yra pagrindinis citokinų kaskados

komponentas, kuris stimuliuoja įvairių uždegimo mediatorių gamybą bei tolesnį imuninių ir uždegiminių ląstelių įtraukimą į sąnario uždegimo procesą. Nustatyta, kad reumatoidiniu artritu sergančių pacientų sinovijos ląstelėse ryškiausia yra IL-1 ir TNF $\alpha$  ekspresija [86,87]. Abu citokinai veikia tiek tiesiogiai, tiek netiesiogiai. Pavyzdžiui, TNF $\alpha$  stimuliuoja IL-1 ir chemokinių gamybą, tiesiogiai skatina metaloproteinazių ir leukotrienų, kurie yra atsakingi už audinių pažeidimą, išskyrimą iš ląstelių. Nors TNF $\alpha$  ekspresuoja daugybė imuninės sistemos ląstelių, įrodyta, kad, sergant *Crohn*'o liga, TNF $\alpha$  hiperekspresija labiausiai yra nulemta T limfocitų, o artritu ir dermatitu – monocitų ir makrofagų [86]. TNF $\alpha$  blokuojantys antikūnai buvo pradėti vartoti gydymo tikslais – efektyvumas pirmiausia buvo įrodytas *Crohn*'o ligos ir reumatoidinio artrito atveju [85,87]. Vėliau įrodytas jų efektyvumas pacientams sergantiems ankiloziniu spondilitu, juveniliniu idiopatininiu artritu, psoriaziniu artritu, psoriaze. Sergant tokiomis ligomis, kaip *Wegener*'io granulomatozė, suaugusiųjų *Still*'o liga, *Behcet*'o liga, antrinė amiloidozė, *pyoderma gangrenosum*, reumatinė polimialgija, uveitas, reaktyvusis artritas, su TNF receptoriais asocijuotas periodinis sindromas, opinis kolitas, *Sjogren*'o sindromas, SAPHO sindromas, sarkoidozė, taip pat nustatomi aukšti TNF $\alpha$  titrai, todėl jas taip pat bandoma gydyti TNF $\alpha$  blokatoriais [85]. Įrodyta, kad sinovijoje TNF $\alpha$  blokavimas sumažina IL-1, granulocitų ir monocitų kolonijas stimuliuojančio faktoriaus (GM-CSF), IL-6 ir IL-8 gamybą [88]. TNF $\alpha$  sukelia ir sisteminius poveikius – sutrikdo T ląstelių funkciją, CD4/CD25 ląstelių gamybą užkrūčio liaukoje. Gydant TNF $\alpha$  blokatoriais pagerėja nuo endotelio priklausoma kraujagyslių vazodilatacija, endotelio ląstelių ekspresija, mažėja makrofagų aktyvacija, mažėja azoto oksido gamyba, sutrikdoma angiogenezė, kaulų čiulpų veikla [89-95]. Dėl sisteminio preparatų poveikio gydant jais slopinamas ne tik sinovitas, bet ir sisteminiai simptomai, tokie kaip silpnumas ar karščiavimas.

INF, ADA ir GOL yra monokloniniai anti-TNF $\alpha$  antikūnai, kurie sąveikauja su TNF $\alpha$  ir apsaugo nuo jo jungimosi prie specifinių receptorių. INF yra chimerinis žmogaus – pelės rekombinantine DNR technologija



gaminamas imunoglobulino (Ig) G1 monokloninis Ak [96]. Šiuo metu gydymas infliksimabu yra indikuotinas sergantiesiems reumatoidiniu artritu, psoriaziniu artritu, ankiloziniu spondilitu, psoriaze, vaikams ir suaugusiems, sergantiems *Crohn*'o liga ir opiniu kolitu, gydyti [96]. ADA yra rekombinantinis žmogaus monokloninis Ak, skirtas reumatoidinio artrito, psoriazinio artrito, ašinio spondiloartrito, ankilozinio spondilito, juvenilinio idiopatinio poliartrito (vaikams virš 2 metų amžiaus), vaikų su entezitais susijusių artritų (vaikams virš 6 metų amžiaus), vaikų ir suaugusiųjų sergančių psoriaze, *Crohn*'o liga ir suaugusiųjų, sergančių opiniu kolitu gydymui [97]. GOL yra rekombinantiniu būdu gaminamas žmogaus IgG1κ monokloninis Ak taikomas reumatoidinio artrito, psoriazinio artrito, ašinio spondiloartrito, ankilozinio spondilito, opinio kolito gydymui [98]. ETA yra sulietas baltymas, susidedantis iš dviejų p75 TNFα receptorių, kurie yra sujungti su žmogaus imunoglobulino-G1 Fc dalimi. Jis taip pat jungiasi su TNFα (taip pat ir su TNFβ bei limfotoksinu-α) ir apsaugo nuo susidariusio komplekso jungimosi prie TNFα receptorių (TNFR1 ir TNFR2) ląstelių paviršiuje [99]. Gydomo etanerceptu indikacijos – reumatoidinis artritas, juvenilinis idiopatinis artritas (vyresniems nei 2 metų vaikams, sergantiems poliartritu ar oligoartritu (kai reumatoidinis faktorius (RF) teigiamas ar neigiamas), vyreniems nei 12 metų amžiaus vaikams sergantiems psoriaziniu artritu ir su entezitais susijusiu artritu), psoriazinis artritas, ankilozinis spondilitas, ašinis spondiloartritas, vaikų ir suaugusiųjų psoriazė [99]. CER yra rekombinantinis humanizuotas anti-TNFα antikūno Fab' fragmentas, išskiriamas *Escherichia coli* ir sujungtas su polietileno glikoliu [100]. Pegiliuotas certolizumabas šiuo metu skiriamas reumatoidinio artrito, psoriazinio artrito, ankilozinio spondilito ir ašinio spondiloartrito gydymui [100].

### 2.1.2. CD20 molekulių blokavimas

B limfocitai sekretuoja autoantikūnus, pristato autoantigenus, išskiria uždegimą skatinančius citokinus, reguliuoja dendritinių ląstelių funkciją. B limfocitų stimuliavimas gali vykti nespecifiškai (nedalyvaujant

antigenai, sukėlusiam imuninius procesus), o tik gaunant signalus iš įjautrintų T limfocitų. Tiems procesams labai svarbūs įvairių citokinių, kurie dalyvauja perduodant informaciją iš vienos ląstelės į kitą, kiekis ir proporcijos. B limfocitų aktyvacija prasideda tiesiogiai paveikus T limfocitams ir citokinams, per keletą pakopų B limfocitai pavirsta plazminėmis ląstelėmis ir ima gaminti antikūnus [101,102]. B limfocitai specifiškai dalyvauja organizuojant tretines limfoidines struktūras, tokias kaip limfmazgių germinacinius centrus [97]. Rituksimabas, blokuodamas B limfocitų paviršines molekules CD20, mažina B limfocitų kiekį periferiniame kraujyje, kartu slopindamas visas B limfocitų funkcijas [103]. RIT Jungtinėse Amerikos Valstijose 1997 m. buvo patvirtintas sergantiesiems B ląstelių ne Hodžkino limfoma gydyti. Po kelerių metų šis preparatas buvo patvirtintas ir sergantiesiems reumatoidiniu artritu gydyti tais atvejais, kai TNF $\alpha$  blokatoriai nebuvo veiksmingi [104]. Šiuo metu RIT skiriamas gydyti sergantiesiems ne Hodžkino limfoma, lėtine limfocitine leukemija, granuliomatoze su poliangiitu (*Wegener*’io granulomatoze) ir mikroskopiniu poliangiitu [103].

### 2.1.3.IL-6 blokavimas

IL-6 yra vienas iš uždegimą palaikančių citokinių, kurį gamina T ir B limfocitai, monocitai, fibroblastai ir kitos ląstelės [105]. IL-6 dalyvauja aktyvuojant T limfocitus, skatinant imunoglobulinų sekreciją, kepenų ūminės fazės baltymų sintezę ir kraujodarą. IL-6 yra svarbus osteoporozės, navikinių ir uždegiminių ligų patogenezėje [106]. Ypač didelė jo reikšmė sinovito persistavimo, kaulų erozijų susidarymo ir sisteminėje uždegiminio atsako reakcijose. Tocilizumabas yra humanizuotas monokloninis antikūnas, kuris specifiškai jungiasi su tirpiaisiais ir su membrana susijungusiais IL-6 receptoriais (sIL-6R ir mIL-6R). Susidaręs kompleksas prisijungia prie membranos baltymo gp130, tokiu būdu slopindamas per šiuos receptorių perduodamus signalus [105-107]. Šiuo metu tocilizumabas yra indikuotinas suaugusiųjų, sergančių reumatoidiniu artritu ir vyresnių nei 2 metų amžiaus vaikų, sergančių juveniliniu idiopatininiu artritu (sisteminė ar poliartritine forma) gydymui [107].

## 2.2. Biologinės terapijos efektyvumas

TNF $\alpha$  blokatoriai buvo esminis veiksnys, nulėmęs sunkių, gydymui sintetiniais ligą modifikuojančiais vaistais nepasiduodančių bei turinčių blogos prognozės kriterijus, pacientų būklės pagerėjimą ir net klinikinę remisiją. Daugybė klinikinių tyrimų įrodė, kad, gydant TNF $\alpha$  blokatoriais pacientus, sergančius reumatoidiniu artritu, Amerikos reumatologų kolegijos reumatoidinio artrito aktyvumo vertinimo kriterijų pagerėjimas 20% (angl. *American College of Rheumatology*, ACR20) pasiekiamas net iki 50–70% pacientų; apie 70% pacientų pasiekia Europos priešreumatinės lygos (EULAR) vidutinio atsako kriterijų [108-114]. Tačiau tie patys literatūros šaltiniai taip pat nurodo, kad maždaug vienam trečdaliui pacientų nepasiekiamas minimalių atsako į gydymą kriterijų [108-114]. Įrodyta, kad apie 30% pacientų per pirmuosius gydymo metus nutraukia pirmojo TNF $\alpha$  blokatoriaus vartojimą [115-120]. Vis daugiau klinikinių tyrimų nagrinėja pirminio ir antrinio TNF $\alpha$  blokatorių neefektyvumo priežastis. Įrodyta, kad vieno TNF $\alpha$  blokatoriaus keitimas kitu dėl nepakankamo poveikio ir nepageidaujamų reakcijų gali būti efektyvus [121-123]. Pirminis TNF $\alpha$  blokatorių neefektyvumas pasireiškia pacientams, kuriems nuo pat gydymo pradžios nepavyksta pasiekti pakankamo gydymo poveikio [124-126]. Antrinis TNF $\alpha$  blokatorių neefektyvumas konstatuojamas tada, kai pacientams gydymo pradžioje buvęs pakankamas poveikis ilgainiui mažėja, dėl to reikia didinti kartu vartojamų medikamentų, TNF $\alpha$  blokatoriaus dozes ir/ar keisti jį kitu biologinės terapijos preparatu. Pakeitus medikamentą gydymo atsakas į antrąjį TNF $\alpha$  blokatorių neretai skiriasi, ir tai priklauso nuo keitimo priežasties [124]. Literatūros duomenimis, daliai pacientų, kuriems gydymas pirmuoju TNF $\alpha$  blokatoriumi neefektyvus, pasiekiamas ligos aktyvumo sumažėjimas pradėjus gydyti antruoju TNF $\alpha$  blokatoriumi [121,126,127].

Nuo ko priklauso skirtingas atsakas į TNF $\alpha$  blokatorius, iki šiol lieka neaišku, tačiau manoma, kad tam įtakos turi skirtingas vaistų bioprieinamumas, TNF $\alpha$  ir vaisto komplekso stabilumas, antikūnų prieš TNF $\alpha$

blokatorių susidarymas [127]. Yra žinoma, kad atsaką į gydymą TNF $\alpha$  blokatoriumi lemia paciento gydymo plano laikymasis, t. y. kartu vartojami kitų grupių vaistai, reguliarus jų vartojimas. Hyrich su bendraautoriais atliko tyrimą, kuriuo siekė išsiaiškinti, ar esant nepakankamam klinikiniam poveikiui po vienerių metų gydymo, vieno TNF $\alpha$  blokatoriaus pakeitimas kitu gyvenimo kokybės ir darbingumo praradimo atžvilgiu turi prasmę. Tyrimas atskleidė, kad nesant pakankamo gydymo poveikio, medikamento keitimas labiausiai priklausė nuo gydytojų patirties ir galimybės laisvai pasirinkti TNF $\alpha$  blokatorių [126]. Tokie veiksniai, kaip ligos aktyvumo indekso, vertinant 28 sąnarius (DAS28), sveikatos vertinimo klausimyno (SVK, angl. *Health Assessment Questionnaire*) balai, paciento amžius, ligos trukmė mažai lėmė gydytojų apsisprendimą keisti TNF $\alpha$  blokatorių [126]. Tačiau patys autoriai pažymi savo tyrimo ribotumą: anketos, kuriose nebuvo įvertintas DAS28, net nebuvo įtrauktos į statistinį duomenų apdorojimą. Dėl to galėjo būti gauti klaidingi rezultatai, iškreipiantys tikrosios situacijos vertinimą. Tyrimas atskleidė, kad iš pacientų, kuriems buvo nepakankamas gydymo TNF $\alpha$  blokatoriumi efektas, tik pusė sustabdė gydymą, du trečdaliai iš jų pradėjo gydymą antruoju biologinės terapijos preparatu [126]. Apsisprendimą keisti preparatą kartu su nepakankamu gydymo efektu, kitais fiziologiniais veiksniais, SVK balu, taip pat lėmė ir praecityje vartoti sintetiniai LMV, pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos (net ir lengvos). Tiriant paaiškėjo, kad net 50 % sergančiųjų reumatoidiniu artritu ir nepasiekusių pakankamo gydymo poveikio, ir toliau išlieka gydomi tuo pačiu preparatu. Tačiau, jei ir toliau tęsiamas gydymas TNF $\alpha$  blokatoriumi, net ir nepasiekus pakankamo DAS28 rodiklio pagerėjimo, ilgainiui SVK balai mažėja [126]. Kitų autorių duomenimis, pacientų, kuriems gydymas TNF $\alpha$  blokatoriumi pradedamas esant toli pažengusiam reumatoidiniam artritui, todėl SVK balas net ir esant efektyviam gydymui išlieka aukštesnis, kadangi jo rodiklis labiau koreliuoja su struktūriniu pažeidimu nei su ligos aktyvumu, todėl SVK rodiklis mažiau atspindi atsaką į gydymą [128-130]. Tačiau, net ir esant ilgai ligos trukmei, ryškiems radiologiniams pakitimams, reumatoidiniu artritu sergančių pacientų SVK

balas per 6–12 mėn. pasiekus efektyvią ligos kontrolę gali gerokai sumažėti [130-133].

*Hyrich* su bendraautorais atliktas tyrimas taip pat įrodė, kad nors to paties TNF $\alpha$  blokatoriaus tęsimas, nesant pakankamo DAS28 rodiklio pagerėjimo, gali užtikrinti tolesnį gyvenimo kokybės gerėjimą, vis dėlto pakeitimas kitu TNF $\alpha$  blokatoriumi yra veiksmingesnis [126]. Klinikinė praktika ir literatūros šaltiniai rodo, kad pacientai, praeityje nesėkmingai gydyti bent vienu TNF $\alpha$  blokatoriumi, neretai nutraukia gydymą ir antruoju preparatu. Įrodyta, kad pacientai yra linkę nutraukti gydymą antruoju TNF $\alpha$  blokatoriumi dėl nepakankamo pastarojo poveikio, ypač jei ir pirmąjį kartą nutraukė dėl tos pačios priežasties [126,134,135]. Greičiausiai, jei praeityje jau yra buvęs nepakankamo poveikio gydant dviem TNF $\alpha$  blokatoriais (vienu receptorių blokatoriumi ir vienu monokloniniu antikūnu) atvejis, nebus atsako ir į trečiąjį TNF $\alpha$  blokatorių, tačiau kol kas literatūros duomenų šia tema yra labai mažai [126,136-139].

Pirminio TNF $\alpha$  blokatorių neefektyvumo priežastys vis dar yra klinikinių mokslinių tyrimo objektas, jos dar yra tikslinamos. Antrinis TNF $\alpha$  blokatorių neefektyvumas išsivysto susidarius antikūnams prieš biologinį vaistą. Kliniškai tai pasireiškia nepakankamu gydymo efektyvumu ir nebūtinai kito TNF $\alpha$  blokuojančio preparato efektyvumo sumažėjimu [60,139,141]. Nusistovėjusi nuomonė, kad jei negaunama pakankamo gydymo efekto skiriant TNF $\alpha$  blokatorių, kuris yra monokloninis Ak, prasmingiau yra ne skirti kitą monokloninį antikūną, o skirti receptorių blokatorių arba keisti kito veikimo mechanizmo vaistu [117,124,141-151].

Tyrimai atskleidė, kad TNF $\alpha$  blokatoriai veikia efektyviau, jei ligos trukmė yra trumpa, praeityje pacientai yra vartoję mažiau ligą modifikuojančių vaistų, palyginti su pacientais, kurių ligos trukmė yra ilga ir yra gydyti didesniu kiekiu ligą modifikuojančių vaistų [130,152,153]. Tokie veiksniai, kaip jaunesnis amžius, mažesnis SVK ir aukštesnis DAS28 rodiklis ir praeityje nutrauktas ligą modifikuojančių vaistų vartojimas dėl

nepageidaujamų reakcijų, o ne dėl nepakankamo poveikio, nurodo, kad gydant antru TNF $\alpha$  blokatoriumi, poveikis bus geresnis [130].

Papildomą informaciją apie vaistų efektyvumą ir saugumą kasdieninėje klinikinėje praktikoje suteikė registrai ir duomenų bazės, pradėti kurti Europoje 1996 m. [43-45]. Lietuvoje tokia duomenų bazė (BIOLIT) pradėjo veikti 2007 m. pabaigoje. Visų pirma registrai ir duomenų bazės yra naudingos vaistų efektyvumo, gydymo išsilaikymo, biologinių vaistų keitimo klausimams nagrinėti [44-47]. Duomenų bazės bei registrai yra vertingesni suteikiant realią informaciją apie medikamentų vartojimą, gydomų biologine terapija pacientų populiacijos ypatumus, gydymo efektyvumą ir farmakoekonominę gydymo vertę. Duomenų bazių informacija, kaupiama dešimtmečiais, papildoma klinikinių tyrimų duomenimis [26,154-157]. Duomenų bazių ir registrų privalumas yra ir tas, kad įtraukiami pacientai gydomi bet kuriuo iš licenzijuotų biologinių vaistų, registrai ir duomenų bazės nėra vaistui specifinės, pacientai jose yra pakartotinai apklausiami, nepriklausomai nuo vaistų keitimo, todėl geriau tinka vertinti biologinių vaistų keitimų ir nutraukimų priežastis [44]. Itin vertingą informaciją apie nepageidaujamus reiškinius (ypač apie itin retus nepageidaujamus reiškinius – nėštumo komplikacijas, demielinizuojančius ir onkologinius susirgimus, hepatitų B ir C, latentinės tuberkuliozės reaktyvacijos ir naujai diagnozuotus aktyvios tuberkuliozės atvejus), jų pasireiškimo dažnį, mirties priežastis pateikia biologinių vaistų duomenų bazės [44].

Kadangi mūsų šalyje, dėl specifinės vaistų įsigyjimo tvarkos, pacientams beveik nebuvo įmanoma skirti biologinius vaistus individualizuotai, o taip pat gydymo keitimai buvo atliekami (arba kaip tik neatliekami) nesilaikant konkrečiam pacientui tinkamiausio preparato“ principo, todėl šiame tyrime analizuojame specifinę situaciją, atspindinčią autoimuniniais artritais sergančiųjų pacientų gydymo skyrimo, keitimų, gydymo tęstinumo klausimus realios reumatologo klinikinės praktikos sąlygomis.

### 2.3. Racionalus biologinės terapijos taikymas

Biologinės terapijos vaistai labai efektyvūs gydant pacientus, sergančius autoimuniniais artritais, tačiau kai kurie nepageidaujami reiškiniai gali būti labai reikšmingi. Pateikta daugybė įrodymų, kad vartojant biologinės terapijos vaistus, padidėja nepageidaujamų reiškinių rizika, kuri tiesiogiai priklauso nuo dozės, todėl, įvertinus riziką ir kainos-efektyvumo klausimus, racionalu taikyti mažiausias kliniškai efektyvias vaistų dozes [158].

Lietuvoje ilgiausiai sergančiųjų autoimuniniais artritais gydymui vartojamas infliksimabas. Gydant reumatoidiniu artritu sergančius pacientus, rekomenduojama infliksimabo dozė yra 3 mg/kg kūno svorio, gydant ankilozinį spondilitą, psoriazinį artritą – 5 mg/kg, taip pat įrodytas INF efektyvumas gydant sergančiuosius juveniliniu idiopatinio artritu [96,159,160]. INF skiriamas intraveniniu būdu 0, 2, 6 savaitę ir vėliau kas 6–8 savaites tokia pat doze [96]. ADA yra monokloninis Ak, skiriamas sergantiesiems autoimuniniais artritais į poodį 40 mg kas antrą savaitę [91]. Jei nepaisant intensyvaus kombinuoto gydymo liga išlieka aktyvi, dozę galima padidinti iki 40 mg kartą per savaitę [97,159]. ETA gydant autoimuniniais artritais sergančius pacientus skiriamas į poodį po 25 mg du kartus per savaitę arba 50 mg vieną kartą per savaitę [99]. CER gydant sergančiuosius reumatoidiniu, psoriaziniu artritu ar ašine spondiloartropatija sergančiuosius skiriamas 400 mg gydymo pradžioje, antrą ir ketvirtą savaitę, vėliau – po 200 mg kas dvi savaites į poodį arba po 400 mg kas keturias savaites [100]. Pacientams, sergantiems reumatoidiniu, psoriazinu artritu ir ankiloziniu spondilitu, gydyti GOL skiriamas po 50 mg kartą per mėnesį į poodį [98]. RIT sergantiesiems reumatoidiniu artritu skiriamas į veną 1000 mg infuzija dviejų savaitių intervalu, po 24 sav., įvertinus gydymo efektą individualiai sprendžiama dėl kartotinio kurso [103]. TOC skiriamas reumatoidiniu artritu sergantiesiems intravenine infuzija 8 mg/kg kūno svorio (daugiausia 800 mg) kas keturias savaites arba 162 mg injekcijomis į poodį kartą per savaitę [107].

Registruota infliksimabo dozė skiriasi priklausomai nuo diagnozės. Reumatoidiniam artritui gydyti rekomenduojama 3 mg/kg kūno svorio infliksimabo dozė. Tokia dozė parinkta, nes klinikiniais tyrimais įrodyta, kad 1 mg/kg kūno svorio dozė yra per maža, kad būtų galima pasiekti gerą klinikinį atsaką, o 6 mg/kg dozė yra nedaug efektyvesnė nei 3 mg/kg dozė [160]. *van den Bemt* ir bendraautorai teigia, jei reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams pradedama skirti 5 mg/kg infliksimabo dozė, tai ji turėtų būti mažinama iki 3 mg/kg, nes daugumai pacientų sumažinus dozę, ligos aktyvumas nepadidėja [161]. Standartinė infliksimabo dozė, rekomenduojama ankiloziniam spondilitui ir psoriaziniam artritui gydyti, yra 5 mg/kg [162]. Mažesnių infliksimabo dozių (3 mg/kg) naudojimas buvo patvirtintas klinikiniais tyrimais, kurių imtis ir trukmė buvo maža, tačiau 5 mg/kg dozė buvo efektyvesnė nei 3 mg/kg dozė [163-166].

Norėdami išsiaiškinti, kokia infliksimabo dozė tinkamiausia spondiloartropatijai gydyti, *Tenga* su kolegomis tyrė 45 spondiloartropatijomis sergančius pacientus [166]. 11 iš jų sirgo ankiloziniu spondilitu su stuburo pažeidimu, 24 ankiloziniu spondilitu su stuburo ir periferinių sąnarių pažeidimu (iš viso 35 pacientai, sergantys ankiloziniu spondilitu), ir 10 pacientų, sergančių psoriazinio artritu. Dėl tradicinio gydymo sintetiniais liga modifikuojančiais preparatais neefektyvumo pacientai buvo gydomi 3 mg/kg infliksimabo doze. Atsakas į gydymą buvo vertinamas po 6 ir 12 gydymo mėnesių pagal ankilozinio spondilito vertinimo kriterijus (angl. *The Assessment of SpondyloArthritis international Society*, ASAS 20 %, 40 % pagerėjimas (ASAS-20 ir ASAS-40 atitinkamai) bei *Bath*'o ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indekso 50% pagerėjimas palyginti su pradiniu vertinimu (BASLAI-50)). Gydymo laikotarpiu 6 pacientams teko didinti dozę iki 5 mg/kg 6 gydymo mėnesį, dar 15 pacientų – 6–12 mėnesių laikotarpiu. Vertinant pagal ASAS-20 kriterijų, mažų dozių INF buvo efektyvus 26 (57,8 %) pacientams 6 mėnesį ir 20 (44,4 %) pacientų 12-ą mėnesį. ASAS-40 kriterijų pasiekė 17 (37,8 %) ir 14 (31,1 %) pacientų atitinkamai po 6 ir 12 gydymo mėnesių, BASLAI-50 – atitinkamai 19 (42,2 %) ir 12 (26,7 %)



pacientų. 24 pacientai (18 sergančių ankiloziniu spondilitu ir 6 psoriaziniu artritu) tęsė gydymą 3 mg/kg doze ir po metų, 6 (25 %) pacientams dozė buvo padidinta iki 5 mg/kg antraisiais gydymo metais. 16 pacientų vartojo mažas infliksimabo dozes po dviejų metų, iš jų net 13 (28,9 %) pacientų vis dar tęsė gydymą tomis pačiomis dozėmis po ketverių stebėjimo metų. 21 pacientui dėl nepakankamo efekto infliksimabo dozė buvo padidinta iki 5 mg/kg. Iš jų po ketverių metų stebėjimo tik 5 spondiloartropatijomis sergantys pacientai gavo 5 mg/kg dozę, o kitiems INF buvo pakeistas kitu biologiniu vaistu. Tai rodo, kad pirmaisiais metais nepakankamas gydymo efektas nebuvo susijęs su mažomis infliksimabo dozėmis. Tyrimo rezultatai akivaizdžiai rodo, kad mažų dozių INF efektyvus gydant spondiloartropatijas ir patikimai sumažina ligos pasireiškimą daugiau nei 40 % pacientų. Autoriai nustatė 33 % gydymo išlaidų sumažėjimą gydant mažomis infliksimabo dozėmis [166].

*Chan* ir kolegų pastebėjimu, 3 mg/kg infliksimabo dozės yra galimas pasirinkimas pacientams, sergantiems spondiloartropatijomis, o tai ypač svarbu pacientams ir sveikatos apsaugos sistemai dėl didelių gydymo išlaidų. Tokios dozės pasirinkimas suteikia galimybę išgydyti gerokai daugiau pacientų [167].

*Jois* ir kiti gydė 22 ankiloziniu spondilitu sergančius pacientus 3 mg/kg infliksimabo dozes skirdami kas 8 savaites [168]. Trečią mėnesį 54 % pacientų pasiekė BASLAI-50 atsaką, o 12-ą mėnesį – jau 63 % pacientų (iš 14 pacientų, kurie šį gydymą tęsė 12 mėnesių). 3 iš 15 pacientų, kuriems gydymas infliksimabu buvo tęsiamas, pasiekė BASLAI-50 po 6 mėnesių, nors 20 % pacientų atsaką pagal BASLAI-50 pasiekė ir trečią gydymo mėnesį. Iš viso 19 iš 22 pacientų po metų buvo tebegydomi 3 mg/kg doze. Tyrimas parodė, kad 3 mg/kg dozė yra efektyvi gydant sergančiuosius ankiloziniu spondilitu ir didesnės infliksimabo dozės reikalingos tik mažai daliai pacientų, kai gydymas mažomis dozėmis nėra efektyvus. Nė vienam pacientui, gydytam 3 mg/kg dozėmis, negauta rimtų nepageidaujamų reiškinių. Autoriai daro išvadą, kad gydymo pradžia 3 mg/kg doze ir jos didinimas tada, kai atsakas yra

nepakankamas, yra puikus pasirinkimas gydytojo klinikinėje praktikoje, juolab žinant, kad 3 mg/kg dozės kainuoja daug mažiau nei 5 mg/kg [168].

*Sidiripoulos* su kolegomis, atlikę tyrimą su 30 pacientų, sergančių spondiloartropatijomis ir gydomų 3 mg/kg infliksimabo dozėmis, teigia, kad 5 mg/kg dozė yra efektyvesnė [169]. Autoriai diskutuodami apie mažų dozių nepakankamą efektyvumą pabrėžė, kad dauguma tirtų pacientų sirgo psoriaziniu artritu. Tokie rezultatai galimai gauti dėl to, kad šia liga sergantiesiems reikia didesnių infliksimabo dozių [167]. Ta pati nuomonė išsakoma *Inman* ir *Maksymowych* straipsnyje [170]. Autoriai nustatė, kad 68 % pacientų, gydytų mažomis infliksimabo dozėmis, negautas efektas, todėl ją teko padidinti iki 5 mg/kg. Autoriai bandė išsiaiškinti, kokios paciento ir ligos charakteristikos lemia vaisto dozės didinimą. Jie nustatė, kad C reaktyvus baltymas (CRB) buvo statistiškai didesnis pacientams, kuriems reikėjo didinti vaisto dozę [170].

Pateikta nemažai įrodymų, kad rimtų infekcijų, ypač tuberkuliozės, pasireiškimas yra nuo medikamento dozės priklausantis veiksnys [158,161,167,171]. *Baeten* tyrime, kuriame tirti 107 spondiloartropatijomis sergantys pacientai gydomi 5 mg/kg infliksimabo doze, registruotos net 8 sunkios infekcijos, o *Tenga* su bendraautoriais atliktoje studijoje, kai buvo skiriama 3 mg/kg dozė, nebuvo nė vienos sunkios infekcijos [166,172]. Taigi pacientams, gydomiems mažesnėmis dozėmis, sunkių infekcijų rizika gali būti gerokai mažesnė [166]. Vertinant valstybės išlaidų gydymui aspektu mažų infliksimabo dozių privalumas yra visų pirma žemesnė jų kaina [167].

Daugelis publikuotų tyrimų įrodė, kad biologinio vaisto kaina nelemia jo efektyvumo. *Kievit* su kolegomis lygino reumatoidiniu artritu sergančių pacientų gydomų adalimumabu, etanerceptu ir infliksimabu gydymo efektyvumą ir kainą [70]. Adalimumabu buvo gydomi 267 pacientai. Jų gydymas per pirmus metus nuo vaisto skyrimo pradžios kainavo vidutiniškai 13 871 eurą pacientui. Etanerceptu pirmus metus buvo gydomi 289 pacientai. Gydymas atsiėjo vidutiniškai 13 938 eurus pacientui, o infliksimabu buvo

gydomas 151 pacientas – metams vidutiniškai kainavo 14 220 eurų pacientui. Priežastis, kodėl infliksimabo kaina buvo didesnė nei kitų biologinės terapijos vaistų, yra jo dozės didinimas esant nepakankamam efektui, be to, reikalingos „įsotinimo“ infuzijos antrą ir šeštą savaitę, kurių nereikia kitiems TNF $\alpha$  blokatoriams. Antraisiais gydymo metais infliksimabo gydymo išlaidos statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo adalimumabo ir etanercepto išlaidų [70].

Nedaug tyrimų, ieškant mažiausios ir tinkamiausios vaisto dozės, atlikta su etanerceptu gydytais autoimuniniais artritais sergančiais pacientais. Etanercepto rekomenduojama dozė gydant tiek reumatoidinį artritą, tiek spondiloartropatijas yra 50 mg per savaitę [173,174]. *Navarro-Compán* ir kolegijos norėjo įsitikinti ar visiems pacientams reikalinga tokia dozė, mat didesnė vaisto dozė susijusi ir su didesne infekcijų pasireiškimo rizika ir su aukštesne kaina [173]. 51 ankiloziniu spondilitu sergantis pacientas buvo pradėtas gydyti standartine 50 mg per savaitę etanercepto doze. Dozė po 12 mėnesių sumažinta 16 pacientų, kurių BASLAI buvo < 4 balai ir CRP – normos ribose (< 5 mg/l). Šiems pacientams rečiau pasireiškė periferinis artritas, tačiau daugiau buvo uveito epizodų. Palyginti su nesumažintos etanercepto dozės grupe, šie pacientai, iki pradėdant gydymą, vartojo mažiau ligą modifikuojančių vaistų. Nė vienam iš 16 pacientų nereikėjo didinti etanercepto dozės, liga buvo patikimai kontroliuojama [173].

Keliose dvigubai aklose sergančiųjų reumatoidiniu artritu ir spondiloartropatijomis gydymo skirtingomis etanercepto dozėmis (25 mg/sav. ir 50 mg/sav.) palyginimo tyrimuose, buvo nustatyta, kad abi dozės statistiškai reikšmingai nesiskiria vertinant gydymo efektyvumą iki 1 metų laikotarpiu [175-178]. *Tada* su bendrautoriais įrodė, kad gydant reumatoidiniu artritu sergančiuosius 25 mg/sav. doze, klinikinis efektas nesiskiria nuo rekomenduojamų dozių, tačiau radiologinį progresavimą geriau stabdo standartinės etanercepto dozės [179].

Nustatyta, kad daugiau nei pusei *Arends* su kolegomis tirtų ankiloziniu spondilitu sergančių pacientų, kuriems pasiekus ligos remisiją, buvo skirtos mažesnės TNF $\alpha$  blokatorių dozės, tęsė gydymą tomis dozėmis po

metų. Tiems pacientams, kuriems paūmėjus ligai, buvo grąžintos standartinės adalimumabo, etanercepto ir infliksimabo dozės, buvo pasiektas toks gydymo efektas, koks jis buvo ir prieš mažinant dozes [180]. Metanalizės, nagrinėjusios adalimumabo, pegiliuoto certolizumabo, etanercepto, golimumabo ir infliksimabo dozių mažinimą reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams (viso 1203 pacientai, 11 tyrimų), kurių savijauta pagerėjo, duomenimis, etanercepto dozės sumažinimas iki 25 mg/sav. neturėjo įtakos ligos aktyvumui (DAS28 reikšmėms). Tačiau mažesnei pacientų daliai, kuriems TNF $\alpha$  blokatorių dozės buvo sumažintos, ligos aktyvumas padidėjo, jiems buvo stebėtas žymesnis radiologinis ligos progresavimas, o statistiškai reikšmingų funkcijos nepakankamumo skirtumų nebuvo nustatyta [181]. Ši metanalizė taip pat įtraukė ir tyrimus, kai reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams pasiekus ligos remisiją ar mažą ligos aktyvumą, gydymas TNF $\alpha$  blokatoriais buvo nutraukiamas. Nustatyta, kad nutraukus gydymą, statistiškai reikšmingai padidėjo DAS28, progresavo radiologiniai pokyčiai, funkcijos nepakankamumas. Duomenys apie nepageidaujamų reiškinių dažnį mažinant vaistų dozes ar juos nutraukiant buvo nevertintini [181]. Autoriai pabrėžė etanercepto dozės sumažinimo reikšmę palaikant mažą ligos aktyvumą ir ribojant funkcijos nepakankamumo vystymąsi, bet ne stabdant radiologinį progresavimą; taip pat adalimumabo ir etanercepto nutraukimo atveju didėjantį ligos aktyvumą. Nė vienas iš analizuotų tyrimų nenagrinėjo gydymo kainų skirtumo, taip pat pabrėžtina, kad dėl tyrimų heterogeniškumo, duomenų vertinimas yra apribotas [181].

*van Herwaarden* su kolegomis tyrė ar sergančiųjų reumatoidiniu artritu ligos paūmėjimus lemia adalimumabo ir etanercepto dozės sumažinimas [182]. Buvo nustatyta, kad pacientų, kuriems 18 mėnesių gydymo laikotarpiu įvyko bent vienas ligos paūmėjimas, skaičius reikšmingai nesiskiria tarp pacientų, gydytų rekomenduojamomis biologinių vaistų dozėmis ir tų, kurie buvo gydyti mažesnėmis adalimumabo ir etanercepto dozėmis [182]. Tačiau daugiau ligos paūmėjimų (apibrėžiamų DAS28, skaičiuotu su CRB, reikšme

lygia  $\geq 3,2$  arba jos padidėjimu  $\geq 1,2$  balo lyginant su pradiniu vertinimu), įvykusių tam pačiam pacientui, stebėta mažesnių dozių grupėje [182].

Atlikti tyrimai, kuriuose lyginta standartinių (1000 mg dviejų infuzijų dviejų savaitių periodu) ir mažų (500 mg dviejų infuzijų dviejų savaitių periodu) rituksimabo dozių efektyvumas. Metanalizės duomenimis po 24 ir 48 savaičių skirtingo rituksimabo dozavimo gydymo efektyvumas nesiskyrė gydant reumatoidiniu artritu sergančiuosius [183].

Mums pavyko rasti tik vieną straipsnį apie tocilizumabo dozės mažinimą reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams, pasiekusiems mažą ligos aktyvumą [184]. Tyrimas truko 6 mėnesius ir į jį buvo įtraukti tik 22 pacientai, todėl šie duomenys vertintini kritiškai. Tocilizumabo dozės mažinimas iki 4 mg/kg kūno svorio po to, kai buvo pasiektas mažas ligos aktyvumas, buvo efektyvus apie pusę tirtųjų pacientų, kitiems reikėjo grįžti prie gydymo 8 mg/kg doze, tokiu būdu susigrąžinant iki dozės mažinimo buvusį efektą [184].

Literatūros šaltiniuose iki šiol nepateikiama aiškių taisyklių, kada gydymas vienu biologinės terapijos preparatu turi būti keičiamas kitu. Keičiant vieną TNF $\alpha$  blokatorių kitu, svarbu atkreipti dėmesį, ar negaunamas gydymo efektas jau nuo pat gydymo pradžios (vadinamasis pirminis neefektyvumas), ar klinikinis efektas pradėjo mažėti tik po tam tikro laiko (antrinis neefektyvumas). Pirminis neefektyvumas rodo, kad konkrečiu atveju ne TNF $\alpha$ , o kiti citokinai yra lemiantis veiksnys ligos patogenezėje, todėl vien TNF $\alpha$  blokavimas yra neefektyvus ir šiuo atveju jį reikėtų keisti į kito veikimo mechanizmo preparatą (CD20 ląstelių, kostimuliacijos ar IL6 receptoriaus blokatorių). Antrinį neefektyvumą dažniausiai nulemia Ak, besiformuojantys prieš vaistą, todėl rekomenduojama jį keisti kitu TNF $\alpha$  blokatoriumi [116]. Jei ir antrasis preparatas yra nepakankamai veiksmingas, tuomet rekomenduojamas keitimas kaip ir esant pirminiam neefektyvumui. Biologinės terapijos preparatų neefektyvumo ir jų keitimo taktika yra klinikinių mokslinių tyrimų objektas. Literatūroje teigiama, kad esant nepakankamam TNF $\alpha$  blokatorių poveikiui, galimi du veiksmų planai: pradėti gydymą kitu TNF $\alpha$

blokatoriumi arba paskirti kito veikimo mechanizmo medikamentą: CD20 ląstelių blokatorių RIT, kostimuliacijos blokatorių abataceptą arba IL6 receptoriaus blokatorių TOC [185,186].

Literatūros šaltiniuose pritariama nuomonei, kad kiekvienu individualiu atveju, skiriant atitinkamą biologinės terapijos vaistą ir norint pasiekti gerą klinikinį efektą arba ligos remisiją, esant mažiausiai nepageidaujamų reakcijų rizikai ir mažiausiai įmanomai kainai svarbu tinkamai parinkti biologinio vaisto dozę. Kiekvienas vaistas turi registruotą dozę konkrečiai ligai gydyti, tačiau ji ne visuomet yra optimaliausia individualiam pacientui. Į tai labiausiai turėtų būti kreipiamas dėmesys ekonomiškai silpnesnėse valstybėse, kur nėra galimybių gydymą biologine terapija kompensuoti visiems pacientams, kuriems šio gydymo reikia. Ilgalaikio mažesnių, nei rekomenduojama biologinių vaistų dozių efektyvumo, radiologinio progresavimo, saugumo duomenų nėra (ilgiausiai buvo tirta iki 2 metų laikotarpiu), todėl tikslinga įvertinti mažų TNF $\alpha$  blokatorių skyrimo klinikines išeitis gydant ilgą laiką.

#### 2.4. Biologinių vaistų sukeliami nepageidaujami reiškiniai

##### 2.4.1. TNF- $\alpha$ blokatorių sukeliami nepageidaujami reiškiniai ir veiksmų taktika jiems pasireiškus

Infekcijos yra dažniausi nepageidaujami reiškiniai (NR), pasireiškiantys gydant biologiniais vaistais [187]. Lyginant infekcijų dažnį tarp TNF $\alpha$  blokatoriais ir sintetiniais ligą modifikuojančiais vaistais gydomų pacientų, gaunami rezultatai yra nevienareikšmiai. Britų reumatinių ligų ir vokiečių reumatoidinio artrito biologinės terapijos duomenų registrų analizė nepatvirtino skirtingos infekcijų rizikos tarp TNF $\alpha$  blokatoriais ir sintetiniais LMV gydomų pacientų grupių [188,189]. Tačiau švedų biologinės terapijos registro ir dviejų amerikiečių retrospektyvinių kohortinių studijų duomenimis, pacientų, gydomų TNF $\alpha$  blokatoriais, hospitalizacijų dėl infekcinių komplikacijų dažnis yra apie 1,5 karto didesnis nei pacientų, vartojančių LMV

[190-192]. Metanalizių duomenys taip pat prieštaringi: vienu duomenimis, TNF $\alpha$  blokatoriai nesukelia padidėjusios infekcinių komplikacijų rizikos lyginant su LMV, kitų – ši rizika padidėja 1,37 – 2,0 karto [158,193-196].

Buvo nustatyta, kad infekcijų dažnis tarp infliksimabu gydomų pacientų yra 1,23 – 1,51 karto didesnis nei tarp etanerceptu ar adalimumabu gydomų pacientų [192,197]. Taip gali būti dėl dažnų indukcinų infliksimabo dozių, dažnesnio dozės didinimo. Pastebėta, kad infekcijos rizika gydant infliksimabu padidėja skiriant didesnę nei 3 mg/kg dozę [193]. Didžiausia infekcijų rizika nustatoma gydymo TNF $\alpha$  blokatoriais pradžioje. Patvirtinta, kad didžiausia ji būna pirmąsias 90 gydymo biologiniais vaistais dienų (iki 4,6 karto didesnė nei pacientų, gydomų LMV), o mažesnė, tačiau vis tiek padidėjusi išlieka pirmuosius 6 gydymo BT mėnesius [189]. Pacientams, kuriems vienas BV buvo pakeistas kitu, yra padidėjusi infekcijų rizika lyginant su pacientais, kurie buvo gydomi tuo pačiu biologiniu vaistu. Ši tendencija aiškinama tuo, kad pacientams, kuriems gydymas buvo keičiamas, buvo nustatytas didelis ligos aktyvumas, vartojamos steroidų dozės dažnai buvo didesnės, šių pacientų grupėje buvo nustatoma daugiau gretutinių ligų [198]. Yra žinoma, kad reumatoidiniu artritu sergantiesiems infekcijų pasireiškimo dažnis susijęs su ligos trukme, sunkumu, gretutiniais susirgimais, gliukokortikoidų vartojimu ir praeityje buvusiomis sunkiomis infekcijomis [199].

Dažniausiai TNF $\alpha$  blokatorių sukeliama NR yra ūminės virusinės viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, nazofaringitai, bronchitai, sinusitai, šlapimo takų infekcijos ir lėtinių infekcijų paūmėjimas, rečiau nustatomos odos ir minkštųjų audinių, kaulų ir sąnarių, šlapimo takų infekcijos [188].

Naudojant TNF $\alpha$  blokatorius didėja oportunistinių infekcijų rizika, ypač didėja rizika susirgti tomis infekcijomis, kurios yra susijusios su granulomų susidarymu – tuberkulioze, listerioze, kokcidiomikoze, histoplazmoze, legionelioze [188]. Šios infekcijos yra gana retos ir ne dažnesnės nei vartojant kitus LMV arba GK [188,200,201]. *Dixon* su kolegomis pabrėžė, kad TNF $\alpha$  blokatoriais gydomiems pacientams

intraląsteliniai patogenai gali sukelti išplitusią ar nebūdingos lokalizacijos infekciją [188]. Netea su kolegomis atliko tyrimą, kurio metu įrodė, kad TNF $\alpha$  blokavimas nulemia nepakankamą  $\gamma$ -IFN gamybą, o tai lemia sutrikusį ląstelinių imunitetą ir sumažėjusią transmembraninio atpažinimo receptoriaus – 4 (angl. *Toll-like receptor – 4*) ekspresiją dendritinėse ląstelėse. Autoriai pabrėžė, kad mikroorganizmų atpažinimas TLR-4 receptoriumi ir  $\gamma$ -IFN stimuliuojama fagocitų aktyvacija yra pagrindiniai organizmo gynybos nuo intraląstelių parazitų mechanizmai, o šių procesų slopinimas TNF $\alpha$  blokatoriais didina intraląstelių mikroorganizmų ir grybelių diseminacijos tikimybę [202].

Pasireiškus sunkiai infekcijai, reikia nutraukti TNF $\alpha$  blokatoriaus vartojimą ir adekvačiai gydyti infekciją. Vėliau gydymą biologiniu preparatu galima atnaujinti [203-205]. Žinoma, egzistuoja tam tikros išimtys, pvz., pasireiškus infekciniam artritui, TNF $\alpha$  blokatorių negalima skirti 12 mėnesių po to, kai infekcija yra išgydoma [203-205].

Pacientams, sergantiems reumatine liga ir gydomiems TNF $\alpha$  blokatoriumi, didėja rizika susirgti tuberkulioze bei latentinės tuberkuliozės reaktyvacijos rizika. Vartojantiems TNF $\alpha$  blokatorius tuberkuliozės klinikinis pasireiškimas gali būti net labiau netipiškas nei būdingas kitoms imunosupresuotų pacientų grupėms, t.y. daugiau nei 60 % atvejų nustatoma ekstrapulmoninė tuberkuliozės forma [66,206-210]. Literatūros duomenimis, tuberkuliozės reaktyvacijos rizika yra kiek didesnė gydant infliksimabu ir adalimumabu nei etanerceptu [211]. Tuberkuliozės reaktyvacijos riziką mažina kruopštus anamnezės surinkimas, ištyrimas (klinikinis ligos pasireiškimas, odos tuberkulino testas, stimuliuoto  $\gamma$ -IFN išskyrimo mėginiai (pvz.: *QuantiFeron TB-Gold* testas, QFT), plaučių rentgenogramos) bei kitos priemonės, numatytos bendru pulmonologų ir reumatologų sutarimu [68]. Nustačius latentinę tuberkuliozę, rekomenduojamas profilaktinis infekcijos gydymas dviem preparatais (izoniazidu ir rifampicinu 3 mėnesius), tačiau kol kas lieka neaiškus laikotarpis po specifinio gydymo, kai galima pradėti skirti TNF $\alpha$  blokatorių [212]. Lietuvoje iki 2011 m. profilaktinis latentinės tuberkuliozės gydymas praktiškai buvo įmanomas tik vaikams, suaugusiesiems



toks gydymas paprastai nebuvo skiriamas, buvo gydomi tik aktyvia tuberkulioze sergantys pacientai. 2011 m. buvo patvirtintos tuberkuliozės prevencijos ir gydymo rekomendacijos skiriant TNF $\alpha$  blokatorius (bendras Lietuvos pulmonologų ir reumatologų sutarimas), kuris leido pradėti profilaktinį latentinės tuberkuliozės gydymą prieš skiriant imunosupresinę terapiją autoimuniniais artritais sergantiems pacientams [68]. Literatūroje nagrinėjama odos tuberkulino ir stimuliuoto  $\gamma$ -IFN išskyrimo mėginių reikšmė diagnozuojant latentinę tuberkuliozę imunosupresuotiems pacientams, tačiau dauguma tyrimų atlikta mažo tuberkuliozės paplitimo šalyse, todėl šie duomenys negali būti visiškai pritaikomi didelio šios ligos paplitimo regionuose (taip pat ir Lietuvoje) [69,213-216].

Nustatyta, kad gydant TNF $\alpha$  blokatoriais onkologinių ligų (išskyrus storosios žarnos, kiaušidžių ir hematologines) rizika nedidėja ar net mažėja palyginti su sintetiniais ligą modifikuojančiais vaistais gydomais pacientais, sergančiais reumatoidiniu artritu [217-220]. Sergant reumatoidiniu artritu net 2–5 kartus gali padidėti limfomų (ypač ne Hodžkino limfomos) rizika, tuo tarpu sergantiems ankiloziniu spondilitu piktybinių ligų rizika kol kas nėra tiksliai nustatyta [66,96,220]. Diskutuojama, ar tai nulemia pats preparatas, ar ligos trukmė [221,222]. Literatūroje skelbiama, kad TNF $\alpha$  blokatoriai juveniliniu idiopatininiu artritu sergantiems vaikams didina limfoproliferacinių bei visų onkologinių ligų riziką [223].

Injekcijos/infuzinės reakcijos vartojant TNF $\alpha$  blokatorius dažniausiai yra retos ir lengvos, itin retai galimos sunkios infuzinės reakcijos. Dažnesnės yra injekcijos vietos reakcijos (paraudimas), kurių lengva išvengti nutraukus injekcijas [96]. Hematologinės šalutinės reakcijos (pancitopenija, aplastinė anemija) pasireiškia retai; tokiu atveju reikia nebeskirti preparato bei įvertinti kitų medikamentų ir ligų įtaką [66]. Būtina reguliariai vieną kartą per mėnesį kartoti kraujo tyrimus. Jei nustatoma nukrypimų nuo normos, dėl gydymo taktikos sprendžiama individualiai.

Nustatyta, kad didelės infliksimabo dozės didina mirties nuo širdies nepakankamumo riziką, ypač esant III – IV klasės pagal Niujorko širdies

asociacijos kriterijus širdies nepakankamumui [66]. Yra duomenų, kad vidutinės infliksimabo ir etanercepto dozės nepablogina pacientų, sergančių vidutinio laipsnio širdies nepakankamumu, būklės, tačiau būtina pabrėžti, kad klinikiniuose tyrimuose nedalyvavo pacientai, kuriems pasireiškė gretutinė širdies ir kraujagyslių patologija [200]. TNF $\alpha$  blokatoriai neskiriami esant III ar IV klasės širdies nepakankamumui, šie medikamentai atsargiai skiriami esant vidutiniams širdies nepakankamumo požymiams. Gydant TNF $\alpha$  blokatoriais, rekomenduojama atidžiai stebėti, ar neatsiranda kvėpavimo takų infekcijų, plaučių fibrozės reiškinių, ar neprogresuoja kvėpavimo funkcijos nepakankamumas [96].

Esant lėtiniam B hepatitui, rekomenduojama neskirti TNF $\alpha$  blokatorių, kadangi nustatyta, kad gydant TNF $\alpha$  blokatoriais galima lėtinio hepatito B reaktyvacija [224-226]. Tačiau esant labai aktyviam autoimuniniam artritui, nesant kitų gydymo galimybių, rekomenduojamas profilaktinis 6 mėnesių gydymo kursas lamivudinu. Nėra visiškai aiški tolimesnio šio preparato skyrimo taktika kartu su TNF $\alpha$  blokatoriais [226]. Pacientams, infekuotiems hepatito C virusu, dėl galimos viruso reaktyvacijos TNF $\alpha$  blokatorių skiriama labai atsargiai (yra literatūros duomenų, kad etanerceptas yra saugesnis sergant lėtiniu hepatitu C) [226]. Kepenų fermentų aktyvumas gali padidėti vartojant TNF $\alpha$  blokatorius, todėl gydant kartą per mėnesį reikia kartoti kraujo serumo tyrimus.

Gydymas TNF $\alpha$  blokatoriais nėštumo bei maitinimo krūtimi metu turi būti nutrauktas, nes nėra žinomas poveikis vaisiui. Literatūros duomenimis, pavieniai atvejai apie TNF $\alpha$  blokatorių naudojimą nėštumo metu, kai motinos būklė neleido nutraukti gydymą, pasirodė gana saugūs [227-229].

Vartojant TNF $\alpha$  blokatorius, gali padidėti antinuklearinių, antikardiolipidinių, antikūnių prieš dvispiralę DNR titrai [200,230]. Pasireiškus vaistų sukeltam į vilkligę panašiam sindromui, gydymas turi būti nutrauktas. To paprastai pakanka, kad ligos simptomai išnyktų [230].

Demielinizuojančių ligų, optinio nervo neurito, skersinio mielito, išsėtinės sklerozės ir Parkinsono ligos dažnis TNF $\alpha$  blokatoriais gydomiems

pacientams, palyginti su bendra populiacija, nėra didesnis [200]. Literatūros duomenimis, ETA kiek dažniau nei INF gali sukelti minėtas ligas. Nutraukus gydymą TNF $\alpha$  blokatoriumi, simptomai paprastai sumažėja ar net visiškai išnyksta [231]. Pasireiškus vienai iš minėtų komplikacijų, gydymą TNF $\alpha$  blokatoriumi reikia nutraukti. Anamnezėje esant optinio nervo neurito ar demielinizuojančios ligos diagnozei, TNF $\alpha$  blokatoriaus skirti nerekomenduojama [82,96-98].

Psoriazinių odos pažeidimų gali atsirasti reumatoidiniu artritu sergantiems ir bet kuriuo TNF $\alpha$  blokatoriumi gydomiems pacientams [232]. Nutraukus vaisto vartojimą, simptomai paprastai išnyksta savaime [233,234].

#### 2.4.2. Rituksimabo sukeliama nepageidaujama reakcija

Infuzinės reakcijos – dažniausiai pasitaikantys nepageidaujami reiškiniai, galintys pasireikšti iki 35 % pacientų pirmosios rituksimabo infuzijos metu (ir tik 10 % antrosios ir vėlesnių infuzijų metu) [103,235]. Su infuzija susijusias reakcijas gali sukelti citokinų ir kitų cheminių mediatorių išsilaisvinimas. Premedikacija į veną leidžiamais gliukokortikoidais labai sumažina šių reakcijų dažnį ir sunkumą [103]. Dauguma su infuzija susijusių reakcijų yra nesunkios arba vidutinio sunkumo. Gali išberti odą, pasireikšti karščiavimas, šaltkrėtis, angioneurotinė edema, gerklės perštėjimas, kosulys, bronchospazmas, hipotenzija, hipertenzija ir kitų nepageidaujamų poveikių [103,235]. Minėtos reakcijos gali pasireikšti po infuzijos per 24 valandas. Iki 1 % pacientų gali pasireikšti sunkios infuzinės reakcijos. Reakcijos dažniausiai praeina, sumažinus infuzijos greitį arba ją nutraukus ir paskyrus temperatūrą mažinančių, antihistamininių vaistų, jei reikia – deguonies, elektrolitų tirpalų į veną, bronchus plečiančių vaistų ir gliukokortikosteroidų. Simptomams visiškai išnykus, infuziją dažniausiai galima atnaujinti. Pasitaiko anafilaksijos ir kitokių padidėjusio jautrumo reakcijų [103].

Gydant rituksimabu gali pasireikšti sunkios, kartais mirtinos infekcijos. Dažniausiai klinikinių tyrimų metu pasireiškusios infekcijos buvo lengvos – ūminės viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, nazofaringitai,

sinusitai, bronchitai, šlapimo takų infekcijos. Jos pasireiškė net 41 % gydytų pacientų [103,235,236]. Rimtos infekcijos (ne TBC ar oportunistinės infekcijos) taip pat pastebėtos klinikinių tyrimų metu. Preparato nerekomenduojama skirti pacientams, sergantiems lėtiniu B hepatitu, nes gydant juo onkologinius ligonius buvo pastebėta hepatito reaktyvacija [237].

Gydant rituksimabu kasdienėje klinikinėje praktikoje buvo pastebėta padidėjusi tuberkuliozės rizika, palyginti su bendra populiacija, todėl rekomenduojamas ištyrimas prieš paskiriant gydymą pagal nacionalines rekomendacijas [68,103]. Latentinės ligos aktyvacijos ir tuberkuliozės *de novo* išsivystymo rizika pacientams, gydomiems rituksimabu, nėra visiškai aiški, kadangi klinikinių tyrimų metu buvo tiriama, ar pacientai neserga tuberkulioze, ir, ją įtarus, pacientai buvo šalinami iš tyrimo.

Ryšys tarp gydymo rituksimabu ir onkologinių ligų gydant reumatoidiniu artritu sergančiuosius šiuo metu dar nėra žinomas, todėl būtina stebėti, ar nesivysto solidinis navikas. Klinikiniais tyrimais nustatyta, kad gydant rituksimabu reumatoidiniu artritu sergančius pacientus, didėja odos, krūties, kasos vėžio, žarnyno adenokarcinomų ir demielinizacijos rizika, bet nebuvo nustatyta padidėjusi limfomų rizika [236].

#### 2.4.3. Tocilizumabo sukeliama nepageidaujama reiškinių

Gydant tocilizumabu didėja infekcijų (dažniausiai lengvų) rizika. Gydymas tocilizumabu neturi būti pradedamas nustačius aktyvią infekciją. Vaisto vartojimas turi būti nutraukiamas, jei pacientas suserga sunkia infekcine liga, ir atnaujintas tik tada, kai infekcinė liga būna visiškai išgydyta. Šis BV, blokuodamas citokiną IL-6, gali mažinti infekcijos simptomus (karščiavimą, bendrą silpnumą, uždegiminių žymenų rodiklių padidėjimą kraujo tyrimuose) ir taip pasunkinti infekcijos diagnostiką [41,107,238]. Gydant tocilizumabu nenustatyta didesnė tuberkuliozės rizika, palyginti su TNF $\alpha$  blokatoriais, tačiau rekomenduojama prieš pradedant gydymą iširti, ar pacientas neserga latentine tuberkulioze, kaip tai rekomenduojama gydant kitais biologiniais vaistais [41].

Infuzinės reakcijos (mieguistumas, galvos skausmas, padidėjęs kraujospūdis) gali pasireikšti infuzijos metu ar 24 valandų laikotarpiu. Jos yra retos, dažniausiai švelnios, nereikalaujančios papildomų gydymo metodų. Absoliuti kontraindikacija toliau gydyti tocilizumabu yra sunki infuzinė reakcija [41,238]. Žarnyno perforacija yra itin reta divertikulito komplikacija, ji yra dažnesnė gydant tocilizumabu nei TNF $\alpha$  blokatoriais [107,239]. Apie 0,3 % pacientų, gydomų tocilizumabu, pasireiškia sunki padidėjusio jautrumo reakcija [239].

Kol kas nėra aišku, kaip tocilizumabas veikia vėžio atsiradimo ir progresavimo riziką [240,241]. Nustatyta, kad IL-6 sukelia kacheksiją pacientams, sergantiems vėžiu [107,241]. Rekomenduojama neskirti šio vaisto, jei pacientas yra praeityje sirgęs onkologine liga [240].

Gydant tocilizumabu, ypač kartu su sintetiniais ligą modifikuojančiais vaistais, gali pasireikšti kepenų pažeidimo požymiai (padidėja kepenų fermentų aktyvumas). Būtina ypač atsargiai skirti gydymą tocilizumabu aktyvia kepenų liga ar kepenų veiklos sutrikimu sergantiems ligoniams, kadangi šių pacientų gydymo IL-6 blokatoriumi saugumas nepakankamai ištirtas [107].

Gydant tocilizumabu kartu su sintetiniais ligą modifikuojančiais vaistais gali sumažėti neutrofilų ir trombocitų kiekis. Ligoniams, anksčiau gydytiems TNF $\alpha$  blokatoriumi, gali būti didesnis neutropenijos pavojus [41]. Reikia būti atsargiems svarstant, ar pradėti gydyti ligonius, kurių neutrofilų ar trombocitų skaičius yra sumažėjęs (leukocitų skaičius  $< 2 \times 10^9/l$ , trombocitų skaičius  $< 100 \times 10^3/\mu l$ ). Ligonių, kurių leukocitų skaičius yra  $< 0,5 \times 10^9/l$ , arba trombocitų skaičius  $< 50 \times 10^3/\mu l$ , gydyti tocilizumabu nerekomenduojama. Gydant tocilizumabu pastebėtas lipidų kiekio padidėjimas – bendrojo cholesterolio, mažo tankio lipoproteinų, didelio tankio lipoproteinų, trigliceridų. Nepageidaujamų poveikių širdies ir kraujagyslių sistemai dažnis klinikinių tyrimų metu buvo nedidelis, kadangi tyrimai truko neilgai [41,107,238,242]. Gydytojai turi stebėti, ar neatsiranda simptomų, galinčių rodyti naujai prasidedančius centrinės nervų sistemos sutrikimus, susijusius su

demielinizacija. Kol kas nežinoma, ar tocilizumabas gali sukelti centrinės nervų sistemos demielinizaciją [107].

#### 2.4.4. Infekcijų profilaktika prieš skiriant gydymą biologiniais vaistais

##### 2.4.4.1. Latentinės tuberkuliozės diagnostika prieš skiriant gydymą biologiniais vaistais

Pradėjus autoimuniniais artritais sergančiuosius gydyti biologinės terapijos preparatais, buvo nustatyta kad aktyvi tuberkuliozė (TBC) dažniau buvo nustatyta tiems pacientams, kurie nebuvo tirti dėl latentinės TBC prieš pradėdant gydymą infliksimabu ir nė vieno atvejo pacientų, kuriems profilaktiškai buvo atliktas odos tuberkulino mėginys prieš pradėdant gydymą infliksimabu, grupėje [243]. Nustatyta, kad gydant autoimuniniais artritais sergančiuosius TNF $\alpha$  blokatoriais reliatyvi tuberkuliozės rizika padidėja 1,6 – 25,1 karto palyginti su bendra populiacija, priklausomai nuo ligos ir taikomų skirtingų TNF $\alpha$  blokatorių [244]. Siekiant sumažinti latentinės TBC reaktyvacijos riziką 2003 m. buvo publikuotos pirmosios TBC prevencijos ir gydymo rekomendacijos prieš skiriant TNF $\alpha$  blokatorius [245,246]. Nors praėjo daugiau nei dešimtmetis, latentinės TBC diagnostika prieš pradėdant gydymą biologiniais vaistais buvo ir išlieka komplikuota. Įvairių šalių reumatologai vis dar ieško kuo efektyvesnio TBC prevencijos ir gydymo algoritmo prieš skiriant TNF $\alpha$  blokatorius algoritmo, kadangi skiriasi tuberkuliozės epidemiologinė situacija šalyse, vakcinacijos *Bacillus-Calmette-Guerin* (BCG) vakcina mastai. Pasaulinė sveikatos organizacija (PSO) 2012 m. paskelbė, jog Lietuvoje tuberkuliozės paplitimas yra didžiausias Europos Sąjungoje [247]. Šalyje tuberkuliozės sąlygotas mirtingumas mažėja, tačiau kasmet nustatomas didėja daugeliui antibiotikų atsparių šios ligos formų atvejų skaičius [67].

Nustačius didesnę latentinės TBC reaktyvacijos riziką gydant TNF $\alpha$  blokatoriais, pacientams prieš skiriant gydymą šiais vaistais buvo rekomenduojam atlikti odos tuberkulino mėginį ir dviejų kryptųjų krūtinės

ląstos rentgenogramą. Tačiau odos tuberkulino mėginys didelio TBC paplitimo šalyse yra nepakankamai jautrus metodus latentinės TBC diagnostikai dėl kelių trūkumų: mėginio specifiškumas yra tik 50 % vakcinuotiems BCG vakcina, galimi klaidingai teigiami rezultatai dėl anksčiau atlikto odos tuberkulino mėginio stimuliuojamojo poveikio, o taip pat šio mėginio jautrumas yra itin žemas pacientams, gydomiems imunosupresiniais vaistais (galimi klaidingai neigiami rezultatai) [248-250]. Todėl buvo pasiūlyta kaip alternatyvą odos tuberkulino mėginiui naudoti stimuliuoto  $\gamma$ -INF išskyrimo testą, pasižymintį didesniu jautrumu (iki 96 %) imunosupresuotiems pacientams bei didesniu specifiškumu (iki 99 %), nes nėra kryžminių reakcijų dėl BCG vakcinavimo arba kontakto su ne tuberkuliozės mikobakterijomis [251].

Tuberkuliozės diagnostikos ir gydymo taktika prieš skiriant gydymą biologiniais vaistais atskirose šalyje numatyta atsižvelgiant į TBC paplitimą, jos atsparumą vaistams, BCG vakcinacijos mastus. Šalyse, kuriose šie rodikliai yra aukšti, nustatytas dėsningai didesnis TBC atvejų skaičius biologiniais vaistais gydomiems pacientams [252]. Iki šiol literatūroje plačiai diskutuojama apie šių testų plusus ir minusus diagnozuojant latentinę tuberkuliozę autoimuniniais artritais sergantiems ir imunosupresine terapija gydomiems pacientams, ypač šis klausimas yra aktualus didelio TBC paplitimo šalyse. „Tuberkuliozės prevencijos ir gydymo rekomendacijas skiriant naviko nekrozės faktoriaus alfa blokatorius (Lietuvos reumatologų ir pulmonologų sutarimas)“ buvo priimtas 2011 metais [68]. Šiuo metu galime rasti nemažai rekomendacijų siūlančių skirtingas minėtų tyrimų pasirinkimo kombinacijas, atspindinčias sunkumus, su kuriais susiduria reumatologai rinkdamiesi geriausią paciento ištyrimo strategiją savo šalyje [253]. Įrodyta, kad stimuliuoto  $\gamma$ -INF išskyrimo testas yra jautresnis ir specifiškesnis palyginti su odos tuberkulino mėginiu imunosupresuotiems pacientams [254-256]. Iki šiol stimuliuoto  $\gamma$ -INF išskyrimo testo ir odos tuberkulino mėginio svarba latentinės tuberkuliozės diagnostikoje išlieka tyrinėjimų objektu [244]. Šalyse, kuriose yra mažas TBC paplitimas ir netaikoma visuotinė BCG vakcinacija, pacientams prieš skiriant gydymą TNF $\alpha$  blokatoriais atliekama tik stimuliuoto

$\gamma$ -INF išskyrimo testas ir dveijų krypčių plaučių rentgenograma [257]. Tačiau šalyse, kuriose TBC paplitimas yra didelis, rekomenduojama atlikti abu testus, kadangi dėl didelio populiacijos infekuotumo stimuliuoto  $\gamma$ -INF išskyrimo testo reikšmė latentinės TBC diagnostikai išlieka neiaški [244]. Iki šiol trūksta duomenų apie šių testų rezultatų atitikimą tarp autoimuniniais artritais sergančių pacientų jau gydomų TNF $\alpha$  blokatoriais [69,258].

#### 2.4.4.2. Autoimuniniais artritais sergančių pacientų vakcinavimas prieš skiriant gydymą biologiniais vaistais

Autoimuniniais artritais sergantys pacientai turi didesnę riziką sirgti infekcinėmis ligomis, pastarųjų eiga dažnai yra sunkesnė, komplikacijos dažnesnės, todėl tai lemia padidėjusį pacientų sergamumą ir mirtingumą [200,259]. Profilaktinis antibiotikų skyrimas yra sudėtingas dėl galimų šalutinių reiškinių, o ilgalaikis jų vartojimas gali būti neefektyvus dėl išsivystančio bakterijų atsparumo. Profilaktinė imunoterapija vakcinomis taip pat kelia daug klausimų, kadangi vakcinų stimuliuojama imuninės sistemos aktyvacija ir specifinių antikūnų gamyba gali būti sumažėjusi dėl ligos ir taikomo gydymo sukkelto imuninės sistemos disbalanso [260,261]. Būtina paminėti, jog vakcinų efektyvumas šios rizikos grupės pacientams gali būti sumažėjęs ar net sukelti ligos paūmėjimus [261].

Siekiant atsakyti į autoimuniniais artritais sergančių pacientų skiepijimo saugumo ir efektyvumo klausimus, 2011 m. buvo sudarytas EULAR ekspertų komitetas, kuris pateikė autoimuninėmis reumatinėmis ligomis sergančių pacientų skiepijimo rekomendacijas [262]. Kadangi pacientai, sergantys autoimuniniais artritais turi imuninės sistemos disbalansą, skiepijimas gyvomis vakcinomis (pvz. tymų, epideminio parotito, raudonukės, *Bacillus - Calmette - Guerin* (BCG), peroraline poliomieliito, peroraline vidurių šiltinės ir geltonojo drugio) yra nerekomenduojamas [262]. Imunoprofilaktika gyvomis vakcinomis yra susijusi su infekcinės ligos manifestacija imunosupresuotiems pacientams, šalutinėmis autoimuninėmis reakcijomis, autoimuninės ligos paūmėjimu esant sutrikusiai imuninės sistemos veiklai.



Tuberkuliozės imunoprofilaktikai taikoma gyva BCG vakcina nerekomenduojama imunosupresuotiems pacientams, dėl padidėjusios jos reaktyvacijos rizikos skiriant imunosupresinį gydymą TNF $\alpha$  blokatoriais [262].

Nustatyta, kad autoimuniniais artritais sergančių pacientų gydomų tradicinius sintetinius ligą modifikuojančiais vaistais ir TNF $\alpha$  blokatoriais, imunoprofilaktika sezoninio gripo vakcina yra saugi ir efektyvi, tačiau, palyginti su sveikais asmenimis, po vienkartinės gripo vakcinos nustatomas mažesnis antikūnų titras [263]. Išimtis gripo vakcinos skyrimo atveju yra rituksimabu gydomi pacientai, kadangi pastarasis medikamentas slopina B-limfocitų atsaką į vakcinos antigenus ir specifinių antikūnų, imunoglobulinų, o kartu ir humoralinio imuniteto susidarymą. Tačiau imunoprofilaktika galima prieš pradėdant gydymą rituksimabu arba praėjus daugiau nei 6 mėnesiams po paskutinės jo infuzijos [264].

Virusinio hepatito B imunoprofilaktika negyva DNR rekombinantine vakcina – vienas sudėtingiausių pacientų planuojamų gydyti biologiniais vaistais klausimų, kadangi ji yra rizikinga dėl galimų šalutinių autoimuninių reiškinių (*Gullain-Barre* sindromo, idiopatinės trombocitopeninės purpuros, optinio neurito, glomerulonefrito, skersinio mielito ir kt.), be to, pati vakcinacija gali būti neefektyvi (t. y. aktyvus imunitetas gali ir nesusidaryti), kadangi pacientai prieš skiriant biologinę terapiją jau būna gydyti GK ir bent keliais sintetiniais LMV [262,265]. Remiantis 2011 m. EULAR patvirtintomis rekomendacijomis, rekomenduojama virusinių hepatitų A ir B vakcinomis skiepyti tik rizikos grupės pacientus ir tik tuomet, kai nenustatoma specifinių antikūnų prieš hepatitų A ir B virusus [262].

Vėjaraupių vakcina nerekomenduojama imunosupresuotiems pacientams, tačiau juostinė pūslelinė yra gana plačiai paplitusi tarp imunosupresinį gydymą gaunančių pacientų, o reumatoidinis artritas yra nepriklausomas juostinės pūslelės rizikos veiksnys (santykinė rizika susirgti svyruoja nuo 1,65 iki 1,91 palyginti su nesergančiais reumatoidiniu artritu) [266]. Įvertinant juostinės pūslelinės, poherpetinės neuralgijos padidėjusią

riziką, *Herpes zoster* vakcina galėtų būti skiriama pacientams, turintiems nedidelį imunodeficitą ir susiformavusį poinfekcinį ar povakcinacinį vėjaraupių imunitetą [262].

Siekiant sukelti pakankamą imunoprofilaktinį poveikį, sumažinti šalutinių skiepijimo reiškinių riziką, išvengti vakcinos antigenų stimuliuotų autoimuninių reakcijų, ligos paūmėjimo, turi būti skiepijama esant stabiliai ligos eigai, taikant kuo silpnesnį imunosupresinį gydymą, atsižvelgiant į biologinės terapijos skyrimo grafiką [262]. Rekomenduojama skiepyti prieš paskiriant B-limfocitus veikiantį rituksimabą, arba esant kuo didesniai laikotarpiui po buvusios infuzijos [264].

### 2.5. Biologinių vaistų imunogeniškumas

2013 m. EULAR reumatoidinio artrito gydymo sintetiniais ir biologiniais ligą modifikuojančiais vaistais rekomendacijose teigiama, kad vaistų imunogeniškumo tyrimai yra svarbūs biologinių vaistų gydymo efektyvumo, nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo prognozavimui [266]. Teigiama, kad imunogeniškumas nėra vienintelė biologinių vaistų neefektyvumo priežastis, kadangi nebuvo įrodyta, kad biologiniai vaistai, prieš kuriuos susiformuoja Ak, yra mažiau efektyvūs, nei tie, prieš kuriuos Ak nustatomi itin retai [266]. Tačiau taip pat darbo grupė, sistemiškai peržiūrėjusi literatūros šaltinius, teigia, kad TNF $\alpha$  blokatorių koncentracijos gydymo pradžioje leidžia prognozuoti gydymo efektyvumą, tačiau šioje srityje reikalingi papildomi moksliniai tyrimai [266].

Labai svarbus veiksnys, į kurį reikėtų atsižvelgti parenkant biologinės terapijos vaistą, yra jo imunogeniškumas, t. y. vaisto savybė indukuoti specifinį imuninį atsaką, antikūnų gamybą. Antikūnų prieš biologinį vaistą buvimas yra susijęs su blogesne ligos kontrole, išliekančia aktyvia liga ir dažnesnėmis infuzinėmis reakcijomis [152,267]. Antikūnų prieš vaistą radimas atvirkščiai koreliuoja su vaisto koncentracija kraujo serume [267,268].

Imuninio atsako į biologinės kilmės medikamentus išsivystymo mechanizmas iki šiol nėra visiškai išaiškintas, jis yra veikiamas daugelio faktorių: struktūrinių vaisto charakteristikų, vaisto degradacijos produktų, su pacientu susijusių faktorių. Struktūrinės vaisto charakteristikos kol kas išlieka labiausiai ištyrinėtas ir, tikėtina, svarbiausias veiksnys, sąlygojantis imunogeniškumą [267]. Kuo vaistas yra „svetimesnis“, tuo didesnė tikimybė formuotis antikūnams prieš vaistą (INF, kurio sudėtyje yra pelės baltymo dalis yra labiau imunogeniškas, lyginant su adalimumabu ir etanerceptu) [152].

Dėl imunogeniškumo susidariusius antikūnus galima skirstyti į neutralizuojančius ir surišančius (angl. *binding*) [269]. Šis skirstymas yra tik sąlyginis, jis padeda atskirti skirtingus procesus, vykstančius organizme. Surišantys Ak veikia vaisto bioprieinamumą ir vaisto klirensą, tuo tarpu neutralizuojančių antikūnų veikiami cirkuliuojantys TNF $\alpha$  blokatoriai yra neutralizuojami. Dauguma tyrėjų, išskirdami šias dvi antikūnų grupes, argumentuoja, jog tik neutralizuojantys Ak yra kliniškai reikšmingi [269]. Tai ne visada yra teisingas požiūris dėl kelių priežasčių:

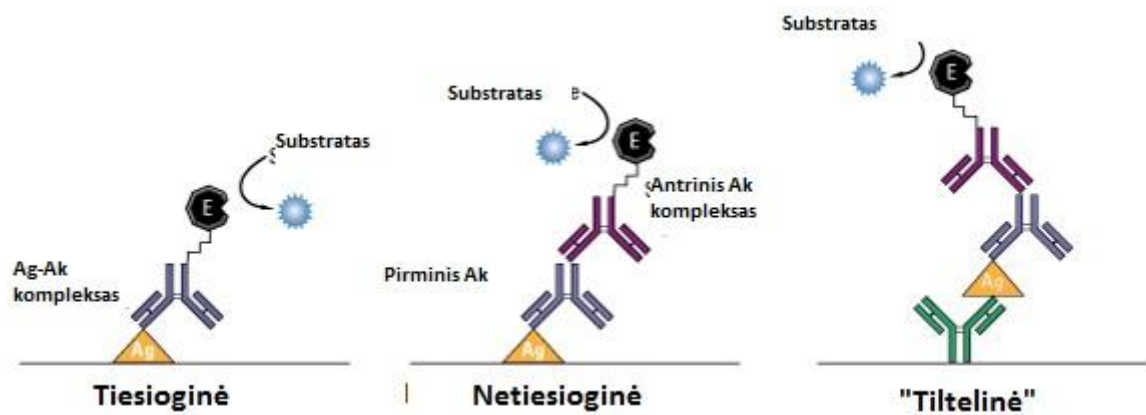
- Skirtumas tarp neutralizuojančių ir surišančių antikūnų yra labiau kiekybinis nei kokybinis, nes skirtingi tyrimo metodai yra skirtingo jautrumo ir, turint galvoje, jog antikūnų formavimasis *in vivo* yra dinaminis, o ne statinis procesas, aptinkami surišantys Ak gali būti atpažįstami kaip neutralizuojantys, vien dėl padidėjusio jų kiekio [269].
- Skirtingais tyrimo metodais galima užfiksuoti skirtingą antikūnų titrą. Ne tokie jautrūs metodai, neaptinkantys neutralizuojančių antikūnų, neįrodo kad jų nėra. Pritaikius jautresnį metodą, aptinkami Ak traktuojami kaip surišantys. Nepaisant to, jie vis dėlto gali turėti kliniškai reikšmingą įtaką, veikdami vaisto klirensą ir neutralizuodami dalį vaisto ar sukeldami lokalius (neutralizuodami dalį vaisto jo skyrimo lokalizacijose) ar sisteminius padarinius (mažindami vaistų gyvavimo pusperiodį kraujo plazmos cirkuliacijoje ir / ar sumažindami vaisto patekimą į jo veikimo vietas organizme) [269].

- Jei tęsiamas gydymas imunogeniškumą sukeliančiu vaistu, surišantys Ak skatina tolesnę neutralizuojančių Ak gamybą, tokiu būdu sukeliamas vaistų neutralizuojantis poveikis [269].

Potencialūs imunogeniškumo sukelti klinikiniai padariniai skirstomi pagal vaisto vartojimo saugumą (kryžminės reakcijos su endogeniniais proteinais, alerginės reakcijos, imuninių kompleksų – komplemento aktyvacija) ir pagal efektyvumą (neutralizuojami antikūnai, pagreitėjęs vaistų pašalinimas iš organizmo). Imunogeniškumo atsakas gali būti susijęs su imuninių kompleksų (IK) (greitėja vaisto klirensas) ir neutralizuojančių antikūnų, kurie sukelia gydymo efektyvumo praradimą ir neutralizuoja endogeninius proteinus, formavimusi [268].

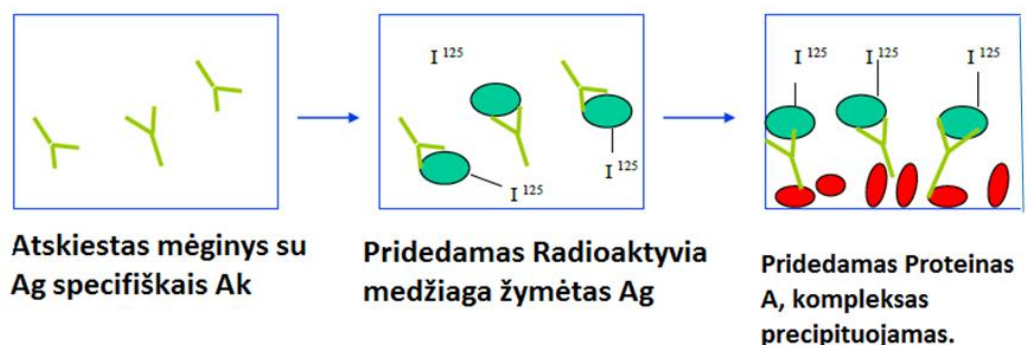
Šiuo metu nėra nė vieno tyrimo vaistų bei prieš juos susidariusių antikūnų koncentracijai nustatyti, kuris būtų visuotinai mokslinių draugijų pripažintas, kaip optimaliausias. Dėl skirtingų tyrimų atlikimo specifikos, normų ribų skirtumų sunku vertinti jų atitikimo vertinimo kriterijus. Šiuo metu populiariausi yra keturi metodai, kuriais galima aptikti susidariusius antikūnus prieš TNF $\alpha$  blokatorius. Kiekvienas iš jų turi savų privalumų ir trūkumų.

- Imunofermentinis metodas (angl. *enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) – vienas iš dažniausiai taikomų biocheminių metodų, naudojamų imunologijoje, nustatant antikūnų ar antigenų buvimą tiriamojoje medžiagoje [270]. Egzistuoja keletas ELISA variantų: tiesioginė, netiesioginė ir tiltelinė (sluoksniuotoji, angl. *sandwich*). Supaprastinta ELISA metodų schema pateikiama 2.1. paveiksle. ELISA yra gana jautrus, nebrangus metodas, jam atlikti aparatūra yra lengvai prieinama, metodas gali būti lengvai modifikuojamas. Tačiau šiuo metodu neaptinkamas ankstyvas imuninis atsakas (ypač greitai disocijuojantys ar mažo afiniškumo Ak), rezultatai gali būti veikiami didelės cirkuliuojančio vaisto koncentracijos (tai ypač būdinga „tiltelinei“ ELISA) [270].



2.1.pav. ELISA metodų shemos.

- Radioimuninės precipitacijos (RIA) metodo metu ant mėginio, turinčio specifinių antikūnių, pridedama antigenų, žymėtų radioaktyviu agentu (dažnai tam naudojamas radioaktyvus jodas  $I^{125}$ ). Susidarę IK precipituojami proteinu A ant agarozės arba sefrozės plokštelės. Susidarę imunoprecipitatai analizuojami elektroforezės pagalba. Supaprastintą proceso schemą galime matyti 2.2. paveiksle. Pagrindiniai šio metodo privalumai yra tie, kad tai jautrus, nebrangus metodas, kurio aparatūra lengvai prieinama; trūkumai – neaptinka ankstyvo imuninio atsako, įtakos gali turėti aukšta cirkuliuojančio vaisto koncentracija [271].



2.2.pav. Radioimuninės precipitacijos metodo schema.

- Paviršinis plazmonų rezonansas (angl. *Surface Plasmon Resonance*) (pvz.: Biocore®) – tai nereikalaujantis medžiagos (indikatoriaus) antikūnų nustatymo metodas, naudojant optinę jų nustatymo sistemą [272]. Antikūnams aptikti naudojama sistema, sudaryta iš poliarizuotos šviesos šaltinio, prizmės, sensorinės (aukso) plokštelės ir atsispindėjusios šviesos detekcinės sistemos – detektoriaus. Šioje sistemoje poliarizuota šviesa pereina pro prizmę, atsispindi nuo sensorinės plokštelės paviršiaus ir nukeliauja detektoriaus link. Tam tikru kampu (atsispindėjimo kampu) šviesa yra sugerama auksinės plokštelės elektronų, o tai sukelia jų rezonaciją. Šie rezonuojantys elektronai dar vadinami paviršiaus plazmonais. Nustatant antikūnus naudojamas imobilizuotas antigenas (Ag) ant plokštelės, ant kurios užpilami Ak. Susidarius IK, atsispindėjimo kampas kinta ir tai matoma kaip poslinkis atsispindėjimo kampo kreivėje. Metodas ypatingas tuo, jog nereikalauja pažymėtų antikūnų / antigenų, galima monitoruoti antikūno – antigeno susijungimą laiko atžvilgiu, tai yra pirmo pasirinkimo metodas norint aptikti ankstyvą imuninį atsaką bei charakterizuoti antikūnus. Tačiau reikalinga brangi įranga, metodas ne toks jautrus nei RIA, ELISA ar elektrochemiliuminiscencija (tačiau yra jautresnis metodas, kai Ak esti greitai disocijuojantys) [272].
- Elektrochemiliuminiscencija – tai naujausias iš išvardytų metodų, sujungiantis chemiliuminescentinės analizės privalumus naudojant elektrodų potencialą rezultatų kontrolei [273]. Metodo esmė: prie antigenų skystoje terpėje jungiasi du specifiški jam Ak, vienas jų žymėtas biotinu, kitas ruteniu. Komplexas apsupamas mikrolašelių iš streptavidino, kurie susijungia su biotinu. Tirpalas perkeliamas į analizatorių, kuriame magnetinės srovės veikiami ingredientai orientuojasi skirtingomis kryptimis. Į terpę pridedamas tripropilaminas, kuris, leidžiant elektros srovę, yra elektronų donoras rutenio kompleksui. Elektronų ir pozitronų kaita vyksta tol, kol išsenka tripropilaminas arba tol, kol elektros srovė yra išjungiamas. Kuo daugiau susijungia antikūnų ir antigenų, tuo labiau švyti

rutenio kompleksas oksidacijos – redukcijos proceso metu, tuo stipresnį švytėjimą registruoja fotonų detektorius. Metodo privalumai: didelis metodo jautrumas, trumpas atlikimo laikas ir greitas rezultatų gavimas. Reikalingas antigeno yra kiekis yra minimalus, tačiau aparatūra yra brangi, sunkiai aptinkami greitai disocijuojantys Ak [273].

Visi metodai turi savo privalumų ir trūkumų, tačiau dėl savo prieinamumo, kainos, atlikimo paprastumo ir santykinai aukšto tikslumo „tiltelinė“ ELISA ir RIA yra vieni iš tinkamiausių metodų kasdienėje klinikinėje praktikoje nustatyti biologinių vaistų ir prieš juos susidariusių antikūnų koncentracijoms [71,140,273]. Elektrochemiliuminiscencija ir paviršinis plazmos rezonansas kol kas yra nepasiekiami dėl sąnaudų bei specialios jiems reikalingos įrangos, nepaisant to, jog rezultatas gaunamas daug greičiau, nei visais kitais metodais [273]. Metodai, skirti nustatyti TNF $\alpha$  blokatorių ir prieš juos susidariusių antikūnų koncentracijas, nėra standartizuoti – nė vienas metodas negali nustatyti visų antikūnų klasių ir subtipų [269]. Tokie veiksniai, kaip struktūriniai vaisto molekulės pokyčiai prisijungiant prie plokštelės, vaisto ir antikūnų kompleksų susiformavimas, turi įtakos tyrimų rezultatams ir keičia tyrimo metodo specifiškumą, jautrumą ir atkuriamumą (angl. *reproducibility*) [186,269,274].

Daliai pacientų, kuriems išsenka klinikinis biologinio vaisto efektyvumas, yra randama antikūnų prieš vaistą ir nenustatoma vaisto koncentracija serume. Iš dalies vaisto efektyvumas gali būti išsaugotas didinant jo dozę ar trumpinant intervalus tarp vaisto dozių [275]. Vaistų dozės didinimo ir intervalų tarp vaisto skyrimo trumpinimo reikšmė išlieka nevysiškai aiški, kadangi iki šiol atliekant klinikinius dvigubai aklus dozavimo keitimo tyrimus imunogeniškumas nebuvo tiriamas [276]. Tyrimų laikotarpiu, net ir padidinus biologinio vaisto dozę, antikūnių prieš konkretų vaistą koncentracija sumažėdavo, tačiau klinikinio efekto negauta [274]. Geriausia išeitis mažinti antikūnų prieš vaistą formavimosi riziką – preparato keitimas. *Svenson* su kolegomis atliko tyrimą su 15 pacientų, kurių kraujo serume nustatyti antikūnai

prieš infliksimabą (anti-INF Ak) [277]. Tyrimas neparodė kryžminio antikūnų formavimosi su kitais dviem TNF $\alpha$  blokatoriais – etanerceptu ir adalimumabu. Šis tyrimas atskleidė, kad antikūnai, atsiradę pacientams, gydomiems infliksimabu, yra specifiški tik šiam TNF $\alpha$  blokatoriui. Tai paaiškina, kodėl vieno TNF $\alpha$  blokatoriaus keitimas kitu, esant nepakankamam gydymo atsakui, kai kuriems pacientams yra efektyvus [277].

Literatūros duomenimis, reumatoidiniu artritu ir ankiloziniu spondilitu sergančiųjų pacientų gydymo efektas priklauso nuo adalimumabo, etanercepto ir infliksimabo koncentracijų serume [49-52,278]. Antikūnų susidarymas lemia žemesnę TNF $\alpha$  blokatoriaus koncentraciją serume [53,276,274]. Tai yra paaiškinama antikūno ir vaisto komplekso susiformavimu ir funkcinės vaisto dalies neutralizavimu, kadangi tokiu būdu didinamas vaisto klirensas [53]. Nustatyta, kad klinikinę remisiją pasiekia tik 4 % pacientų, kuriems yra rasti Ak prieš adalimumabą (anti-ADA Ak), o neradus antikūnų – remisiją pasiekia iki 34 % pacientų [276]. Daugelyje tyrimų Ak prieš etanerceptą (anti-ETA Ak) nebuvo nustatyti arba nustatyti labai mažai pacientų daliai, tačiau jų radimas nedarė įtakos klinikiniam efektui, tokiu būdu įrodyta, kad ETA yra ne toks imunogeniškas, palyginti su infliksimabu ir adalimumabu [49,52,278,279-281]. Įrodyta, kad apie pusę pacientų, gydomų monoterapija TNF $\alpha$  blokatoriumi yra nustatomi Ak prieš vaistą, todėl rekomenduojama kartu naudoti ir metotreksatą, tokiu būdu mažinant antikūnų susidarymo riziką [60,141,282,283]. Prieš TNF $\alpha$  blokatorius susidarę Ak lemia gydymo efektyvumo sumažėjimą ir su injekcija ar infuzija susijusius nepageidaujamus reiškinius [49,185,284,285].

Siekiant omtimizuoti pacientų gydymą, buvo pasiūlytas algortimas, kaip stebėti pacientus, kuriems išsenka gydymo TNF $\alpha$  blokatoriais efektas [286]. Rekomenduojama kas tris mėnesius vertinti ligos aktyvumą ir tirti serumo vaisto koncentraciją. Neradus serume nustatomos vaisto koncentracijos, indikuotina tirti antikūnų prieš vaistą koncentraciją [286]. Remiantis tyrimų rezultatais, būtų objektyvizuotas gydymo keitimas kitu biologiniu vaistu ar dozės didinimas.



### 3. DARBO METODIKA

#### 3.1. *Tiriamieji*

Lietuvos reumatinių ligų biologinės terapijos duomenų bazėje (BIOLIT) pacientų duomenys buvo pradėti kaupti 2007 m. gruodžio 1 d. Iki šiol pacientai pildo klausimynus, į duomenų bazę įtraukiami naujai biologiniais vaistais pradėti gydyti pacientai, tačiau šiame darbe analizuojami duomenys, surinkti iki 2013 m. gruodžio 31 d. Šio stebėjimo kohortinio tyrimo tikslas buvo į duomenų bazę įtraukti visus pacientus, gydomus biologiniais vaistais Vilniaus, Kauno, Klaipėdos, Šiaulių ir Panevėžio miestų gydymo įstaigose. Šiam tyrimui atlikti yra gautas Lietuvos bioetikos komiteto leidimas (Nr. 46; 1 priedas). Minėtu laikotarpiu duomenų bazėje viso buvo sukaupti 548 autoimuniniais artritais sergančių pacientų, gydytų bet kuriuo iš biologinių vaistų, duomenys. Kadangi dauguma pacientų (386), kurių duomenys buvo įtraukti į BIOLIT, buvo gydyti Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų (VUL SK) Reumatologijos centre, šiame darbe toliau nagrinėjami tik šių pacientų duomenys. Iš viso buvo nagrinėti 181 reumatoidiniu artritu, 108 ankiloziniu spondilitu, 67 psoriaziniu artritu ir 30 juveniliniu idiopatininiu artritu sergančių ir biologiniais vaistais gydytų pacientų duomenys.

Papildomiems pacientų ištyrimo dėl tuberkuliozės ir imunogeniškumo tyrimams yra gautas Vilniaus regioninio biomedicininių tyrimų etikos komiteto leidimas (Nr. 158200-14-737-253; 2 priedas). 145 pacientų, kurių duomenys buvo sukaupti BIOLIT ir gautas jų rašytinis sutikimas, kraujo serumus panaudojome dviem skirtingais laboratoriniais metodais nustatytų TNF $\alpha$  blokatorių ir prieš juos susidariusių antikūnų koncentracijų rezultatams palyginti. 143 pacientų duomenys buvo analizuoti vertinant TNF $\alpha$  blokatorių ir antikūnų prieš juos koncentracijų įtaką klinikinėms gydymo išeitims. Retrospektyviai peržiūrėję į BIOLIT duomenų bazę įtrauktų pacientų duomenis, analizavome 297 pacientams atliktų odos tuberkulino, stimuliuoto

γ-INF išskyrimo bei radiologinių krūtinės ląstos tyrimų naudą latentinės tuberkuliozės diagnostikai prieš skiriant gydymą TNFα blokatoriais.

### 3.2. Tyrimo eiga

#### 3.2.1. Gydymo biologine terapija efektyvumo vertinimas, nepageidaujamų reiškinių registravimas

Pacientui perskaičius ir pasirašius sutikimo kaupti duomenis BIOLIT duomenų bazėje formą, prieš paskiriant gydymą vienu iš biologinės terapijos vaistų ((TNFα, CD20 ar Il-6 blokatoriais), po 3 mėnesių, po 6 mėnesių ir vėliau kas 6 mėnesius visą gydymo laikotarpį bei baigiant gydymą biologine terapija buvo pildomi klausimynai: gydytojo, paciento ir nepageidaujamų reiškinių (jei jie buvo pasireiškę) formos (3 priedas). Gydytojo forma buvo pildoma kiekvieno vertinimo laikotarpiu visiems autoimuniniais artritais sergantiems pacientams. Gydytojas nepageidaujamų reiškinių formą pildė tik jei per laikotarpį nuo paskutiniojo vertinimo pasireiškė nepageidaujami reiškiniai. Visus paciento formos puslapius pildė spondiloartropatijomis (ankiloziniu spondilitu, psoriaziniu artritu ir juvenilinio idiopatinio artritu su ašiniu pažeidimu sergantys pacientai), o pirmus du formos puslapius pildė reumatoidiniu artritu ir juveniliniu idiopatinio artritu sergantys pacientai. Buvo sukurta elektroninė duomenų bazė, į kurią buvo suvedami klausimynų duomenys.

#### **Visiems pacientams vertinta:**

- Sociodemografiniai duomenys (amžius, lytis, darbingumas, neįgalumas, nedarbingumo pažymėjimo poreikis, nedarbingumo pažymėjimo tęsimo trukmė).
- Antropometriniai duomenys (matavimai atliekami tiriamajam nusirengus iki lengvų viršutinių drabužių ir nusiavus batus). Tiriamųjų ūgis (centimetrai) – maksimalus atstumas nuo grindų iki aukščiausio kaukolės taško tiriamajam stovint tiesiai ir žiūrint į priekį, kai linijos, jungiančios akiduobių šoninius taškus ir ausies kramplį, yra horizontalios – išmatuotas prie sienos pritvirtinta

ūgio matuokle 0,5 cm tikslumu, tiriamajam stovint prie sienos prispaudus abu kulnus. Tiriamųjų svoris (kilogramai) nustatytas medicininėmis elektroninėmis svarstyklėmis 0,1 kg tikslumu.

- Atliktos operacijos (endoprotezuotų sąnarių skaičius).
- Reabilitacijos priemonių, fizioterapijos procedūrų taikymas per pastaruosius 6 mėnesius.
- Autoimuninio artrito diagnozė, jos nustatymo metai.
- Vartojami medikamentai, jų paros dozė (mg).
- Vartojamas biologinis vaistas, jo vartojimo pradžios ir pabaigos datos bei laikotarpis (mėnesiais) nuo gydymo pradžios. Taip pat pažymimi anksčiau vartoti biologiniai vaistai.
- Paciento skausmo intensyvumo vertinimas, naudojant 100 mm vizualinės analogijos skalę (VAS). Vertinama nuo 0 iki 100 mm, kai 100 – skausmas intensyviausias [287,288].
- Paciento bendros sveikatos būklės vertinimas, naudojant 100 mm VAS skalę. Vertinama nuo 0 iki 100 mm, kai 100 – sveikatos būklė labai bloga [287,288].
- Gydytojo bendro ligos aktyvumo vertinimas, naudojant 100 mm VAS skalę. Vertinama nuo 0 iki 100 mm, kai 100 – ligos aktyvumas didžiausias. Visų tiriamųjų ligos aktyvumą vertino tas pats gydytojas reumatologas, remdamasis spondiloartropatijų (SpA) ekspertų grupės pateiktomis rekomendacijomis [287,288].
- Fizinė negalia vertinta užpildant sveikatos vertinimo klausimyną (SVK). Vertinti 20 klausimai iš 8 grupių, kuriose yra po 2–3 klausimus apie paciento galimybę atlikti tam tikrus veiksmus (apsirengti, atsikelti, pavalgyti, vaikščioti, nusiprausti, pasiekti aukščiau esantį daiktą, suspausti, atlikti namų ruošos darbus, pasilenkti, vairuoti). Atsakymai vertinti balais nuo 0 iki 3, pagal kuriuos tiriamasis atlieka veiksmus: 0 – nesunkiai; 1 – nedidelis sunkumas; 2 – sunkiai; 3 – negali atlikti veiksmo. SVK rezultatui apskaičiuoti sudedami aukščiausi balai iš kiekvienos klausimų grupės, gauta suma padalijama iš 8. Gaunamas klausimyno rezultatas nuo 0 iki 3. Kuo aukštesnis balas, tuo blogesnė tiriamojo sveikata ir ligos nulemta fizinė negalia. 0 – 1 balo rodo

lengvą negalią; 1 – 2 balų rodo vidutinę negalią; 2 – 3 balų rodo sunkią negalią [289].

- Visiems AA sergantiems pacentams periferinis artritas vertintas apskaičiuojant sutinusius ir skausmingus sąnarius, vertinant 60 ir 28 sąnarius:
  - ✓ Sutinusių (SUT60) ir skausmingų (SK60) sąnarių, vertinant 60 sutinusius ir skausmingus sąnarius, kiekiai nustatyti įvertinami delniniai pirštų, savieji pirštų, riešų, alkūnių, pečių, krūtinkauliniai raktikaulio, petiniai raktikaulio, smilkininiai žandikaulio, klubų, kelių, čiurnų, padiniai pirštų sąnariai, pėdos vidurinė dalis.
  - ✓ Sutinusių (SUT28) ir skausmingų sąnarių, vertinant 28 sutinusius ir skausmingus sąnarius, kiekiai nustatyti įvertinami delniniai pirštų, proksimaliniai savieji pirštų, riešų, alkūnių, pečių ir kelių sąnariai.
- Įvardyti tyrimo metu pasireiškę nepageidaujami reiškiniai. Vertinta jų pasireiškimo pradžia, trukmė, sunkumo laipsnis (lengvas, vidutinis, sunkus (nurodomas gydytojo reumatologo sprendimu), o taip pat pavojingas gyvybei, mirtinas, deformacija, funkcijos sutrikimai, piktybinis susirgimas, hospitalizacija), naudotos priemonės (nebuvo naudota, dozės keitimas, gydymo biologiniais vaistais pertrauka ar nutraukimas), išeitys (pasveiko be pasekmių / su pasekmėmis, dar nepasveiko, išeitys nežinomos). Nurodoma nepageidaujamo reiškinio pažeista organų sistema, vartotas biologinis vaistas, jo vartojimo pradžia ir autoimuninės ligos diagnozė.

### **Papildomai sergantiems spondiloartropatijomis vertinta:**

- Sąnarių pažeidimo tipas:
  - *ašinis* – stuburo, kryžmeninių klubų sąnarių pažeidimas;
  - *periferinis* – pečių, klubų, kelių, krūtinkaulio raktikaulių, kitų sąnarių pažeidimas, entezopatijos, uveitas;
  - *ir ašinis, ir periferinis* [290].
- Stuburo paslankumas vertintas pagal standartizuotus spondiloartropatijų metrologinius stuburo paslankumo rodiklius: priekinį pasilenkimą, Šobero

testą, atstumą tarp pakaušio ir sienos. Pagal šiuos rodiklius vertinamas kaklinės, krūtininės ir juosmeninės stuburo dalių paslankumas [287,291].

Priekinis pasilenkimas matuojamas tiriamajam stovint basomis, nugarą į vertintoją, keliai kiek įmanoma ištiesti, pečiai viename aukštyje, rankos tiesios, nuleistos žemyn, pėdos suglaustos. Paciento paprašoma pasiekti grindis pasilenkiant į priekį, nelenkiant kelių ir matuojamas atstumas nuo vidurinio piršto galo iki žemės [287].

Šobero testo matmuo išmatuojamas tiriamajam nugaros srityje pažymėjus du taškus. Pirmas taškas pažymimas klubakaulių sparnus jungiančios tiesios linijos viduryje (tarp ketvirtojo ir penktojo juosmeninių slankstelių); antras taškas pažymimas 10 cm aukščiau pirmojo. Paciento prašoma maksimaliai pasilenkti į priekį, lenkiant tik juosmeninę stuburo dalį, nesulenkiant kelių ir nepritupiant. Išmatuojamas atstumas tarp aukščiausio ir žemiausio taško. Reikšmė, viršijanti ankščiau pažymėtą 10 cm atstumą ir yra Šobero testo matmuo [287]. Reikšmė didesnė nei 5 cm yra laikoma norma.

Atstumas tarp pakaušio ir sienos matuojamas tiriamajam stovint basomis, nugarą į sieną, keliai kiek įmanoma ištiesti, menčių kaulai, sėdmenys priglauti prie sienos, pečiai viename aukštyje, rankos tiesios, nuleistos žemyn, galva priglauta prie sienos. Lanksčia matavimo juostele išmatuojamas atstumas centimetrais tarp aukščiausio pakaušio taško ir sienos, normoje jis turėtų būti 0 cm [291].

- Spaudimui ir (ar) prisilietimui skausmingų vietų skaičius – entezopatijų indeksas (angl. *Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score*, MASES) nustatomas vertinant (spaudžiant) 13 vietų: sėdmenų gumburus, didžiuosius šlaunikaulių gūbrius, penktojo juosmeninio slankstelio dyglinę ataugą, šonkaulių kremzlių bei krūtinkaulio ir raktikaulio jungtis, klubines skiautes, kairiąją ir dešiniąją Achilo sausgysles [292]. Normoje – neturi būti nė vienos skausmingos vietos.
- Krūtinės ląstos ekspansijos – skirtumas centimetrais tarp maksimalaus iškvėpimo ir maksimalaus įkvėpimo apimčių, išmatuotų ketvirtojo

tarpšonkaulinio tarpo aukštyje vyrams ir po krūtims moterims lanksčia matavimo juostele [287]. Krūtinės lątos ekspansijų normos skiriasi pagal amžių ir lytį [293]

- *Bath* 'o ankilozinio spondilito funkcinį indeksą (BASFI) klausimyną sudaro 10 klausimų, apibūdinančių sergančiųjų funkcinį pajėgumą. Pirmieji aštuoni klausimai susiję su veikla, priklausančia nuo spondiloartropatijų sukeltų anatominių pokyčių, pagal kitus du klausimus vertinamas paciento gebėjimas vykdyti kasdienę veiklą. Ligos sąlygojami judėjimo funkcijos sutrikimai per pastarąjį mėnesį vertinami 10 cm vizualinėje analogijos skalėje (VAS). Dešimties atsakymų vidurkis yra bendras BASFI rezultatas. Vertinama nuo 0 iki 10, kai 10 – didžiausias judėjimo funkcijos sutrikimas [287,291]. Nustatyta BASFI norma sveikų jaunų asmenų 18 – 29 metų amžiaus grupėje 0,2 (95 % PI 0 – 4,7) [294].

- *Bath* 'o ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indeksą (BASLAI) klausimyną sudaro šeši klausimai, kurie apibūdina svarbiausius spondiloartropatijų simptomus per praėjusią savaitę: nuovargį, nugaros skausmą, sąnarių skausmą / tinimą, skausmingas lietimui ir / ar spaudimui vietas, sąnarių sustingimą rytais. Sąnarių sustingimas rytais vertinamas dviem rodikliais – stiprumu ir trukme. Pacientas, atsakydamas į penkis pirmuosius klausimus, atsakymą pažymi 10 cm VAS skalėje. Šeštasis klausimas vertina sąnarių sustingimo ryte trukmę. Atsakymas pažymimas dviejų valandų laiko juostoje, suskirstytoje kas 30 min. Rezultatas gaunamas sudėjus pirmųjų keturių klausimų balus ir penktojo bei šeštojo klausimų balų vidurkį, po to gautą sumą padalijus iš penkių. Vertinama nuo 0 iki 10, kai 10 – didžiausias ligos aktyvumas [287,291]. Jei  $BASLAI \geq 4$  balai, laikoma, kad yra aktyvi liga [295].

- Ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indeksas (angl. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, ASDAS) skaičiuojamas pagal formulę [287]:

$$ASDAS = 0.12 \times BASLAI2 + 0.06 \times BASLAI6 + 0.11 \times \text{paciento VAS} + 0.07 \times BASLAI3 + 0.58 \times \ln(CRB+1),$$

kai:

BASLAI2 – BASLAI klausimyno antras klausimas; BASLAI3 – BASLAI klausimyno trečias klausimas; BASLAI6 – BASLAI klausimyno šeštas klausimas; paciento VAS - paciento bendros sveikatos būklės vertinimas, naudojant 10 cm vizualinės analogijos skalę.

Gydymo neefektyvumas vertintas naudojant ASDAS ir BASLAI indeksus. Spondiloartropatijomis sergantieji, kurių ASDAS buvo  $<1,3$  turėjo neaktyvią ligą; kai  $1,3 < \text{ASDAS} < 2,1$  – vidutinį ligos aktyvumą;  $2,1 < \text{ASDAS} < 3,5$  – didelį ligos aktyvumą;  $\text{ASDAS} > 3,5$  – labai didelį ligos aktyvumą [287]. Spondiloartropatijomis sergantys pacientai, kuriems nustatytas BASLAI  $\geq 4$  balai (iš galimų 10), vertinti kaip turintys didelį ligos aktyvumą. Jei gydant BASLAI nesumažėjo bent 2 balais arba 50% nuo pradinio rodiklio, buvo laikoma, kad gydymas yra neefektyvus [287].

**Sergantiesiems reumatoidiniu, psoriaziniu (esant periferinių sąnarių pažeidimui) ir juveniliniu idiopatinu artritu,** remiantis EULAR rekomendacijomis papildomai apskaičiuotas ligos aktyvumo indeksas DAS28 (angl. *Disease Activity Score*) [288], apskaičiuojamas pagal formulę:

$$\text{DAS 28} = (0,56 \sqrt{\text{SK28}}) + 0,28 \sqrt{\text{SUT8}} + 0,70 \text{Ln}(\text{ENG}) + 0,014 (\text{GH}),$$

kai:

SK28 – skausmingų sąnarių skaičius, vertinant 28 sąnarius (abu pečiai, alkūnės, riešai, I–V plaštakų pirštų metakarpofalanginiai ir proksimaliniai interfalanginiai sąnariai, keliai);

SUT28 – sutinusių sąnarių skaičius, vertinant 28 sąnarius (abu pečiai, alkūnės, riešai, I–V plaštakų pirštų metakarpofalanginiai ir proksimaliniai interfalanginiai sąnariai, keliai);

ENG – eritrocitų nusėdimo greitis;

GH - paciento bendras sveikatos įvertinimas (angl. *general health*), žymint vizualinės analogijos skalėje (nuo 0 mm iki 100 mm).

Apie gydymo efektyvumą sprendžiama pagal DAS28 indekso sumažėjimą tarp vertinimų. Jei sumažėjimas yra  $>1,2$  arba vertinimo laikotarpiu pasiekiamas  $\text{DAS28} \leq 3,2$ , laikoma, kad yra geras gydymo efektas; jei DAS28 sumažėjimas yra  $0,6 - 1,2$  balo, arba išlieka  $3,2 < \text{DAS28} \leq 5,1$  – vidutinis poveikis; jei DAS28 sumažėjo  $<0,6$  balo arba išlieka  $> 5,1$  – gydymo efekto nėra [288].

3.2.2. Odos tuberkulino mėginio ir stimuliuoto  $\gamma$ -interferono išskyrimo testo suderinamumas tiriant autoimuniniais artritais sergančius pacientus prieš skiriant gydymą TNF $\alpha$  blokatoriais

Atliktas retrospektyvinis (momentinis skerspjūvio) tyrimas norint įvertinti stimuliuoto  $\gamma$ -INF išskyrimo testo (*QuantiFeronTB Gold in Tube*, QFT) ir odos tuberkulino mėginio (naudojant 5 tuberkulino vienetų) rezultatų suderinamumą pacientams, sergantiems autoimuniniais artritais. Iš BIOLIT duomenų bazės 297 pacientams, kuriems prieš skiriant gydymą TNF $\alpha$  blokatoriais buvo atlikta stimuliuoto odos tuberkulino ir QFT testai bei dviejų krypčių krūtinės ląstos rentgenogramos, palyginta odos tuberkulino ir stimuliuoto  $\gamma$ -INF išskyrimo testų diagnostinė vertė, skaičiuotas *Cohen kappa* koeficientas.

3.2.3. Dviejų skirtingų metodų palyginimas, nustatant TNF $\alpha$  blokatorių ir prieš juos susidariusių antikūnų koncentracijas kraujo serumuose

Dviejų skirtingais metodais nustatytų TNF $\alpha$  blokatorių ir prieš juos susidariusių antikūnų koncentracijų rezultatų palyginimui naudojome 145 pacientų, gavę jų rašytinį sutikimą, kraujo serumus bei klinikinius duomenis. Kraujo mėginiai pacientui buvo imami tik vieną kartą šio tyrimo metu, remiantis abiejų tyrimo metodikų kūrėjų („*Sanquin Diagnostics*“ ir „*Progenika*“) rekomendacijomis: adalimumabo ir etanercepto – prieš eilinę planuotą injekciją, infliksimabo – po aštuonių savaičių po paskutinės infuzijos, prieš pat planuotą infuziją [71]. Kraujo mėginiai buvo centrifuguojami 3000 apsisukimų per minutę greičiu, atsiskyres serumas buvo dalijamas į dvi lygias dalis (apytiksliai po 1 ml), užšaldomas -80°C temperatūroje ir saugomas iki mėginių išsiuntimo. Kraujo serumai, surinkus visų tirtųjų pacientų mėginius, buvo siunčiami į dvi skirtingas laboratorijas: Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Laboratorinės medicinos centrą, kur koncentracijos buvo nutatytos naudojant ELISA principu paremtais rinkiniais (*Promonitor*® –



*ADA, Promonitor® – ETA, Promonitor® – INF*) pagamintais „*Progenika*“ kompanijoje (Derio, Ispanija) griežtai laikantis gamintojo instrukcijų [296]; bei į „*Sanquin Diagnostics*“ laboratoriją (angl. *Laboratory for Monoclonal Therapeutics*, Amsterdamas, Olandija), kur TNF $\alpha$  blokatorių koncentracija buvo nustatoma naudojant validizuotą ELISA metodą, antikūnų prieš vaistus koncentracijos nustatytos RIA metodu [71,271].

Kraujo mėginiai į Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Laboratorinės medicinos centrą buvo nešami šaltkrepyje iš saugojimo vietos (šaldiklio palaikančio -80°C temperatūrą) prieš pat atliekant serumų tyrimus (tokiu būdu užtikrinant, kad mėginiai būtų atšildomi tik kartą prieš pat atliekant tyrimą). Mėginiai į „*Sanquin Diagnostics*“ laboratoriją Amsterdame buvo siunčiami dėžėje su sausu ledu, palaikant -20°C temperatūrą; jie buvo pristatyti per 24 val. po išėmimo iš saugojimo vietos ir ištirti pristatymo dieną. Nepanaudoti serumų likučiai buvo sunaikinti laboratorijose. Abiems laboratorijoms buvo siunčiami tų pačių pacientų, vienu metu paimti kraujo serumai, kurie iki išsiuntimo buvo saugomi tomis pačiomis sąlygomis. Laboratorijos, atlikusios tyrimus, neturėjo jokios demografinės ir klinikinės pacientų informacijos. Joms buvo pateikti tik numeriais užkoduoti kraujo serumai, paskirstyti pagal vartojamą TNF $\alpha$  blokatorių.

#### 3.2.4. TNF $\alpha$ blokatorių ir antikūnų prieš juos koncentracijų palyginimas su klinikinėmis išėtimis

TNF $\alpha$  blokatorių ir antikūnų prieš juos reikšmė klinikiniam gydymo efektyvumui buvo vertinta papildomai analizuojant 143 reumatoidiniu artritu ir spondiloartropatijomis sergančių pacientų duomenis (dar 7 juveniliniu idiopatininiu artritu sergančių pacientų duomenys bei serumai buvo surinkti, tačiau dėl mažos pacientų grupės neanalizuota vaistų ir antikūnų prieš juos ryšys su gydymo išėtimis). Kraujo mėginiai pacientui imti vieną kartą ir tuo metu pildytos gydytojų ir pacientų formos, vertinti laboratoriniai (ENG, CRP) rodikliai, pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos, klinikiniai duomenys (paciento skausmo ir bendro ligos aktyvumo, gydytojo ligos aktyvumo

vertinimo VAS, SVK, ligos aktyvumo indeksai: DAS28, sergantiems reumatoidiniu artritu ir periferine psoriazinio artrito forma, ASDAS ir BASLAI sergantiems ankiloziniu spondilitu ir ašine psoriazinio artrito forma). Kraujo mėginiai buvo paimti 27 adalimumabu, 63 etanerceptu ir 55 infliksimabu VULSK Reumatologijos centre gydytiems pacientams, sergantiems autoimuniniais artritais. Didžiausia pacientų dalis buvo gydoma etanerceptu, jiems visiems buvo paimti kraujo mėginiai imungeniškumo tyrimams, tačiau esant ribotai finansinei galimybei tyrimus atlikti, tik daliai pacientų (turėjome vieną *Promonitor*® – ETA rinkinį) iš abeceline tvarka sudaryto pacientų sąrašo rinkomės kas trečio paciento mėginį. Ligos aktyvumas vertintas pagal DAS28 reumatoidiniu artritu sergantiesiems ir pagal ASDAS spondiloartropatijomis sergantiesiems.

### 3.3. Laboratoriniai tyrimai

3.3.1. Kraujo mėginiai, tirti Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Laboratorinės medicinos centre:

- Eritrocitų nusėdimo greitis (ENG) (mm/val.) nustatytas *Westergren*'o metodu. Normos. Iki 50 metų: moterims – iki 12 mm/ val., vyrams – iki 10 mm/ val.; 50 – 60 metų: moterims – iki 19 mm/ val., vyrams – iki 12 mm/ val.; > 60 metų: moterims iki 20 mm/ val., vyrams – iki 14 mm/ val.
- C – reaktyviojo baltymo (CRB) koncentracija: norma – iki 5 mg/l.
- Sergantiesiems spondiloartropatijomis - žmogaus leukocitų antigenas B27 (ŽLA-B27).
- Sergantiesiems reumatoidiniu artritu - reumatoidinis faktorius (RF) ir antikūniai prieš ciklinį citrulinintą peptidą (anti-CCP).
- *QuantiFeron TB Gold In Tube* testas (QFT) yra kraujo stimuliuoto  $\gamma$ -INF išskyrimo mėginys (angl. *whole-blood interferon gama release assay*, IGRA). Tai yra ELISA metodu išmatuojamas  $\gamma$ -INF, kurio gamybą išprovokuoja specifiniai *Mycobacterium tuberculosis* sienelės antigenai (angl. *Culture Fibrate Protein 10*, CFP-10, *Early Secreted Antigenic Target 6*, ESAT-6), kiekis serume. Pagal gamintojo instrukcijas, griežtai laikantis mėgintuvėlių

eiliškumo, paimami kraujo mėginiai į tris skirtingus 1 ml talpos mėgintuvėlius: pirmiausiai imamas mėginys į mėgintuvėlį su neigiama kontrole (heparinas), vėliau – su CFP-10 ir ESAT-6 antigenais, paskutinis imamas mėginys į mėgintuvėlį su teigiama kontrole (fitohemagliutininu). Mėginiai inkubuojami 37°C temperatūroje nuo 16 iki 24 valandų, tuomet centrifuguojami 2000 – 3000 apsisukimų per minutę greičiu 15 minučių. Atsiskyres serumas gali būti užšaldomas -20°C temperatūroje ir saugomas iki tyrimo arba iškart tiriamas ELISA metodu, o gauti rezultatai įvedami į QFT-GIT programą, kuri po logaritminių matematinių skaičiavimų, pateikia tris galimus atsakymus: teigiamas, neigiamas ir neapibrėžtas. Neapibrėžtas rezultatas gaunamas, kai teigiamos kontrolės mėgintuvėlyje gaunamas neigiamas rezultatas [297].

- TNF $\alpha$  blokatorių ir susidariusių prieš juos antikūnių koncentracijos nustatytos naudojant ELISA principu paremtus rinkinius (*Promonitor*<sup>®</sup> – ADA, *Promonitor*<sup>®</sup> – ETA, *Promonitor*<sup>®</sup> – INF), pagamintus „Progenika“ kompanijoje (Derio, Ispanija) griežtai laikantis gamintojo instrukcijų [293]. Serumo adalimumabo ir etanercepto koncentracijos nustatytos sluoksniuotosios ELISA, serumo infliksimabo koncentracijos – fiksuotos ELISA, serumo antikūnų prieš TNF $\alpha$  blokatorius koncentracijos nustatytos tiltelinės ELISA metodu. Adalimumabo koncentracija  $\leq 0.024$   $\mu\text{g/mL}$ , etanercepto koncentracija  $\leq 0.035$   $\mu\text{g/mL}$ , infliksimabo koncentracija  $\leq 0.035$   $\mu\text{g/mL}$  laikomos nenustatomomis. Antikūnų prieš adalimumabą (anti-ADA) koncentracija  $\leq 3.5$  AU/mL, antikūnų prieš etanerceptą (anti-ETA) koncentracija  $\leq 142.0$  AU/mL ir antikūnų prieš infliksimabą (anti-INF) koncentracija  $\leq 2.0$  AU/mL laikomos nenustatomomis [296].

3.3.2. TNF $\alpha$  blokatorių ir susidariusių prieš juos antikūnų koncentracijos nustatytos „Sanquin Diagnostics“ laboratorijoje (angl. *Laboratory for Monoclonal Therapeutics*, Amsterdamas, Olandija). TNF $\alpha$  blokatorių koncentracija buvo nustatoma naudojant validizuotą ELISA metodą, antikūnų prieš vaistus koncentracija nustatyta RIA metodu [71,271]. RIA metodo metu ant mėginio, turinčio specifinių antikūnų, pridedama Ag, žymėti

radioaktyviu agentu (dažnai tam naudojamas radioaktyvus jodas I<sup>125</sup>). Susidarę IK precipituojami proteinu A ant agarozės arba sefarozės plokštelės. Susidarę imunoprecipitatai analizuojami elektroforezės pagalba [271]. Adalimumabo koncentracija  $\leq 0.01$   $\mu\text{g/mL}$ , etanercepto koncentracija  $\leq 0.1$   $\mu\text{g/mL}$ , infliksimabo koncentracija  $\leq 0.03$   $\mu\text{g/mL}$  laikomos nenustatomomis. Anti-ADA, anti-ETA ir anti-INF antikūnų koncentracijos  $\leq 12$  AU/mL laikomos nenustatomomis [271].

### 3.4. Instrumentiniai tyrimai

- Odos tuberkulino mėginys buvo atliekamas prieš paskiriant gydymą biologiniais vaistais, pulmonologo konsultacijos metu, injekuojant 5 tarptautinius vienetus (TV) tuberkulino į paciento dilbio vidurinio trečdaliao odą. Mėginys vertinamas po 48 – 72 valandų, matuojant skersai dilbio papulės skersmenį. Jei susidarė papulė  $\geq 10$  mm, vertinama, kad mėginys teigiamas [68]. Paraudimas nebuvo vertinamas.
- Radiologiniai krūtinės ląstos tyrimai (rengenograma ir / ar kompiuterinė tomografija) buvo atliekami Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Radiologijos centre ir vertinami gydytojų radiologų.
- Radiologiniai periferinių ir kryžmeninių klubo sąnarių tyrimai buvo atliekami Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Radiologijos centre ir vertinami gydytojų radiologų. Buvo vertinama, ar yra/nėra radiologinių periferinių sąnarių erozinio pažeidimo požymių. Buvo vertintas radiologinis kryžmeninių klubų sąnarių uždegimo laipsnis: 0 – norma, I – įtariamas ar nežymus sąnarių paviršių pažeidimas, II – nedidelė sklerozė ir erozijos, III – išreikšta abiejų sąnarių sudarančių kaulų sklerozė arba išreikštos erozijos su sąnarinio tarpo praplatėjimu su ar be sąnario ankilozės požymių, IV – visiška sąnarinio tarpo ankilozė [298].

### 3.5. Duomenų statistinė analizė

Duomenų statistinė analizė buvo atliekama 2014.01.20. – 2014.05.01. Statistinė duomenų analizė atlikta statistinėmis programomis:

”SPSS17”, “Excel 2007”, „MedCalc 14.10.2.0“ (nemokama bandomoji versija).

Tyrimo duomenys analizuoti aprašomuoju, lyginamuoju ir veiksmų statistiniais metodais. Tolydiems dydžiams vertinti taikytos šios statistinės charakteristikos: vidurkis, standartinis nuokrypis (SN), mediana (Md), tarpkvartilinė reikšmė (IQR). *Kolmogorov – Smirnov* testu patikrintas kiekybinių dydžių normalusis skirstinys. Kai imties dydis pakankamas ir skirstinys normalus, dviejų grupių vidurkių skirtumai nepriklausomoms imtims buvo lyginti *Student* (t) kriterijumi. Požymių dažnis reiškiamas procentais. Hipotezės apie požymių tarpusavio priklausomumą buvo tikrinamos naudojant  $chi^2$  kriterijų. Mažų imčių ( $n < 20$ ), neparametrinių dydžių ar neatitinkantys normaliojo skirstinio sąlygos vidurkių skirtumai buvo lyginti naudojant *Mann – Whitney U* testą. Kelių grupių vidurkiai ir jų dispersijos buvo lygintos naudojant vienfaktorinės dispersinės analizės (ANOVA). Nepriklausomų veiksmų įtaka kintamajam įvertinta taikant logistinės regresijos metodą, bei daugiafaktorinės regresinės analizės metodus. Nelygių dispersijų atveju naudota *Welch* testo statistika. Vertinant požymių priklausomumą naudotas *Pearson* koreliacijos koeficientas (r). Ranginiams dydžiams bei mažoms imtims naudotas *Spearman* koreliacijos koeficientas (r). Vertintas šansų santykis (ŠS) ir jo pasikliautinis intervalas (PI). *Kaplan–Meier* laiko iki įvykio analizės kreivės buvo taikomos analizuojant gydymo biologiniais vaistais trukmę; skirtumai vertinti naudojant *Mantel-Cox* laikotarpių vidurkių palyginimo metodą. Odos tuberkulino ir stimuliuoto  $\gamma$ -interferono išskyrimo testų suderinamumui nustatyti naudojome *Cohen kappa* koeficientą (95% pasikliautiniai intervalai (PI)).

Dviem metodais nustatytų vaistų koncentracija buvo analizuota naudojant *Spearman* koreliacijos koeficientą. Tačiau kadangi jis parodo linijinę asociaciją, bet ne rezultatų sutapimą (teoriškai galim gauti gerą koreliaciją, tačiau sutapimas bus blogas), todėl rezultatų sutapimui vertinti buvo naudotas intraklasinės koreliacijos koeficientas (angl. *intraclass correlation coefficient*, ICC), kurio 1,0 vertė atitinka absoliutų tyrimo metodų rezultatų atitikimą,  $>0,9$

– gerą atitikimą, 0,7–0,89 – abejotiną atitikimą; vertė  $\leq 0,69$  parodo skirtingų metodų rezultatų neatitikimą. Dviejų skirtingų metodų rezultatai analizuoti naudojant *Bland–Altman* ir kalno (angl. *mountain*) grafikus, *Passing–Bablok* ir *Deming* regresiją. *Bland – Altman* analize vertinti dviem metodais nustatytų rezultatų skirtumai (žymimim Y ašyje) ir vidurkiai (žymimi X ašyje). Kuo rezultatų skirtumai labiau koncentruojasi apie 0 reikšmę *Bland–Altman* ir kalno grafikuose, tuo geresnis skirtingais metodais nustatytų rezultatų sutapimas. *Passing–Bablok* regresija naudota kaip papildomas statistikos metodas lyginant dviejų metodų rezultatų sutapimą, jei rezultatai turi linijinę priklausomybę ir aukštą koreliacijos koeficientą. Tai yra neparametrinis metodas, todėl nėra veikiamas išskirtinai didelių ar mažų rezultatų. Sąveikos A (angl. *Intercept A*) reikšmė šioje regresijoje yra naudojama išmatuoti metodų rezultatų sisteminius skirtumus. Sąveikos A 95% pasikliautinis intervalas (95% PI) naudojamas patikrinti hipotezei, kad  $A=0$ . Ši hipotezė yra priimama, jei 95 % PI apima 0 reikšmę. Jei hipotezė atmetama, formuluojama išvada, kad A reikšmingai skiriasi nuo 0 ir naudoti metodai skiriasi bent jau konstanta. Nuolydžio B (angl. *Slope B*) reikšmė tiriama nustatant, ar yra proporcinių skirtumų tarp naudotų metodų. Nuolydžio B 95% PI naudojamas, patikrinti hipotezę, kad  $B=1$ . Hipotezė yra priimama, jei 95 % PI apima 1; jei hipotezė yra atmetama, formuluojama išvada, kad B reikšmingai skiriasi nuo 1 ir yra bent jau proporcinių skirtumų tarp dviejų tyrimų metodų. Liekamasis standartinis nuokrypis (angl. *residual standart deviation*, RSD) parodo atsitiktinius skirtumus tarp tyrimų metodų. Tikimasi, kad atsitiktinių skirtumų 95 % PI tilps intervale nuo  $-1.96$  RSD iki  $+1.96$  RSD. Jei šis intervalas yra didelis, du metodai gali būti nesuderinami. *Cusum* lineariškumo testas naudotas patikrinti, kaip linijinis metodas tinka pateiktiems duomenims, įvertinti statistiškai reikšmingą nukrypimą nuo linijinio metodo.

*Deming* regresija naudota palyginti dviejų metodų rezultatus, naudojant regresijos modelį, kuris apima abiejų metodų matavimų paklaidas (o įprastas linijinis regresijos modelis daro prielaidą, kad tik Y ašies matavimai yra susiję su atsitiktinėmis matavimų klaidomis). Variacijos koeficientas (angl.

*coefficient of variation*) (t. y. standartinio nuokrypio ir rezultatų vidurkio santykis, kuris turėtų būti iki 100%) buvo skaičiuotas patikrinti ar galima taikyti šį regresijos metodą.

Visų tyrimų duomenys buvo laikomi statistiškai reikšmingais, jei  $p < 0,05$ .

## 4. REZULTATAI

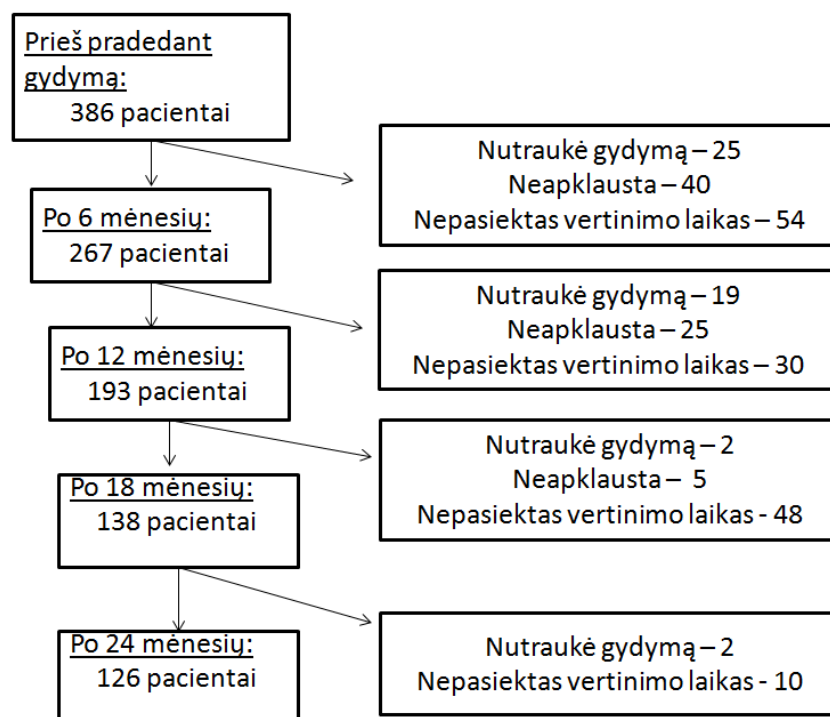
### 4.1. Demografiniai ir klinikiniai pacientų duomenys prieš pradedant gydymą biologiniais vaistais

Siekdami išsiaiškinti, ar galime lyginti gydytų biologine terapija suaugusių pacientų duomenis visoje Lietuvoje, palyginome VUL SK Reumatologijos centre gydytų 386 autoimuniniais artritais sergančių pacientų duomenis su 162 pacientų, gydytų kituose reumatologijos centruose, duomenimis prieš pradedant gydymą biologiniais vaistais. Kadangi pagrindiniai vertinti pacientų rodikliai (lyties, amžiaus nustatant diagnozę, diagnozių, ligos trukmės pradedant gydymą biologiniais vaistais, skirtų biologinių vaistų vartojimo) centruose nesiskyrė (statistiškai reikšmingai skyrėsi tik pradinės vidutinės infliksimabo dozės (VUL SK – vidurkis (SN) buvo 2,986 (1,255), kituose centruose – 4,93 (1,832),  $p = 0,582$ ), todėl mūsų pateikiami duomenys atspindi realius kasdienės reumatologo klinikinės praktikos duomenis.

Tyrimo dalyvavo 386 VUL SK Reumatologijos centre įvairiais biologiniais vaistais gydyti pacientai (152 (39,4 %) vyrai; 234 (60,6 %) moterys). Beveik pusė tirtųjų (181 (46,9 %) sirgo reumatoidiniu artritu, 108 pacientai (28,0 %) – ankiloziniu spondilitu, 67 (17,4 %) – psoriaziniu artritu, 30 pacientų (7,8 %) – juveniliniu idiopatininiu artritu. Gydymas TNF $\alpha$  blokatoriais, kaip pirmaisiais biologiniais vaistais buvo skirtas 375 (97,1 %) pacientams, iš jų 198 (51,3 %) pacientai buvo gydyti etanerceptu, 143 (37,0 %) – infliksimabu, 27 (7,0 %) – adalimumabu; 1 (0,3 %) – golimumabu; 6 (1,6 %) pacientams tęstas gydymas pegiliuotu certolizumabu (po klinikinio vaisto tyrimo). Kaip pirmasis biologinis vaistas, 8 (2,1 %) reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams buvo skirtas RIT, 3 (0,8 %) reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams, po sėkmingo dalyvavimo klinikiniam tyrimo, buvo pratęstas gydymas tocilizumabu.



Analizuojamu periodu buvo užpildytos 1878 anketos. Pacientai buvo stebimi nuo gydymo biologiniu vaistu pradžios iki 102 mėnesių (mediana – 12 mėnesių (tarpkvartilinė reikšmė (IQR) 3 – 36). Prieš pradėdant gydymą biologiniais vaistais apklausti 386 pacientai, tačiau vėlesniais vertinimo laikotarpiais užpildytų anketų skaičius mažėjo, po 30 gydymo mėnesio BIOLIT bazėje skirtingais laikotarpiais visomis ligomis sergančių pacientų anketų buvo surenkama mažiau nei po 100; po 60 mėnesių atitinkamai tokių anketų buvo surenkama mažiau nei po 50. Tai paaiškinama tuo, kad dalis pacientų dėl įvairių priežasčių nutraukė gydymą biologiniais vaistais; dalis pacientų tuo metu buvo gydomi palyginti neilgą laiko tarpą, todėl vertinimo laikas dar nebuvo atėjęs (tai ypač galioja vėlesnių vertinimų, pvz. po 60 mėnesių vertinimo laikotarpiais). Taip pat ne visi pacientai, atėjus vertinimo laikotarpiui, dėl įvairių objektyvių priežasčių buvo apklausti (4.1 paveikslas).



4.1 paveikslas. Pacientų, užpildžiusių anketas, skaičiaus pasiskirstymas (absoliučiais skaičiais) prieš paskiriant gydymą biologiniais vaistais, po 6, 12, 18 ir 24 gydymo mėnesių.

Prieš pradėdant gydymą skirtingais biologiniais vaistais, statistiškai reikšmingų ligos aktyvumo (DAS28 – sergantiesiems reumatoidiniu, juveniliniu idiopatininiu ir psoriaziniu artritu su periferinių sąnarių pažeidimu; BASLAI, ASDAS – ankilozinium spondilitu ir psoriaziniu artritu su ašiniu pažeidimu) ir funkcinio neįgalumo (SVK – sergantiesiems reumatoidiniu ir juveniliniu idiopatininiu artritu; BASFI – sergantiesiems ankilozinium spondilitu ir psoriaziniu artritu su ašiniu pažeidimu) rodiklių tarp skirtingais biologiniais vaistais gydytų autoimuniniais artritais sergančių pacientų nenustatėme (4.1 – 4.4 lentelės).

Vertinant daugiau ligos aktyvumą ir funkcinį neįgalumą atspindinčių rodiklių prieš skiriant gydymą biologiniais vaistais, nustatėme tam tikrų statistiškai reikšmingų duomenų skirtumų tarp pacientų, gydytų skirtingais vaistais, grupių (visi duomenys pateikiami 4 priedo 1 – 4 lentelėse). Mažiausios ENG reikšmės nustatytos etanerceptu gydytų reumatoidiniu artritu sergančių pacientų grupėje, palyginti su kitais biologiniais vaistais, bei mažiausia adalimumabu gydytų reumatoidiniu artritu sergančių pacientų dalis vartojo ligą modifikuojančius vaistus. Nevertinome vienos golimumabu, trijų tocilizumabu ir 6 pegiliuotu certolizumabu gydytų pacientų klinikinių ir demografinių duomenų su kitais biologiniais vaistais gydytų pacientų grupėmis, taip pat nevertinome gydymo efektyvumo dėl itin mažų pacientų grupių.

Prieš pradėdant ankilozinium spondilitu sergančių pacientų gydymą skirtingais TNF $\alpha$  blokatoriais, žemiausi paciento skausmo ir bendro ligos aktyvumo vertinimo VAS bei didžiausi krūtinės ląstos ekspansijos, Šobero mėginio rodikliai nustatyti infliksimabu gydytų pacientų grupėje; didžiausi ENG, CRB rodikliai – adalimumabu gydytų pacientų grupėje; didžiausios gydytojo bendro ligos aktyvumo vertinimo VAS reikšmės – etanerceptu gydytų pacientų grupėje; mažiausiai pacientų su abipusiu sakroileitu ir daugiausiai pacientų su periferinių sąnarių erozijomis rasta adalimumabo grupėje. Didžiausios ENG, mažiausios gydytojo bendro ligos aktyvumo VAS

reikšmės bei mažiausiai pacientų, vartojančių NVNU, rasta infliksimabu gydytų juveniliniu idiopatinu artritu sergančių pacientų grupėje.

Prieš paskiriant gydymą, didesnės SVK, ENG, CRB, gydytojo bendro ligos aktyvumo VAS reikšmės, pacientų, vartojančių analgetikus, dalis bei mažiausiai pacientų, vartojančių ligą modifikuojančius vaistus, nustatyta infliksimabu gydytų psoriazinu artritu sergančių pacientų grupėje, o daugiausia sutinusių sąnarių vertinant 28 sąnarius (SUT28), pacientų, turinčių erozijas, ir pacientų, vartojančių NVNU, rasta etanercepto grupėje. Tik 2 psoriazinu artritu sergantieji buvo pradėti gydyti pirmuoju biologiniu vaistu adalimumabu, jų pradinių demografinių ir klinikinių duomenų nelyginome su kitais TNF $\alpha$  blokatoriais gydytų pacientų grupėmis.

4.1 lentelė. Demografiniai ir klinikiniai rodikliai tarp skirtingais biologiniais vaistais gydytų reumatoidiniu artritu sergančių pacientų.

	Visi RA pacientai n=181	INF n=64 (35,4%)	ADA n=15 (8,3%)	ETA n=84 (46,4%)	RIT n=8 (4,4%)	P** reikšmė tarp grupių
Ligos trukmė, metai, Md(IQR)	8 (3 – 14)	7 (3 – 15,75)	5 (2 – 14)	8 (4 – 14,75)	4 (1,25 – 7,25)	0,381
DAS28, vidurkis $\pm$ SN	5,91 $\pm$ 1,39	6,26 $\pm$ 1,28	5,39 $\pm$ 1,58	5,82 $\pm$ 1,41	6,0 $\pm$ 1,4	0,391
SVK, vidurkis $\pm$ SN	1,55 $\pm$ 0,66	1,53 $\pm$ 0,6	1,56 $\pm$ 0,66	1,56 $\pm$ 0,71	1,52 $\pm$ 0,6	0,999
Bendras VAS, mm, vidurkis $\pm$ SN	64,4 $\pm$ 19,55	64,28 $\pm$ 21,35	65,08 $\pm$ 15,09	64,91 $\pm$ 19,59	62,55 $\pm$ 20,0	0,854
Gydytojo VAS, mm, vidurkis $\pm$ SN	56,9 $\pm$ 14,24	57,89 $\pm$ 17,45	58,08 $\pm$ 15,62	56,75 $\pm$ 12,29	54,3 $\pm$ 15,5	0,893

**Santrumpos:** RA – reumatoidinis artritas, INF – infliksimabas, ADA – adalimumabas, ETA – etanerceptas, RIT – rituksimabas, SN – standartinis nuokrypis, Md – mediana, IQR – tarpkvartilinė reikšmė, DAS28 – ligos aktyvumo indeksas-28, SVK – sveikatos vertinimo klausimynas, bendras VAS – paciento bendrosios sveikatos būklės vertinimas vizualinės analogijos skalėje, gydytojo VAS – gydytojo ligos aktyvumo vertinimas vizualinės analogijos skalėje. **Pastaba:** nėra CER ir GOL gydytų RA pacientų duomenų prieš pradėdant gydymą, kadangi šie pacientai į BIOLIT buvo įtraukti ne nuo jų gydymo pradžios.

4.2 lentelė. Demografiniai ir klinikiniai rodikliai tarp skirtingais TNF $\alpha$  blokatoriais gydytų ankiloziniu spondilitu sergančių pacientų grupių.

	Visi AS pacientai n=108	INF n=44 (40,7%)	ADA n=7 (6,5%)	ETA n=57 (52,8)	P reikšmė tarp grupių
Ligos trukmė, metai, Md (IQR)	3 (1 – 7)	3 (1 – 8,75)	2 (0 – 12)	3 (2 – 6)	0,684
ASDAS, Md (IQR)	5,74 (1,8 – 8,6)	5,51 (1,68 – 9,19)	4,34 (2,47 – 6,25)	3,84 (2,03 – 8,62)	0,778
BASLAI, cm, Md (IQR)	5,43 (3,78 – 7,49)	5,58 (3,98 – 7,67)	5,39 (3,11 – 7,57)	5,4 (3,99 – 7,01)	0,674
BASFI, cm, Md (IQR)	5,78 (3,99 – 7,47)	5,6 (4,5 – 7,67)	4,99 (2,18 – 7,57)	6,08 (4,23 – 7,08)	0,457
Bendras VAS, mm, vidurkis $\pm$ SN	65,6 $\pm$ 16,25	48,5 $\pm$ 18,6	62,83 $\pm$ 20,45	71,0 $\pm$ 8,76	0,005
Gydytojo VAS, mm, vidurkis $\pm$ SN	55,5 $\pm$ 7,45	49,5 $\pm$ 15,25	50,5 $\pm$ 11,11	58,5 $\pm$ 5,5	0,001

Santrumpos: AS – ankilozinis spondilitas, INF – infliksimabas, ADA – adalimumabas, ETA – etanerceptas, SN – standartinis nuokrypis, Md – mediana, IQR – tarpkvartilinė reikšmė, BASLAI – *Bath* ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indeksas, BASFI – *Bath* ankilozinio spondilito funkcinis indeksas, ASDAS – ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indeksas, bendras VAS – paciento bendrosios sveikatos būklės vertinimas vizualinės analogijos skalėje, gydytojo VAS – gydytojo ligos aktyvumo vertinimas vizualinės analogijos skalėje.

4.3 lentelė. Demografiniai ir klinikiniai ligos rodikliai tarp skirtingais TNF $\alpha$  blokatoriais gydytų psoriazinio artritu sergančių pacientų.

	Visi PsA pacientai n=67	INF n=29 (43,3%)	ETA n=36 (53,7%)	p** reikšmė tarp grupių
Ligos trukmė, metai, Md (IQR)	8 (3 – 12)	9 (3 – 15)	7,5 (3 – 11,75)	0,218
ASDAS, Md (IQR) ^	3,58 (1,85 – 7,36)	3,42 (2,37 – 5,28)	3,71 (1,71 – 8,21)	0,521
BASLAI, cm, Md (IQR) ^	5,01 (3,47 – 7,58)	4,22 (0,8 – 7,66)	6,37 (3,87 – 7,58)	0,246
BASFI, cm, Md (IQR) ^	4,62 (3,05 – 6,86)	5,08 (0,9 – 7,65)	3,98 (3,25 – 6,78)	0,935
MASES indeksas, Md (IQR) ^	2 (0 – 5)	4 (0 – 5)	1 (0 – 4)	0,318
DAS28, vidurkis $\pm$ SN ^^	5,17 $\pm$ 1,43	5,33 $\pm$ 1,11	5,3 $\pm$ 1,42	0,601
Bendras VAS, mm, vidurkis $\pm$ SN	63,05 $\pm$ 22,67	67,82 $\pm$ 23,26	62,97 $\pm$ 20,87	0,211
Gydytojo VAS, mm, vidurkis $\pm$ SN	56,53 $\pm$ 13,6	61,41 $\pm$ 8,78	56,3 $\pm$ 10,9	0,198

Santrumpos: PsA – psoriazinis artritas, INF – infliksimabas, ADA – adalimumabas, ETA – etanerceptas, SN – standartinis nuokrypis, Md – mediana, IQR – tarpkvartilinė reikšmė, BASLAI – *Bath* ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indeksas, BASFI – *Bath* ankilozinio spondilito funkcinis indeksas, ASDAS – ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indeksas, MASES – *Maastricht* ankilozinio spondilito entezito balas DAS28 – ligos aktyvumo indeksas-28, bendras VAS – paciento bendrosios sveikatos būklės vertinimas vizualinės analogijos skalėje, gydytojo VAS – gydytojo ligos aktyvumo vertinimas vizualinės analogijos skalėje.

Pastabos: ^ Skaičiuota PsA pacientams su ašine ligos forma.

^^ Skaičiuota PsA pacientams su periferiniu artritu.

4.4 lentelė. Demografiniai ir klinikiniai ligos rodikliai tarp skirtingais TNF $\alpha$  blokatoriais gydytų juveniliniu idiopatinio artritu sergančių pacientų.

	Visi JIA pacientai n=30	INF n=6 (20,0%)	ADA n=3 (10,0%)	ETA n=21 (70,0%)	p reikšmė tarp grupių
Ligos trukmė, metai, Md (IQR)	8,5 (5 – 22,25)	13 (4 – 25,5)	14 (4 – 24)	8 (5 – 20,5)	0,981
SVK, vidurkis $\pm$ SN	0,94 $\pm$ 0,61	0,38 (0 – 0,5)*	1,0 $\pm$ 0,71	1,0 $\pm$ 0,61	0,244
DAS28, vidurkis $\pm$ SN	4,24 $\pm$ 1,26	3,31 $\pm$ 0,34	4,82 (4,65 – 5,0)*	4,36 $\pm$ 1,39	0,358
Bendras VAS, mm, vidurkis $\pm$ SN	62,83 $\pm$ 23,26	22,0 (12,0 – 75,0)*	81,5 (67,0 – 96,0)*	66,08 $\pm$ 17,19	0,056
Gydytojo VAS, mm, vidurkis $\pm$ SN	52,33 $\pm$ 15,21	25,0 (12,0 – 57,0)*	67,5 (63,0 – 72,0)*	54,85 $\pm$ 8,92	0,008

Santrumpos: JIA – juvenilinis idiopatinis artritas, INF – infliksimabas, ADA – adalimumabas, ETA – etanerceptas, SN – standartinis nuokrypis, Md – mediana, IQR – tarpkvartilinė reikšmė, SVK – sveikatos vertinimo klausimynas, DAS28 – ligos aktyvumo indeksas-28, bendras VAS – paciento bendrosios sveikatos būklės vertinimas vizualinės analogijos skalėje, gydytojo VAS – gydytojo ligos aktyvumo vertinimas vizualinės analogijos skalėje.

4.5 lentelė. Autoimuniniais artritais sergantys pacientai (n (%)), vartojantys įvairius medikamentus prieš pradėdant gydymą biologiniais vaistais

		RA 181 (100,0)	AS 108 (100,0)	PsA 67 (100,0)	JIA 30 (100,0)
Reguliariai vartojo	NVNU	155 (85,6)	90 (83,3)	57 (85,1)	22 (73,3)
	Analgetikai	6 (3,3)	1 (1,0)	1 (1,5)	1 (3,3)
	Oraliniai GK	151 (83,4)	60 (55,6)	29 (43,3)	22 (73,3)
	LMV	148 (81,8)	98 (90,7)	59 (88,1)	25 (83,3)
	LMV 2	21 (11,6)	18 (16,7)	5 (7,5)	5 (16,7)
	Intranasariniai GK	131 (72,4)	2 (1,9)	1 (1,5)	0
Nereguliariai vartojo	NVNU	11 (6,1)	11 (10,2)	7 (10,4)	6 (3,3)
	Analgetikai	9 (5,0)	5 (4,6)	2 (3,0)	0
	GK	2 (1,1)	4 (3,7)	0	0
Nevartojo pradėdant gydymą biologiniais vaistais	NVNU	14 (7,7)	5 (4,6)	3 (4,5)	2 (6,7)
	Analgetikai	151 (83,4)	101 (93,5)	65 (97,0)	0
	GK	28 (15,5)	44 (40,7)	38 (56,7)	8 (26,7)
	LMV	33 (18,2)	10 (9,3)	8 (11,9)	5 (16,7)

Santrumpos: RA – reumatoidinis artritas, AS – ankilozinis spondilitas, PsA – psoriazinis artritas, JIA – juvenilinis idiopatinis artritas, NVNU – nesteroidinis vaistas nuo uždegimo, GK – gliukokortikosteroidai, LMV – ligą modifikuojantis vaistas, LMV 2 – derinyje naudojamas antras LMV.

Didžioji pacientų dalis (daugiau nei 80 % reumatoidiniu, psoriaziniu ir juveniliniu idiopatininiu artritu, bei 90,7 % sergančiųjų ankiloziniu spondilitu) skiriant gydymą biologine terapija vartojo ir ligą modifikuojančius vaistus. Net po 16,7 % ankiloziniu spondilitu ir juveniliniu idiopatininiu artritu, 11,6 % reumatoidiniu artritu ir 7,5 % psoriaziniu artritu sergančių pacientų vartojo bent dviejų ligą modifikuojančių vaistų derinį (4.5 lentelė). Nesteroidinius vaistus nuo uždegimo taip pat reguliariai vartojo didžioji pacientų dalis; gliukokortikosteroidus reguliariai vartojo 83,4 % reumatoidiniu artritu, 73,3 % juveniliniu idiopatininiu artritu ir apie pusė ankiloziniu spondilitu ir psoriaziniu artritu sergančių pacientų. Dažniausiai vartojamas ligą modifikuojantis vaistas buvo MTX, kiti sintetiniai LMV buvo vartojami kur kas rečiau (4.6 lentelė).

4.6 lentelė. Autoimuniniais artritais sergantys pacientai (n (%)), vartojantys ligą modifikuojančius vaistus prieš pradedant gydymą biologiniais vaistais

	Vaistas	RA 148 (81,8)	AS 98 (90,7)	PsA 59 (88,1)	JIA 25 (83,3)
LMV	MTX	118 (65,2)	77 (71,3)	39 (58,2)	18 (60,0)
	SLF	12 (6,6)	21 (19,4)	19 (28,4)	7 (23,3)
	AZA	10 (5,5)	0	1 (1,5)	0
	PLQ	4 (2,2)	0	0	0
	LEF	4 (2,2)	0	0	0

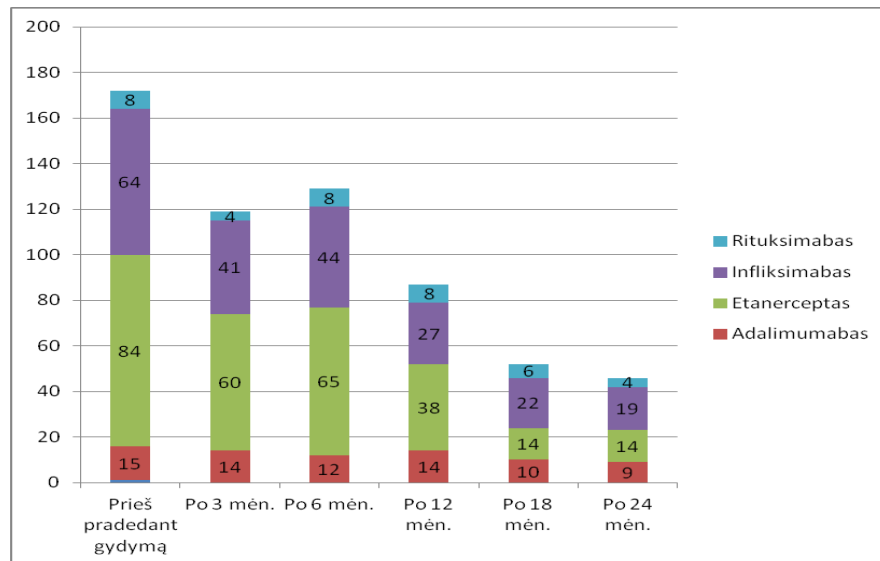
Santrumpos: RA – reumatoidinis artritas, AS – ankilozinis spondilitas, PsA – psoriazinis artritas, JIA – juvenilinis idiopatinis artritas, LMV – ligą modifikuojantis vaistas, MTX – metotreksatas, SLF – sulfasalazinas, LEF – leflunomidas, AZA – azatioprinas, PLQ – hidroksichlorokvinas, LEF – leflunomidas.

#### 4.2. Gydymo biologiniais vaistais efektyvumo vertinimas

##### 4.2.1. Reumatoidiniu artritu sergančių pacientų gydymo įvairiais biologiniais vaistais efektyvumo palyginimas prieš skiriant ir iki 24 mėnesių gydymo laikotarpiu

Kadangi po 24 gydymo mėnesių reumatoidiniu artritu sergančių pacientų, gydytų skirtingais biologinės terapijos vaistais skaičiai grupėse itin

maži, todėl buvo nutarta efektyvumą vertinti tik šiuo laikotarpiu. Pacientų gydytų skirtingais biologiniais vaistais pasiskirstymas pateiktas 4.2 paveiksle.



4.2 paveikslas. Reumatoidiniu artritu sergančių pacientų (absoliučiais skaičiais) pasiskirstymas vertinant skirtingais gydymo TNF $\alpha$  blokatoriais ir rituksimabo laikotarpiais.

Statistiškai reikšmingas gydymo efektas, palyginti su nustatytais DAS28 reikšmėmis prieš gydymą, pasireiškia jau po trijų gydymo mėnesių ( $p < 0,0001$  infliksimabo, etanercepto ir rituksimabo grupėse,  $p = 0,001$  adalimumabo grupėje) ir išlieka tyrimo periodu (t. y. iki 24 mėnesių), tačiau lyginant efektyvumą po 3 mėnesių su vėlesniais gydymo laikotarpiais iki 24 mėnesių – statistiškai reikšmingų kitimų nenustatėme (4.3 paveikslas). Statistiškai reikšmingų DAS28 reikšmių vidurkių tarp konkrečiu laikotarpiu skirtingais biologiniais vaistais gydytų pacientų grupių nenustatėme (prieš gydymą statistinio patikimumo reikšmė ( $p$ ) tarp skirtingų biologinių vaistų buvo 0,435, po 3 mėn.  $p = 0,902$ , po 6 mėn.  $p = 0,267$ , po 12 mėn.  $p = 0,927$ , po 18 mėn.  $p = 0,800$ , po 24 mėn.  $p = 0,879$ ). Įvairiais vertinimo laikotarpiais pacientų funkcinė negalia (vertinant SVK reikšmes) tarp skirtingais biologiniais vaistais reumatoidiniu artritu sergančių pacientų statistiškai reikšmingai nesiskyrė ( $p$  reikšmės vertinimo laikotarpiais buvo 0,664; 0,763;

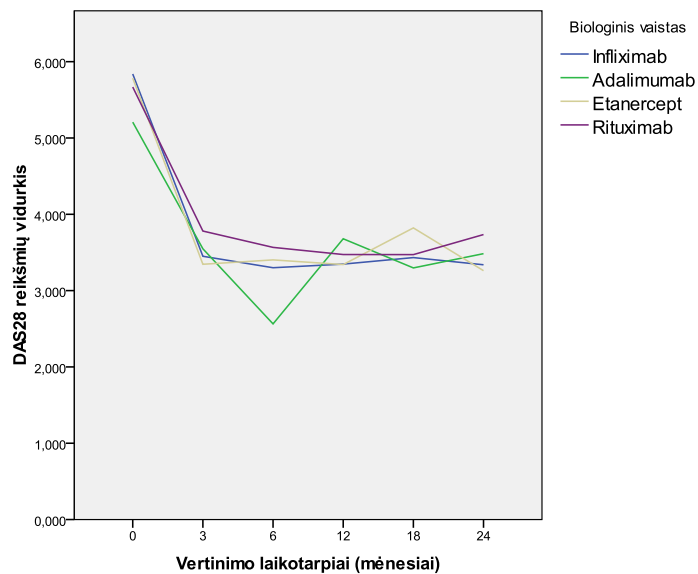
0,666; 0,375; 0,690 ir 0,485, atitinkamai) (4.4 paveikslas). Reikšmingas SVK sumažėjimas, palyginti su SVK reikšme prieš gydymą, rastas tarp tirtųjų etanerceptu gydytų reumatoidiniu artritu sergančių pacientų po 3 gydymo mėnesių ( $p = 0,047$ ). Kitais gydymo etanerceptu laikotarpiais bei gydant kitais vaistais visais vertinimo mėnesiais statistiškai reikšmingo SVK sumažėjimo, palyginti su reikšme prieš gydymą, nenustatėme.

Siekėme išsiaiškinti, ar SVK reikšmių vidurkis koreliuoja DAS28 reikšmių vidurkiu, ligos trukme. Nustatėme, kad SVK ir DAS28 reikšmių vidurkiai koreliuoja vidutiniškai (*Spearman* koreliacijos koeficientas  $r = 0,448$  infliksimabo ( $p < 0,0001$ ),  $r = 0,574$  adalimumabo ( $p < 0,0001$ ),  $r = 0,533$  etanercepto ( $p < 0,0001$ ) ir  $r = 0,321$  rituksimabo ( $p = 0,002$ ) grupėse) vertinant po 12 gydymo mėnesių. Infliksimabu ir etanerceptu gydytų reumatoidiniu artritu sergančiųjų grupėje rasta labia bloga koreliacija ( $r = 0,174$ ,  $p = 0,014$  ir  $r = 0,204$ ,  $p = 0,001$ , atitinkamai), tačiau adalimumabo ir rituksimabo grupėse SVK reikšmių vidurkis visiškai nekoreliuoja su ligos trukme ( $r = -0,030$ ,  $p = 0,789$  ir  $r = 0,005$ ,  $p = 0,963$ , atitinkamai) vertinant po 12 gydymo mėnesių.

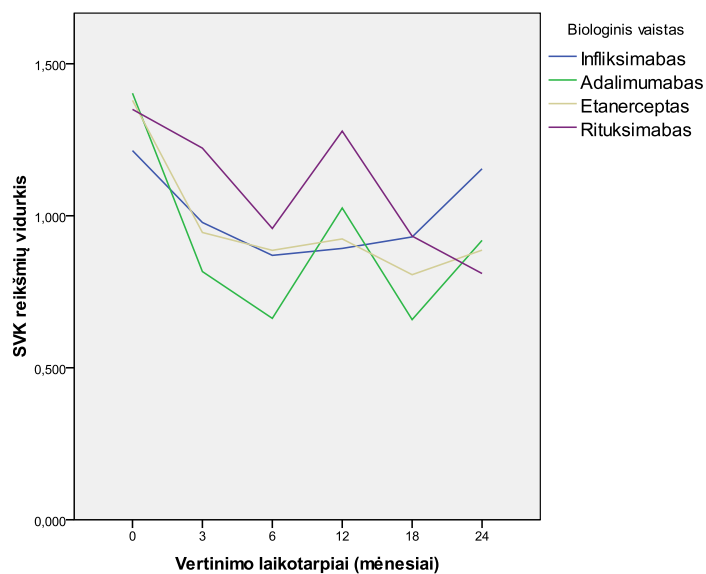
4.7 lentelėje pateikiama papildomi, dinamikoje po 12 ir 24 mėnesių analizuoti bei palyginti tarp skirtingais biologiniais vaistais gydytų pacientų grupių, rodikliai.

Naudodami ANCOVA analizę ir *Bonferoni* testą, nustatėme, kad MTX vartojimas neturėjo įtakos DAS28 reikšmėms vertinant po 3, 6, 12, 18 ir 24 mėnesių gydant skirtingais biologiniais vaistais reumatoidiniu artritu sergančiuosius. Šį faktą galima paaiškinti tuo, kad metotreksato dozių intervalai tarp lygintų grupių praktiškai nesiskyrė, o taip pat analizuotos grupės buvo mažos.





4.3 paveikslas. DAS28 vidutinių reikšmių dinamika reumatoidiniu artritu sergančių pacientų gydant skirtingais TNF $\alpha$  blokatoriais ir rituksimabu iki 24 mėnesių



4.4 paveikslas. Vidutinių SVK reikšmių kitimas pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu gydant įvairiais TNF $\alpha$  blokatoriais ir rituksimabu iki 24 mėnesių

4.7 lentelė. Reumatoidiniu artritu sergančių pacientų, gydytų skirtingais biologiniais vaistais, klinikiniai ir laboratoriniai rodikliai prieš skiriant, po 12 ir 24 gydymo mėnesių.

<b>Prieš pradedant gydymą</b>	<b>RA pacientai n=181 (100,0 %)</b>	<b>INF n=64 (35,4 %)</b>	<b>ADA n=15 (8,3 %)</b>	<b>ETA n=84 (46,4 %)</b>	<b>RIT n=8 (4,4 %)</b>	<b>p tarp vaistų grupių</b>
ENG, mm/h, Md (IQR)	37,5 (20,25 – 55,5)	47,0 (31,0 – 62,0)	54,0 (16,5 – 69,75)	29,0 (18,5 – 41,5)	49,0 (27,0 – 104,0)	<0,0001
CRB, mg/l, Md (IQR)	8,0 (3,16 – 37,15)	9,9 (4,15 – 48,78)	8,31 (1,85 – 66,45)	8,0 (2,8 – 17,0)	6,2 (3,28 – 48,0)	0,079
Skausmo VAS, mm, vidurkis±SN	63,58±20,01	32,44±23,65	65,0±15,65	64,3±17,82	57,64±18,32	0,751
Bendras VAS, mm, vidurkis±SN	64,4±19,55	64,28±21,35	65,08±15,09	64,91±19,59	62,55±20,0	0,854
Gydytojo VAS, mm, vidurkis±SN	56,9±14,24	57,89±17,45	58,08±15,62	56,75±12,29	54,3±15,5	0,893
LMV+, pacientų dalis, n (%)	112 (61,9)	34 (53,1)	5 (33,3)	66 (78,6)	6 (75,0)	<0,0001
MTX dozė, mg/sav, Md (IQR)	15 (10-15)	15 (10-15)	11,25 (6,25-14,38)	15 (10-15)	12,5 (10-15)	0,588
<b>Po 12 gydymo mėnesių</b>	<b>RA pacientai n=92</b>	<b>INF n=27 (29,4 %)</b>	<b>ADA n=14 (15,2 %)</b>	<b>ETA n=36 (39,1 %)</b>	<b>RIT n=8 (8,7 %)</b>	<b>P reikšmė tarp vaistų grupių</b>
ENG, mm/h, Md (IQR)	15 (7-29,25) p<0,0001	19 (10-34) p<0,0001	23 (11-47) p=0,069	15 (7-23,5) p=0,002	10(3,5-32,75) p=0,207	0,241
CRB, mg/l, Md (IQR)	4,25 (1,0-8,0) p<0,0001	5,0 (1,3-13,0) p=0,020	6,0 (2,215-12,0) p=0,217	4,5 (1,0-6,585) p=0,003	3,25 (0,575-8,29) p=0,087	0,093
SkausmoVAS, mm, vidurkis±SN	39,22±26,03 p<0,0001	39,63±25,39 p<0,0001	46,79±27,69 p=0,153	32,64±25,24 p<0,0001	54,4±24,48 p=0,320	0,123
Bendras VAS, mm, vidurkis±SN	39,28±25,23 p<0,0001	39,22±23,94 p<0,0001	43,07±26,25 p=0,057	35,31±25,49 p<0,0001	54,0±24,52 p=0,228	0,234
GydytojoVAS, mm, vidurkis±SN	30,01±17,82 p<0,0001	29,59±18,13 p<0,0001	31,57±19,07 p<0,0001	27,86±17,02 p<0,0001	41,8±15,63 p=0,017	0,153
LMV+, pacientų dalis, n (%)	70 (76,1) p=0,306	27 (100,0) p=0,370	8 (57,1) p=0,468	26 (72,2) p=0,028	5 (62,5) p=0,625	0,003
MTX dozė, mg/sav, Md (IQR)	10 (10-15) p=0,868	10 (6,25-15) p=0,872	10 (5-10) p=0,238	11,25 (10-15) p=0,202	10 (10-13,75) p=0,398	0,259
<b>Po 24 gydymo mėnesių</b>	<b>RA pacientai n=55</b>	<b>INF n=19 (34,5%)</b>	<b>ADA n=9 (16,4%)</b>	<b>ETA n=9 (16,4%)</b>	<b>RIT n=8 (14,5%)</b>	<b>P reikšmė tarp vaistų grupių</b>
ENG, mm/h,	23,5 (8,75-	24 (15-35)	30 (12-39)	25 (10,25-	20 (8-41)	0,606

Md (IQR)	35,25) p=0,078	p=0,326	p=0,068	33) p=0,595	p=0,958	
CRB, mg/l, Md (IQR)	3,0 (0,4-6,0) p<0,0001	3,0 (0,9-6,0) p=0,021	5,13 (1,1-7,21) p=0,114	2,9 (0,05-5,25) p=0,081	2,45 (1,12-5,91) p=0,005	0,531
Skausmo VAS, mm, vidurkis±SN	37,78±26,0 p<0,0001	42,74±26,35 p=0,006	45,44±29,59 p=0,167	28,0±18,432 p<0,0001	24,75±22,87 p<0,0001	0,170
Bendras VAS, mm, vidurkis±SN	40,05±23,93 p<0,0001	44,26±23,29 p=0,001	46,78±24,66 p=0,154	29,56±19,16 p<0,0001	29,59±23,14 p<0,0001	0,192
Gydytojo VAS, mm, vidurkis±SN	30,04±16,94 p<0,0001	29,37±16,71 p<0,0001	39,0±15,02 p=0,006	24,44±14,94 p<0,0001	25,75±18,55 p<0,0001	0,360
LMV+, pacientų dalis, n (%)	41 (74,5) p=0,270	17 (89,5) p=0,273	7 (77,8) p=0,108	4 (44,4) p<0,0001	8 (100,0) p=0,357	0,148
MTX dozė, mg/sav, Md (IQR)	10 (10-12,5) p=0,087	10 (5-10,25) p=0,177	10(8,25-10) p=0,416	11,25 (10-12,5) p=0,598	15 (10-15) p=0,228	0,025

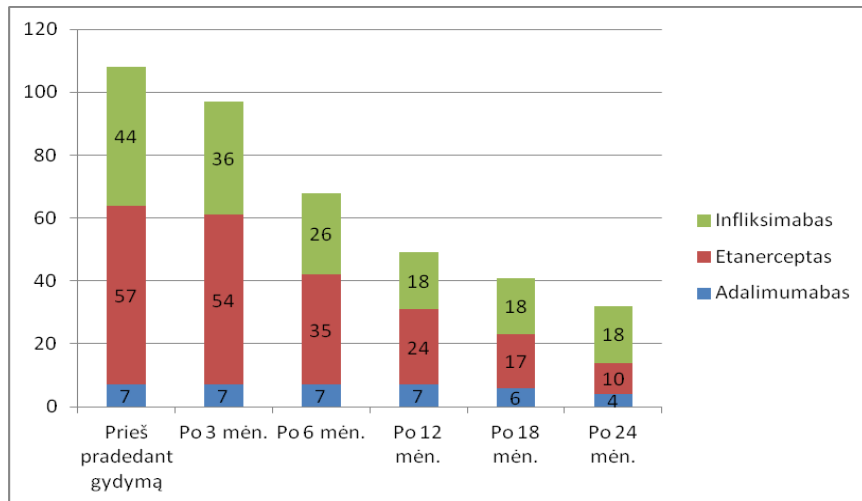
Santrumpos: RA – reumatoidinis artritas, BV – biologiniai vaistai, INF – infliksimabas, ADA – adalimumabas, ETA – etanerceptas, RIT – rituksimabas, SN – standartinis nuokrypis, Md – mediana, IQR – tarpkvartilinė reikšmė, ENG – eritrocitų nusėdimo greitis, CRB – C-reaktyvus baltymas, skausmo VAS – paciento skausmo intensyvumo įvertinimo vizualinės analogijos skalė, bendras VAS – paciento bendrosios sveikatos būklės vertinimas vizualinės analogijos skalėje, gydytojo VAS – gydytojo ligos aktyvumo vertinimas vizualinės analogijos skalėje, LMV – ligą modifikuojantis vaistas, MTX - metotreksatas.

Pastabos: p reikšmės po 12 ir 24 mėn. gydymo (lyginta su duomenimis prieš gydymą) pateikiamos lentelėje, langeliuose šalia dinamikoje vertinamų duomenų.

\* duomenys išreikšti Md (IQR).

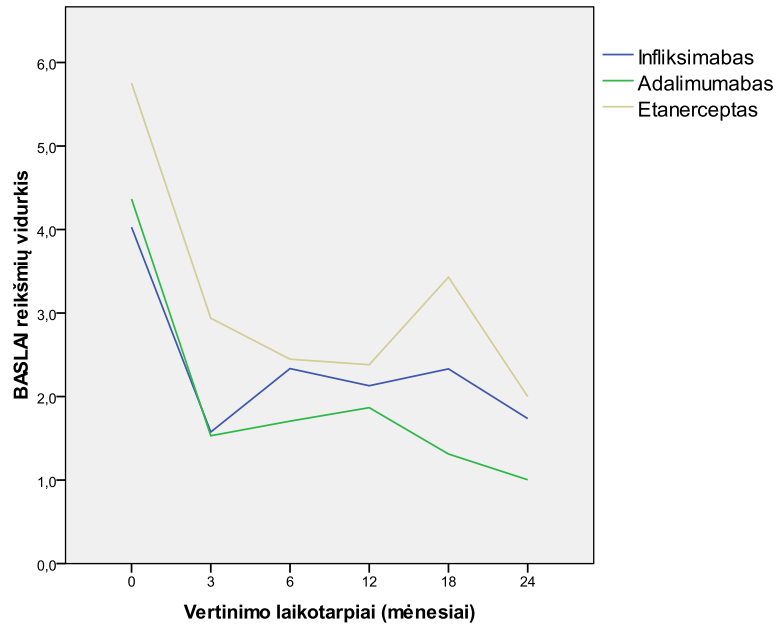
#### 4.2.2. Ankiloziniu spondilitu sergančių pacientų gydymo TNFα blokatoriais efektyvumo palyginimas prieš skiriant ir iki 24 mėnesių gydymo laikotarpiais

Ankiloziniu spondilitu sergančių pacientų, gydytų skirtingais TNFα blokatoriais, pasiskirstymas iki 24 gydymo mėnesių pateiktas 4.5 paveiksle.

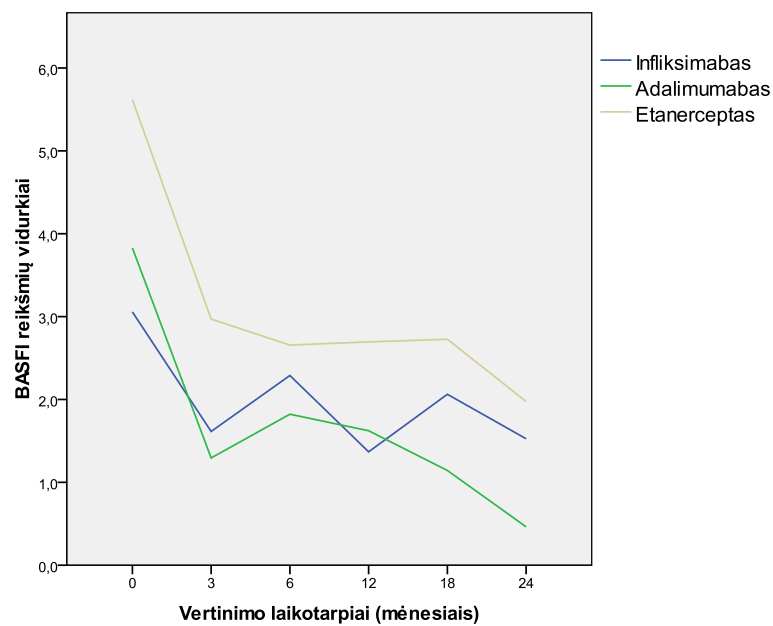


4.5 paveikslas. Ankiloziniu spondilitu sergančių pacientų (absoliučiais skaičiais) pasiskirstymas vertinant skirtingais gydymo TNF $\alpha$  blokatoriais laikotarpiais

Statistiškai reikšmingas BASLAI indekso sumažėjimas buvo nustatytas jau po 3 mėnesių gydymo ( $p < 0,0001$ ) visais trimis TNF $\alpha$  blokatoriais ir išliko iki 24 mėnesių tyrimo laikotarpiu (4.6 paveikslas). Statistiškai reikšmingų skirtumų tarp trijų vartotų TNF $\alpha$  blokatorių nenustatėme visais vertinimo iki 24 gydymo mėnesių laikotarpiais, išskyrus 18 mėnesį, kai buvo rastas statistiškai reikšmingas ( $p = 0,031$ ) efektyvumo skirtumas tarp trijų TNF $\alpha$  blokatorių. Analogiška situacija ir vertinant funkcinę pacientų negalią (4.7 paveikslas). Statistiškai reikmingai BASFI indeksas sumažėja po 3 gydymo mėnesių (infliksimabo grupėje  $p = 0,020$ , adalimumabo ir etanercepto  $p < 0,0001$ ). Statistiškai reikšmingų BASFI reikšmių vidurkių skirtumų tarp trijų vartotų TNF $\alpha$  blokatorių grupių nenustatėme visais vertintais iki 24 gydymo mėnesių laikotarpiais, išskyrus 3 ( $p = 0,001$ ) ir 12 gydymo mėnesius ( $p = 0,022$ ).



4.6 paveikslas. BASLAI indekso reikšmių kitimai gydant TNF $\alpha$  blokatoriais ankiloziniu spondilitu sergančius pacientus iki 24 stebėjimo mėnesių



4.7 paveikslas. BASFI indekso reikšmių kitimai gydant TNF $\alpha$  blokatoriais ankiloziniu spondilitu sergančius pacientus iki 24 mėnesių laikotarpiu

Nustatėme, kad BASLAI ir BASFI vidutinės reikšmės gerai koreliuoja vertinant po 12 gydymo mėnesių: infliksimabo grupėje  $r = 0,699$ , adalimumabo grupėje  $r = 0,748$  ir etanercepto grupėje  $r = 0,743$  (visose grupėse

$p < 0,0001$ ). Tačiau BASFI reikšmės visiškai nekoreliuoja su ligos trukme:  $r = 0,098$  ( $p = 0,158$ ),  $r = 0,014$  ( $p = 0,887$ ) ir  $r = 0,155$  ( $p = 0,00$ ) atitinkamai grupėse). Nustatėme, kad metotreksato vartojimas statistiškai reikšmingai neįtakojo BASLAI rezultatų vertinant po 3, 6, 12, 18 ir 24 mėnesių gydant ankiloziniu spondilitu sergančiuosius skirtingais TNF $\alpha$  blokatoriais.

Papildomi dinamikoje po 12 ir 24 mėnesių analizuoti bei palyginti tarp skirtingais TNF $\alpha$  blokatoriais gydytų ankiloziniu spondilitu sergančių pacientų grupių, rodikliai pateikiami 4.8 lentelėje. Po 12 gydymo mėnesių nustatyti statistiškai reikšmingi skirtumai tarp skirtingais TNF $\alpha$  blokatoriais gydytų pacientų grupių nustatyti vertinant ENG, CRB, krūtinės ląstos ekspansiją, pakaušio – sienos ir Šobero testo reikšmes. Po 12 mėnesių adalimumabu gydytų pacientų grupėje rastas didžiausias ligos aktyvumas (vertinant tik pagal ENG ir CRB reikšmes) ir mažiausios krūtinės ląstos ekspansijos; mažiausias pakaušio sienos atstumas ir reikšmingai didžiausios Šobero testo reikšmės – infliksimabu gydytų pacientų grupėje. Vertinant ligos aktyvumą pagal ASDAS indekso reikšmes, skirtumų po 12 mėnesių tarp TNF $\alpha$  blokatoriais gydytų pacientų nenustatėme (4.8 lentelė). Vertinant ligos aktyvumą ir funkcinius rodiklius po 24 gydymo mėnesių neradome skirtumų tarp TNF $\alpha$  blokatoriais gydytų pacientų grupių, išskyrus didžiausias krūtinės ląstos ekspansijos reikšmes tarp gydytų infliksimabu ir mažiausią ligą modifikuojančių vaistų vartojančių pacientų dalį, gydomų etanerceptu. Statistiškai reikšmingai sumažėjo gydytojo bendro ligos aktyvumo vertinimo VAS, ENG, CRB (išskyrus infliksimabo grupėje), padidėjo krūtinės ląstos ekspansijų rodiklis po 12 mėnesių infliksimabu gydytų pacientų grupėse, palyginti su kitais TNF $\alpha$  blokatoriais gydytais pacientais. Vertinant po 24 gydymo mėnesių palyginti su ligos aktyvumu prieš skiriant gydymą biologine terapija, visi trys TNF $\alpha$  blokatoriai buvo efektyvūs gydant ankiloziniu spondilitu sergančius pacientus. Reikšmingai sumažėjo gydytojo bendro ligos aktyvumo vertinimo VAS, ENG, CRB reikšmės, sumažėjo ASDAS adalimumabo grupėje, tačiau infliksimabo grupėje padidėjo krūtinės ląstos ekspansijų ir Šobero testo reikšmės. Po 12 mėnesių gydymo reikšmingai padidėjo NVNU vartojančių pacientų dalis visais

TNF $\alpha$  blokatoriais gydytų ankiloziniu spondilitu sergančių pacientų grupėse, taip pat padidėjo infliksimabu gydytų pacientų, vartojančių ligą modifikuojančius vaistus dalis ir sumažėjo etanerceptu gydytų pacientų, vartojančių ligą modifikuojančius vaistus. Po 24 mėnesių padidėjo infliksimabu gydytų pacientų, vartojančių NVNU, bei sumažėjo etanerceptu gydytų pacientų, vartojančių ligą modifikuojančius vaistus, dalis (4.8 lentelė).

4.8 lentelė. Ankiloziniu spondilitu sergančių pacientų, gydytų skirtingais TNF $\alpha$  blokatoriais, klinikiniai ir laboratoriniai rodikliai prieš skiriant gydymą, po 12 ir 24 gydymo mėnesių

Prieš gydymą	AS pacientai n=108 (100,0)	INF n=44 (40,7%)	ADA n=7 (6,5%)	ETA n=57 (52,8)	P reikšmė tarp vaistų grupių
ASDAS, Md (IQR)	4,74 (1,8 – 8,6)	5,51 (1,68 – 9,19)	4,34 (2,47 – 6,25)	3,84 (2,03 – 8,62)	0,778
Krūtinės ląstos ekspansijos, cm, Md (IQR)	3,0 (2,0 – 4,0)	4,0 (2,0 – 5,25)	2,0 (2,0 – 12,25)	2,0 (0 – 4,0)	0,005
Pakaušio – sienos atstumas, cm, Md (IQR)	1,5 (0 – 6,0)	0 (0 – 4,0)	2,0 (0 – 8,5)	3,0 (0 – 6,0)	0,309
Šobero testas, cm, Md (IQR)	2,0 (1,0 – 4,0)	4,0 (1,75 – 5,0)	2,5 (1,75 – 3,75)	2,0 (0 – 4,0)	0,033
ENG, mm/h, Md (IQR)	28,0 (16,0 – 49,0)	47,0 (5,0 – 50,0)	77 (35,3 – 105,75)	24,5 (16,0 – 47,75)	0,005
CRB, mg/l, Md (IQR)	11,0 (4,13 – 28,8)	8,63 (1,27 – 39,9)	61,95 (9,38 – 105,83)	11,05 (4,2 – 34,13)	0,01
Gydytojo VAS, mm, vidurkis $\pm$ SN	55,5 $\pm$ 7,45	49,5 $\pm$ 15,25	50,5 $\pm$ 11,11	58,5 $\pm$ 5,5	0,001
NVNU+, pacientų dalis, n (%)	73 (67,6)	23 (52,3)	6 (85,7)	44 (77,2)	0,438
LMV+, pacientų dalis, n (%)	69 (63,9)	21 (47,7)	5 (71,4)	43 (75,4)	0,254
MTX dozė, mg/sav, Md (IQR)	15 (10-15)	15 (12,5-15)	10 (9,38-16,25)	10 (10-15)	0,05
Po 12 mėnesių gydymo	AS pacientai n=49 (100,0)	INF n= 18 (35,3)	ADA n= 7 (13,7)	ETA n= 24 (47,1)	P reikšmė tarp vaistų grupių
ASDAS, Md (IQR)	3,3 (1,65-7,836) p=0,247	3,809 (1,854-8,297) p=0,890	3,664 (1,834-8,004) p=0,363	2,81 (0,863-6,869) p=0,245	0,688
Krūtinės ląstos ekspansijos, cm, vidurkis $\pm$ SN	3,53 $\pm$ 2,319 p=0,145	4,78 $\pm$ 1,592 p=0,017	3,22 $\pm$ 2,048 p=0,759	4 (0-4)* p=0,711	0,009
Pakaušio – sienos atstumas, cm, Md (IQR)	0(0-2) p=0,036	0 (0-1) p=0,014	0 (0-3) p=0,855	0 (0-4) p=0,326	0,008
Šobero testas, cm, vidurkis $\pm$ SN	4 (3-6) * p=0,005	5,17 $\pm$ 1,543 p=0,341	4 $\pm$ 2,062 p=0,928	3,38 $\pm$ 2,2 p=0,115	0,020

ENG, mm/h, Md (IQR)	8 (4-23,5) p<0,0001	6 (4-20,5) p<0,0001	34 (8,5-53,5) p=0,019	8 (3-13) p<0,0001	0,002
CRB, mg/l, Md (IQR)	3,0 (1,0-6,5) p<0,0001	2,6 (0-6,875) p=0,094	10,8 (2,795-37,4) p=0,007	2,3 (1,325-5,098) p=0,002	<0,0001
Gydytojo VAS, mm, Md (IQR)	16 (9-32) p<0,0001	15 (7-34) p<0,0001	20 (15-53) p=0,005	13 (8-28) p<0,0001	0,098
NVNU+, pacientų dalis, n (%)	41 (83,7) p<0,0001	14 (77,8) p=0,017	8 (88,9) p=0,036	19 (79,2) p=0,0001	0,984
LMV+, pacientų dalis, n (%)	40 (81,7) p=0,052	16 (88,9) p=0,400	8 (88,9) p=0,341	16 (66,7) p=0,005	0,163
MTX dozė, mg/sav, Md (IQR)	10 (5-15) p=0,092	10 (5-10) p=0,763	10 (5-15) p=0,718	10 (5-15) p=0,102	0,443
<b>Po 24 mėnesių gydymo</b>	<b>AS pacientai n=32</b>	<b>INF n=18 (57,3%)</b>	<b>ADA n=4 (12,5%)</b>	<b>ETA n=10 (31,3)</b>	<b>P reikšmė tarp vaistų grupių</b>
ASDAS, Md (IQR)	3,288 (1,693-5,68) p=0,105	2,95 (1,313-4,873) p=0,214	1,95 (0,99-2,59) p=0,027	5,68 (3,783-7,48) p=0,601	0,065
Krūtinės išstos ekspansijos, cm, vidurkis±SN	4,06±1,999 p=0,01	5,05±1,51 p=0,030	3,25±0,957 p=0,804	4 (3-6)* p=0,976	0,001
Pakaušio – sienos atstumas, cm, Md (IQR)	0 (0-3) p=0,130	0 (0-4) p=0,546	1 (0-8) p=0,499	0 (0-2) p=0,087	0,404
Šobero testas, cm, vidurkis±SN	4,67±1,689 p<0,0001	5,21±1,084 p=0,008	4,0±1,633 p=0,946	3,9±2,331 p=0,067	0,095
ENG, mm/h, Md (IQR)	10 (5-18) p<0,0001	11 (7-17,5) p<0,0001	9,5 (2,5-20,25) p=0,001	5 (2,5-18,5) p<0,0001	0,559
CRB, mg/l, Md (IQR)	2,8 (0,75-6,15) p<0,0001	4 (0,8-6,0) p=0,003	4,35 (0,7-7,685) p=0,014	1,75 (0,525-7,225) p<0,0001	0,791
Gydytojo VAS, mm, Md (IQR)	14 (8-25,5) p<0,0001	15 (10-32) p<0,0001	8,5(2,75-21) p<0,0001	16 (7,5-22,75) p<0,0001	0,428
NVNU+, pacientų dalis, n (%)	22 (66,7) p<0,0001	11 (57,9) p<0,0001	2 (50,0) p=0,071	8 (80,0) p=0,185	0,480
LMV+, pacientų dalis, n (%)	23 (69,7) p=0,005	15 (78,9) p=0,090	3 (75,0) p=0,865	5 (50,0) p<0,0001	p<0,0001
MTX dozė, mg/sav, Md (IQR)	10(5-10) p=0,081	10 (5-10) p=0,235	15 (10-15) p=0,972	10 (5-12,5) p=0,355	0,355

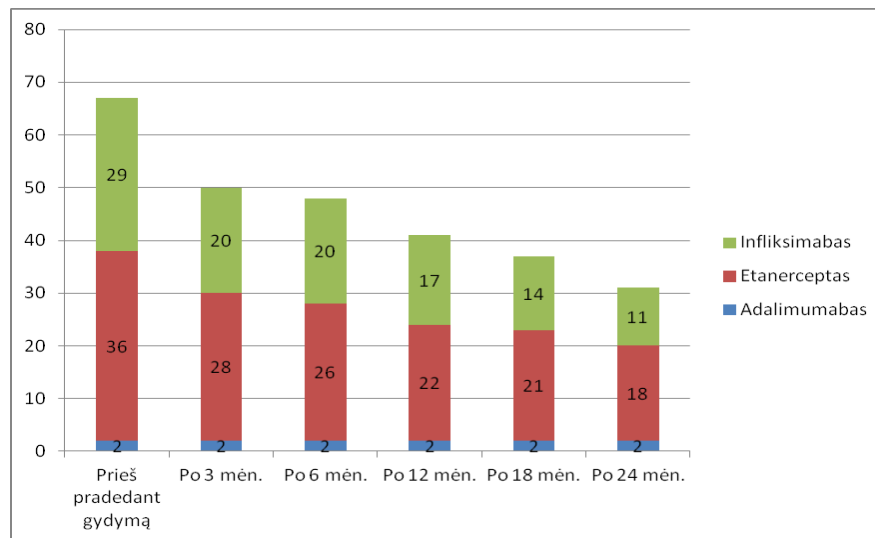
**Santrumpos:** AS – ankilozinis spondilitas, INF – infliksimabas, ADA – adalimumabas, ETA – etanerceptas, SN – standartinis nuokrypis, Md – mediana, IQR – tarpkvartilinė reikšmė, ASDAS – ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indeksas, MASES – *Maastricht*’o ankilozinio spondilito entezito balas, ENG – eritrocitų nusėdimo greitis, CRB – C-reaktyvus baltymas, gydytojo VAS – gydytojo ligos aktyvumo vertinimo vizualinės analogijos skalė, NVNU – nesteroidinis vaistas nuo uždegimo, LMV – ligą modifikuojantis vaistas, MTX – metotreksatas.

**Pastabos:** \* Duomenys išreikšti Md (IQR). p reikšmės po 12 ir 24 mėn. gydymo (lyginta su duomenimis prieš gydymą) pateikiamos lentelėje, langeliuose šalia dinamikoje vertinamų duomenų.



4.2.3. Psoriaziniu artritu sergančių pacientų gydymo TNF $\alpha$  blokatoriais efektyvumo palyginimas prieš skiriant ir iki 24 mėnesių gydymo laikotarpiais

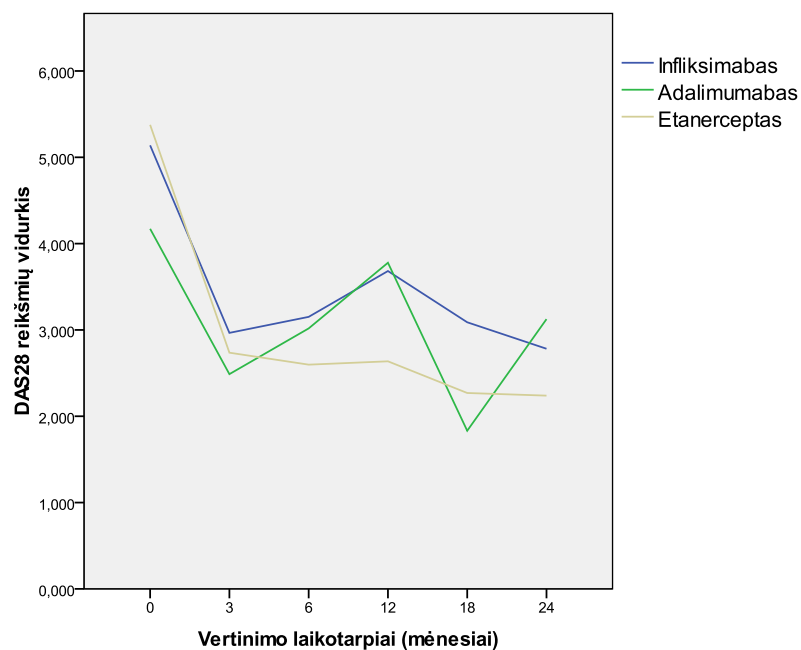
Psoriaziniu artritu sergančių pacientų, gydytų skirtingais biologiniais vaistais, skaičių pasiskirstymas pateiktas 4.8 paveiksle. Kadangi po 24 gydymo mėnesių psoriaziniu artritu sergančių pacientų, gydytų skirtingais TNF $\alpha$  blokatoriais, skaičiai grupėse itin maži, todėl buvo nutarta efektyvumą vertinti tik šiuo laikotarpiu.



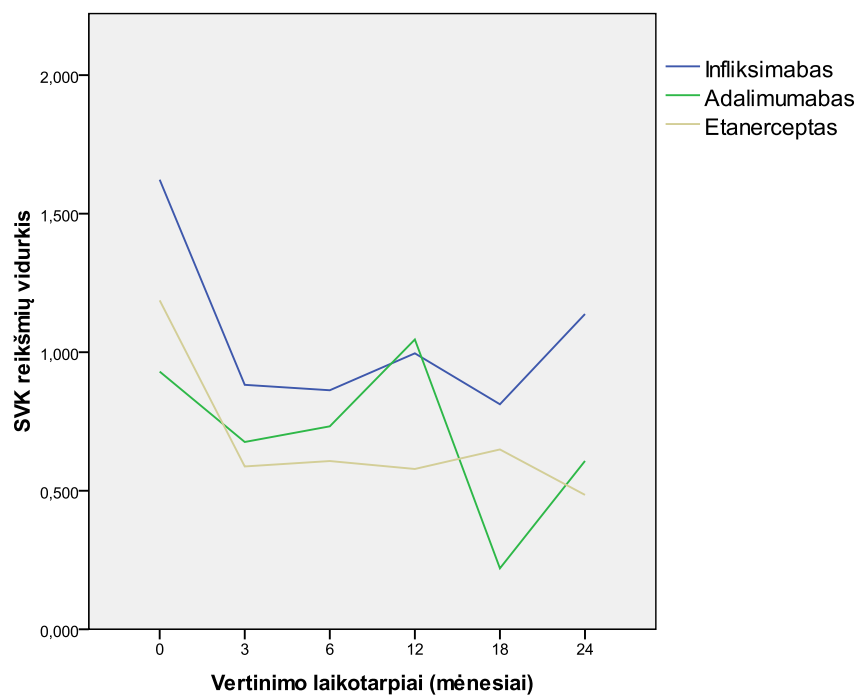
4.8 paveikslas. Psoriaziniu artritu sergančių pacientų pasiskirstymas vertinant skirtingais gydymo TNF $\alpha$  blokatoriais laikotarpiais

Ligos aktyvumas (DAS28) statistiškai reikšmingai ( $p < 0,0001$ ) sumažėjo po 3 mėnesių gydymo ir išliko efektyvus vėlesniais vertinimo laikotarpiais iki 24 mėnesių, tačiau lyginant vėlesnius vertinimus su 3 mėnesio rezultatu, statistiškai reikšmingo ligos aktyvumo sumažėjimo nenustatėme (4.9 paveikslas). Ligos aktyvumas nesiskyrė tarp skirtingais TNF $\alpha$  blokatoriais gydytų psoriaziniu artritu gydytų pacientų vertinimo laikotarpiais, išskyrus 12 ir 18 mėnesius, kai buvo nustatytas statistiškai reikšmingi DAS28 reikšmių skirtumai ( $p = 0,033$  ir  $p = 0,027$ , atitinkamai). Psoriaziniu artritu sergančių pacientų funkcinė būklė, vertinant SVK reikšmes, statistiškai reikšmingai pagerėjo po 3 gydymo TNF $\alpha$  blokatoriais mėnesių ir reikšmingai nesiskyrė tarp skirtingais laikotarpiais visais vaistais gydytų grupių, išskyrus po 12

mėnesių ir po 18 gydymo mėnesių ( $p = 0,036$  ir  $p = 0,002$ , atitinkamai) (4.10 paveikslas).



4.9 paveikslas. DAS28 reikšmių vidurkio pokyčiai gydant TNF $\alpha$  blokatoriais psoriaziniu artritu sergančius pacientus iki 24 mėnesių laikotarpiu



4.10 paveikslas. SVK reikšmių vidurkio pokyčiai gydant TNF $\alpha$  blokatoriais psoriaziniu artritu sergančius pacientus iki 24 mėnesių laikotarpiu

Nustatyta vidutinė koreliacija ( $p < 0,0001$ ) tarp DAS28 ir SVK reikšmių: infliksimabo ( $r = 0,502$ ) ir etanercepto grupėse ( $r = 0,541$ ), o adalimumabo ( $r = 0,700$ ) grupėje rastas stiprus ryšys. Nustatėme labai silpną neigiamą koreliaciją tarp SVK reikšmių ir psoriazinio artrito trukmės adalimumabu ( $r = -0,194$ ,  $p = 0,206$ ), infliksimabu ( $r = -0,247$ ,  $p = 0,023$ ) ir etanerceptu ( $r = -0,370$ ,  $p < 0,0001$ ) gydytiems pacientams sergantiems psoriaziniu artritu.

Po 12 mėnesių gydymo statistiškai reikšmingai skyrėsi ENG ir gydytojo bendro ligos aktyvumo vertinimo VAS reikšmės, kurios buvo didesnės tarp infliksimabu gydytų psoriaziniu artritu sergančių pacientų. Po 12 ir 24 mėnesių gydymo statistiškai reikšmingai pagerėjo dauguma ligos aktyvumo vertintų rodiklių, išskyrus ASDAS indeksą, kuris ir po 12, ir po 24 mėnesių statistiškai reikšmingai nekito (4.12 lentelė).

Nustatėme, kad metotreksato vartojimas statistiškai reikšmingai neįtakoją DAS28 rezultatų vertinant po 3, 6, 12, 18 ir 24 mėnesių gydant psoriaziniu artritu sergančiuosius skirtingais TNF $\alpha$  blokatoriais.

4.9 lentelė. Psoriaziniu artritu sergančių pacientų, gydytų skirtingais TNF $\alpha$  blokatoriais, klinikiniai ir laboratoriniai rodikliai prieš skiriant gydymą, po 12 ir 24 gydymo mėnesių

Prieš gydymą	pradedant	PsA pacientai n=67	INF n=29 (43,3%)	ADA* n=2 (3,0%)	ETA n=36 (53,7%)	p** reikšmė tarp vaistų grupių
ASDAS, Md (IQR) ^		3,58 (1,85 – 7,36)	3,42 (2,37 – 5,28)	0,49; 8,83	3,71 (1,71 – 8,21)	0,521
BASLAI, cm, Md (IQR) ^		5,01 (3,47 – 7,58)	4,22 (0,8 – 7,66)	0; 8,6	6,37 (3,87 – 7,58)	0,246
BASFI, cm, Md (IQR) ^		4,62 (3,05 – 6,86)	5,08 (0,9 – 7,65)	0; 7,4	3,98 (3,25 – 6,78)	0,935
ENG, mm/h, Md (IQR)		40,0 (22,0 – 60,0)	52,0 (42,0 – 76,5)	3; 120	24,0 (17,0 – 48,5)	0,059
CRB, mg/l, Md (IQR)		9,6 (4,22 – 35,3)	15,0 (5,14 – 39,05)	3,4; 81,6	9,0 (4,56 – 18,5)	0,439
Skausmo VAS, mm, vidurkis $\pm$ SN		64,05 $\pm$ 22,81	70,29 $\pm$ 22,64	1; 76	63,18 $\pm$ 21,24	0,165
Bendras VAS, mm, vidurkis $\pm$ SN		63,05 $\pm$ 22,67	67,82 $\pm$ 23,26	1; 78	62,97 $\pm$ 20,87	0,211
Gydytojo VAS, mm, vidurkis $\pm$ SN		56,53 $\pm$ 13,6	61,41 $\pm$ 8,78	1; 67	56,3 $\pm$ 10,9	0,012
NVNU+, pacientų dalis, n (%)		52 (77,6)	14 (48,3)	2 (100,0)	31 (86,1)	0,248
LMV+, pacientų dalis, n (%)		50 (74,6)	16 (55,2)	2 (100,0)	30 (83,3)	0,641
MTX dozė, mg/sav, Md (IQR)		15 (10-15)	15 (10-15)	7,5; 15	15 (10-15)	0,784
<b>Po 12 mėnesių gydymo</b>		<b>PsA pacientai n=41</b>	<b>INF n=17 (41,5%)</b>	<b>ADA* n=2 (4,9%)</b>	<b>ETA n=22 (53,7%)</b>	<b>p** reikšmė tarp vaistų grupių</b>
ASDAS, Md (IQR) ^		4,185 (2,361-6,355) p=0,641	3,809 (2,484-4,598) p=0,635	1,65; 10,829 p=0,429	4,698 (1,722-7,259) p=0,580	0,590
BASLAI, cm, Md (IQR) ^		1,59 (0,05-3,675) p<0,0001	0,88 (0-3,9) p=0,028	0; 8,9 p=0,530	1,695 (0,673-3,225) p<0,0001	0,671
BASFI, cm, Md (IQR) ^		1,58 (0,065-3,585) p<0,0001	1,3 (0-4,3) p=0,016	0; 8,3 p=0,975	1,59 (0,263-3,385) p<0,0001	0,720
ENG, mm/h, Md (IQR)		18 (8-22) p<0,0001	24,5 (7,75-60,75) p=0,141	5; 53 p=0,048	10 (7-18) p<0,0001	0,014
CRB, mg/l, Md (IQR)		3,0 (1,33-7,42) p<0,0001	3,0 (1,26-6,2) p=0,077	0; 99,6 p=0,031	3,0 (1,3-6,6) p=0,007	0,746
Skausmo VAS, mm, Md (IQR)		33 (12,5-59) p<0,0001	57 (31-66) p=0,007	2; 84 p=0,160	10(11,5-42,25) p<0,0001	0,179
Bendras VAS, mm, Md (IQR)		32 (15-61) p<0,0001	46 (25-66) p=0,004	3; 90 p=0,617	32 (16,25-52,5) p<0,0001	0,454
Gydytojo VAS, mm, vidurkis $\pm$ SN		31,6 $\pm$ 18,3 p<0,0001	41,07 $\pm$ 19,215 p=0,002	5; 54 p=0,019	25,8 $\pm$ 14,078 p<0,0001	0,038

NVNU+, pacientų dalis, n (%)	28 (68,3) p<0,0001	11 (64,7) p=0,019	2 (100,0) p=1,000	15 (68,2) p=0,01	0,938
LMV+, pacientų dalis, n (%)	36 (87,8) p=0,947	15 (88,2) p=0,697	2 (100,0) p=1,000	19 (86,4) p=0,857	0,233
MTX dozė, mg/sav, Md (IQR)	10 (6,25-15) p=0,346	12,5 (10-15) p=0,604	8,75 (5,63-13,75) p=0,253	10 (5,63-11,88) p=0,357	0,201
<b>Po 24 mėnesių gydymo</b>	<b>PsA pacientai n=31</b>	<b>INF n=11 (35,5%)</b>	<b>ADA* n=2 (6,5%)</b>	<b>ETA n=18 (58,1%)</b>	<b>p** reikšmė tarp vaistų grupių</b>
ASDAS, Md (IQR) ^	4,285 (1,406-7,427) p=0,563	3,27 (1,773-5,456) p=0,904	2,584; 4,511 p=0,055	1,751 (0,53-6,435) p=0,515	0,079
BASLAI, cm, Md (IQR) ^	3,01 (1,05-5,14) p<0,0001	4,93 (2,04-5,571) p=0,584	0; 6,8 p=0,195	2,27 (0,74-3,055) p<0,0001	0,225
BASFI, cm, Md (IQR) ^	2,1 (0,47-4,21) p=0,001	4,341±3,037 <sup>#</sup> p=0,618	0,1; 6,3 p=0,523	1,87 (0,26-2,85) p<0,0001	0,116
ENG, mm/h, Md (IQR)	8,5 (7-24,5) p<0,0001	9 (7,5-50,5) p=0,039	2; 34 p=0,011	7,5 (5,5-20,5) p<0,0001	0,221
CRB, mg/l, Md (IQR)	4,4 (1,7-7,25) p<0,0001	6 (1,45-29,535) p=0,258	0,1; 8,9 p=0,260	4,6 (1,3-7,355) p=0,002	0,116
Skausmo VAS, mm, vidurkis±SN	27 (17-43) <sup>##</sup> p<0,0001	35,67±18,96 p<0,0001	2;72 p<0,0001	27,23±20,229 p=0,046	0,683
Bendras VAS, mm, vidurkis±SN	30,1±22,745 p<0,0001	26 (18-51) <sup>##</sup> p=0,002	0;60 p<0,0001	25,08±20,488 p=0,072	0,573
Gydytojo VAS, mm, vidurkis±SN	24,32±15,553 p<0,001	30,44±14,161 p<0,0001	0; 59 p<0,0001	19,0±10,065 p=0,002	0,214
NVNU+, pacientų dalis, n (%)	20 (64,5) p<0,0001	6 (54,5) p=0,027	2 (100,0) p=1,000	11 (61,1) p=0,005	0,415
LMV+, pacientų dalis, n (%)	23 (74,2) p=0,122	7 (63,6) p=0,489	2 (100,0) p=1,000	10 (55,6) p=0,332	0,842
MTX dozė, mg/sav, Md (IQR)	10 (6,25-15) p=0,431	15 (10-15) p=0,388	7,5 (5-12,5) p=0,585	7,5 (5-12,5) p=0,434	0,324

Santrumpos: PsA – psoriazinis artritas, INF – infliksimabas, ADA – adalimumabas, ETA – etanerceptas, SN – standartinis nuokrypis, Md – mediana, IQR – tarpkvartilinė reikšmė, BASLAI – *Bath'0* ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indeksas, BASFI – *Bath'0* ankilozinio spondilito funkcinis indeksas, ASDAS – ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indeksas, ENG – eritrocitų nusėdimo greitis, CRB – C-reaktyvus baltymas, skausmo VAS – paciento skausmo intensyvumo įvertinimo vizualinės analogijos skalė, bendras VAS – paciento bendrosios sveikatos būklės vertinimas vizualinės analogijos skalėje, gydytojo VAS – gydytojo ligos aktyvumo vertinimas vizualinės analogijos skalėje, LMV – ligą modifikuojantis vaistas, MTX – metotreksatas.

Pastabos: p reikšmės po 12 ir 24 mėn. gydymo (lyginta su duomenimis prieš gydymą) pateikiamos lentelėje, langeliuose šalia dinamikoje vertinamų duomenų.

^ Skaičiuota PsA pacientams, turintiems ašinę ligos formą.

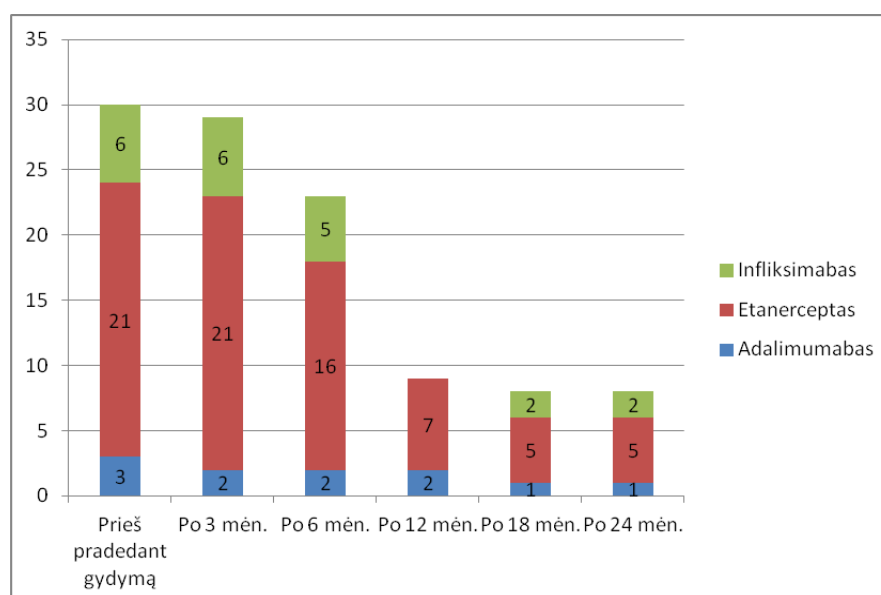
^^ Skaičiuota PsA pacientams, turintiems periferinį artritą.

\* Duomenys pateikiami minimaliomis ir maksimaliomis reikšmėmis.

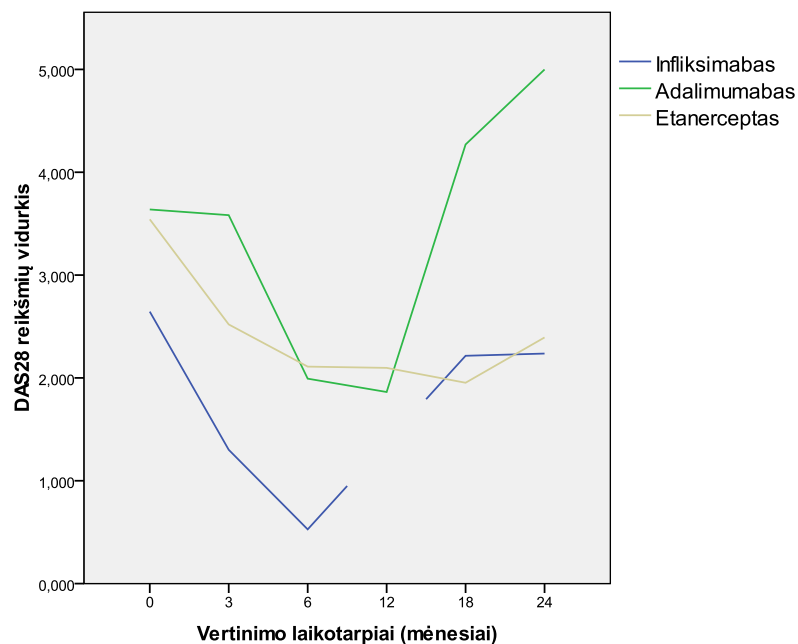
\*\* p reikšmės skaičiuotos tik tarp INF ir ETA gydytų pacientų grupių (ADA buvo gydyti tik 2 pacientai). # Duomenys išreikšti vidurkiu±SN. ## Duomenys išreikšti Md (IQR).

4.2.4. Juveniliniu idiopatininiu artritu sergančių pacientų gydymo TNFα blokatoriais efektyvumo palyginimas prieš skiriant ir iki 24 mėnesių gydymo laikotarpiais

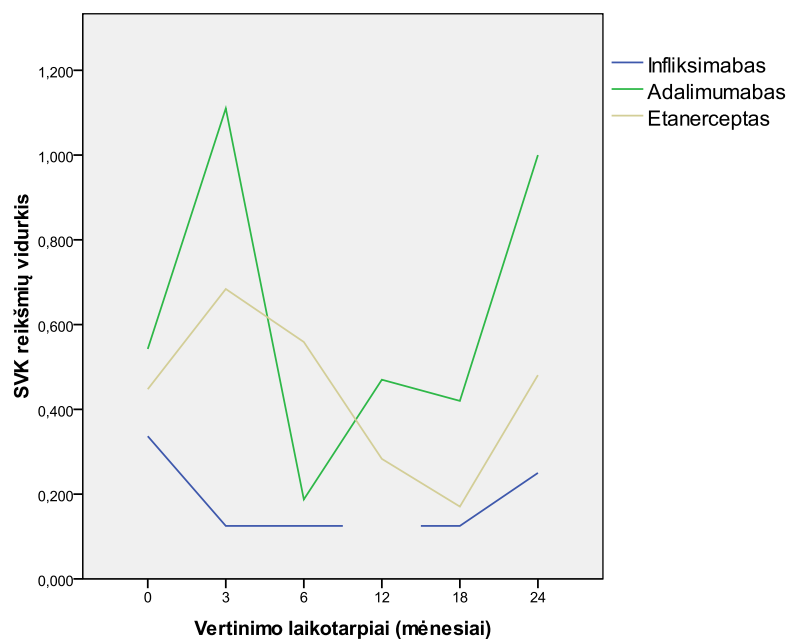
Juveniliniu idiopatininiu sergančiųjų suaugusių pacientų, gydytų skirtingais biologiniais vaistais, skaičių pasiskirstymas pateiktas 4.11 paveiksle. Juveniliniu idiopatininiu artritu sergančius pacientus gydant TNFα blokatoriais ligos aktyvumas (DAS28 reikšmės) ir funkcinė būklė (SVK reikšmės) sumažėjo po 3 mėnesių gydant TNFα blokatoriais (4.12 ir 4.13 paveikslai). Nustatėme, kad metotreksato vartojimas statistiškai reikšmingai nepaveikė gydymo rezultatų ( $p = 0,360$ ) po 3 mėnesių gydant TNFα blokatoriais. Kadangi vėlesniais vertinimo laikotarpiais pacientų, gydytų skirtingais TNFα blokatoriais, skaičiai grupėse itin maži, todėl statistinio patikimumo nevertinome.



4.11 paveikslas. Juveniliniu idiopatininiu artritu sergančių pacientų (absoliučiais skaičiais) pasiskirstymas vertinant skirtingais gydymo TNFα blokatoriais laikotarpiais (Santrumpos: ADA – adalimumabas, ETA – etanerceptas, INF – infliksimabas).



4.12 paveikslas. Juveniliniu idiopatinu artritu sergančiųjų ligos aktyvumo (DAS28 reikšmių) kitimas gydant TNFα blokatoriais iki 24 mėnesių



4.13 paveikslas. Juveniliniu idiopatinu artritu sergančiųjų funkcinio neįgalumo (SVK reikšmių) kitimas gydant TNFα blokatoriais iki 24 mėnesių.

Taigi, galima teigti, kad mūsų tyrimo duomenimis, gydymas biologine terapija yra efektyvus ir kasdieninėje praktikoje (kaip ir klinikiniuose tyrimuose): statistiškai reikšmingas ligos aktyvumo sumažėjimas pasiektas jau po 3 gydymo mėnesių ir išliko iki 24 gydymo mėnesių. Nenustatėme reikšmingų gydymo efektyvumo skirtumų tarp autoimuniniais artritais sergantiems pacientams gydyti naudotų biologinių vaistų. Neradome ryšio tarp autoimuniniais artritais sergančių pacientų atskirais laikotarpiais nustatyto ligos aktyvumo ir metotreksato vartojimo. Pabrėžtina, kad rezultatų patikimumas dažnai yra vertintinas abejotinai dėl objektyvių priežasčių (mažų pacientų grupių).

#### 4.3. Gydymo skirtingomis infliksimabo dozėmis efektyvumo palyginimas

Autoimuniniais artritais sergantiems pacientams buvo skiriamas gydymas pradinėmis mažomis vidutinėmis (SN) infliksimabo dozėmis: 2,838 (0,695) mg/kg kūno svorio reumatoidiniu artritu, 2,544 (0,847) mg/kg ankiloziniu spondilitu, 2,498 (0,526) mg/kg psoriaziniu artritu bei 3,125 (0,659) mg/kg juveniliniu idiopatininiu artritu sergantiems pacientams. Infliksimabo dozė buvo didinama 24 (37,5 %) reumatoidiniu artritu, 18 (40,9 %) ankiloziniu spondilitu, 14 (48,3 %) psoriaziniu artritu ir 6 (100,0 %) juveniliniu idiopatininiu artritu sergantiems pacientams vidutiniškai (95 % PI) atitinkamai po 1,753 (1,251 – 2,254), 2,358 (1,674 – 3,043), 1,02 (0,532 – 1,509) ir 0,518 (0 – 1,069) asmens gydymo metų. Infliksimabo dozės buvo didintos iki vidutinių (SN) 3,799 (0,671) mg/kg – reumatoidiniu artritu, 3,637 (0,637) mg/kg – ankiloziniu spondilitu, 3,604 (0,960) mg/kg – psoriaziniu artritu ir 5,132 (0,186) mg/kg dozių juveniliniu idiopatininiu artritu sergantiems pacientams. Dėl nepakankamo gydymo efekto infliksimabo dozė pakartotinai didinta vienam (1,6 %) reumatoidiniu artritu sergančiajam (iki 4,00 mg/kg), penkiems (11,4 %) ankiloziniu spondilitu (iki 4,118 (0,333) mg/kg) ir trims



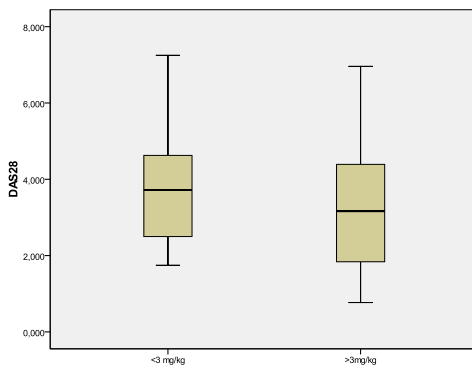
(10,3 %) psoriaziniu artritu sergantiems pacientams (iki 5,025 (0,643) mg/kg dozės).

Svarbu buvo išsiaiškinti, ar sergančiųjų autoimuniniais artritais gydymo keitimas (infliksimabo dozės didinimas ar vaisto keitimas kitu) priklauso nuo pradinės infliksimabo dozės. Nustatėme, kad tiems reumatoidiniu artritu ir ankiloziniu spondilitu sergantiems pacientams, kuriems gydymas buvo keistas, pradinės vidutinės infliksimabo dozės buvo patikimai mažesnės. Vidutinės infliksimabo dozės (SN) buvo 2,554 (0,514) reumatoidiniu artritu ir 2,387 (0,427) mg/kg ankiloziniu spondilitu sergantiems pacientams, kuriems gydymas buvo keistas (palyginti su atitinkamai 3,005 (0,524) mg/kg ir 2,941 (0,627) mg/kg dozėmis pacientams, kuriems gydymas nebuvo keistas) ( $p < 0,05$ ). Tokios tendencijos neradome psoriaziniu artritu sergančių pacientų grupėje. Statistiškai reikšmingų vidutinių pradinių infliksimabo dozių skirtumo nerasta tarp psoriaziniu artritu sergančių pacientų: 2,403 (0,640) mg/kg gydymo keitimo grupėje ir vienam pacientui, kuriam gydymas nebuvo keičiamas, skirta 2,041 mg/kg infliksimabo dozė,  $p = 0,436$ ). Nustatėme, kad dažniau teko keisti gydymą (didinti pradinės infliksimabo dozes ar keisti kitu preparatu) reumatoidiniu artritu ir ankiloziniu spondilitu sergantiems pacientams, kuriems buvo skirtas gydymas pradinėmis mažesnėmis infliksimabo dozėmis.

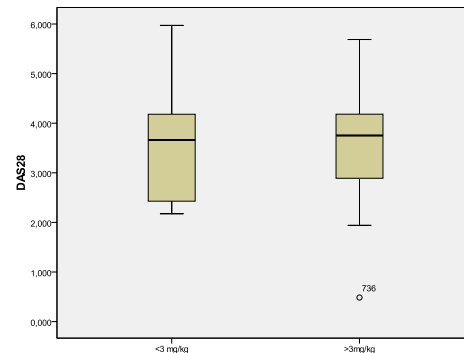
Palyginome, ar skiriasi pradinės vidutinės infliksimabo dozės tarp pacientų kuriems vėliau buvo didinamos dozės ir pacientų, kuriems infliksimabas buvo keistas į kitą biologinį vaistą. Nustatėme, kad tik reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams vidutinės (SN) dozės skyrėsi statistiškai reikšmingai – pradinės infliksimabo dozės buvo mažesnės dozės didinimo grupėje ( $p = 0,032$ ): 2,554 (0,514) mg/kg dozės didinimo grupėje ir 2,960 (0,732) mg/kg keitimo grupėje. Statistiškai reikšmingų pradinių vidutinių infliksimabo dozių skirtumų tarp sergančiųjų ankiloziniu spondilitu, psoriaziniu artritu ir juveniliniu idiopatininiu artritu nebuvo nustatyta: ankiloziniu spondilitu sergančiųjų vidutinės infliksimabo (SN) dozės buvo 2,387 (0,427) ir 2,575 (0,581) mg/kg ( $p = 0,248$ ); psoriaziniu artritu

sergančiųjų – 2,403 (0,640) ir 2,675 (1,008) mg/kg ( $p = 0,397$ ); juveniliniu idiopatininiu artritu sergančiųjų – 2,983 (0,496) ir 3,219 (0,843) mg/kg ( $p = 0,750$ ), atitinkamai. Galime teigti, kad tiems reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams, kuriems infliksimabo dozė buvo didinama, buvo skirta mažesnė pradinė jo dozė, palyginti su pacientais, kuriems buvo keičiamas gydymas kitu vaistu.

Palyginome mažų ( $< 3$  mg/kg) ir didesnių ( $\geq 3$  mg/kg) infliksimabo dozių efektą gydant reumatoidiniu artritu, ankiloziniu spondilitu, psoriazinu spondilitu sergančius pacientus, kuriems nebuvo keičiamas gydymas infliksimabu. Neradome statistiškai reikšmingo gydymo efekto skirtumų po 12 ir 24 mėnesių gydymo lyginant tarp pacientų, gydytų skirtingomis infliksimabo dozėmis (t.y.  $< 3$  mg/kg ir  $\geq 3$  mg/kg), grupėmis (4.14 – 4.18 paveikslai), tačiau buvo lygintos mažos pacientų grupės, todėl rezultatai vertintini kritiškai.

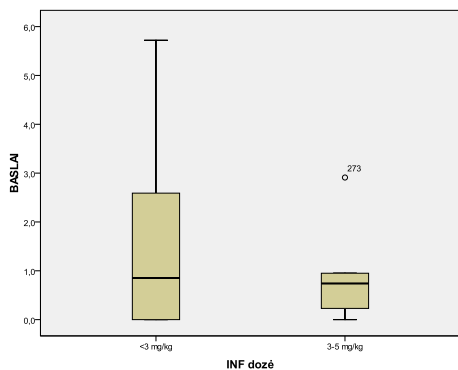


4.14.1.

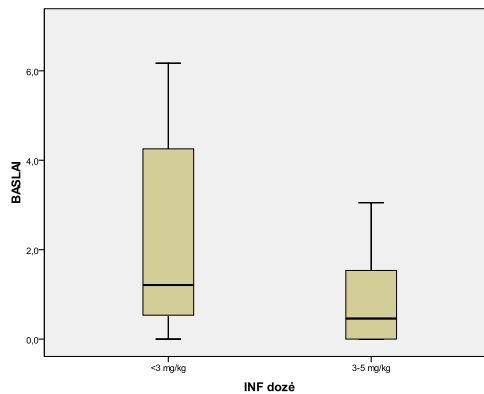


4.14.2

4.14 paveikslas. Pacientų, sergančių reumatoidiniu artritu, DAS28 reikšmės gydant skirtingomis infliksimabo dozėmis ( $< 3$  mg/kg ir  $\geq 3$  mg/kg kūno svorio) po 12 mėn. (4.14.1) ( $p = 0,392$ ) ir po 24 mėn. (4.14.2) ( $p = 0,587$ ).

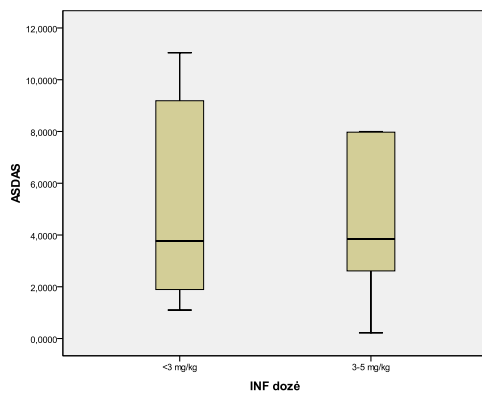


4.15.1.

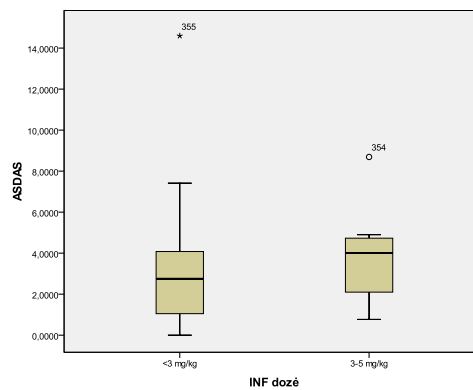


4.15.2

4.15 paveikslas. Pacientų, sergančių ankiloziniu spondilitu, BASLAI reikšmės gydant skirtingomis infliksimabo dozėmis (< 3 mg/kg ir 3 – 5 mg/kg kūno svorio) po 12 mėn. (4.15.1) ( $p = 0,507$ ) ir po 24 mėn. (4.15.2) ( $p = 0,130$ )

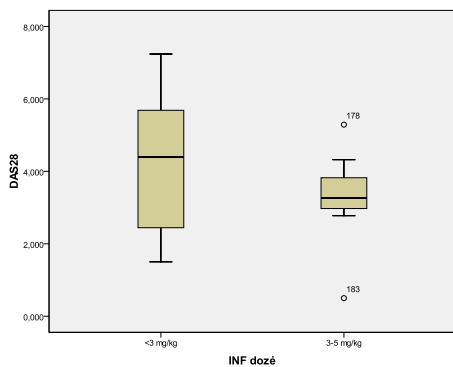


4.16.1.

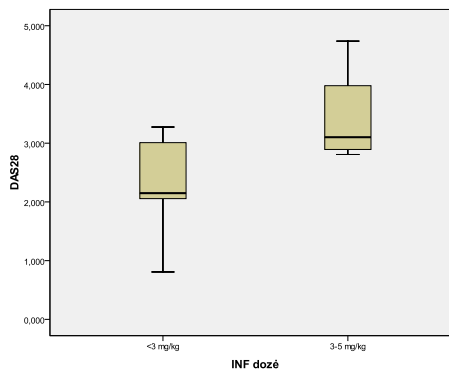


4.16.2

4.16 paveikslas. Pacientų, sergančių ankiloziniu spondilitu, ASDAS reikšmės gydant skirtingomis infliksimabo dozėmis (< 3mg/kg ir 3 – 5 mg/kg kūno svorio) po 12 mėn. (4.16.1) ( $p = 0,747$ ) ir po 24 mėn. (4.16.2) ( $p = 0,872$ )

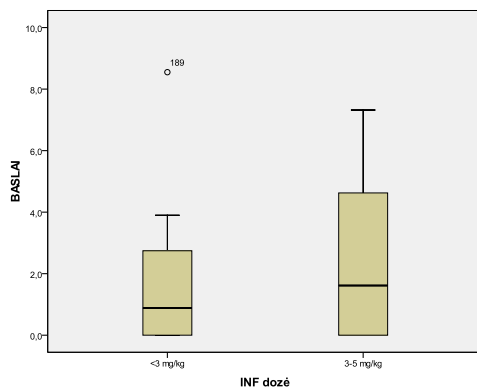


4.17.1.

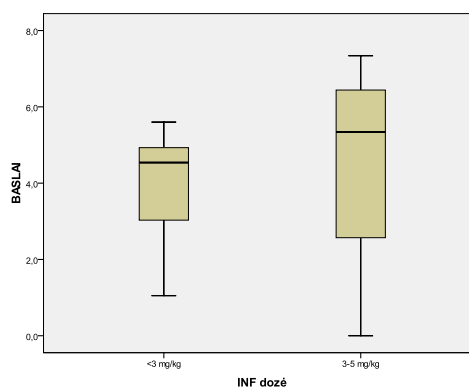


4.17.2

4.17 paveikslas. Pacientų, sergančių psoriaziniu artritu, esant periferinių sąnarių pažeidimui, DAS28 reikšmės gydant skirtingomis infliksimabo dozėmis (< 3 mg/kg ir 3 – 5 mg/kg kūno svorio) po 12 mėn. (4.17.1) ( $p = 0,321$ ) ir po 24 mėn. (4.17.2) ( $p = 0,100$ ).



4.18.1



4.18.2

4.18. paveikslas. Pacientų, sergančių psoriaziniu artritu, esant ašiniam pažeidimui, BASLAI reikšmės gydant skirtingomis infliksimabo dozėmis (< 3 mg/kg ir 3 – 5 mg/kg kūno svorio) po 12 mėn. (4.18.1) ( $p = 0,831$ ) ir po 24 mėn. (4.18.2) ( $p = 0,720$ )

#### 4.4. Pacientų gydymo biologiniais vaistais trukmė, gydymo keitimo priežastys

Etanerceptas kaip pirmojo pasirinkimo BV buvo skirtas dažniausiai: 46,4 % reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams, 52,8 % - ankiloziniu spondilitu, 53,7 % – psoriaziniu artritu ir 70,0 % juveniliniu

idiopatinio artritu sergančių pacientų (5 priedas, 1 lentelė). Tai sąlygojo biologinių vaistų skyrimo valstybėje tvarka, kai perkamas kasmet vis kitas, pigiausias medikamentas, o gydantis gydytojas negali individualiai parinkti pacientui tinkamiausio preparato. Daugiau nei trečdaliui reumatoidiniu artritu, ankilozinio spondilitu, psoriazinio artritu sergančiųjų bei 26,7 % juveniliniu idiopatinio artritu sergančiųjų buvo keičiamas gydymas kitu biologiniu vaistu. Reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams dažniausiai antras pasirinktas vaistas buvo RIT (13,3 % pacientų), ankilozinio spondilitu ir psoriazinio artritu sergantiems – INF (atitinkamai 21,3 % ir 26,9 % pacientų), juveniliniu idiopatinio artritu sergantiems dažniausiai antras skirtas vaistas buvo ADA (16,7 % pacientų) (5 priedas, 1 lentelė).

4.10 lentelė. Autoimuniniais artritais sergantys pacientai (n (%)), kurie tęsia gydymą biologiniais vaistais 6 metų stebėjimo laikotarpiu.

	Pirmas BV	Antras BV	Trečias BV	Ketvirtas BV	Penktas BV	Šeštas BV
RA	95 (52,5)	32 (46,4)	15 (55,6)	6 (60,0)	4 (80,0)	1 (100,0)
AS	59 (54,6)	19 (46,3)	8 (57,1)	3 (75,0)	1 (100,0)	-
PsA	27 (40,3)	13 (44,8)	6 (42,9)	4 (50,0)	3 (75,0)	1 (100,0)
JIA	17 (56,7)	1 (12,5)	1 (25,0)	2 (100,0)	-	-

Santrumpos: RA – reumatoidinis artritas, AS – ankilozinis spondilitas, PsA – psoriazinis artritas, BV – biologinis vaistas, Nd – nėra duomenų.

Pastaba: procentai skaičiuoti nuo skaičiaus pacientų, kurie pradėjo gydymą pirmu – šeštu BV.

Tiriamuoju laikotarpiu (nuo 2007.12.01. iki 2013.12.31.) daugiau nei pusė reumatoidiniu artritu, ankilozinio spondilitu ir juveniliniu idiopatinio artritu sergančių ir 40,3 % psoriazinio artritu sergančių pacientų tęsė gydymą pirmu jiems skirtu biologiniu vaistu (4.10 lentelė). Infliksimabą, kaip pirmąjį biologinį vaistą tęsia 13 (20,3 %) reumatoidiniu artritu, 10 (22,7 %) ankilozinio spondilitu ir 1 (3,4 %) psoriazinio artritu sergantis pacientas. Adalimumabą, kaip pirmąjį biologinės terapijos preparatą, tiriamuoju laikotarpiu tęsė 5 (33,3 %) reumatoidiniu artritu ir 2 (28,6 %) – ankilozinio spondilitu sergantys pacientai. Kaip pirmu biologiniu vaistu etanerceptu tęsė gydymą 63 (75,0 %) reumatoidiniu artritu, 41 (71,9 %) ankilozinio spondilitu ir 12 (57,1 %) juveniliniu idiopatinio artritu sergančių pacientų.

Analizavome gydymo autoimuniniais artritais sergančiųjų gydymo biologiniais vaistais trukmę naudodami *Kaplan-Meier* laiko iki įvykio (biologinio vaisto keitimo kitu ar gydymo nutraukimo) kreives bei *Mantel-Cox* analizę (4.19. paveikslas). Statistiškai patikimai trumpiausiai pirmuoju skirtu biologiniu vaistu rituksimabu ir antruoju skirtu etanerceptu buvo gydomi reumatoidiniu artritu sergantys pacientai (4.11 lentelė). Ankiloziniu spondilitu sergantieji buvo gydyti pirmu skirtu biologiniu vaistu infliksimabu ilgiausiai ir etanerceptu, kaip antru skirtu vaistu, trumpiausiai (4.12 lentelė). Patikimai ilgiausiai ketvirtuoju biologiniu vaistu adalimumabu buvo gydyti sergantieji psoriaziniu artritu (4.13 lentelė). Etanerceptu, kaip pirmu biologinės terapijos preparatu, ilgiau buvo gydyti juveniliniu idiopatininiu artritu sergantys pacientai, tačiau duomenys statistiškai nereikšmingi (4.14 lentelė). Kitų gydymo biologiniais vaistais laikotarpių patikimų skirtumų neradome (4.11 – 4.14 lentelės).

4.11 lentelė. Reumatoidiniu artritu sergančių pacientų gydymo biologiniais vaistais trukmė, asmens metai (vidurkis (95 % PI)).

Asmens metai, vidurkis (95 % PI)	INF	ADA	ETA	RIT	Viso
Pirmas BV P=0,002	2,102 (1,574 – 2,629)	2,901 (1,815 – 3,987)	1,258 (0,965 – 1,552)	0,937 (0 – 2,415)	1,741 (1,452 – 2,029)
Antras BV p=0,023	1,392 (0,884 – 1,9)	2,12 (0 – 4,927)	0,679 (0,193 – 1,165)	2,299 (1,489 – 3,109)	1,627 (1,209 – 2,044)
Trečias BV p=0,267	0,519 (0 – 1,503)	1,444 (0,714 – 2,175)	1,732 (0 – 3,732)	2,583 (1,32 – 3,846)	1,992 (1,29 – 2,695)
Ketvirtas BV p=0,297	1,375 (0 – 3,566)	-	-	0,268 (0,101 – 0,434)	1,105 (0,054 – 2,157)
Penktas BV, p=0,808	-	3,059(0 – 8,415)	-	0,923 *	2,347 (0 – 5,74)
Šeštas BD	-	-	-	0,170 *	0,170

Santrumpos: RA – reumatoidinis artritas, INF – infliksimabas, ADA – adalimumabas, ETA – etanerceptas, RIT – rituksimabas, BV – biologinis vaistas, 95 % PI – 95 % pasikliautiniai intervalai.

Pastaba: \* buvo gydytas tik vienas pacientas.

4.12 lentelė. Ankiloziniu spondilitu sergančių pacientų gydymo TNF $\alpha$  blokatoriais trukmė, asmens metai (vidurkis (95 % PI)).

Asmens metai, vidurkis (95 % PI)	INF	ADA	ETA	Viso
Pirmas TNF $\alpha$ , p<0,0001	2,654 (1,872-3,256)	1,196 (0,645 - 1,748)	1,21 (0,949 - 1,47)	1,789 (1,439 - 2,139)
Antras TNF $\alpha$ , p=0,006	2,51 (1,737 - 3,283)	2,863 (1,093 - 4,633)	0,912 (0,255 - 1,569)	2,187 (1,579 - 2,795)
Trečias TNF $\alpha$ , p=0,217	1,151 (0,535 - 1,767)	2,228 (0,078 - 4,379)	0,805 (0,509-1,101)	1,319 (0,712 - 1,927)
Ketvirtas TNF $\alpha$ , p=0,188	3,11 *	2,984 *	2,138 (0,509 - 3,768)	2,592 (1,75-3,435)
Penktas TNF $\alpha$	-	1,255 *	-	1,255

**Santrumpos:** AS – ankilozinis spondilitas, INF – infliksimabas, ADA – adalimumabas, ETA – etanerceptas, TNF $\alpha$  – TNF $\alpha$  blokatorius, BV – biologinis vaistas, 95 % PI – 95 % pasikliautiniai intervalai.

**Pastaba:** \* buvo gydytas tik vienas pacientas.

3.13 lentelė. Psoriaziniu artritu sergančių pacientų gydymo TNF $\alpha$  blokatoriais trukmė, asmens metai (vidurkis (95 % PI)).

Asmens metai, vidurkis (95 % PI)	INF	ADA	ETA	Viso
Pirmas TNF $\alpha$ , p=0,260	1,073 (0,590 - 1,555)	1,708 (1,169 - 2,248)	1,666 (1,084 - 2,249)	1,399 (1,023 - 1,774)
Antras TNF $\alpha$ , p=0,221	1,395 (0,813-1,976)	3,173 (0- 7,699)	1,865 (0,748 - 2,982)	1,663 (1,099-2,227)
Trečias TNF $\alpha$ , p=0,213	0,917 (0,2380-1,596)	2,557 (0,857 - 4,257)	1,441 (0,266 0-2,616)	1,69 (0,893 - 2,487)
Ketvirtas TNF $\alpha$ , p=0,008	0,003 *	2,04 (0,058 - 4,022)	0,342 (0 - 0,786)	0,936 (0,003 - 1,869)
Penktas TNF $\alpha$ , p=0,695	0,614 (0,431-0,796)	1,644 (0- 4,393)	-	1,129 (0 - 2,396)
Šeštas TNF $\alpha$ ,	-	4,504 *	-	4,504

**Santrumpos:** PsA – psoriazinis artritas, INF – infliksimabas, ADA – adalimumabas, ETA – etanerceptas, TNF $\alpha$  – TNF $\alpha$  blokatorius, BV – biologinis vaistas, 95 % PI – 95 % pasikliautiniai intervalai.

**Pastaba:** \* buvo gydytas tik vienas pacientas.

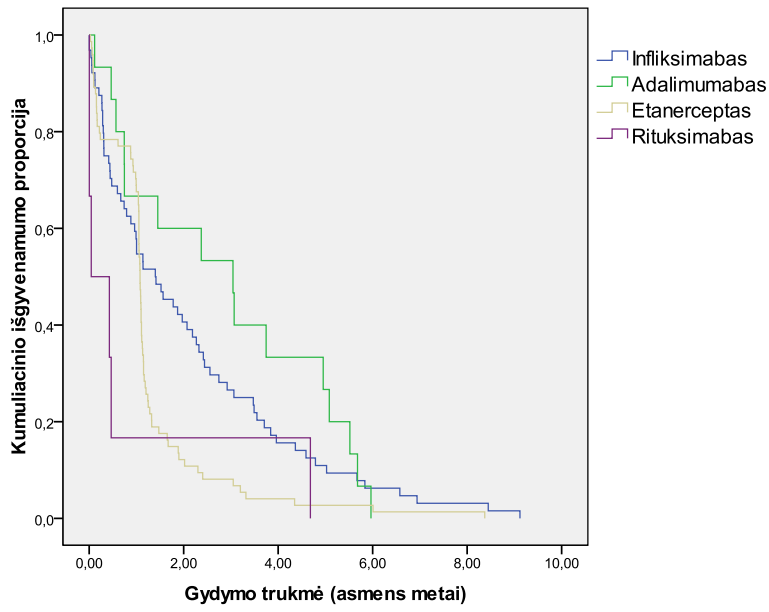
4.14 lentelė. Juveniliniu idiopatininiu artritu sergančių pacientų gydymo TNF $\alpha$  blokatoriais trukmė, asmens metai (vidurkis (95 % PI)).

Asmens metai, vidurkis (95 % PI)	INF	ADA	ETA	Viso
Pirmas TNF $\alpha$ , p=0,203	0,518 (0-1,069)	0,595 (0-1,395)	1,927 (0,659-3,194)	1,482 (0,58 – 2,384)
Antras TNF $\alpha$ , p=0,306	0,629 (0- 1,544)	0,613 (0,126 – 1,1)	2,852 *	
Trečias TNF $\alpha$ , p=0,515	1,762 *	-	2,911(0,1-5,721)	2,623 (0,558-4,689)
Ketvirtas TNF $\alpha$ , p=0,317	0,129 *	2,767 *	-	1,448 (0 – 4,034)
Penktas TNF $\alpha$	0,707 *	-	-	0,707 *

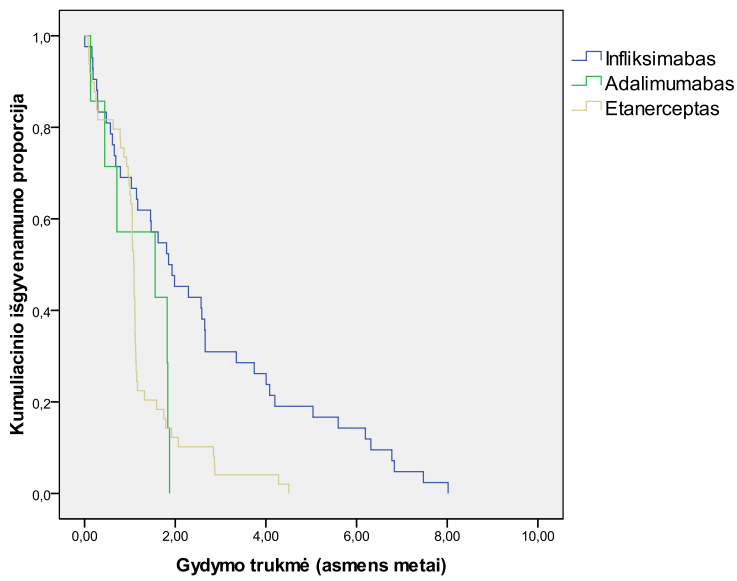
Santrumpos: JIA – juvenilinis idiopatinis artritas, INF – infliksimabas, ADA – adalimumabas, ETA – etanerceptas, TNF $\alpha$  – TNF $\alpha$  blokatorius, BV – biologinis vaistas, 95 % PI – 95 % pasikliautiniai intervalai.

Pastaba: \* buvo gydytas tik vienas pacientas.

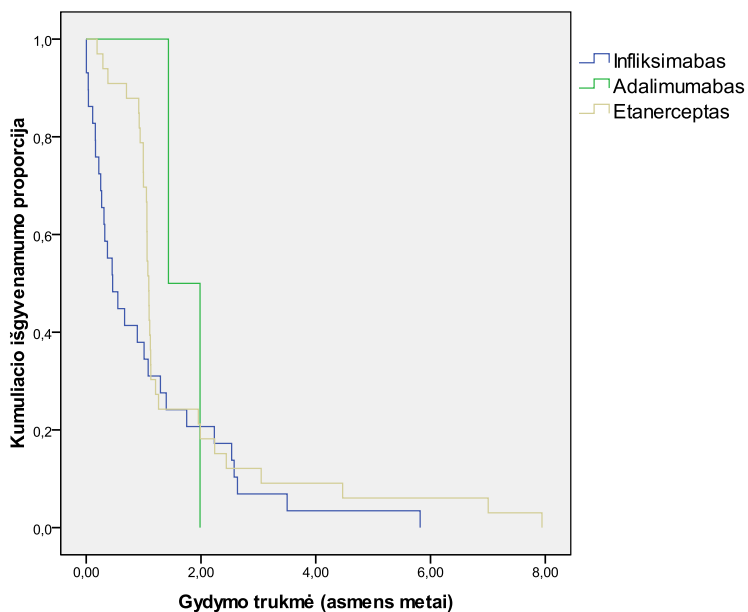




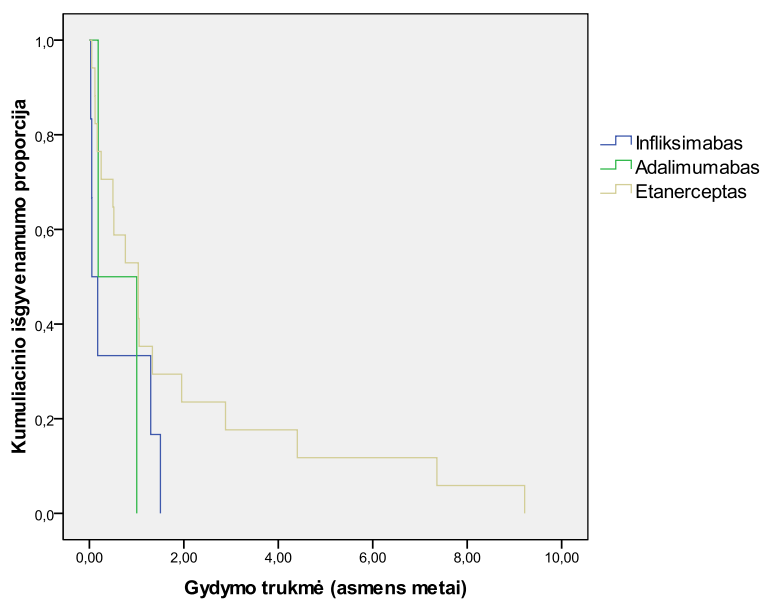
#### 4.19.1



#### 4.19.2



### 4.19.3



### 4.19.4

4.19 paveikslas. Reumatoidiniu artritu (4.19.1), ankiloziniu spondilitu (4.19.2), psoriazininiu artritu (4.19.3) ir juveniliniu idiopatininiu artritu (4.19.4) sergančių pacientų gydymo biologiniais vaistais trukmė, išreikšta asmens gydymo metais (*Kaplan–Meier* laiko iki įvykio analizės kreivės).

Pacientų gydymo biologine terapija keitimai buvo skirstomi į biologinio vaisto nutraukimą, pauzę, dozės keitimą (mažinimą ir didinimą) ir vieno preparato keitimą kitu. Gydymo pertraukos, trumpesnės nei 3 mėnesiai, nebuvo laikomos gydymo keitimu. Autoimuniniais artritais sergantiesiems pirmasis skirtas biologinis vaistas dažniausiai buvo keičiamas kitu preparatu, infliksimabo dozė didinta kiek rečiau (5 priedas, 3 lentelė). Antrasis skirtas biologinis vaistas dažniausiai taip pat buvo keičiamas kitu preparatu (5 priedas, 3 lentelė). Ieškant priežasčių, dėl kurių dažniausiai gydymas buvo keičiamas, nustatėme, kad nepakankamas efektas buvo dažniausia priežastis reumatoidiniu artritu (30,4 %), ankiloziniu spondilitu (26,9 %) ir psoriaziniu artritu (32,8 %) sergantiems pacientams, o juveniliniu idiopatininiu artritu sergantiesiems dažniausiai gydymas buvo keičiamas dėl nepageidaujamų reakcijų (23,3 %) (5 priedas, 2 lentelė). Pakeitus gydymą antruoju biologiniu vaistu visų ligų atveju nepakankamas gydymo efektas buvo pagrindinė priežastis keisti trečiuoju biologinės terapijos preparatu. Pastarasis ketvirtuoju biologiniu vaistu buvo keičiamas tiek dėl nepageidaujamų reakcijų, tiek dėl nepakankamo gydymo efekto sergantiesiems reumatoidiniu, psoriaziniu ir juveniliniu idiopatininiu artritu. Ankiloziniu spondilitu sergantiems pacientams dažniausiai keistas gydymas ketvirtuoju preparatu dėl nepakankamo gydymo efekto (5 priedas, 2 lentelė).

Nustatėme, kad reumatoidiniu artritu sergantys pacientai, kuriems buvo keičiamas gydymas kitu biologiniu vaistu, turėjo didesnę ligos aktyvumą prieš pradėdant gydymą (DAS28 vidurkis (95 % PI) 4,318 (4,037 – 4,599)), palyginti su tais pacientais, kuriems gydymas nebuvo keičiamas (3,789 (3,651 – 3,926)) ( $p = 0,001$ ). Ankiloziniu spondilitu sergančiųjų ligos aktyvumas gydymo pradžioje nesiskyrė tarp pacientų, kuriems gydymas buvo tęsiamas tuo pačiu preparatu arba buvo keičiamas (didinama dozė ar keičiama kitu vaistu). ASDAS indekso vidurkis statistiškai reikšmingai nesiskyrė tarp AS pacientų, kuriems vienas TNF $\alpha$  blokatorius buvo keistas kitu (ASDAS vidurkis (SN) 4,98 (1,032)) arba tęstas gydymas tuo pačiu vaistu (5,54 (0,978)) ( $p = 0,835$ ). BASLAI indekso vidurkis statistiškai reikšmingai nesiskyrė tarp AS pacientų,

kuriems vienas TNF $\alpha$  blokatorius buvo keistas kitu (BASLAI vidurkis (SN) 4,94 (1,451)) arba tęstas gydymas tuo pačiu vaistu (5,764 (1,246)) ( $p = 0,687$ ). Ligos aktyvumas, išreikštas DAS28 indekso reikšmėmis, statistiškai reikšmingai nesiskyrė tarp psoriazinio artritu sergančių pacientų, kuriems gydymas TNF $\alpha$  blokatoriais buvo keičiamas (didinama dozė ar keičiama kitu vaistu) (DAS28 vidurkis (SN) 5,12 (0,127) ar buvo tęsiamas tas pats vaistas (4,978 (0,989)) ( $p = 0,645$ ). Juveniliniu idiopatininiu artritu sergančių pacientų vidutinės DAS28 indekso reikšmės prieš skiriant gydymą reikšmingai nesiskyrė tarp tų, kuriems gydymas TNF $\alpha$  blokatoriais buvo vėliau keičiamas (DAS28 vidurkis ( $\pm$  SN) 4,03 (1,027) ar buvo tęsiamas tas pats vaistas (4,25 (0,998)) ( $p = 0,483$ ).

Galime teigti, kad mūsų tirtiems pacientams, tik reumatoidiniu artritu sergantiesiems didesnis ligos aktyvumas gydymo biologine terapija pradžioje lėmė gydymo keitimą kitu preparatu ar infliksimabo dozės didinimą. Šios tendencijos nenustatėme pacientams, sergantiems ankiloziniu spondilitu, psoriazinio artritu ir juveniliniu idiopatininiu artritu.

#### 4.5. Pacientų darbingumo, neįgalumo, taikytų nemedikamentinių priemonių prieš pradėdant gydymą biologiniais vaistais bei gydymo metu dinamika

Gydant biologiniais vaistais pacientus, sergančius reumatoidiniu ir psoriazinio artritu, nedarbingumo dienų per 6 mėnesius, nedarbingumo pažymėjimų išdavimų dažnis, fizioterapijos, kitų žmonių pagalbos poreikis statistiškai reikšmingai mažėja jau po 12 gydymo mėnesių, palyginti su rodikliais prieš pradėdant gydymą (4.15 lentelė). Panaši tendencija išlieka ir po 24 gydymo mėnesių.

4.15 lentelė. Suaugusių pacientų darbingumo, neįgalumo, taikytų rehabilitacinių, pagalbinių priemonių duomenys, išreiškiami absoliučiais skaičiais bei

procentine dalimi nuo visų konkrečia liga sergančių asmenų, gydomų biologiniais vaistais prieš skiriant gydymą bei po 12 ir 24 mėnesių gydymo.

Pagal diagnozes	Prieš pradendant gydymą	Po 12 mėnesių gydymo	Po 24 mėnesių gydymo
<b>RA, pacientų skaičius</b>	<b>n= 181 (100,0%)</b>	<b>n = 92 (100,0%)</b>	<b>n = 55 (100,0%)</b>
Dirba	72 (39,8)	43 (46,7), p=0,894	20 (36,4), p=0,218
Laikiniai nedarbingas	29 (16,0)	8 (8,7), p=0,023	5 (9,1), p=0,063
Neįgalumas	72 (39,8)	42 (45,6), p=0,975	24 (43,6), p=0,777
Neįgalumas dėl kitų ligų	6 (3,3)	3 (3,3), p=0,816	1 (1,8), p=0,401
Nedarbingų dienų skaičius per 6 mėn.	37 (20,4)	10 (10,9), p=0,008	4 (7,3), p=0,001
Ergoterapija per 6 mėn.	6 (3,3)	2 (2,2), p=0,448	3 (5,5), p=0,637
Reabilitacija per 6 mėn.	23 (12,7)	13 (14,1), p=0,911	6 (10,9), p=0,463
Fizioterapija per 6 mėn.	46 (25,4)	10 (10,9), p<0,0001	9 (16,4), p=0,040
Naudojami pagalbiniai prietaisai	47 (26,0)	20 (21,7), p=0,150	18 (32,7), p=0,706
Reikalinga kitų žmonių pagalba	93 (51,4)	41 (44,6), p=0,026	21 (38,2), p=0,007
<b>AS, pacientų skaičius</b>	<b>n = 108 (100,0%)</b>	<b>n = 51 (100,0%)</b>	<b>n = 33 (100,0%)</b>
Dirba	60 (55,6)	37 (72,5), p=0,889	23 (69,7), p=0,856
Laikiniai nedarbingas	12 (11,1)	5 (9,8), p=0,433	1 (3,0), p=0,026
Neįgalumas	29 (26,9)	28 (54,9), p=0,322	11 (33,3), p=0,904
Neįgalumas dėl kitų ligų	7 (6,5)	5 (9,8), p=0,777	1 (3,0), p=0,219
Nedarbingų dienų skaičius per 6 mėn.	24 (22,2)	7 (13,7), p=0,035	3 (9,1), p=0,852
Ergoterapija per 6 mėn.	2 (1,9)	0, p=0,159	2 (6,1), p=0,007
Reabilitacija per 6 mėn.	16 (14,8)	5 (9,8), p=0,127	2 (6,1), p=0,422
Fizioterapija per 6 mėn.	29 (26,9)	6 (11,8), p=0,001	5 (15,2), p=0,034
Naudojami pagalbiniai prietaisai	13 (12,0)	2 (3,9), p=0,018	2 (6,1), p=0,021
Reikalinga kitų žmonių pagalba	20 (18,5)	5 (9,8), p=0,028	5 (15,2), p=0,575
<b>PsA, pacientų skaičius</b>	<b>n = 67 (100,0%)</b>	<b>n = 41 (100,0%)</b>	<b>n = 31 (100,0%)</b>
Dirba	44 (65,7)	28 (68,3), p=0,703	21 (67,7), p=0,770
Laikiniai nedarbingas	19 (28,4)	5 (12,2), p=0,039	3 (9,7), p=0,020
Neįgalumas	23 (34,3)	16 (39,0), p=0,591	13 (41,9), p=0,452
Neįgalumas dėl kitų ligų	1 (1,5)	1 (2,4), p=0,047	0, p=0,045
Nedarbingų dienų skaičius per 6 mėn.	30 (44,8)	7 (17,1), p=0,002	8 (25,8), p=0,541
Ergoterapija per 6 mėn.	6 (8,9)	3 (7,3), p=0,780	2 (6,5), p=0,073
Reabilitacija per 6 mėn.	13 (19,4)	4 (9,8), p=0,166	6 (19,4), p=0,677
Fizioterapija per 6 mėn.	24 (35,8)	6 (14,6), p=0,012	7 (22,6), p=0,978
Naudojami pagalbiniai prietaisai	15 (22,4)	8 (19,5), p=0,753	3 (9,7), p=0,190
Reikalinga kitų žmonių pagalba	28 (41,8)	11 (26,8), p=0,124	6 (19,4), p=0,023
<b>JIA, pacientų skaičius</b>	<b>n = 30 (100,0%)</b>	<b>n = 6 (100,0%)</b>	<b>n = 7 (100,0%)</b>
Dirba	0	1 (16,7), p=0,501	2 (28,6), p=0,408
Laikiniai nedarbingas	9 (30,0)	3 (50,0), p=0,01	2 (28,6), p=0,354
Neįgalumas	6 (20,0)	1 (16,7), p=0,358	1 (14,3), p=0,408
Neįgalumas dėl kitų ligų	4 (13,3)	0, p=0,643	0, p=0,570
Nedarbingų dienų skaičius per 6 mėn.	10 (30,0)	3 (50,0), p=0,042	5 (71,4), p=0,726
Ergoterapija per 6 mėn.	1 (3,3)	1 (16,7), p=0,163	1 (14,3), p=0,163
Reabilitacija per 6 mėn.	4 (13,3)	0, p=0,083	2 (28,6), p=0,546
Fizioterapija per 6 mėn.	3 (10,0)	1 (16,7), p=0,965	1 (16,7), p=0,816
Naudojami pagalbiniai prietaisai	3 (10,0)	1 (16,7), p=0,743	1 (14,3), p=0,930
Reikalinga kitų žmonių pagalba	8 (26,7)	1 (16,7), p=0,067	4 (57,1), p=0,533

Santrumpos: RA – reumatoidinis artritas, AS – ankilozinis spondilitas, PsA – psoriazinis artritas. Pastabos: p reikšmės – skaičiuotos lyginant su duomenimis prieš pradendant gydymą.

Ankiloziniu spondilitu sergantiems pacientams reikšmingai po 24 gydymo mėnesių mažėja nedarbingumo pažymėjimų išdavimų dažnis,

ergoterapijos poreikis, pagalbinių prietaisų naudojimas. Reikšmingai mažėja laikino nedarbingumo, nedarbingumo dienų per 6 mėnesius pacientams sergantiems juveniliniu idiopatinio artritu po 12 gydymo mėnesių (4.15 lentelė). Tačiau neradome reikšmingų pacientų, kuriems buvo nustatytas nuolatinis neįgalumas, taip pat dirbančiųjų pacientų dalies skirtumų autoimuniniais artritais sergantiems pacientams po 12 ir 24 mėnesių gydymo. Pažymėtina, kad psoriazinio artritu sergančiųjų pacientų dalis, kuriems nustatytas neįgalumas dėl kitų ligų, statistiškai reikšmingai sumažėjo po 12 ir 24 mėnesių gydymo (4.15 lentelė).

Nustatėme nustatyto nuolatinio neįgalumo ir SVK reikšmių vidutinę koreliaciją tarp biologiniais vaistais gydytų psoriazinio artritu ( $r = 0,518$ ,  $p = 0,001$ ) po 12 mėnesių ir ankiloziniu spondilitu sergančiųjų pacientų po 24 mėnesių ( $r = 0,407$ ,  $p = 0,005$ ). SVK ir nuolatinio neįgalumo koreliacija buvo silpna po 12 mėnesių gydymo tarp reumatoidiniu artritu ( $r = 0,206$ ,  $p = 0,038$ ) ir ankiloziniu spondilitu ( $r = 0,303$ ,  $p = 0,007$ ) sergančiųjų. Analogiška situacija ir po 24 mėnesių gydymo tarp reumatoidiniu ( $r = 0,371$ ,  $p = 0,004$ ) ir psoriazinio artritu sergančiųjų ( $r = 0,341$ ,  $p = 0,082$ ).

#### 4.6. Nepageidaujami reiškiniai, pasireiškę gydant biologiniais vaistais

Per 6 tyrimo metus iš viso užregistruoti 436 nepageidaujami reiškiniai (NR), pasireiškę 329 biologiniais vaistais gydytiems pacientams, sergantiems autoimuniniais artritais (4.16 lentelė). NR autoimuniniais artritais sergantiems pacientams pasireiškė vidutiniškai po 1,27 (IQR 0,46 – 2,62) asmens gydymo metų nuo gydymo biologine terapija pradžios. Lyginant tarp autoimuninių artritų grupių, dažniausiai NR pasireiškė reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams (57,8 % visų nepageidaujamų reiškinų, atvejų skaičius 617,17/1000 paciento metų). Lyginant tarp pacientų, gydytų skirtingais biologiniais vaistais, dažniausiai NR stebėti pacientams, gydytiems tocilizumabu, adalimumabu ir rituksimabu (4.16 lentelė).

4.16 lentelė. Nepageidaujamų reiškinių pasiskirstymas (pagal vartotus biologinius vaistus ir diagnozę). Lentelėje duomenys pateikiami dviem skaitmenimis: pirmasis – absoliutus pasireiškusių nepageidaujamų reiškinių skaičius, antrasis – nepageidaujamų reiškinių paplitimas, skaičiuotas atvejais 1000 paciento metų.

	Viso	INF	ADA	ETA	CER	RIT	TOC
RA	258 617,17	90 597,05	33 1318,42	69 387,67	17 971,32	32 1013,27	17 3293,94
AS	76 332,15	38 415,71	25 1368,96	13 105,09	N	N	N
PsA	68 355,97	23 327,84	15 823,5	30 292,92	N	N	N
JIA	34 465,3	4 237,57	11 889,9	19 437,19	N	N	N
Iš viso	436 482,27	156 469,61	86 1141,66	134 294,88	17 971,32	32 1013,27	17 3293,94

Santrumpos: NR – nepageidaujami reiškiniai, RA – reumatoidinis artritas, AS – ankilozinis spondilitas, PsA – psoriazinis artritas, JIA – juvenilinis idiopatinis artritas, INF – infliksimabas, ADA – adalimumabas, ETA – etanerceptas, RIT – rituksimabas, TOC – tocilizumabas, CER – pegiliuotas certolizumabas, N – gydymas konkrečiu vaistu netaikytas.

Pastaba: golimumabu gydytos vienintelės pacientės duomenų apie nepageidaujamus reiškinius stebėjimo laikotarpiu neturėjome.

Įvairios infekcijos buvo dažniausi nepageidaujami reiškiniai, nustatyti 223 atvejais (51,1 %). Dažniausiais pasitaikančios buvo šlapimo takų (36 atvejais, 8,0 %), virusinės viršutinių kvėpavimo takų (61, 13,6 %), otorinolaringinės sistemos organų (30, 6,7 %), odontogeninės sistemos (23, 5,1 %) bei odos ir jos priedų (15, 3,3 %) infekcijos. *Herpes simplex* sukelta infekcija nustatyta 14 pacientų (3,1 %). Kitų lokalizacijų infekcijų nustatyta mažiau: žarnyno (9 atvejais, 2,0 %), judėjimo – atramos organų (7, 1,6 %), gripas (6, 1,3 %), sisteminė infekcija (4, 0,9 %), genitalinės sistemos infekcijos (4, 0,9 %; iš jų vienu atveju buvo diagnozuotas sifilis), pooperacinės infekcijos (2 atvejais, 0,4 %).

Bendrieji nepageidaujami reiškiniai nustatyti 26 atvejais (6,0 %): alerginės reakcijos, infuzijos sukeltos ar injekcijų vietų reakcijos, vienu atveju buvo perduozuotas etanerceptas, nustatyta antrinė amiloidozė).

Neinfekcinės gastroenterologinės (43 atvejai, 9,9 %), judėjimo – atramos (41, 9,4 %), odos (žvyneliniai ar panašūs į juos bėrimai, toksikodermija) (22, 5,0 %); urogenitalinės (18, 4,1 %); neurologinės (16, 3,7 %), kardiovaskulinės (14, 3,2 %), oftalmologinės (12, 2,7 %), hematologinės (8, 1,8 %), endokrininės (4, 0,9 %), ne infekcinės odontologinės (3, 0,7 %), otorinolaringinės (2, 0,5 %), kvėpavimo organų (2, 0,5 %) sistemų bei kiti auksčiau neišvardyti NR (5 , 1,11 %) buvo nustatyti gerokai rečiau.

Infuzinės reakcijos pasireiškė 10 (7,0 %) infliksimabu, 4 (13,8 %) rituksimabu ir 1 (20,0 %) tocilizumabu gydytiems autoimuniniais artritais sergantiems pacientams. Injekcijos vietos reakcijos nustatytos 12 (6,1 %) etanerceptu gydytų pacientų. Adalimumabu ir pegiliuotu certolizumabu gydytiems pacientams tiriamuoju laikotarpiu injekcijų vietų reakcijos nepasireiškė.

Odos žvyneliniai ar į juos panašūs bėrimai nustatyti 6 (4,2 %) infliksimabu, 4 (14,8 %) adalimumabu, 8 (4,0 %) etanerceptu, 1 (3,4 %) rituksimabu, 2 (40,0 %) tocilizumabu ir 1 (16,7 %) pegiliuotu certolizumabu gydytiems autoimuniniais artritais sergantiems pacientams.

Vienu atveju pasireiškė itin retas NR – odos pseudolinfoma, nustatyta reumatoidiniu artritu sergančiai pacientei po buvusio gydymo infliksimabu, kuris buvo pakeistas rituksimabo ir metotreksato deriniu. Odos pseudolinfoma atsirado po ketvirtos 1000 mg rituksimabo dozės. Diagnozė buvo patvirtinta histologiškai, buvo nutrauktas gydymas rituksimabu ir metotreksatu, paskirtas gydymas vidutinėmis gliukokortikosteroidų dozėmis (prednisolono 20 mg/dieną), kuris buvo efektyvus, pacientė pasveiko. Šis atvejis buvo aprašytas žurnale „*Archives of Rheumatology*“ 2015 metais.



4.17 lentelė. Nepageidaujamų reiškinių pasiskirstymas pagal jų sunkumą bei išėtis, išreikštas atvejų skaičiumi, n (%).

Sunkumas	Išėtis				
	Pasveiko, pasėkmių neliko	Pasveiko, liko pasėkmės	Dar nepasveiko	Nežinomos pasėkmės	Iš viso
Lengvas	120 (27,5)	3 (0,7)	30 (6,9)	11 (2,5)	164 (37,6)
Vidutinis	105 (24,1)	10 (2,3)	27 (6,2)	5 (1,1)	147 (33,7)
Sunkus	12 (2,8)	5 (1,1)	10 (2,3)	0	27 (6,2)
Pavojingas gyvybei	6 (1,4)	4 (0,9)	7 (1,6) *	0	17 (3,9)
Funkcijos sutrikdymas	5 (1,1)	6 (1,4)	10 (2,3)	1 (0,2)	22 (5,0)
Onkologinė liga	1 (0,2)	0	5 (1,1)	0	6 (1,4)
Hospitalizacija	31 (7,1)	7 (1,6)	15 (3,4)	0	53 (12,2)
Iš viso	280 (64,2)	35 (8,0)	104 (23,9)	17 (3,9)	436 (100,0)

Pastaba: \*Priskiriamos 6 mirtys.

Lengvi ar vidutinio intensyvumo NR buvo nustatyti 311 atvejų (71,3 %), sunkūs NR – 27 atvejais (6,2 %). 280 (64,2 %) pacientams NR praėjo be pasėkmių (4.17 lentelė). Dėl nepageidaujamų reiškinių 76 pacientai (19,7 %) visiškai nutraukė gydymą biologine terapija, 216 atvejų (49,3 %) gydymas biologine terapija buvo stabdytas laikinai ir pasibaigus nepageidaujamam reiškiniui buvo atnaujintas.

Analizuojant nepageidaujamų reiškinių paplitimą, būtina atsižvelgti į skirtingą biologinių vaistų vartojimo trukmę, todėl buvo apskaičiuotas nepageidaujamų reiškinių dažnis atvejais 1000 paciento metų. Nustatyta, kad infekcijos pasireiškė dažniausiai (ypač etanerceptu ir tocilizumabu gydytiems pacientams). Kitų nepageidaujamų reiškinių dažnis žymiai retesnis (4.18 lentelė).

4.18 lentelė. Nepageidaujamų reiškinių pasireiškimas, gydant skirtingais biologiniais vaistais, skaičiuotas atvejais 1000 paciento gydymo metų

	ETA	INF	ADA	RIT	TOC	CER
Infekcijos*, iš jų TBC:	339,7	145,51	284,77	203,93	319,34	122,25
Aktyvi TBC	22,95	7,09	39,74	0	0	0
Latentinė TBC	0	1,77	6,62			
GE pažeidimas	22,95	5,32	33,11			
Jungiamojo audinio pažeidimas	68,86	30,17	52,98	25,49	136,86	0
Bendri reiškiniai**	50,5	10,6	106,2	51,0	45,62	171,4
Odos ir jos priedų pažeidimas	59,7	10,6	13,3	51,0	45,62	0
Urogenitalinės sistemos pažeidimas	36,7	5,31	53,1	12,75	91,3	57,1
Neurologiniai simptomai	18,36	15,97	26,46	12,75	340	0
KVS pažeidimas	18,36	12,42	26,49	12,74	0	0
Akių pažeidimas	13,77	14,19	19,87	12,74	0	0
Hematologiniai simptomai	13,77	3,55	39,74	12,75	0	0
Metaboliniai ir endokrininiai sutrikimai	9,18	3,55	19,87	0	45,62	0
Odontogeniniai reiškiniai	4,59	1,77	6,62	0	45,62	0
LOR pažeidimai	0	5,32	0	0	0	0
Kvėpavimo sistemos pažeidimai	4,59	1,77	0	0	0	0
Onkologiniai susirgimai	0	3,55	0	0	0	0
Mirtys	4,59	1,77	13,25	0	45,62	0
Kiti reiškiniai	9,18	1,77	6,62	0	45,62	0
	4,59	0	13,25	25,49	0	0

**Santrumpos:** INF – infliksimabas, ADA – adalimumabas, ETA – etanerceptas, RIT – rituksimabas, TOC – tocilizumabas, CER – pegiliuotas certolizumabas, KVS – kardiovaskulinė sistema, TBC – tuberkuliozė, GE – gastroenterologinė sistema, LOR – otorinolaringinė sistema.

**Pastaba:** \*visos organų ir jų sistemų infekcijos skaičiuotos prie infekcijų; organų ir jų sistemų nepageidaujami reiškiniai apima kitus, ne infekcinius nepageidaujamus reiškinius.

\*\* Bendri reiškiniai apima alergines reakcijas, infuzijos sukeltas ar injekcijų vietų reakcijas, etanercepto perdozavimą, nustatytą antrinę amiloidozę, paūmėjusią ligą, odos pseudolinfomą.

Gydant biologine terapija 16 (4,1 %) autoimuniniais artritais sergančių pacientų pasireiškė TBC. 3 atvejais (0,8 %) buvo diagnozuota – aktyvi TBC. Vienai reumatoidiniu artritu sergančiai pacientei po trečios infliksimabo dozės padidėjo limfmazgiai, pakitimai per kelias dienas išplito į plaučius, kepenis; limfmazgio histologinis ir bronchoalveolinio lavažo skysčio mikrobiologinis tyrimai (rezultatai gauti *post mortem*) patvirtino miliarinės tuberkuliozės diagnozę. Kitai reumatoidiniu artritu sergančiai pacientei po 1 metų gydymo infliksimabu, remiantis pakitimais krūtinės ląstos rentgenogramoje ir kompiuterinėje tomografijoje bei skreplių mikrobiologiniu tyrimu radus mikobakterijų, nustatyta aktyvi plaučių TBC, kuri buvo sėkmingai išgydyta keturiais preištuberkulioziniais vaistais. Trečiai

reumatoidiniu artritu sergančiai pacientei po 4,21 metų gydymo adalimumabu atsirado išplitusiai plaučių tuberkuliozei būdingų pakitimų krūtinės ląstos rentgenogramose ir kompiuterinėje tomografijoje. Dėl kritiškai sunkios klinikinės pacientės būklės histologiškai ar mikrobiologiškai patvirtinti diagnozės negalėjome, taikytas gydymas nebuvo efektyvus, pacientė mirė po 2 mėnesių nustačius diagnozę. 13 atvejų (3,4 %) gydymo biologiniais vaistais metu, tiriant pacientus profilaktiškai kas 3 mėnesius buvo konstatuota latentinė tuberkuliozė. Trys pacientės, kurioms buvo diagnozuota aktyvi TBC, ir 1 pacientas, sergantis latentine tuberkulioze, gydymą TNF $\alpha$  blokatoriais nutraukė. Dvylika pacientų po 3 mėnesių gydymo dviem prieštuberkulioziniais vaistais gydymą biologiniais vaistais atnaujino. Tyrimo laikotarpiu dažniausiai TBC pasitaikė adalimumabu gydytiems pacientams, rečiausiai – infliksimabu gydytiems pacientams (4.18 lentelė).

Tyrimo laikotarpiu diagnozuoti 6 (1,6%) onkologiniai susirgimai, dėl kurių du pacientai mirė. Dviem infliksimabu gydytiems pacientams buvo diagnozuoti onkologiniai susirgimai: po 1,68 gydymo metų krūties adenokarcinoma reumatoidiniu artritu sirgusiai pacientei ir po 3,37 gydymo metų – skrandžio adenokarcinoma su metastazėmis limfmazgiuose ir pilvaplėvėje pacientui, sirgusiam ankilozinium spondilitu. Vienai etanerceptu 1,19 metų gydytai reumatoidiniu artritu sergančiai pacientei nustatyta kiaušidės adenoblastoma. Onkologiniai susirgimai taip pat nustatyti dviem adalimumabu gydytomis pacientėmis: psoriaziniu artritu sergančiai pacientei po 4,37 gydymo metų diagnozuotas gimdos kūno vėžys; reumatoidiniu artritu sirgusiai pacientei po 4,21 gydymo metų nustatyta išplitusi (odoje, kauluose, kepenyse, limfmazgiuose), greitai progresuojanti nepatikslintos lokalizacijos adenokarcinoma (patvirtinta sėdmens srities poodžio darinio histologiniu tyrimu), dėl kurios pacientė mirė. Vienam tocilizumabu 3,28 metų gydytam pacientui, sirgusiam reumatoidiniu artritu diagnozuota storosios žarnos adenokarcinoma, išplitusi į kepenis, plaučius, galvos smegenis. Dėl šios komplikacijos pacientas mirė. Visais atvejais onkologinė liga gydytojų nebuvo

vertinama kaip tiesiogiai susijusi, tačiau kaip galimai galinti turėti ryšį su gydymu TNF $\alpha$  blokatoriais.

Vertinimo laikotarpiu šeši pacientai (1,6 %) mirė. 2 pacientai dėl ankščiau paminėtų onkologinių ligų, viena – dėl aukščiau aprašyto tuberkuliozės atvejo. Dėl nepatikslintos etiologijos plaučių uždegimo po 3 mėnesių gydymo etanerceptu mirė pacientė, sirgusi reumatoidiniu artritu. Du pacientai mirė staiga: ankiloziniu spondilitu sirgęs ir infliksimabu daugiau nei 6 metus gydytas pacientas mirė plyšus koronaranės kraujagyslės aneurizmai; taip pat etanerceptu 2 mėnesius gydytas juveniliniu idiopatininiu artritu sirgęs pacientas mirė staiga namuose (priežastis nežinoma). Gydžiusių gydytojų vertinimu, galimai tiesiogiai su biologinio vaisto vartojimu buvo susijusios tik nepatikslintos etiologijos pneumonijos ir miliarinės tuberkuliozės sukeltos mirtys. Kitų pacientų mirties priežastys tiesiogiai su vartotu biologiniu vaistu nebuvo siejamos.

#### 4.7. Pacientų ištyrimas dėl latentinės tuberkuliozės prieš skiriant gydymą biologiniais vaistais

Norint įvertinti stimuliuoto  $\gamma$ -IFN išskyrimo testo (*QuantiFeronTB Gold in Tube*, QFT) ir odos tuberkulino mėginio (naudojant 5 tarptautinius tuberkulino vienetus) rezultatų suderinamumą pacientams, sergantiems autoimuniniais artritais prieš skiriant gydymą TNF $\alpha$  blokatoriais, buvo išnagrinėti duomenys 297 pacientų, kuriems buvo atlikta: QFT, odos tuberkulino mėginys ir dviejų krypčių krūtinės ląstos rentgenogramos. Buvo iširti 144 (48,16 % tirtųjų šioje grupėje) reumatoidiniu artritu, 82 (27,42 %) ankiloziniu spondilitu ir 48 (16,05 %) psoriaziniu artritu sergantys pacientai. Iš 297 tirtųjų, prieš skiriant gydymą biologiniais vaistais latentinė tuberkuliozė buvo nustatyta 15 (10,4 %) reumatoidiniu artritu, 7 (8,5 %) ankiloziniu spondilitu ir 5 (10,4 %) psoriaziniu artritu sergantiems pacientams.

Sutampantys odos tuberkulino ir QFT testo rezultatai nustatyti didžiajai tirtų pacientų daliai (teigiami – 2,02 %, neigiami – 85,2 % atveju).

Tačiau dalies pacientų šių dviejų tyrimų rezultatai nesutapo (4.19 lentelė). 3,03 % pacientų nustatytas teigiamas odos tuberkulino mėginys ir neigiamas QFT testas; 8,8 % nustatytas teigiamas QFT testas ir neigiamas odos tuberkulino mėginys. 3 (1,01 %) pacientams nustatyti neapibrėžti  $\gamma$ -IFN išskyrimo testo rezultatai ir neigiamas odos tuberkulino mėginys (4.19 lentelė). Lyginant odos tuberkulino mėginio ir stimuliuoto  $\gamma$ -IFN išskyrimo testo diagnostinę vertę, apskaičiuotas *Cohen kappa* koeficientas lygus 0,200 (95 % PI 0,031-0,368), rodantis žemą rezultatų suderinamumą.

Gauti rezultatai rodo, kad norint kuo tiksliau nustatyti latentinės tuberkuliozės buvimą, būtina pasitelkti abu tyrimus, nes ši infekcija yra viena iš pavojingiausių komplikacijų gydant biologiniais vaistais.

4.19 lentelė. Odos tuberkulino mėginio ir *QuantiFeron TB Gold* testo rezultatų, išreikšta pacientų, kuriems šie tyrimai buvo atlikti, skaičiumi (n (%)).

Pacientų skaičius, n (%)	QFT+	QFT-	QFT neapibrėžti	Iš viso
Odos tuberkulino mėginys +	6 (2,02)	9 (3,03)	0	15 (5,05)
Odos tuberkulino mėginys -	26 (8,8)	253 (85,2)	3 (1,01)	282 (94,9)
Iš viso	32 (10,8)	262 (88,2)	3 (1,01)	297 (100,0)

Santrumpos: QFT+ – teigiami *QuantiFeron TB Gold in Tube* testo rezultatai, QFT- – neigiami *QuantiFeron TB Gold in Tube* testo rezultatai, Odos tuberkulino mėginys+ – teigiami odos tuberkulino mėginio rezultatai, Odos tuberkulino mėginys - – neigiami odos tuberkulino mėginio rezultatai.

Kaip minėta, visiems pacientams buvo atlikti ne tik odos tuberkulino ir stimuliuoto  $\gamma$ -IFN išskyrimo mėginiai, bet ir dviejų krypčių krūtinės ląstos rentgenogramos. 292 pacientams (98,3 %) pakitimų jose nerasta, tik 5 atvejais (1,7 %) nustatyti nespecifiniai, galimai latentinei tuberkuliozei būdingi pakitimai. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija (KT) buvo atlikta 60 (20,2 %) pacientų, esant neaiškiems atvejams (nustatyti pakitimai dviejų krypčių plaučių rentgenogramoje, teigiamas odos tuberkulino ir/ar stimuliuoto  $\gamma$ -IFN išskyrimo mėginys, klinikiniai požymiai) (4.20 lentelė). Kompiuterinėje tomografijoje latentinei tuberkuliozei būdingi pakitimai rasti 8 (2,7 %) pacientams, nespecifiniai pakitimai – 16 (5,4 %) pacientų, pakitimų

nerasta 36 (12,0 %) pacientams. Pabrėžtina, kad tik vienu atveju (0,34 %) abiejų radiologinių tyrimų rezultatai sutapo, o 7 pacientams, kuriems kompiuterinėje tomografijoje buvo rasti pakitimai, dviejų krypčių plaučių rentgenogramos buvo be pakitimų. Bronchoskopija ir bronchoalveolinio lavažo skysčio mikrobiologinis tyrimas buvo atliktas 23 (7,7 %) pacientams, iš jų nė vienu atveju mikobakterijų nebuvo nustatyta. Iš tirtųjų 297 pacientų 28 (9,4 %) atvejais prieš skiriant gydymą biologiniais preparatais taikytas profilaktinis latentinės TBC gydymas rifampicinu ir izoniazidu.

Taigi, norint kuo tiksliau nustatyti galimus tuberkuliozės atvejus, būtina atlikti ne tik odos tuberkulino ir stimuliuoto  $\gamma$ -IFN išskyrimo mėginys, bet ir radiologinius krūtinės ląstos tyrimus, o esant neaiškiems atvejams – krūtinės ląstos kompiuterinę tomografiją, kai kuriais atvejais – ir bronchoskopiją, skreplių ir bronchoalveolinio lavažo mikrobiologinį tyrimą. Tik įvertinus tyrimų rezultatus galima individualizuotai spręsti dėl profilaktinio prieštuberkuliozinio gydymo skyrimo.

4.20 lentelė. Odos tuberkulino, stimuliuoto  $\gamma$ -interferono išskyrimo ir radiologinių tyrimų rezultatų atitikimas (išreikšta pacientų skaičiumi (n (%))

Tyrimas	Pacientų skaičius, n (%)	Pokyčiai krūtinės ląstos rentgenogramose	Pokyčiai krūtinės ląstos KT
Odos tuberkulino mėginys +	15 (5,05)	1 (0,34)	7 (2,4)
QFT +	32 (10,8)	1 (0,34)	14 (4,7)
Abu mėginiai teigiami	6 (2,02)	1 (0,34)	5 (1,7)
Abu mėginiai neigiami	253 (85,2)	4 (1,34)	8 (2,7)
Iš viso	297 (100,0)	5 (1,7)	24 (8,1)

Santrumpos: QFT+ – teigiami *QuantiFeron TB Gold in Tube* testo rezultatai, Odos tuberkulino mėginys+ – teigiami odos tuberkulino mėginio rezultatai, KT – kompiuterinė tomografija.

4.8. Dviejų skirtingų metodų, naudotų nustatant TNF $\alpha$  blokatorių ir prieš juos susidariusių antikūnų koncentracijas, palyginimas

Siekiant rasti kuo tinkamiausią metodą nustatyti TNF $\alpha$  blokatorių ir antikūnų prieš juos koncentracijas, buvo ištirti 150 pacientų kraujo serumai. 145 pacientų kraujo serumai buvo tiriami dviejose skirtingose laboratorijose („Sanguin Diagnostics“ (A metodas) ir VUL SK Laboratorinės diagnostikos skyriuje (B metodas)) bei palyginti nustatytų serumų vaistų ir prieš juos susidariusių antikūnų koncentracijų rezultatai. Demografiniai ir klinikiniai pacientų duomenys pateikiami 4.21 lentelėje.

4.21 lentelė. Pacientų (n (%)), kuriems serumo TNF $\alpha$  blokatorių ir prieš juos susidariusių antikūnų koncentracijos buvo nustatytos „Sanguin Diagnostics“ laboratorijoje (A metodas) ir VUL SK Laboratorinės diagnostikos skyriuje, naudojant „Progenika“ pagamintus rinkinius (B metodas), duomenys.

	Pacientų skaičius, n (%)
Vyrai	67 (46,2)
Moterys	78 (53,8)
Amžiaus vidurkis, metai ( $\pm$ SN)	47,11 ( $\pm$ 13,41)
Diagnozė: RA	61 (42,1)
AS	45 (31,0)
PsA	32 (22,1)
JIA	7 (4,8)
Pacientai, kuriems paimti kraujo mėginiai, buvo gydyti skirtingais TNF $\alpha$ blokatoriais:	
ADA	27 (8,6)
ETA	63 (43,4)
INF	55 (37,9)
Gydymo trukmė, mėnesiai, Md (IQR) (intervalai)	
ADA	6 (3–18) (3–84)
ETA	30 (12–54) (3–72)
INF	42 (12–66) (3–102)

Santrumpos: n – pacientų skaičius, RA – reumatoidinis artritas, AS – ankilozinis spondilitas, PsA – psoriazinis artritas, JIA – juvenilinis idiopatinis artritas, TNF $\alpha$  blokatoriai – navikų nekrozės faktoriaus (ang. *tumor*) alfa blokatoriai, ADA – adalimumabas, ETA – etanerceptas, INF – infliksimabas, Md – mediana, IQR – tarpkvartilinė reikšmė.

A metodu nustatomos vaistų koncentracijos buvo rastos 26 iš tirtųjų 27 (96,3 %) adalimumabu gydytų pacientų, etanerceptu – 56 iš 63 (88,9 %), INF – 35 iš 55 (63,6 %) pacientų; B metodu atitinkamai nustatyta 96,3 % (p = 0,327), 93,7 % (p = 0,083) ir 70,9 % (daugiau lyginant su A metodu, p

<0,0001) tirtųjų pacientų. Pirmuoju metodu nustatyti teigiami anti-ADA Ak 4 iš 27 (14,8 %), anti-INF Ak –17 iš 55 (30,9 %) pacientų, antruoju metodu atitinkamai – 3,7 % (mažiau lyginant su A metodu, p = 0,016) ir 25,4 % (p = 0,568) pacientų. Anti-ETA Ak abiem metodais nebuvo nustatyti nė vienam iš tirtųjų pacientų (4.22, 4.23 lentelės). A metodu 3 iš 27 (11,1 %) tirtų pacientų buvo nustatytos ADA ir anti-ADA Ak koncentracijos, tų pačių pacientų serumus tiriant B metodu buvo rasti anti-ADA antikūnai, tačiau nenustatyta aptinkamos vaisto koncentracijos serume. B metodu daugiau pacientų buvo rastos nustatomos etanercepto ir infliksimabo koncentracijos, lyginant su „Sanguin Diagnostics“ laboratorija, tačiau pastarojoje buvo nustatyta daugiau pacientų su nustatomomis anti-INF antikūnų reikšmėmis (4.22- 4.23 lentelės).

4.22 lentelė. Pacientų skaičius (n (%)), kuriems buvo nustatytos TNF $\alpha$  blokatorių ir antikūnų prieš juos koncentracijos „Sanguin Diagnostics“ laboratorijoje (A metodas).

Pacientų skaičius, n=145	Anti-ADA Ak, n=27		Anti-ETA Ak, n=63		Anti-INF Ak, n=55	
	Teigiami	Neigiami	Teigiami	Neigiami	Teigiami	Neigiami
Nustatytos vaistų koncentracijos	3 (11,1)	23 (85,2)	0	56 (88,9)	0	35 (63,6)
Nenustatytos vaistų koncentracijos	1 (3,7)	0	0	7 (11,1)	17 (30,9)	3 (5,5)

Santrumpos: n – pacientų skaičius, anti-ADA Ak – antikūnai prieš adalimumabą, anti-ETA Ak – antikūnai prieš etanerceptą, anti-INF Ak – antikūnai prieš infliksimabą.

4.23 lentelė. Pacientų skaičius (n (%)), kuriems buvo nustatytos TNF $\alpha$  blokatorių ir antikūnų prieš juos koncentracijos Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Laboratorinės medicinos centre (B metodas).

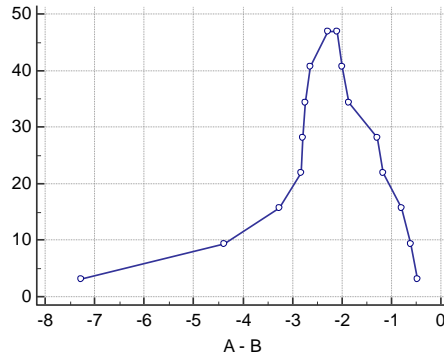
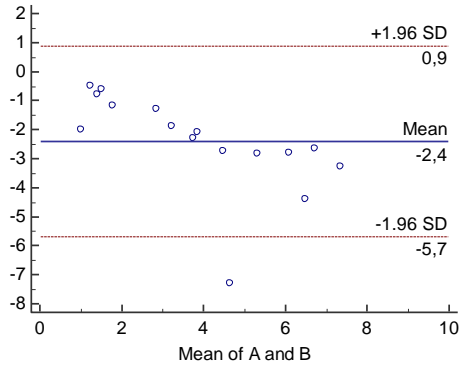
Pacientų skaičius, n=145	Anti-ADA Ak, n=27		Anti-ETA Ak, n=63		Anti-INF Ak, n=55	
	Teigiami	Neigiami	Teigiami	Neigiami	Teigiami	Neigiami
Nustatytos vaistų koncentracijos	0	26 (96,3)	0	59 (93,7)	0	39 (70,9)
Nenustatytos vaistų koncentracijos	1 (3,7)	0	0	4 (6,3)	14 (25,4)	2 (3,6)

Santrumpos: n – pacientų skaičius, anti-ADA Ak – antikūnai prieš adalimumabą, anti-ETA Ak – antikūnai prieš etanerceptą, anti-INF Ak – antikūnai prieš infliksimabą.

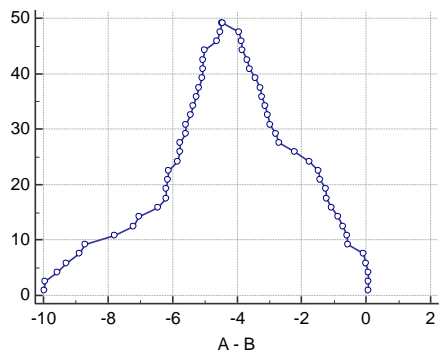
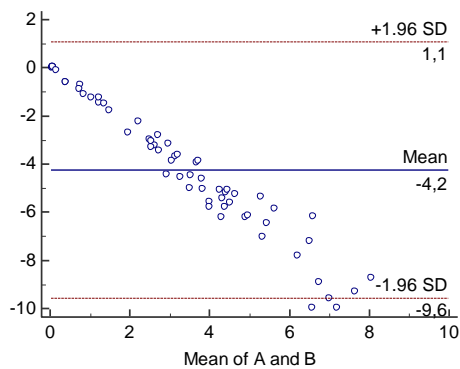


Siekdami įvertinti tyrimų suderinamumą, analizavome jų koreliaciją bei atitikimą. Dviem metodais nustatytų TNF $\alpha$  blokatorių koncentracijų rezultatų koreliacija buvo gera: *Spearman* koreliacijos koeficientas  $r = 0,962$  ( $p < 0,0001$ ) nustatant infliksimabo;  $r = 0,915$  ( $p < 0,0001$ ) – adalimumabo ir  $r = 0,938$  ( $p < 0,0001$ ) etanercepto koncentracijas. Tačiau koreliacija nėra „teisingas“ dviejų laboratorijų tyrimų rezultatų vertinimo statistinis metodas, kadangi jis parodo linijinę asociaciją, bet ne rezultatų sutapimą (teoriškai galima gauti gerą koreliaciją, tačiau sutapimas bus blogas). Rezultatų sutapimą geriau parodo intraklasinės koreliacijos koeficientas (angl. *intraclass correlation coefficient*, ICC). Geriausias sutapimas (ICC 0,925 (95 % PI 0,875-0,956),  $p < 0,0001$ ) gautas lyginant infliksimabo koncentracijas, nustatytas dviejose skirtingose laboratorijose. Abejotinas sutapimas rastas adalimumabo grupėje (ICC 0,732 (0,387-0,898),  $p < 0,0001$ ), sutapimo nerasta etanercepto grupėje (ICC 0,427 (0,195-0,613),  $p < 0,0001$ ).

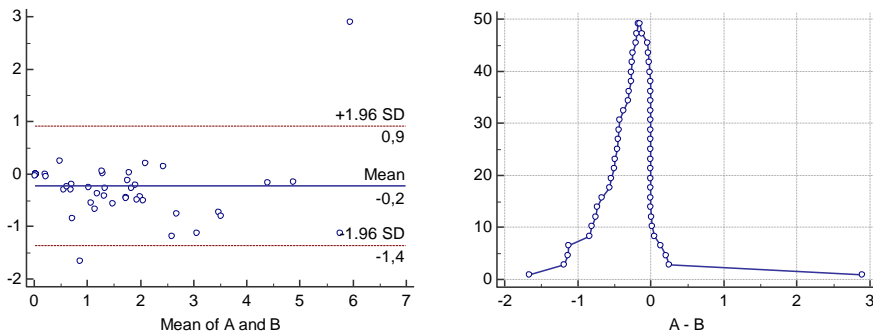
*Bland-Altman* ir „kalno“ (angl. *mountain*) grafikai – papildomi statistikos metodai, skirti vertinti tyrimų sutapimo patikimumą. *Bland – Altman* metodu vertinami dviem metodais nustatytų rezultatų skirtumai (Y ašis) ir vidurkiai (X ašis). Kuo rezultatų skirtumai labiau koncentruojasi apie 0, tuo geresnis skirtingais metodais nustatytų rezultatų sutapimas. Abiem metodais nustatytų trijų TNF $\alpha$  blokatorių koncentracijų sutapimas yra geras (4.20-4.22 paveikslai). „Kalno“ grafikai pateikia papildomą grafinę rezultatų skirtumo pasiskirstymo informaciją (jei dviejų tyrimo metodų rezultatai atitinka, „kalnas“ išsidėsto aplink 0, ilgos „kalno uodegos“ parodo didelius tyrimo metodų rezultatų skirtumus).



4.20 paveikslas. *Bland-Altman* ir kalno grafikai, parodantys adalimumabo koncentraciją, tirtų „Sanguin Diagnostics“ laboratorijoje (A metodas) ir VUL SK Laboratorinės diagnostikos skyriuje (B metodas), rezultatų sutapimą . Pirmajame grafike: Y ašyje pateikiama dviejų metodų rezultatų skirtumas ( $\mu\text{g/mL}$ ), X ašyje – dviejų metodų rezultatų vidurkis ( $\mu\text{g/mL}$ )



4.21 paveikslas. *Bland-Altman* ir kalno grafikai, parodantys etanercepto koncentraciją, tirtų „Sanguin Diagnostics“ laboratorijoje (A metodas) ir VUL SK Laboratorinės diagnostikos skyriuje (B metodas), rezultatų sutapimą . Pirmajame grafike: Y ašyje pateikiama dviejų metodų rezultatų skirtumas ( $\mu\text{g/mL}$ ), X ašyje – dviejų metodų rezultatų vidurkis ( $\mu\text{g/mL}$ )



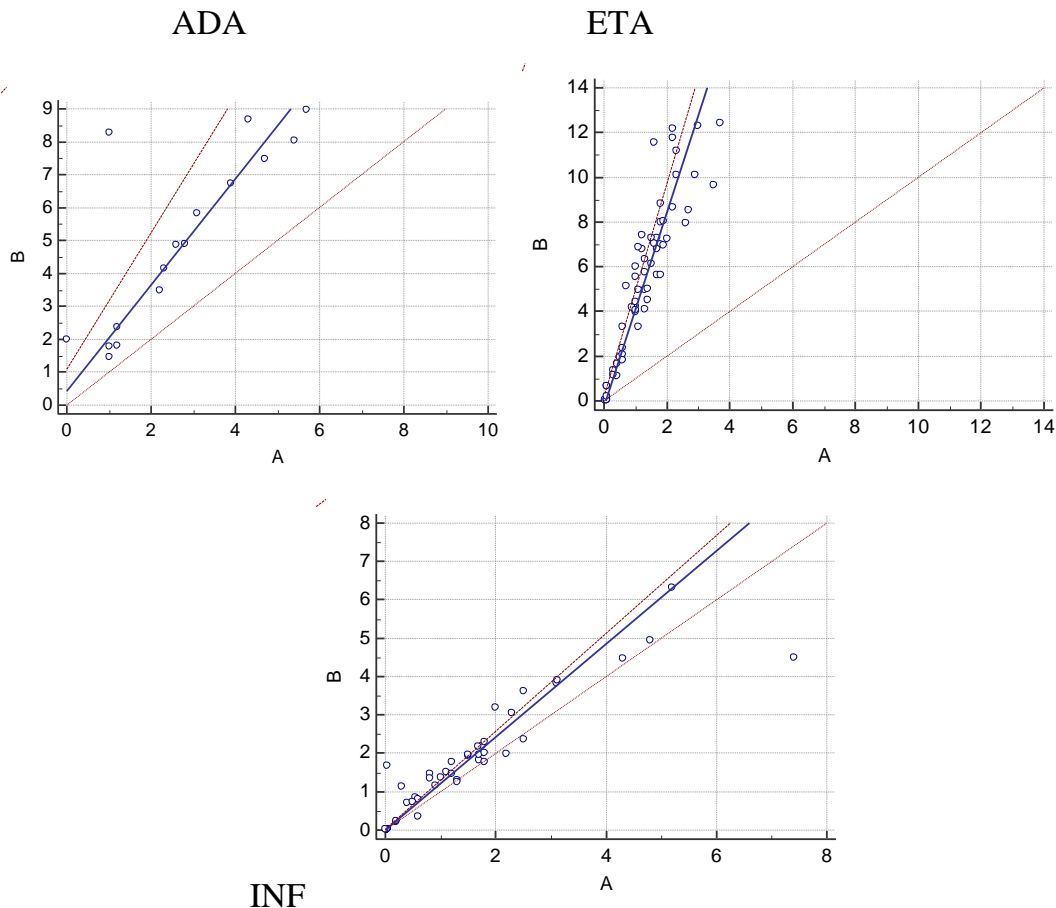
4.22 paveikslas. *Bland-Altman* ir kalno grafikai, parodantys adalimumabo koncentracijų, tirtų „*Sanguin Diagnostics*“ laboratorijoje (A metodas) ir VUL SK Laboratorinės diagnostikos skyriuje (B metodas), rezultatų sutapimą. Pirmajame grafike: Y ašyje pateikiama dviejų metodų rezultatų skirtumas ( $\mu\text{g/mL}$ ), X ašyje – dviejų metodų rezultatų vidurkis ( $\mu\text{g/mL}$ )

*Passing–Bablok* regresija naudojama kaip papildomas statistikos metodas lyginant dviejų metodų rezultatų sutapimą, jei rezultatai turi linijinę priklausomybę ir gerą koreliaciją. Tai yra neparametrinis metodas, todėl nėra veikiamas išskirtinai didelių ar mažų rezultatų. Mes nenustatėme „*Sanguin Diagnostics*“ laboratorijoje ir VUL SK Laboratorinės diagnostikos skyriuje nustatytų TNF $\alpha$  blokatorių koncentracijų rezultatų sisteminių skirtumų, tačiau radome proporcinių skirtumų (4.24 lentelė). Nustatyti dideli liekamojo standartinio nuokrypio (RSD) intervalai rodo atsitiktinius skirtumus tarp dviejose laboratorijose nustatytų TNF $\alpha$  blokatorių koncentracijų rezultatų. Mūsų tyrime reikšmingas nukrypimas nuo linijinio metodo, naudojant *Cusum* lineariškumo testą, rastas tik tiriant infliksimabo koncentracijas, tačiau etanercepto ir adalimumabo tyrimams nukrypimo nenustatyta (4.23 paveikslas, 4.24 lentelė).

4.24 lentelė. *Passing-Bablok* regresijos reikšmės, gautos lyginant TNF $\alpha$  blokatorių koncentracijų, nustatytų „Sanguin Diagnostics“ laboratorijoje (A metodas) ir VUL SK Laboratorinės diagnostikos skyriuje (B metodas), rezultatus.

TNF $\alpha$ blokatoriai	Sąveikos A reikšmė (95% PI)	Nuolydžio reikšmė (95% PI)	B	RSD (nuo -1,96 RSD iki +1,96 RSD)	Cusum testas, p reikšmė
ADA	0,4087(-0,980–1,0796)	1,6091 (1,3626–2,07)		0,9605 ( $\pm 1,8826$ )	0,95
ETA	-0,235 (-0,5371–0,1698)	4,34 (3,8857–4,782)		0,3618 ( $\pm 0,7091$ )	0,78
INF	0,008183 (-0,003216–0,03467)	1,212 (1,0683–1,2739)		0,4663 ( $\pm 0,914$ )	<0,01

Santrumpos : ADA – adalimumabas, ETA – etanerceptas, INF – infliksimabas, 95 % PI – 95 % pasikliautiniai intervalai, RSD – liekamasis standartinis nuokrypis.



4.23 paveikslas. *Scater* tipo diagrama su regresijos linija (ištisinė linija), regresijos linijos pasikliautiniai intervalai (brūkšninė linija), identiškumo (atitikimo) linija ( $x=y$ , taškinė linija) (*Passing-Bablok* regresijos metodas vertinti adalimumabo (ADA), etanercepto (ETA) ir infliksimabo (INF) koncentracijų rezultatų atitikimą).

*Deming* regresija leidžia palyginti dviejų metodų rezultatus, naudojant regresijos modelį, kuris apima abiejų metodų matavimų paklaidas. Kadangi apskaičiuotas variacijos koeficientas vertinant infliksimabo koncentracijų reikšmes viršijo 100 %, todėl šio regresijos metodo negalime pritaikyti vertindami jo koncentracijų rezultatų atitikimą. Remiantis mūsų skaičiavimais, adalimumabo ir etanercepto koncentracijoms nustatyti naudotų metodų rezultatai neturi sisteminių, tačiau rasta proporcinių skirtumų (4.25 lentelė).

4.25 lentelė. *Deming* regresijos reikšmės, gautos lyginant TNF $\alpha$  blokatorių koncentracijų, nustatytų „*Sanguin Diagnostics*“ laboratorijoje (A metodas) ir VUL SK Laboratorinės diagnostikos skyriuje (B metodas), rezultatus.

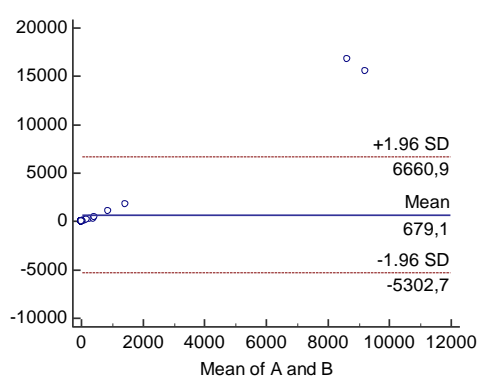
TNF $\alpha$ blokatoriai	Sąveikos reikšmė (95 % PI)	Nuolydžio reikšmė (95 % PI)
ADA	0,9041 (-0,4286 – 2,2369)	1,5663 (1,1283 – 2,0043)
ETA	0,2303 (-0,4032 – 0,8638)	3,9998 (3,3354 – 4,6642)

Santrumpos: ADA – adalimumabas, ETA – etanerceptas, 95 % PI – 95 % pasikliautiniai intervalai.

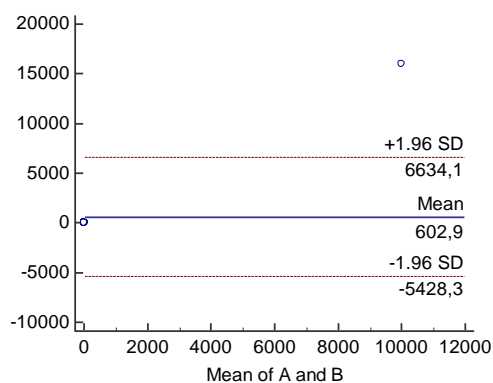
Taigi galime teigti, kad tiek *Sanguin Diagnostics*“ laboratorijoje, tiek ir VUL SK Laboratorinės diagnostikos skyriuje, naudojant „*Progenika*“ kompanijoje sukurtus vaistų koncentracijų nustatymo diagnostinius rinkinius, TNF $\alpha$  blokatorių koncentracijos buvo nustatytos vienodai gerai. Radome tik proporcinių rezultatų skirtumų, sisteminių skirtumų nenustatėme. Tačiau rezultatai, dėl didelio duomenų išsibarstymo (RSD vertės) vertintini kritiškai. Ypač tai galioja nustatant infliksimabo koncentracijas, kadangi radome nukrypimą nuo lineariškumo, taip pat negalėjome taikyti *Deming*‘o regresinės analizės dėl didelio variacijos koeficiento (t. y. dėl didelio duomenų išsibarstymo).

Siekėme ištirti, ar anti-INF ir anti-ADA antikūnų koncentracijų, nustatytų ELISA ir RIA metodais, rezultatai atitinka. Nustatėme, kad anti-INF antikūnų, nustatytų dviem skirtingais laboratoriniais metodais, rezultatai koreliuoja labai gerai (*Spearman* koreliacijos koeficientas  $r = 0,918$ ,  $p =$

0,0001), anti-ADA antikūnų rezultatai koreliavo vidutiniškai ( $r = 0,530$ ,  $p = 0,004$ ). Tačiau anti-INF ir anti-ADA antikūnų, nustatytų dviem skirtingais metodais, rezultatai neatitiko (ICC 0,1814 (95 % PI -0,4108 – 0,525) ir 0,3597 (95 % PI -0,8325 – 0,7763). *Bland-Altman* kreivės parodė didelį gautų rezultatų skirtumą (4.24 paveikslas). *Passing-Bablok* ir *Deming* regresijos negalėjo būti taikomos dėl itin didelio duomenų išsibarstymo.



4.24.1



4.24.2

4.24 paveikslas. *Bland-Altman* kreivės, kuriose pavaizduotas anti-INF (4.24.1) ir anti-ADA (4.24.2) antikūnų koncentracijų, tirtų „Sanguin Diagnostics“ laboratorijoje radioimuninės precipitacijos metodu ir VUL SK Laboratorinės diagnostikos skyriuje imunofermentiniu metodu, rezultatų sutapimas. Pirmajame grafike: Y ašyje pateikiama dviejų metodų rezultatų skirtumas ( $\mu\text{g/mL}$ ), X ašyje – dviejų metodų rezultatų vidurkis ( $\mu\text{g/mL}$ ).

#### 4.9. TNF $\alpha$ blokatorių ir antikūnų prieš juos reikšmė klinikinėms gydymo išėitimis

Siekiant nustatyti TNF $\alpha$  blokatorių ir prieš juos susidariusių antikūnų koncentracijas kraujo serumuose bei įvertinti jų tarpusavio ryšį buvo analizuoti 143 pacientų, iš kurių 62 sirgo reumatoidiniu artritu ir 81 spondiloartropatijomis (49 ankiloziniu spondilitu ir 32 psoriaziniu artritu), duomenys. Pacientai buvo gydyti vienu iš TNF $\alpha$  blokatorių ir prieš pradendant

gydymą visiems buvo nustatyta aktyvi liga (4.26 – 4.27 lentelės). Gydomo infliksimabu pradžioje pacientai buvo gydyti vidutinėmis (SN) dozėmis: reumatoidiniu artritu sergantieji – 3,005 (0,524) mg/kg, spondiloartropatijomis sergantieji – 2,894 (0,671) mg/kg. Dėl nepakankamo gydymo efekto šios tyrimo grupės pacientams (12 (19,4 %) reumatoidiniu artritu ir 16 (19,8 %) spondiloartropatijomis sergančiųjų) infliksimabo dozė buvo didinta atitinkamai iki 3,97 (0,72) mg/kg ir 3,98 (2,4) mg/kg. Adaimumabu pacientai buvo gydomi pastovia 40 mg kas dvi savaites, etanerceptu – pastovia 50 mg per savaitę doze, šių vaistų dozės nebuvo keistos. 4.28 lentelėje pateikiami pacientų serumų TNF $\alpha$  blokatorių ir prieš juos susidariusių antikūnų, kurių koncentracijos buvo nustatytos VUL SK Laboratorinės medicinos centre, rezultatai.

4.26 lentelė. Reumatoidiniu artritu sergančių pacientų demografiniai ir klinikiniai duomenys

<b>Viso RA pacientų, n=62 (42,9 %)</b>	
Moterys, n (%)	51 (82,3)
Amžiaus vidurkis, metais, vidurkis $\pm$ SN	50,65 $\pm$ 13,47
Pacientų, kuriems atlikti tyrimai, skaičius, n (%)	
ADA	9 (14,5)
ETA	29 (46,8)
INF	24 (38,7)
SK60, Md (IQR)	4 (2-12)
SUT60, Md (IQR)	3 (1-8)
Gydytojo VAS, mm, vidurkis $\pm$ SN	26,48 $\pm$ 17,8
Paciento VAS, Md (IQR)	36,0 (13,0-56,0)
DAS28, vidurkis $\pm$ SN	3,44 $\pm$ 1,69
SVK, Md (IQR)	1,0 (0,373-1,38)
ENG, mm/h, Md (IQR)	15 (8-27)
CRB, mg/l, Md (IQR)	2,5 (1,2-5,7)
LMV+, pacientų dalis, n (%)	50 (80,6)
MTX+, pacientų dalis, n (%)	43 (69,4)
MTX dozė, mg/sav., vidurkis $\pm$ SN	11,22 $\pm$ 4,38

Santrumpos: RA – reumatoidinis artritas; n – pacientų skaičius, ADA – adalimumabas, ETA – etanerceptas, INF – infliksimabas, Md – mediana, IQR – tarpkvartilinė reikšmė; SN – standartinis nuokrypis, SK60 – skausmingi sąnariai, vertinant 60 sąnarių, SUT60 – sutinę sąnariai, vertinant 60 sąnarių, Gydytojo VAS – gydytojo ligos aktyvumo vertinimo vizualinės analogijos skalė, Paciento VAS – paciento bendro ligos aktyvumo vertinimo vizualinės analogijos skalė, DAS28 – ligos aktyvumo indeksas-28; SVK – sveikatos vertinimo klausimynas, ENG – eritrocitų nusėdimo greitis, CRB – C-reaktyvus baltymas; LMV – ligą modifikuojantis vaistas; MTX – metotreksatas, mg/sav. – miligramai per savaitę.

4.27 lentelė. Spondiloartropatijomis sergančių pacientų demografiniai ir klinikiniai duomenys

<b>Viso SpA pacientų, n= 81 (57,1 %)</b> AS pacientų, n=49 PsA pacientų, n=32	
Vyrai, n (%)	58 (71,6)
Amžiaus vidurkis, metais, vidurkis ± SN	41,85 ± 11,23
Pacientų, kuriems atlikti tyrimai, skaičius, n (%)	
ADA	16 (19,8)
ETA	32 (39,5)
INF	33 (40,7)
SK60, Md (IQR)	2 (0-4)
SUT60, Md (IQR)	1 (0-2)
Gydytojo VAS, mm, vidurkis ± SN	22,45 ± 14,0
Paciento VAS, mm, Md (IQR)	21 (8,25-45,75)
DAS28, vidurkis ± SN	2,37 ± 1,36*
SVK, Md (IQR)	0,38 (0-0,88)
BASLAI, mm, Md (IQR)	2,24 (1,02-4,66)**
ASDAS, vidurkis ± SN	4,77 ± 3,2
ENG, mm/h, Md (IQR)	8 (4-21)
CRB, mg/l, Md (IQR)	3,6 (1,05-7,58)
LMV+, pacientų dalis, n (%)	66 (81,56)
MTX +, pacientų dalis, n (%)	63 (77,8)
MTX dozė, mg/sav., vidurkis ± SN	10,93 ± 5,07

**Santrumpos:** SpA – spondiloartropatija; AS - ankilozinis artritas; PsA – psoriazinis artritas, n – pacientų skaičius, ADA – adalimumabas, ETA – etanerceptas, INF – infliksimabas, Md – mediana, IQR – tarpkvartilinė reikšmė; SN – standartinis nuokrypis, SK60 – skausmingi sąnariai, vertinant 60 sąnarių, SUT60 – sutinę sąnariai, vertinant 60 sąnarių, Gydytojo VAS – gydytojo bendro ligos aktyvumo vertinimo vizualinės analogijos skalė, Paciento VAS – paciento bendro ligos aktyvumo vertinimo vizualinės analogijos skalė, DAS28 – ligos aktyvumo indeksas-28; , BASLAI – *Bath 'o* ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indeksas, SVK – sveikatos vertinimo klausimynas, ENG – eritrocitų nusėdimo greitis, CRB – C-reaktyvus baltymas; LMV – ligą modifikuojantis vaistas; MTX – metotreksatas, mg/sav. – miligramai per savaitę.

**Pastabos:** \* skaičiuota SpA periferinėms formoms, \*\* skaičiuota SpA ašinėms formoms.

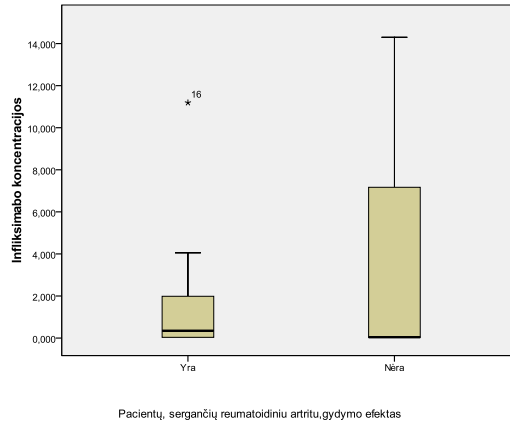
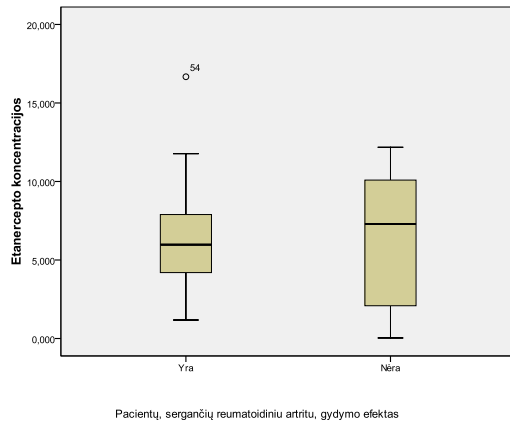


4.28 lentelė. TNF $\alpha$  blokatorių ir prieš juos susidariusių antikūnų koncentracijų kraujo serumuose rezultatai

	<b>Visi, n=143</b>	<b>RA, n=62</b>	<b>SpA, n=81</b>
<b>ADA mėginiai, n</b>	<b>25</b>	<b>9</b>	<b>16</b>
ADA vaisto koncentracija rasta, pacientai, n (%)	24 (96,0)	8 (88,9)	16 (100,0)
ADA koncentracija <sup>^</sup> ( $\mu$ g/ml), vidurkis $\pm$ SN	8,04 $\pm$ 4,2	8,24 $\pm$ 3,8	7,1 $\pm$ 4,48
Anti-ADA Ak teigiami, pacientai, n (%)	1 (4,0)	1 (11,1)	0
Anti-ADA Ak koncentracija* (AU/ml)	2000	2000	Nd
<b>ETA mėginiai, n</b>	<b>61</b>	<b>29</b>	<b>32</b>
ETA vaisto koncentracija rasta, pacientai, n (%)	57 (93,4)	28 (96,6)	29 (90,6)
ETA koncentracija <sup>^</sup> ( $\mu$ /ml), vidurkis $\pm$ SN	6,54 $\pm$ 2,34	6,06 $\pm$ 1,18	6,83 $\pm$ 3,5
Anti-ETA Ak teigiami, pacientai, n (%)	0	0	0
<b>INF mėginiai, n</b>	<b>57</b>	<b>24</b>	<b>33</b>
INF vaisto koncentracija rasta, pacientai, n (%)	41 (71,9)	14 (58,3)	27 (81,8)
INF koncentracija <sup>^</sup> ( $\mu$ g/ml), Md (IQR) (reikšmių intervalas)	2,36 (1,95-4,26) (1,52-14,3)	3,77 (1,88-9,4) (1,52-14,3)	2,33 (1,96-4,48) (1,69-35,0)
Anti-INF Ak teigiami, pacientai, n (%)	14 (24,6)	8 (33,3)	6 (18,2)
Anti-INF Ak koncentracija <sup>^</sup> (AU/ml), Md (IQR) (reikšmių intervalas)	130 (7,97-289,9) (4,89-1440)	136,0 (21,17-313,03) (9,2-527)	74,4 (5,4-489) (4,89-1440)

**Santrumpos:** RA – reumatoidinis artritas, SpA-spondiloartropatijos, ADA – adalimumabas, anti-ADA Ak –antikūnai prieš ADA, ETA – etanerceptas, anti-ETA Ak- antikūnai prieš ETA, INF-infliksimumabas, anti-INF Ak – antikūnai prieš INF, n-pacientų skaičius, SN – standartinis nuokrypis, Md – mediana, IQR – tarpkvartilinė reikšmė, Nd – nėra duomenų.

**Pastabos:** \* nustatyta tik vienam pacientui; <sup>^</sup>Vaistų ir antikūnų koncentracijos skaičiuotos tik tiems pacientams, kuriems jos viršijo gamintojo rekomenduojamas ribas. ADA koncentracija  $\leq$ 0.024  $\mu$ g/mL, ETA koncentracija  $\leq$ 0.035  $\mu$ g/mL ir INF koncentracija  $\leq$ 0.035  $\mu$ g/mL laikomos nenustatomomis. Anti-ADA Ak koncentracija  $\leq$ 3.5 AU/mL, anti-ETA Ak koncentracija  $\leq$ 142.0 AU/mL ir anti-INF Ak koncentracija  $\leq$ 2.0 AU/mL laikomos neigiamomis.

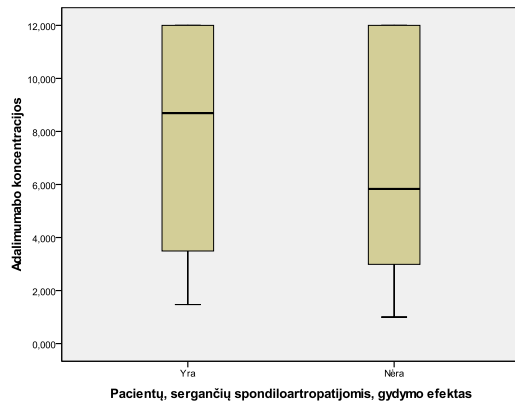


#### 4.25.1

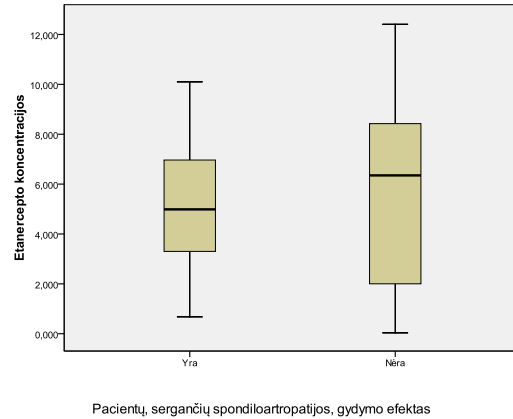
#### 4.25.2

4.25 paveikslas. Serumo etanercepto (4.25.1) ir infliksimabo (4.25.2) koncentracijos ( $\mu\text{g/ml}$ ) tarp reumatoidiniu artritu sergančių pacientų, kuriems gydymas buvo efektyvus ir tų, kuriems gydymas buvo neefektyvus ( $p = 0,956$  etanercepto grupėje ir  $p = 0,880$  infliksimabo grupėje).

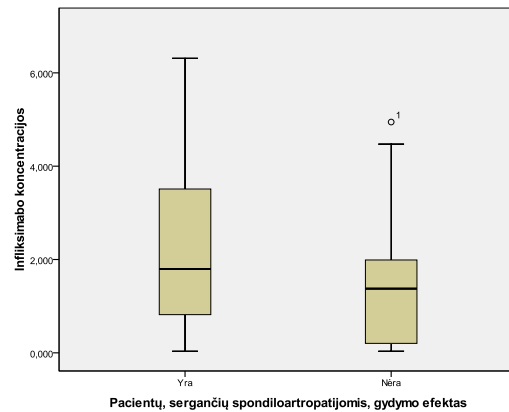
Nenustatėme statistiškai reikšmingų registruojamų etanercepto ir infliksimabo koncentracijų skirtumų tarp reumatoidiniu artritu sergančių pacientų, kuriems gautas gydymo efektas, ir tų, kuriems gydymo efekto nebuvo (4.25 paveikslas). Analogiška situacija ir spondiloartropatijomis sergančių pacientų, gydytų TNF $\alpha$  blokatoriais – neradome vaistų koncentracijų skirtumų tarp skirtingais preparatais gydytų pacientų, kuriems buvo pasiektas ar nepasiektas gydymo efektas (4.26 paveikslas).



4.26.1



4.26.2



4.26.3

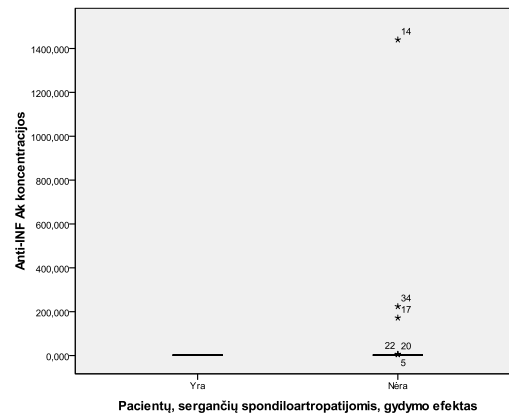
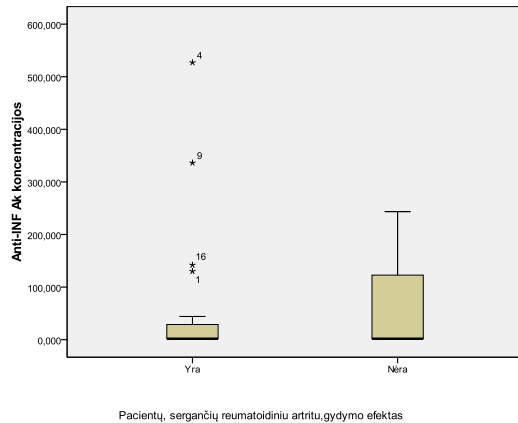
4.26 paveikslas. Serumo adalimumabo (4.27.1), etanercepto (4.27.2) ir infliksimabo (4.27.3) koncentracijos ( $\mu\text{g/ml}$ ) tarp spondiloartropatijomis sergančių pacientų, kuriems gydymas buvo efektyvus ir tų, kuriems gydymas buvo neefektyvus ( $p = 0,861$ ,  $p = 0,618$  ir  $p = 0,293$ , atitinkamai).

Reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams, kuriems buvo nustatyti anti-INF Ak (DAS28 vidurkis (SN) 3,46 (1,73)) ir tų, kuriems jų nebuvo rasta (3,3 (1,55)) nenustatėme statistiškai reikšmingo ligos aktyvumo skirtumo ( $p = 0,727$ ). Analogiška situacija rasta ir spondiloartropatijomis sergančių pacientų grupėje. Pacientų, sergančių spondiloartropatijomis ir esant periferinių sąnarių pažeidimams, gydymo efektas reikšmingai nesiskyrė tarp tų, kuriems buvo rasta anti-INF Ak (DAS28 vidurkis (SN) 2,3 (1,39)) ir tų pacientų, kuriems antikūnų nebuvo rasta (2,91 (1,32) ( $p = 0,326$ ). Pacientams,

sergantiems spondiloartropatijomis ir esant ašiniam pažeidimui, ligos aktyvumas taip pat nesiskyrė tarp pacientų, kuriems buvo rasta anti-INF antikūnų (ASDAS 4,82 (3,25); BASLAI 5,73 (2,1)) ir tų, kuriems antikūnų nebuvo nustatyta (ASDAS 2,83 (2,31) ( $p = 0,564$ ); BASLAI 2,2 (0,9) ( $p = 0,718$ )). Nenustatėme reikšmingų anti-INF antikūnų koncentracijų skirtumų, nepriklausomai nuo to, ar gydymas reumatoidiniu artritu ir spondiloartropatijomis sergantiems pacientams buvo efektyvus, ar efektas nebuvo pasiektas (4.27 paveikslas).

Tik vienos adalimumabu gydytos reumatoidiniu artritu sergančios pacientės serume nenustatėme vaisto, tačiau radome aukštą anti-ADA antikūnų koncentraciją (4.28 lentelė). Adalimumabo koncentracija aiškiai skyrėsi tarp reumatoidiniu artritu sergančių pacientų, kuriems pasiektas gydymo efektas (DAS28 vidurkis (SN) 2,87 (0,95)), ir vienintelės pacientės, kuriai jis buvo nepasiektas (DAS28 6,8). Tačiau dėl itin mažų pacientų grupių (lyginta 1 ir 8 pacientų grupelės) teigti, kad koncentracijos skiriasi reikšmingai nedrįstame (nors ir gautas  $p < 0,0001$ ).

3 (5,3 %) pacientams serume nustatomų infliksimabo ir anti-INF antikūnų koncentracijų nebuvo rasta, tačiau esant geram gydymo efektui, gydymas nebuvo koreguotas. 14 pacientų buvo nustatyti teigiami anti-INF antikūnai, iš jų 13 pacientų serume nebuvo rasta išmatuojamų vaisto koncentracijų. 3 pacientams (5,3 %), kuriems buvo rasta anti-INF Ak, pasireiškė su infuzija susijusios reakcijos, 8 (57,1 %) – nepakankamas gydymo efektas, 3 pacientams nustatytas geras gydymo efektas. Iš 14 pacientų trims gydymas buvo nutrauktas, trims – dozė didinta, 3 – keistas kitu BV, 5 (8,8 %) atvejais gydymas nebuvo koreguojamas.



#### 4.27.1

#### 4.27.2

4.27 paveikslas. Anti-INF antikūnų koncentracijos (AU/ml) tarp reumatoidiniu artritu (4.27.1) ir spondiloartropatijomis (4.27.2) sergančių pacientų, kuriems gydymas buvo efektyvus ir tų, kuriems gydymas buvo neefektyvus ( $p=0,956$  ir  $p=0,243$ , atitinkamai), serumuose.

Siekdami išsiaiškinti antikūnų prieš TNF $\alpha$  blokatorius vaidmenį su infuzija susijusioms reakcijoms vystytis ir gydymui TNF $\alpha$  blokatoriais keisti, skaičiavome šansų santykį (ŠS). Nustatėme, kad susiformavus anti-INF Ak, atsiranda didesni su infuzija susijusių reakcijų išsivystymo (ŠS 5,88 (95 % PI 1,04 – 33,28)), vieno biologinio vaisto keitimo kitu (ŠS 11,43 (95 % PI 1,08 – 120,93)), gydymo infliksimabu nutraukimo šansai (ŠS 9,28 (95 % PI 1,64 – 52,52)), tačiau ŠS 95 % PI ribos yra didelės, todėl galime daryti prielaidą, kad šie rezultatai yra statistiškai mažai informatyvūs. Atrodo, kad infliksimabo dozės didinimo šansai didėja, jei susiformuoja antikūnų, tačiau duomenys yra statistiškai nereikšmingi (ŠS 2,07 (95 % PI 0,43 – 9,96)). Stebima tendencija, kad pacientai, kuriems yra nustatoma anti-INF Ak, turi mažesnius šansus tęsti gydymą nekeičiant infliksimabo dozės (ŠS 0,2 (95 % PI 0,05 – 0,69)) ir gauti gerą klinikinį efektą (ŠS 0,8 (95 % PI 0,19 – 3,38)), tačiau statistinio patikimumo šiam teiginiui patvirtinti negavome.

Nustatėme, kad metotreksato vartojimas siejamas su mažesne anti-ADA antikūnų formavimosi rizika. Radome vidutinę neigiamą koreliaciją tarp metotreksato vartojimo ir antikūnų formavimosi (*Spearman* koreliacijos koeficientas  $r = -0,686$ ,  $p = 0,002$ ); tačiau infliksimabu gydytų pacientų

grupėje koreliacija nenustatyta ( $r = -0,142$ ,  $p = 0,320$ ). Anti-ADA ir anti-INF antikūnų susidarymas lemia vaistų koncentracijų serume lygi. Rasta vidutinė neigiama koreliacija tarp infliksimabo ir anti-INF antikūnų koncentracijų ( $r = -0,590$ ,  $p < 0,0001$ ); žema neigiama koreliacija tarp adalimumabo ir anti-ADA antikūnų koncentracijų ( $r = -0,348$ ,  $p = 0,088$ ).

Taigi mes nenustatėme reumatoidiniu artritu sergantiesiems infliksimabo ir etanercepto koncentracijų ir ankiloziniu spondilitu sergantiesiems infliksimabo, adalimumabo ir etanercepto nustatomų koncentracijų skirtumų pacientams, kuriems gydymas buvo efektyvus ir tiems, kuriems gydymas buvo neefektyvus. Radome, kad anti-ADA antikūnų radimas veikia klinikinį efektą sergantiesiems reumatoidiniu artritu, tačiau dėl mažos pacientų grupės duomenys vertintini kritiškai. Neįrodėme, kad anti-INF Ak turi įtakos reumatoidiniu artritu ir spondiloartropatijomis sergančiųjų gydymo šiuo vaistu efektyvumui. Galima teigti, kad anti-INF antikūnai didina su infuzija susijusių reakcijų išsivystymo, vaisto keitimo kitu, gydymo infliksimabu nutraukimo šansus.

## 5. REZULTATŲ APTARIMAS

BIOLIT – pirmoji Lietuvoje biologinės terapijos duomenų bazė buvo įkurta 2007 m. gruodžio 1 d. Tai kol kas vienintelė duomenų bazė šalyje, kurioje kaupiami biologine terapija gydomų pacientų, sergančių autoimuniniais artritais, duomenys. Ši duomenų bazė sukurta siekiant surinkti informaciją apie ilgalaikį gydymo biologine terapija efektyvumą, saugumą, vaistų išsilaikymą (angl. *survival*) bei biologinių vaistų keitimo būtinybę kasdienės gydytojo praktikos sąlygomis.

Europoje 1996 m. buvo pradėti kurti biologinės terapijos registrai bei duomenų bazės [44-46]. Klinikinių tyrimų ir registrų duomenys paprastai labai skiriasi. Į klinikinius vaistų tyrimus įtraukiami pacientai, kurių duomenys yra gana homogeniški, o kasdieninėje klinikinėje praktikoje daugiausia gydomi vyresni pacientai, kurių liga labiau pažengusi, jie turi daugiau gretutinių ligų, vartoja įvairius sintetinius ligą modifikuojančius vaistus (ne tik metotreksatą, kaip dažniausiai būna vartojama klinikinių tyrimų metu) [48,283]. Toki kasdienės praktikos ir klinikinių tyrimų pacientų duomenų skirtumą lemia griežtai apibrėžiami įtraukimo ir neįtraukimo į klinikinį tyrimą kriterijai. Klinikiniai tyrimai paprastai būna trumpalaikiai, dažniausiai 6 – 12 mėn. trukmės, o duomenų bazių informacija, kaupiama dešimtmečiais, papildo klinikinių tyrimų duomenis [27,154-157]. Dėl šių priežasčių klinikinės praktikos duomenų bazės ir registrai yra vertingesni suteikiant realią informaciją apie medikamentų vartojimą, gydomų biologine terapija pacientų populiacijos ypatumus, gydymo efektyvumą ir farmakoekonominę gydymo vertę. Duomenų bazių ir registrų privalumas yra ir tas, kad įtraukiami pacientai gydomi bet kuriuo iš licencijuotų biologinių vaistų, registrai ir duomenų bazės nėra vaistui specifinės, pacientai jose yra pakartotinai apklausiami, nepriklausomai nuo vaistų keitimo, todėl geriau tinka vertinti biologinių vaistų keitimų ir nutraukimų priežastis [45]. Vienas iš pagrindinių biologinės terapijos registrų ir duomenų bazių privalumų – ilgalaikis stebėjimas dėl

nepageidaujamų reiškinių, ypatinga nauda nustatant itin retų nepageidaujamų reiškinių (nėštumo komplikacijų, demielinizuojančių ir onkologinių susirgimų, hepatito B ir C, latentinės tuberkuliozės reaktyvacijos ir naujų diagnozuotų aktyvios tuberkuliozės atvejų) pasireiškimo dažnį, mirties priežastis. Dėl šių priežasčių kai kurios šalys savo biologinės terapijos registrų ir duomenų bazių duomenis iš anksto numatytais laiko intervalais gali sugretinti su onkologinių ligų, mirčių ir hospitalizacijų registrais [45].

Šiame darbe nagrinėti BIOLIT duomenų bazėje per šešerius metus (nuo 2007.12.01. iki 2013.12.31.) sukaupti 386 VUL SK Reumatologijos centre autoimuniniais artritais sergančių ir biologine terapija gydytų pacientų duomenys (iš viso 1878 anketos). Beveik pusė tirtųjų (46,9 %) sirgo reumatoidiniu artritu, sergančiųjų kitais autoimuniniais artritais buvo mažiau: 28,0 % sirgo ankilozinio spondilitu, 17,4 % – psoriazinio artritu, 7,8 % – juveniliniu idiopatinio artritu.

Gydymas biologiniais vaistais VUL SK Reumatologijos centre buvo pradėtas 2000 m. – pirmiesiems, ypač kliniškai sunkiems pacientams buvo skiriamas INF, vėliau pradėti skirti ir kiti BV (ETA – nuo 2005 m., ADA – nuo 2006 m., RIT – nuo 2009 m., TOC – nuo 2010 m., pastarasis valstybės kompensuojamas tik nuo 2015 m. GOL ir CER iki šiol dar nėra kompensuojami valstybės lėšomis. Didžioji tirtųjų pacientų dalis (97,1 %) buvo gydyti TNF $\alpha$  blokatoriais. Dėl biologinių vaistų įsigijimo Lietuvos respublikoje tvarkos (kai centralizuotai perkamas tik vienas, tuo metu pigiausias biologinis vaistas) gydytojai naujo vaisto paskyrimui pasirinkimo neturi, todėl pacientų, gydytų skirtingais vaistais, skaičius labai skiriasi. Kaip pirmasis biologinis vaistas, ETA buvo skirtas 51,3 %, INF – 37,0 %, ADA – 7,0 % gydytų pacientų, 6 pacientai tęsė gydymą pegiliuotu certolizumabu (po klinikinio tyrimo) bei viena pacientė savo lėšomis pirko golimumabą. RIT, kaip valstybės lėšomis kompensuojamas vaistas, buvo skirtas 8 (2,1 %) pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu reumatologų konsiliumo sprendimu: 4 pacientams praeityje klinikiniuose tyrimuose vartoti TNF $\alpha$  blokatoriai buvo neefektyvūs, 4 – kaip pirmojo pasirinkimo biologinis vaistas



RIT skirtas dėl įvairių specifinių klinikinių situacijų, gavus etikos komiteto pritarimą (gretutiniai ar praeityje nustatyti hematologiniai susirgimai, *Sjögren*'o sindromas, didelė galimos latentinės tuberkuliozės reaktyvacijos rizika). 3 (0,8 %) pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu, po sėkmingo dalyvavimo klinikiniame tyrime buvo tęsiamas gydymas tocilizumabu, kaip pirmu biologinės terapijos preparatu.

Dauguma skirtingais biologiniais vaistais gydytų reumatoidiniu artritu sergančių pacientų demografinių ir klinikinių charakteristikų, įskaitant ir DAS28 reikšmes, prieš pradėdant gydymą biologine terapija nesiskyrė, tačiau įvertinę reikšmingai mažesnes ENG reikšmes tarp skirtingais biologiniais vaistais gydytų pacientų grupių nustatėme, kad etanerceptu gydyti reumatoidiniu artritu sergantys pacientai buvo sąlygiškai „kliniškai lengvesni“. Tai buvo nulemta 2012 m. Reumatologų asociacijos patvirtintos autoimuninių artritų gydymo TNF $\alpha$  blokatoriais metodikos naujos redakcijos, kai buvo pakoreguotos indikacijos pradėti gydymą šiais vaistais, t. y. buvo patvirtinta, kad aktyvi liga privalo būti vertinama pagal DAS28 indeksą, nelikus būtinumo privalomai rasti aukštus laboratorinius ligos aktyvumo rodiklius (ENG ir CRP) [295,299]. Taip pat nustatėme, kad ligą modifikuojančius vaistus vartojančių reumatoidiniu artritu sergančių pacientų dalis buvo mažiausia adalimumabu gydytų pacientų grupėje. Radome, kad juveniliniu idiopatininiu artritu sergančiųjų, gydytų infliksimabu ligos aktyvumas (vertinant ENG reikšmes) buvo didžiausias, tačiau šių pacientų ligos aktyvumą gydytojai vizualinės analogijos skalėje vertino kaip mažesnę, šie pacientai rečiau vartojo NVNU, palyginti su kitais TNF $\alpha$  blokatoriais gydytais pacientais.

Ankiloziniu spondilitu ir psoriaziniu artritu sergančių pacientų duomenys prieš pradėdant gydymą trimis TNF $\alpha$  blokatoriais skyrėsi. Sunkiausi ankiloziniu spondilitu sergantys pacientai (vertinant ENG, CRP reikšmes, pacientų su periferinių sąnarių erozijomis dalį) buvo gydyti adalimumabu (tačiau šioje grupėje buvo mažiausiai pacientų su abipusiu sakroileitu). Etanerceptu gydytiems sergantiejiems ankiloziniu spondilitu rasta didžiausios, palyginti su kitais TNF $\alpha$  blokatoriais, gydytojo bendro ligos aktyvumo

vertinimo VAS reikšmės. Infliksimabu gydytiems sergantiems ankiloziniu spondilitu, palyginti su kitais TNF $\alpha$  blokatoriais, nustatytas mažiausias ligos aktyvumas (vertinant paciento skausmo ir paciento bendro ligos aktyvumo vertinimo VAS), tačiau jų funkcijos vertinimo duomenys išsiskyrė (nustatytos didžiausios krūtinės ląstos ekspansijos bei Šobero mėginio reikšmės). Reikšmingų ligos aktyvumo skirtumų, vertinant ASDAS ir BASLAI indeksų vertes prieš paskiriant gydymą skirtingais TNF $\alpha$  blokatoriais gydytų ankiloziniu spondilitu sergantiems pacientams, nenustatėme. Kliniškai sunkiausi psoriaziniu artritu sergantys buvo infliksimabu gydyti pacientai (reikšmingai didžiausios ENG, CRB, SVK, gydytojo bendro ligos aktyvumo vertinimo VAS reikšmės, daugiausia pacientų vartojo analgetikus), tačiau šioje grupėje reikšmingai mažiau pacientų vartojo ligą modifikuojančius vaistus. Daugiausia psoriaziniu artritu sergančių pacientų, turinčių periferinių sąnarių erozijų ir didesnę sutinusių sąnarių, vertinant 28 sąnarius, skaičių, rasta tarp etanerceptu gydytų pacientų.

Tokius pradinius pacientų klinikinių duomenų prieš paskiriant gydymą biologine terapija, netolygumus nulėmė Lietuvoje taikomas biologinių vaistų įsigijimo būdas, kai gydančio gydytojo pasirinkimas yra ribojamas tam tikrų vaistų įsigijimo sąlygų ir individualaus paciento klinikinės situacijos. Pirmiesiems, patiems sunkiausiems pacientams gydymas biologiniais vaistais buvo skirtas nuo 2000 m., tačiau jis dėl įvairių priežasčių buvo nutrauktas dar iki 2007 m. pabaigos, kai buvo pradėti kaupti BIOLIT duomenys, todėl šių pacientų duomenys nebuvo įtraukti į duomenų bazę. Šių duomenų trūkumas galėtų lemti dar ryškesnius pradinių demografinių, klinikinių bei gydymo išeičių vertinimo skirtumus, nes šiems pacientams autoimuninė liga buvo labiausiai pažengusi, sunkiausiai kontroliuojama kitų grupių medikamentais. Pacientų klinikinių duomenų, prieš skiriant gydymą biologiniais vaistais, skirtumus lėmė ne tik anksčiau minėtos priežastys, bet ir atnaujintos reumatoidinio artrito, ankilozinio spondilito ir psoriazinio artrito gydymo TNF $\alpha$  blokatoriais metodikos įteisinimas Lietuvoje, priimti 2010 m. nauji ACR/EULAR reumatoidinio artrito, 2009 m. ašinių ir 2011 m. periferinių

spondiloartropatijų ASAS klasifikacijos kriterijai, taip pat patvirtintos tarptautinės 2013 m. reumatoidinio artrito, 2010 m. ankilozinio spondilito ir 2012 m. psoriazinio artrito gydymo rekomendacijos, kurios leido gydymą biologine terapija skirti ne tik patiems „sunkiems“ pacientams [142,300-304].

Mūsų duomenimis, gydymas biologiniais vaistais reikšmingai sumažino sergančiųjų reumatoidiniu ir psoriaziniu artritu ligos aktyvumą (vertinant pagal DAS28 vertes) jau po pirmų 3 gydymo mėnesių, tai atitinka ir literatūros duomenis [24-26,30,34-41]. Sergančiųjų juveniliniu idiopatininiu artritu vidutinis ligos aktyvumas (DAS28) sumažėjo, tačiau tai nebuvo statistiškai reikšminga (greičiausiai dėl to, kad buvo lygintos mažos pacientų grupės). Ankiloziniu spondilitu sergančių pacientų ligos aktyvumas (pagal BASLAI) sumažėjo reikšmingai, tačiau vertinant pagal ASDAS – statistiškai reikšmingo sumažėjimo nenustatėme. Šį faktą dalinai galima paaiškinti tuo, kad BASLAI atspindi greitai kintančius ligos simptomus, o ASDAS, be šių simptomų, apima ir CRP, ir bendro paciento ligos aktyvumo vertinimą. Pastarasis atspindi ne tik ligos aktyvumą, bet ir funkcinę negalią, kuri ilgiau sergantiems pacientams gali būti nulemta struktūrinių pokyčių, nesikeičiančių gydant. Todėl mūsų duomenimis, jautresnis metodas uždegimo laipsnio pokyčiams įvertinti yra BASLAI, kuris mūsų pacientams ir parodė reikšmingą gydymo efektą kiekvieno vertinimo metu.

Tyrimo metu neradome reikšmingų efektyvumo skirtumų gydant sergančiuosius autoimuniniais artritais skirtingais biologiniais vaistais. Tai atitinka ir literatūros duomenis [305]. Pabrėžtina, kad metotreksato vartojimas neturėjo lemiamos reikšmės sergančiųjų autoimuniniais artritais gydymo skirtingais biologiniais vaistais rezultatams (galbūt dėl to, kad daugiausia mūsų stebėtų pacientų vartojo mažesnes metotreksato dozes – 5-15 mg per savaitę, taip pat jos statistiškai reikšmingai nesiskyrė tarp grupių). Literatūros duomenimis, ir didesnės (15 – 25 mg/sav) dozės daliai pacientų neretai yra neefektyvios, dėl to nuo 9 % iki 10,7 % reumatoidiniu artritu sirgusių pacientų, gydymas metotreksatu buvo nutrauktas [307-308]. Taip pat žinoma, kad neįrodytas metotreksato efektyvumas gydant ankiloziniu spondilitu

sergančiuosius, tačiau jo skyrimas kartu su TNF $\alpha$  blokatoriais rekomenduojamas dėl imunogeniškumo rizikos mažinimo [309].

Daugiau nei pusė sergančiųjų reumatoidiniu artritu, ankiloziiniu spondilitu, juveniliniu idiopatininiu artritu bei 40,3 % sergančiųjų psoriaziniu artritu tęsė gydymą pirmuoju biologiniu vaistu esant geram efektui – vidutiniškai (95 % PI) 1,984 (1,648 – 2,321) asmens gydymo metų sergant reumatoidiniu artritu, 1,789 (1,439 – 2,129) – ankiloziiniu spondilitu, 1,399 (1,023 – 1,774) – psoriaziniu artritu ir 1,482 (0,58 – 2,384) – sergant juveniliniu idiopatininiu artritu. Literatūros šaltiniai nurodo, kad iki 84,7 % spondiloartropatijomis ir iki 65,4 % reumatoidiniu artritu sergančiųjų pacientų tęsė gydymą pradėtu pirmu TNF $\alpha$  blokatoriumi, tačiau gydymo laikotarpis buvo iki metų [310,311]. Iki pusės spondiloartropatijomis sergančiųjų pacientų tęsė gydymą vienu iš TNF $\alpha$  blokatorių 24 mėnesius [312]. Svarbu pažymėti, kad skirtas INF pradinėmis žemomis vidutinėmis ( $\pm$  SN) dozėmis (3,005 (0,524) mg/kg sergant reumatoidiniu artritu, 2,941 (0,627) mg/kg – ankiloziiniu spondilitu, 2,041 mg/kg – psoriaziniu artritu) buvo tęsiamas 12,5 % sergančiųjų reumatoidiniu artritu, 20,5 % ankiloziiniu spondilitu ir 3,4 % psoriaziniu artritu. Statistiškai reikšmingai daugiau pacientų tęsė gydymą adalimumabu (33,3 % - reumatoidiniu artritu, 28,6 % - ankiloziiniu spondilitu, 33,3 % - juveniliniu idiopatininiu artritu sergančiųjų pacientų) bei etanerceptu (atitinkamai 78,6 %, 84,2 %, 72,2 % ir 76,2 %). Literatūros duomenimis, pacientų, tęsiančių gydymą infliksimabu, dalis yra didesnė (daugiau nei 70 % sergančiųjų reumatoidiniu artritu, ir daugiau nei 60 % spondiloartropatijomis sergančiųjų pacientų), tačiau šie pacientai gydyti didesnėmis vaisto dozėmis (5 mg/kg spondiloartropatijų grupėje), bet trumpesnį laikotarpį (iki vienerių asmens gydymo metų) [310,283]. *Fisher* ir kolegų duomenimis, reumatoidiniu artritu sergančiųjų pacientų gydymo išsilaikymas buvo vidutiniškai 3,7 (95 % PI 2,9–4,9) asmens gydymo metų gydant infliksimabu, 3,3 (2,6–4,1) – adalimumabu ir 3,8 (3,3–4,3) metų gydant etanerceptu [311]. Mūsų duomenimis, rasti reikšmingi pacientų gydymo išsilaikymo laiko skirtumai ir laikotarpis buvo trumpesnis nei aprašyta literatūroje [311]. *Iannone* ir

bendraautorai nustatė, kad geresnis gydymo etanerceptu, palyginti su adalimumabu, išsilaikymas rastas psoriaziniu artritu sergantiesiems (68,3 % ir 51,9 %), tačiau geresnis efektyvumas nustatytas infliksimabo ir etanercepto grupėse po 24 gydymo mėnesių [312]. Mūsų tirtiems pacientams galimos kelios trumpesnio gydymo infliksimabu išsilaikymo, palyginti su etanerceptu ir adalimumabu, priežastys: be to, kad vaistas buvo vartojamas mažomis dozėmis, dažniau už kitus TNF $\alpha$  blokatorius buvo nustatoma anti-INF antikūnų, dalis pacientų dėl įvairių priežasčių nevartojo ligą modifikuojančių vaistų.

Analizuodami sergančiųjų autoimuniniais artritais, gydytų skirtingomis infliksimabo dozėmis (t. y.  $< 3$  mg/kg ir  $\geq 3$  mg/kg – sergantiesiems reumatoidiniu artritu;  $< 3$  mg/kg ir  $3 - 5$  mg/kg – sergantiesiems spondiloartropatijomis) duomenis, neradome statistiškai reikšmingų gydymo efektyvumo skirtumų po 12 ir 24 mėnesių gydymo. Taip pat nebuvo nustatyta koreliacija tarp skirtingų infliksimabo dozių ir gydymo efektyvumo kriterijų: DAS28, ASDAS, BASLAI. Skiriant gydymą pradinėmis mažesnėmis infliksimabo dozėmis dažniau teko keisti gydymą (didinti dozę ar keisti kitu preparatu) reumatoidiniu artritu ir ankiloziniu spondilitu sergantiems pacientams, palyginti su pacientais, kuriems gydymas nebuvo keistas. Būtina paminėti, kad gydėme mažomis infliksimabo dozėmis ir tik kai kuriems spondiloartropatijomis sergantiems pacientams buvo skiriamos  $\geq 5$  mg/kg kūno svorio infliksimabo dozės. Literatūros duomenimis, mažos (t.y. 3 mg/kg kūno svorio) infliksimabo dozės buvo efektyvios 42,2 % – 54 % ankiloziniu spondilitu sergančiųjų pacientų per pirmus 6 gydymo mėnesius ir 26,7 % – 63 % - po 12 mėnesių vertinant pagal BASLAI indekso pagerėjimą 50 % [166,168]. Literatūros šiuo klausimu yra mažai. Kadangi nelyginome mažų ir  $> 5$  mg/kg kūno svorio infliksimabo dozių efekto, negalime teigti, kad gydymas taikytomis  $< 5$  mg/kg dozėmis atitiktų gydymo didesnėmis dozėmis rezultatus pacientams, sergantiems spondiloartropatijomis. Būtina pabrėžti, kad analizavome pacientų grupes, tarp kurių infliksimabo dozės skyrėsi nežymiai (ypač spondiloartropatijų grupėje), taip pat pacientų grupės buvo labai mažos

(mažiau nei po 20 pacientų). Visgi mūsų duomenys leidžia teigti, kad kai kuriems pacientams gydymas mažomis infliksimabo dozėmis yra efektyvus, leidžiantis pasiekti remisiją. Į tai turime atkreipti dėmesį spręsdami apie gydymo taktiką kiekvienam pacientui individualiai, atsižvelgdami ne tik į biologinių, bet ir gretutinių medikamentų vartojimą. Didžioji dauguma mūsų tirtųjų pacientų (daugiau nei 80 % sergančiųjų reumatoidiniu, psoriazinu, juveniliniu idiopatinu artritu ir net 90,7 % ankilozinu spondilitu) prieš pradėdant gydymą biologiniais vaistais vartojo ligą modifikuojančius vaistus (dažniausiai metotreksatą). Būtina pažymėti, kad ligą modifikuojančius vaistus (nuo 1 iki 6 preparatų) nuo ligos diagnozavimo buvo vartoję visi pacientai, tačiau dalis jų gydymo netęsė dėl išsivysčiusių nepageidaujamų reiškinių. Beje, literatūros duomenimis, net iki 58 % pacientų, sergančių reumatoidiniu artritu neįsigyja jiems skirtu metotreksatu, vartojamo kartu su biologiniu vaistu [313]. Mūsų pacientų, vartojančių metotreksatą, dalis yra didelė. Tai lemia mūsų šalies gydymo TNF $\alpha$  blokatorių metodikoje numatytas jų vartojimo būtinumas, didesnis pacientų, sergančių autoimuniniais artritais, ligos aktyvumas prieš paskiriant gydymą biologiniu vaistu, ilgesnė ligos trukmė ir tai, kad šiuos pacientus reguliariai konsultuota gydytojas reumatologas, primenantis apie naudojamų medikamentų poveikį ir vartojimo būtinumą.

Kadangi INF buvo pirmasis BV, kuriuo sergantieji autoimuniniais artritais pradėti gydyti VUL SK Reumatologijos centre, juo gydyti pacientai turėjo nustatytą didesnę ligos aktyvumą, toliau pažengusią ligą, todėl tikėtina, kad jų gydymo išeitys turėtų skirtis nuo vėliau pradėtų adalimumabu ir etanerceptu gydyti pacientų. Didesnis ligos aktyvumas gydymo biologine terapija pradžioje yra viena iš priežasčių, kodėl dalis psoriazinu ir juveniliniu idiopatinu artritu sergančių pacientų gydymą infliksimabu nutraukė ar pakeitė kitu preparatu. Pradinės vidutinės infliksimabo dozės visų ligų atveju buvo žemesnės nei 3 mg/kg kūno svorio, ypač nuo rekomenduojamų vaisto apraše dozių skiriasi vaisto dozavimas spondiloartropatijų grupėje. Tai paaškina mažesnę gydymo infliksimabu efektyvumą daliai pacientų, dėl to dozės ir buvo didinamos 13,3 % sergančiųjų reumatoidiniu artritu, 16,7 % ankilozinu

spondilitu, 20,9 % psoriaziniu artritu ir 20,0 % juveniliniu idiopatiniu artritu. Padidinus dozę, reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams skirta 4,00 mg/kg, ankiloziniu spondilitu – 4,118 (0,333) mg/kg ir psoriaziniu artritu – 5,025 (0,643) mg/kg infliksimabo dozė. Deja, ir padidinus dozę, 1,6 % reumatoidiniu artritu, 11,4 % – ankiloziniu spondilitu ir 10,3 % psoriaziniu artritu sergančių pacientų dėl nepakankamo gydymo efekto pakartotinai buvo didinama infliksimabo dozė. Taigi, daliai pacientų, net ir sergančių spondiloartropatijomis (22,7 % sergančiųjų ankiloziniu spondilitu ir 3,4 % sergančiųjų psoriaziniu artritu), užteko pradinės mažos infliksimabo dozės. Dozės padidininamas yra efektyvus tik kai kuriais atvejais, todėl daliai pacientų dėl pirminio gydymo neefektyvumo INF turėjo būti keičiamas kitu biologiniu vaistu. Mažos infliksimabo dozės yra racionalios finansiniu aspektu, ypač tai aktualu žemesnio ekonominio lygio šalyse [314].

Dėl nepakankamo gydymo efekto mūsų pacientams vienas biologinis vaistas keistas kitu 22,7 % reumatoidiniu artritu, 17,6 % ankiloziniu spondilitu ir 23,3 % juveniliniu idiopatiniu artritu sergančiųjų, o infliksimabo dozė didinta 20,9 % psoriaziniu artritu sergantiems pacientams. 29,3 % ankiloziniu spondilitu ir 41,3 % psoriaziniu artritu sergančiųjų gydant ir antruoju TNF $\alpha$  blokatoriumi buvo nustatytas nepakankamas gydymo efektas. Nepakankamas gydymo efektas nėra vienintelė priežastis, dėl kurios gydymą biologiniu vaistu reikėjo keisti ar didinti dozę. Daliai pacientų (14,4 % sergančiųjų reumatoidiniu artritu, 11,1 % – ankiloziniu spondilitu, 13,4 % – psoriaziniu artritu, 23,3 % – juveniliniu idiopatiniu artritu) gydymas buvo keistas dėl nepageidaujamų reiškinių. Mūsų duomenimis neepageidaujamų reiškinių atsiradimas tik dalinai (5,3 % infliksimabu gydytų pacientų) buvo sąlygojamas antikūnių prieš biologinį vaistą susiformavimo.

Mūsų atliktas tyrimas – pirmasis Lietuvoje, objektyviai parodantis ir ekonominę biologinių vaistų vartojimo naudą. Nustatėme, kad gydymo biologine terapija metu daliai pacientų grąžinamas darbingumas. Jau po 12 mėnesių reikšmingai mažėja prieš paskiriant gydymą vertinant 6 mėnesius iki gydymo biologiniais vaistais buvęs nedarbingumo dienų skaičius,

nedarbingumo pažymėjimų išdavimo dažnis, reabilitacijos, fizioterapijos, pagalbinių prietaisų, naudojamų kasdienėje paciento veikloje, bei kitų žmonių pagalbos pacientui poreikis, tačiau nekinta darbingumą praradusių pacientų dalis. Gauti rezultatai atitinka literatūros duomenis, kadangi nustatyta, kad biologinė terapija mažina laikiną darbingumo praradimą (mažėja nedarbingų dienų skaičius ir dalis pacientų, kuriems reikalingas nedarbingumo pažymėjimas), nesant negrįžtamų struktūrinių pakitimų ir nuolatinio darbingumo praradimo, tačiau vėlyvose ligos stadijose, esant negrįžtamiems pakitimams šis poveikis lieka minimalus [315-318]. Tai, kad patikimai nesumažėjo darbingumą praradusių pacientų skaičius, mūsų šalyje sąlygoja ir tai, kad dėl socialinių ir ekonominių priežasčių pacientams, nors ir pasiekus minimalų ligos aktyvumą ir gerą savijautą, dėl struktūrinių pažeidimų ir funkcijos sutrikimo prarasto darbingumo nustatymas yra tęsiamas. Tai dar kartą nurodo tai, kad BT turėtų būti skiriama anksti, ligos pradžioje dar neišsivysčius struktūriniams pažeidimams [315-318].

Tyrimo metu 386 autoimuniniais artritais sergantiems pacientams diagnozuoti 436 nepageidaujami reiškiniai, vidutiniškai atsiradę po 1,27 (IQR 0,46 – 2,62) asmens metų nuo gydymo pradžios. Dažniausiai jie pasireiškė sergantiesiems reumatoidiniu artritu (paplitimas 617,17/1000 paciento metų; 57,8 % nuo visų nepageidaujamų reiškinių). Mums prieinamoje literatūroje neradome duomenų, kur būtų lyginamas nepageidaujamų reiškinių dažnis tarp skirtingais autoimuniniais artritais sergančių pacientų, gydomų tuo pačiu biologiniu vaistu. Mūsų duomenys sutampa su literatūros duomenimis, kad dažniausi NR yra infekcijos [222,233,319]. 68,3 % nepageidaujamų reiškinių buvo švelnūs ar vidutiniai, 63,9 % atvejų pacientams jie praėjo visiškai.

Dėl nepageidaujamų reiškinių iš viso 76 (19,7 %) sergantieji autoimuniniais artritais gydymą biologiniais vaistais nutraukė, 216 atvejų (49,3 %) gydymas buvo stabdomas laikinai. Šešerių metu laikotarpiu registruotos 6 mirtys. Gydžiusių gydytojų vertinimu, tik dėl miliarinės tuberkuliozės ir nepatikslingos etiologijos plaučių uždegimo įvykusios mirtys buvo tiesiogiai siejamos su vartotu biologiniu vaistu (atitinkamai – infliksimabu ir etanerceptu,



abi mirtys įvykusios per pirmuosius tris gydymo mėnesius). Gydymo biologiniais vaistais metu nustatyti tuberkuliozės atvejai Lietuvoje inicijavo ilgalaikes reumatologų diskusijas su pulmonologais dėl tuberkuliozės ištyrimo taktikos pacientams prieš gydant TNF $\alpha$  blokatoriais. Dėl šių ilgų diskusijų ir bendro darbo buvo sukurtos ir 2011 m. publikuotos “Tuberkuliozės prevencijos ir gydymo rekomendacijos skiriant naviko nekrozės faktoriaus alfa blokatorius (Lietuvos pulmonologų ir reumatologų sutarimas)” [68]. Kiti 4 mirties atvejai gydytojų nebuvo tiesiogiai susieti su biologinio vaisto vartojimu.

Reikia paminėti, kad nustatėme itin pasaulyje retą nepageidaujamą reiškinį – odos pseudolinfomą, atsiradusią gydydant reumatoidiniu artritu sergančią pacientę rituksimabu ir metotreksatu. Prieš skiriant gydymą rituksimabu, pacientė 46 mėnesius buvo gydyta infliksimabu.

Vertinimo laikotarpiu diagnozuoti 6 onkologiniai susirgimai, dėl kurių du pacientai mirė. Būtų sunku nustatyti tiesioginį mūsų diagnozuotų onkologinių ligų ryšį su gydymu biologine terapija. Ir literatūroje kol kas nėra nustatyta tiksli autoimuniniais artritais sergančių ir biologine terapija gydomų pacientų onkologinių susirgimų atsiradimo rizika, kadangi yra žinoma, kad pats reumatoidinis artritas didina onkologinių ligų riziką, spondiloartropatijų atveju – ši rizika dar nėra visiškai žinoma [66,207,218-220]. Nustatyta, kad onkologinių ligų rizika priklauso nuo TNF $\alpha$  blokatorių dozės [330]. Literatūroje skelbiama, kad TNF $\alpha$  blokatoriai juveniliniu idiopatinu artritu sergantiems vaikams didina limfomų riziką [158]. Įrodytas rituksimabo ir tiriamas tocilizumabo teigiamas poveikis onkologijoje – rituksimabas indikuotinas *ne-Hodgkin*‘o limfomai, lėtinei limfocitinei leukemijai gydyti, tocilizumabas klinikiniuose tyrimuose bandomas skirti mukoepidermoidinei karcinomai, epiteliniam kiaušidžių vėžiui, interleukiną-6 ekspresuojančios plaučių karcinomos sukeltai kacheksijai gydyti [103,320-322].

Apibendrinant klinikinę dalį būtina paminėti keletą trūkumų, kurių neišvendėme šiame darbe. Imant konkrečias stebėjimo ribas nuo 2007.12.01 iki 2013.12.31, gavome pacientų stebėjimo laikotarpių netologymą. Tai apsprendė, kad skirtingais stebėjimo mėnesiais vertinti netolygūs pacientų

skaičiai. Tai neabejotinai įtakojo tyrimų rezultatus. Norėtume dar kartą pabrėžti, kad VUL SK Reumatologijos centre biologine terapiją gaunančių pacientų duomenys yra ir toliau kaupiami BIOLIT ir bus nagrinėjami tolimesniuose darbuose. Kadangi darbe vertinta labai daug klinikinių, laboratorinių ligos aktyvumo, funkcijos ir kitų rodiklių darbe pateikiamos lentelės yra labai „apkrautos“, ką irgi vertiname kaip darbo trūkumą.

Aktyvi TBC gydymo biologine terapija metu buvo diagnozuota 3 (1,66 %) pacientams, dar 13 (3,37 %) pacientų nustatyta latentinė TBC. Didžiausiais tuberkuliozės paplitimas rastas adalimumabu gydytiems pacientams, mažiausias – infliksimabu. Literatūros duomenimis didžiausias tuberkuliozės paplitimas nustatomas adalimumabu ir infliksimabu, mažiausias – etanerceptu gydytiems pacientams [323]. Tačiau literatūroje nagrinėti tyrimai, atlikti regionuose, kuriuose tuberkuliozės paplitimas yra nedidelis, o Lietuvoje jos paplitimas yra didžiausias Europos Sąjungoje (2013 m. duomenimis 57,37 atvejai/100 000 gyventojų) [67]. Taip pat būtina pabrėžti, kad Lietuvoje tik 2011 m. buvo priimtas bendras pulmonologų ir reumatologų sutarimas dėl tuberkuliozės diagnostikos ir gydymo rekomendacijų pacientams, kuriems taikomas gydymas TNF $\alpha$  blokatoriais [68]. Iki to laiko Lietuvoje buvo laikomasi tarptautinių rekomendacijų, kurios rėmėsi tyrimais, atliktais žemo ar vidutinio tuberkuliozės paplitimo regionuose, todėl nebuvo tiksliai pritaikyti mūsų šaliai. Sutarimo pritaikymas kasdienėje praktikoje pagerino pacientų ištyrimą dėl latentinės ir aktyvios tuberkuliozės prieš skiriant gydymą ir stebėjimą gydymo biologine terapija metu – nuo sutarimo priėmimo 2011 m. iki 2013 metų pabaigos VUL SK Reumatologijos centre nebuvo nustatyta nė vieno aktyvios tuberkuliozės atvejo. Žinoma, kad imunosupresuotiems pacientams, odos tuberkulino mėginys gali būti klaidingai neigiamas dėl nepakankamos imuninės sistemos reakcijos; o dėl pacientų vaikystėje atliktos BCG vakcinacijos mėginys gali būti klaidingai teigiamas. Todėl rekomenduotina imunosupresuotiems pacientams atlikti ne tik odos tuberkulino, bet ir stimuliuoto  $\gamma$ -interferono išskyrimo mėginį (pvz. *QuantiFeron TB Gold*), dėl jo didesnio jautrumo ir specifiškumo. Norėdami

įvertinti dviejų metodų suderinamumą, papildomai retrospektyviai peržiūrėjus 297 pacientų duomenis, nustatėme blogą odos tuberkulino ir stimuliuoto  $\gamma$ -interferono išskyrimo mėginių rezultatų suderinamumą (*Cohen* kappa 0,200 (95 % PI 0,031-0,368)). Tai patvirtina ir literatūros duomenys [244,323]. Todėl, siekdami maksimaliai sumažinti latentinės tuberkuliozės „pražiūrėjimo“ riziką, mes rekomenduojame atlikti abu mėginius pacientams, kuriems yra planuojamas gydymas BT, kartu su dviejų krypčių plaučių rentgenograma, o esant neaiškiems atvejams – atlikti ir krūtinės ląstos kompiuterinę tomografiją. Pabrėžtina, kad dauguma šalių patvirtino savo individualias nacionalinės tuberkuliozės diagnostikos ir gydymo prieš skiriant biologinius vaistus rekomendacijas, tačiau įrodymų apie odos tuberkulino ir stimuliuoto  $\gamma$ -interferono išskyrimo mėginių dinamiką gydymo biologiniais vaistais metu nepakanka [319,323]. Prasminga būtų planuoti ir šių dviejų latentinę tuberkuliozę padedančių identifikuoti tyrimų dinamikos vertinimą gydymo biologiniais vaistais eigoje. Literatūros šaltiniai šia tema yra pavieniai, nes daugelis mokslinius tyrimus atliekančių šalių yra mažo tuberkuliozės paplitimo regiuonuose.

2013 m. EULAR rekomendacijose pabrėžiama, kad viena iš aktualių mokslinių tyrimų krypčių yra biologinių vaistų imunogeniškumas ir jo reikšmė klinikinėms gydymo išeitims [142]. Nors yra daug diskutuojama apie imunogeniškumo reikšmę gydant biologine terapija, nėra pasiūlyta visuotinai tiksliausio metodo nustatyti antikūnų prieš biologinį vaistą ir vaisto koncentracijas. Todėl tiksliausio metodo paieška išlieka labai svarbi. 2014 m. buvo pasiūlytos TNF $\alpha$  blokatorių ir prieš juos susidariusių antikūnų koncentracijų tyrimų rekomendacijos, padedančios patikslinti gydymo neefektyvumo priežastis ir paskirti konkrečiu atveju tinkamiausią biologinį vaistą [286]. Siekdami įvertinti dviejų skirtingų metodų rezultatų atitikimą, palyginome 145 pacientų kraujo serumų TNF $\alpha$  blokatorių koncentracijas, nustatytas dviejose skirtingose laboratorijose. Nustatėme gerą rezultatų koreliaciją ir atitikimą, nustatant TNF $\alpha$  blokatorių koncentracijas pacientų serumuose. Nepaisant to, kad abiem metodais buvo nustatomos panašios visų

tirtų vaistų koncentracijos, „*Sanguin Diagnostics*“ laboratorijoje buvo nustatytos žemos adalimumabo ir anti-ADA antikūnių koncentracijos trimis pacientams, kuriems anti-ADA antikūnų nepavyko nustatyti “Progenika” kompanijos tyrimo rinkiniais. Nors „*Sanguin Diagnostics*“ laboratorijoje buvo rasta 11,1 % etanerceptu ir 5,55 % infliksimabu gydytų pacientų serumų su nenustatomomis vaistų ir antikūnų koncentracijomis (atitinkamai VUL SK Laboratorinės diagnostikos skyriuje – 6,3 % ir 3,6 %), šiems pacientams dėl gero klinikinio efekto gydymas nebuvo keistas. Teoriškai, nė vienas iš šiuo metu egzistuojančių tyrimų metodų negali nustatyti visų organizme susidarančių antikūnų prieš vaistus klasių. Sunkiausiai yra nustatomi IgM klasės antikūnai dėl mažo pastarųjų gebėjimo susijungti. Lengviau nustatomi IgG1 ir IgG4 klasių antikūnai. IgE klasės antikūnus teoriškai taip pat būtų lengva nustatyti, tačiau dėl didelių IgG klasės antikūnų kiekių, santykinai mažus IgE klasės antikūnų kiekius nustatyti sunku. ELISA tyrimas yra jautrus ir specifiškas, tačiau jis negali nustatyti IgG4 klasės antikūnus ir yra veikiamas vaistų sąveikos [140,276]. ELISA metodu nustatomi klaidingai teigiami rezultatai galimi dėl prisijungimo prie plokštelės metu įvykstančių vaisto struktūrinių pokyčių, taip pat dėl reumatoidiniu artritu sergančiųjų nespecifinio imunoglobulino M (ar imunoglobulino G) reumatoidinio faktoriaus prisijungimo prie antikūno prieš vaistą Fc dalies [269]. Serume esant net ir nedidelei vaisto koncentracijai, ir antikūnams prieš jį formuojasi kompleksai, todėl ELISA metodu kartais antikūnai nenustatomi [269]. RIA metodas yra ne toks jautrus antikūnų ir vaisto sąveikai, palyginti su ELISA, todėl yra naudingas norint anksti nustatyti antikūnus prieš TNF $\alpha$  blokatorius [294].

„*Sanguin Diagnostics*“ buvo nustatyti teigiami anti-ADA Ak 14,8 %, anti-INF Ak –30,9 % pacientų, VUL SK Laboratorinės diagnostikos skyriuje – atitinkamai, 3,7 % ir 25,4 % pacientų. VUL SK Laboratorinės diagnostikos centre daugiau pacientų buvo rastos nustatomos etanercepto ir infliksimabo koncentracijos, palyginti su „*Sanguin Diagnostics*“ laboratorija. Pastarojoje buvo nustatyta daugiau pacientų su nustatomomis anti-INF antikūnų reikšmėmis.

Mūsų atlikto TNF $\alpha$  blokatorių koncentracijų, nustatytų dviem skirtingais laboratorijos metodais, rezultatų palyginimas turi savo trūkumą – neturėjome sveikų asmenų ir pacientų su itin aukštomis vaistų koncentracijomis duomenų palyginimui, todėl negalime įvertinti RIA ir ELISA metodų jautrumo ir specifiškumo [71]. Tačiau pagrindiniu trūkumu laikytume tai, kad vaisto koncentracijų ir efektyvumo vertinimai atlikti ir lyginami pacientams, kurių gydymo trukmė buvo skirtinga.

Serumo biologinio vaisto koncentracijos nustatymas padeda nustatyti, ar yra pirminis gydymo neefektyvumas (nėra klinikinio atsako gydant adekvačiomis dozėmis), ar antrinis (nėra gydymo atsako gydant ir didelėmis biologinio vaisto dozėmis, nes randama antikūnų prieš vaistą). Jei pacientui randama pakankama vaisto koncentracija ir nėra antikūnų prieš vaistą, tikėtina, kad gydymas ir antruoju TNF $\alpha$  blokatoriumi bus neefektyvus, todėl tikslinga keisti gydymą kito veikimo mechanizmo vaistu [324,325]. Tai yra taip vadinamasis vaistų klasės efektas, nes ligos patogenezėje tikriausiai svarbiausias yra kitas citokinas [286]. Beje, jei susiformavo Ak prieš pirmąjį TNF $\alpha$  blokatorių, yra didesnė galimybė, kad ir antrasis vaistas bus neefektyvus, nes literatūros duomenimis, didėja rizika susidaryti antikūnams ir prieš antrą TNF $\alpha$  blokatorių [286,325]. Galimas ir antrojo TNF $\alpha$  blokatoriaus gydymo efekto išsekimas dėl antikūnų prieš abu vaistus susiformavimo. Radome straipsnį, kuriame buvo lyginti reumatoidiniu artritu sergantys pacientai iš kurių viena grupė pacientų pradėjo gydymą adalimumabu kaip pirmuoju biologiniu vaistu, o antrajai grupei jis buvo skiriamas po neefektyvaus gydymo infliksimabu. Nustatyta, kad tiems infliksimabu gydytiems pacientams, kurių organizme susiformavo anti-INF Ak, pakeitus gydymu adalimumabu, dažniau formavosi anti-ADA Ak, palyginti su pacientais, kuriems adalimumabas buvo pirmasis biologinis vaistas [324]. Palyginti su anksčiau TNF $\alpha$  blokatoriais negydytais pacientais, didesnis ligos aktyvumas nustatytas gydant antruoju preparatu pacientus, kuriems infliksimabas dėl nepakankamo efektyvumo buvo pakeistas adalimumabu, nors ir nebuvo rasta nustatomų antikūnų prieš abu vaistus [324].

Kasdienis TNF $\alpha$  blokatorių ir antikūnų prieš vaistus koncentracijų nustatymas padėtų paaiškinti gydymo atsako ypatumus, numatyti nepageidaujamus reiškinius [276,286,324,325]. 2014 m. buvo pasiūlyta gydymo keitimų, atsižvelgiant į vaistų imunogeniškumą, schema, rekomenduojanti kas 3 mėnesius tirti vaisto koncentraciją kraujo serume [286]. Jei serume yra randama nustatoma vaisto koncentracija ir yra klinikinis efektas –rekomenduojama gydymą tęsti ta pačia biologinio vaisto doze; jei nėra klinikinio efekto – keisti kito mechanizmo biologiniu preparatu [286]. Jei kraujo serume nėra nustatomos vaisto koncentracijos, rekomenduojama papildomai tirti prieš vaistą susidariusių antikūnų koncentraciją. Jei nustatoma antikūnų ir stebimas geras gydymo efektas – svarstyti diagnozės tikslinimo klausimą, gretutinių vaistų naudojimą arba, neradus sinoviito, svarstyti gydymo nutraukimo klausimą [286]. Jei serume nėra randama nustatomos vaistų ir antikūnų prieš jį koncentracijos, rekomenduojama įvertinti vaistų vartojimą ir dozavimą. Jei biologinio vaisto dozė adekvati ir yra klinikinis efektas – svarstyti diagnozės tikslinimo klausimą, patikslinti gretutinių vaistų naudojimą arba, neradus sinoviito, svarstyti gydymo nutraukimo klausimą. Jei klinikinio efekto negauta – kartoti serumo vaistų ir antikūnų prieš vaistus koncentracijų tyrimus, paskirti gretutinį medikamentinį gydymą sintetiniais ligą modifikuojančiais vaistais [286].

Literatūros duomenimis, Ak prieš vaistą sergantiems skirtingais autoimuniniais artritais nustatomi nevienodai dažnai. Ak prieš vaistus nustatomi apytiksliai trečdaliui reumatoidiniu artritu ir 25 % spondiloartropatijomis sergančių pacientų [49,50,268,326,327]. Tyrimai įrodė, kad chimeriniai (žmogaus – pelės) preparatai (pvz.: INF) turi didesnę tikimybę sukelti antikūnų gamybą [152]. Kadangi ne visiems pacientams susiformuoja Ak prieš vaistus, manoma, kad imunogeniškumas yra nulemtas keleto veiksnių, susijusių su gydymu, pačiu pacientu bei išoriniais veiksniais [268]. Mūsų duomenimis, 33,3 % reumatoidiniu artritu ir 18,2 % spondiloartropatijomis sergančių pacientų buvo rasta anti-INF antikūnų – tai atitinka literatūros duomenis. Mes nustatėme, kad anti-INF ir anti-ADA antikūnų susidarymas

organizme yra susijęs su blogesniu klinikiu gydymo efektu, didesne su infliksimabo infuzija susijusių reakcijų, gydymo keitimo ir gydymo INF nutraukimo rizika.

Statistiškai reikšmingų TNF $\alpha$  blokatorių koncentracijų skirtumų tarp pacientų, kuriems gydymas buvo efektyvus ir neefektyvus mums nepavyko nustatyti. Literatūros duomenimis, serumo vaisto koncentracija stipriai koreliuoja su klinikiu atsaku [286,326]. Mūsų duomenys gali būti paaiškinami tuo, kad pacientų grupės palyginti mažos, ir tuo, kad pacientai vartojo mažas infliksimabo dozes. Pacientams, kuriems buvo tiriama infliksimabo ir antikūnų prieš jį koncentracija, vidutinė skiriama infliksimabo dozė buvo 3,005 (0,524) mg/kg sergantiems reumatoidiniu artritu ir 2,894 (0,671) sergantiems spondiloartropatijomis. Pusei šių pacientų dėl nepakankamo efekto reikėjo didinti dozę, tačiau anti-INF Ak buvo nustatyti mažesnei pacientų daliai. Vadinasi antikūnų susiformavimas yra tik viena iš vaisto neefektyvumo priežasčių. Literatūros duomenimis, gydymas mažomis infliksimabo dozėmis gali didinti anti-INF antikūnų formavimosi riziką sergantiems reumatoidiniu artritu ir spondiloartropatijomis [268,326,327,328]. Tačiau mūsų tyrimas nenustatė, kad žemomis infliksimabo dozėmis gydytų pacientų dalis, kuriems buvo nustatyti anti-INF Ak skirtusi nuo literatūros duomenų, kurie vertino pacientus, vartojusius adekvačias, vaisto apraše rekomenduojamas infliksimabo dozes [268,326,327]. Todėl galima būtų manyti, kad imunogeniškumas nebūtinai susijęs su vaisto doze. Tam patvirtinti reikėtų atlikti didesnės apimties papildomus tyrimus.

Skirtingų autorių duomenimis, su infuzija susijusios reakcijos stebimos iki 16 % pacientų, kuriems susiformuoja anti-INF Ak; injekcijų vietų reakcijos vartojantiems poodinius biologinius vaistus pasitaiko rečiau [51]. Nustatyta, kad 85 % pacientų, kurie nutraukė gydymą adalimumabu, serume buvo nustatoma anti-ADA antikūnų [285]. *Wolbink* su kolegomis teigimu, infuzinių reakcijų dažnis susijęs su doze [284]. Su infuzija susijusios reakcijos greičiausiai įvyksta dėl to, kad gydant mažomis infliksimabo dozėmis organizme susiformuoja anti-INF Ak ir formuojasi imuniniai kompleksai

[152]. Tik 5,3 % mūsų stebėtų pacientų įvyko infuzinės reakcijos, kurias galima sieti su randamais anti-INF antikūnais. Su infliksimabo infuzija susijusios reakcijos pasireiškė iš viso 10 (7,0 %) pacientų, tačiau iš jų 7 pacientams imunogeniškumo tyrimai nebuvo atlikti, todėl ir negalime spręsti apie jų ryšį su anti-INF antikūnais.

Literatūros duomenimis, ETA yra mažiausiai imunogeniškas, greičiausiai dėl savo molekulinės struktūros [52,53,280]. Iš tiesų, nenustatėme nė vienam iš tirtųjų 63 etanerceptu gydytų pacientų anti-ETA antikūnų, keturiems pacientams nebuvo rasta nustatomos vaisto koncentracijos, tačiau šiems pacientams buvo gautas geras klinikinis efektas, todėl gydymas nebuvo keičiamas.

Ištyrėme visus 25 adalimumabu gydytus pacientus, anti-ADA antikūnų radome tik vienos reumatoidiniu artritu sergančios pacientės serume, kuriame adalimumabo koncentracija nesiekė registruojamos ribos. Be to, radome vidutinę neigiamą koreliaciją tarp metotreksato vartojimo ir anti-ADA antikūnų susidarymo. Kiti tyrėjai nustatė anti-ADA antikūnus nuo 6 % iki 87 % gydomų pacientų [132,156,285,329,330]. Įrodyta, kartu vartojant metotreksatą ir adalimumabą, anti-ADA Ak nustatomi iki < 1 % gydytų pacientų [132].

Žinoma, dėl palyginti mažo pacientų skaičiaus galima teigti tik apie antikūnų prieš vaistą ir efektyvumo bei nepageidaujamų reiškinių tendencijas, gydant autoimuniniais artritais sergančius pacientus. Tikslesniems apibendrinimams reikalingi platesni tyrimai. Išsekus arba nuo pat gydymo pradžios negavus gero gydymo efekto, serumo TNF $\alpha$  blokatorių ir antikūnų prieš juos koncentracijų tyrimai, padėtų parinkti pacientams tinkamiausią gydymą, sutrumpintų gydymo neefektyviu vaistu laiką ir išlaidas. Literatūroje vis plačiau rašoma apie individualų gydymo parinkimą konkrečiam pacientui, tai yra konkretaus medikamento, jo dozės ar vartojimo intervalų, gretutinių medikamentų parinkimą, atsižvelgiant į paciento ligos eigą, serumo vaisto ir antikūnų prieš vaistus koncentracijų tyrimus [286]. Imunogeniškumo tyrimai



VULSK Reumatologijos centre ir toliau yra tęsiami, ateityje planuojame pateikti papildomus, išsamesnius tyrimų rezultatus.

Mūsų atliktas tyrimas – pirmasis Lietuvoje, vertinantis gydymo biologiniais vaistais efektyvumą autoimuniniais artritais sergantiesiems pacientams, pasireiškusių nepageidaujamus reiškinius, jų prevenciją, antikūnų prieš vaistus susidarymo pasekmes realios reumatologo klinikinės praktikos sąlygomis. Mūsų atlikti tyrimai ir gautos preliminarios išvados įrodo, kad imunogeniškumo tyrimai gali būti labai naudingi kasdienei praktikai. Dėl jų galima lengviau paskirti pacientui individualizuotą gydymą, suprasti biologinių vaistų neefektyvumo ir nepageidaujamų reiškinių priežastis, lengviau paskirti konkretų medikamentą, parinkti jo dozę, vartojimo intervalus, gretutinius medikamentus. Šių tyrimų naudojimas didelei daliai pacientų sutrumpintų gydymo laiką ir išlaidas. Apie šių tyrimo metodų galimus privalumus rašo ir naujausi literatūros šaltiniai [50,286].

Pasaulyje gydymas biologine terapija skiriamas individualizuotai – atsižvelgiant į visas ligos pasireiškimo lokalizacijas (pvz.: sergant spondiloartropatijomis etanercepto taikymas nėra efektyvus uveitų, uždegiminės žarnų ligos gydymui), jos aktyvumą, struktūrinius pokyčius, nustatomas vaistų ir antikūnų prieš juos koncentracijas, galimybę vartoti gretutinius medikamentus, net paciento teikiamą pirmenybę vaisto skyrimo būdai. Biologinė terapija Lietuvoje pradėta naudoti 2000 metais kaip pavieniams autoimuniniais artritais sergantiems pacientams skiriamas gydymo būdas, jis ilgą laiką buvo praktiškai neprieinamas kasdienybėje. Medikamentai buvo skiriami tik išskirtiniais atvejais patiems sunkiausiems pacientams. 2004 metais pradėjus šiuos medikamentus pirkti centralizuotai, biologinės terapijos prieinamumas kasmet nors ir nežymiai augo. Tačiau ir dabar prieinamumas nėra pakankamas, kaip ir kitose ekonomiškai silpnesnėse valstybėse [331]. Lietuvoje tik mažiau nei 5 % autoimuniniais artritais sergančių pacientų yra gydomi biologine terapija. Dėl tokio prieinamumo lygio gydomi tik sunkiausi pacientai, kurie patenka į pagrindinius penkis reumatologijos centrus Lietuvoje: Vilniuje, Kaune, Klaipėdoje, Šiauliuose ir Panevėžyje. Vaikų

reumatologijoje prieinamumas žymiai geresnis, tačiau ir vaikų, ir suaugusiųjų individualizuotas gydymas biologine terapija išlieka pati svarbiausia problema.

Biologiniais vaistai Lietuvoje perkami centralizuotai. Dėl susiklosčiusios vaistų pirkimo tvarkos, gydytojas praktiškai negali paskirti kito medikamento, nei jis įsigytas tų metų centralizuotame vaistų pirkime. Jei pacientui dėl įvairių priežasčių tas vaistas netinka, jis vėl turi laukti jam tinkamiausio gydymo galimybių, kurios atsiras kuriam nors iš gydomų pacientų nutraukus gydymą. Tai vienas iš pagrindinių veiksnių lėmusių mūsų gautus rezultatus – nagrinėjome populiarią, kurioje gydymo biologiniais vaistai keitimai buvo sąlygoti ne klinikinių, tačiau ekonominių sąlygų.

Dėl išvardytų priežasčių mūsų atliktas tyrimas atspindi ekonomiškai apribotos valstybės, turinčios specifinę vaistų skyrimo sistemą, patirtį, taip pat ir bandymą mokslininkams pagrįsti ypač aktualų Lietuvoje latentinės tuberkuliozės diagnostikos ir imunogeniškumo klausimus. Šio tyrimo duomenų tiesiogiai lyginti su biologinės terapijos registrų ir duomenų bazių duomenimis negalima visų pirma dėl to, kad gydytojas reumatologas Lietuvoje neturi tiesioginės galimybės skirti individualizuotą gydymą.

Nežiūrint paminėtų trūkumų, šio tyrimo duomenys gali pasitarnauti gydytojams, pacientams, sveikatos sistemos organizatoriams, farmacininkams ir mokslininkams, nagrinėjantiems biologinės terapijos skyrimo ypatumus (ypač mažų dozių terapiją, vaistų keitimus), nepageidaujamus reiškinius (ypač retus nepageidaujamus reiškinius, tuberkuliozės diagnostikos problemas endemiškai didelio paplitimo populiacijoje), imunogeniškumo reikšmę gydant autoimuniniais artritais sergančius pacientus.

Moksliniais tyrimais įrodyta farmakoekonominė biologinės terapijos nauda [332,3343]. Įrodyta biologinės terapijos nauda mažinant finansines valstybės išlaidas (slopinant ligos aktyvumą, retėja ligos nulemtų komplikacijų išsivystymas, gerėja pacientų darbingumas, mažėja hospitalizacijų skaičius ir trukmė, pacientai sugrįžta į darbo rinką). Mūsų darbas įrodė, kad jau po pirmųjų gydymo metų reikšmingai mažėja

nedarbingumo dienų, nedarbingumo pažymėjimų išdavimų dažnis, reabilitacijos, fizioterapijos, kitų žmonių pagalbos poreikis. Nors mūsų darbas neturėjo tikslo įvertinti farmakoekonominę biologinės terapijos naudą, tačiau jis gali būti pagrindas pradėti tokius tyrimus, kurių moksliniais rezultatais remiantis būtų galima pagrįsti neabejotiną farmakoekonominę naudą taikant šį gydymą autoimuniniais artritais sergantiems pacientams. Tai savo ruožtu padidintų vaistų prieinamumą ir galimybę laiku skirti šiuos vaistus ankstyvose ligos stadijose, išvengiant ligos komplikacijų, laikino ir ilgalaikio darbingumo praradimo, neįgalumo bei pagerinant pacientų gyvenimo kokybę, mažinant ligos našą pačiam pacientui, jo artimiesiems ir valstybei.

## 6. IŠVADOS

1. Autoimuniniais artritais sergančių pacientų gydymas biologiniais vaistais (adalimumabu, etanerceptu, infliksimabu, rituksimabu) yra efektyvus: statistiškai reikšmingas ligos aktyvumo sumažėjimas pasiektas jau po 3 gydymo mėnesių ir išliko gydant 24 mėnesius, nebuvo nustatyta nė vieno tirta biologinio vaisto privalumo prieš kitus. Nerasta koreliacijos tarp nustatyto ligos aktyvumo ir metotreksato naudojimo vertinant po 3, 6, 12, 18 ir 24 gydymo mėnesių. Nerasta reikšmingų gydymo efektyvumo skirtumų taikant skirtingas infliksimabo dozes.
2. Daugiau nei pusė sergančiųjų reumatoidiniu artritu, ankilozinium spondilitu ir juveniliniu idiopatinium artritu bei 40,3 % psoriazinium artritu tęsė gydymą pirmuoju biologiniu vaistu esant geram klinikiniam ir laboratoriniam efektui iki 24 mėnesių laikotarpiu. Nepakankamas gydymo efektas buvo pagrindinė priežastis keisti gydymą pirmuoju biologiniu vaistu sergantiesiems reumatoidiniu, psoriazinium artritu ir ankilozinium spondilitu, o nepageidaujami reiškiniai – sergantiesiems juveniliniu idiopatinium artritu.
3. Nedarbingumo dienų, nedarbingumo pažymėjimų išdavimų dažnio, reabilitacijos, fizioterapijos, kitų žmonių pagalbos poreikio reikšmingas sumažėjimas reumatoidiniu, psoriazinium ir juveniliniu idiopatinium artritu sergančiuosius pacientus gydant biologiniais vaistais nustatytas tiriant po 12 mėnesių, o ankilozinium spondilitu – po 24 mėnesių. Nuolatinio neįgalumo statistiškai reikšmingo kitimo šiais laikotarpiais nenustatyta.
4. 71,3 % visų pasireiškusių nepageidaujamų reiškinų gydant biologiniais vaistais buvo lengvi ir vidutinio intensyvumo, dauguma atvejų jie praėjo be pasekmių. Dažniausi nepageidaujami reiškiniai buvo infekcijos. Dėl nepageidaujamų reiškinų 19,7 % visų pacientų nutraukė gydymą biologiniais vaistais, 49,3 % AA pacientų gydymas buvo stabdomas laikinai. Daugiausia nepageidaujamų reiškinų pasitaikė pacientams sergantiems reumatoidiniu artritu. Gydymo biologine terapija metu

tuberkuliozė buvo nustatyta 4,1% pacientų. Didžiausias tuberkuliozės atvejų skaičius 1000 paciento metų nustatytas tarp adalimumabu, mažiausias – tarp infliksimabu gydytų pacientų.

5. Nustatytas žemas odos tuberkulino mėginio ir stimuliuoto  $\gamma$ -interferono išskyrimo testo rezultatų suderinamumas diagnozuojant latentinę tuberkuliozę sergantiesiems autoimuniniais artritais prieš skiriant gydymą TNF $\alpha$  blokatoriais (*Cohen kappa* = 0,200 (95 % PI 0,031 – 0,368)).
6. Lyginant TNF $\alpha$  blokatorių serumo koncentracijų nustatymą imunofermentiniais metodais, rasta gera rezultatų koreliacija, geras metodų atitikimas nustatant adalimumabo, etanercepto ir infliksimabo koncentracijas. Gydant infliksimabu susidariusių antikūnų prieš vaistą koncentracijų, nustatytų imunofermentiniu ir radioimuninės precipitacijos metodais, rezultatų koreliacija buvo gera, tačiau nenustatyta jų atitikimo.
7. Gydant infliksimabu atsiradę antikūnai prieš vaistą yra susiję su klinikinio efekto praradimu, padidėjusiu infuzinių reakcijų dažniu bei antriniu gydymo neefektyvumu ir su tuo susijusiu gydymo keitimu. Gydant adalimumabu atsiradę antikūnai prieš vaistą yra susiję su klinikinio efekto išsekimu.

## 7. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

1. Autoimuniniu artritu sergančiam pacientui biologinis vaistas, jo dozė, metotreksato ir kitų ligą modifikuojančių vaistų skyrimo taktika turi būti parenkama individualiai.
2. Siekiant autoimuniniu artritu sergantį pacientą apsaugoti nuo darbingumo praradimo ir funkcinio neįgalumo, tikslinga biologinę terapiją sergantiesiems autoimuniniais artritais skirti esant aktyviai ligai ir iki struktūrinių pažeidimų išsivystymo.
3. Siūloma įvesti į šeimos gydytojų, reumatologų, ortopedų – traumatologų, pulmonologų, infektologų, gastroenterologų ir kitų specialybių gydytojų rezidentūros ir gydytojų tobulinimo mokymo programas klausimus, nagrinėjančius biologinių vaistų sukeltus nepageidaujamus reiškinius, jų simptomus, pasekmes ir biologinių vaistų skyrimo taktiką pasireiškus nepageidaujamiems reiškiniams.
4. Rekomenduojama Lietuvos reumatologų asociacijai ir šalies pulmonologų draugijoms peržiūrėti 2011 m. priimtas „Tuberkuliozės prevencijos ir gydymo rekomendacijas skiriant naviko nekrozės faktoriaus alfa blokatorius (Lietuvos pulmonologų ir reumatologų sutarimas)“ bei jas koreguoti, numatant dviejų metodų (odos tuberkulino ir stimuliuoto  $\gamma$ -interferono išskyrimo) privalomą atlikimą prieš skiriant gydymą biologiniais vaistais.
5. Praradus efektyvumą gydant biologiniais vaistais, tikslinga atlikti biologinių vaistų ir prieš juos susidariusių antikūnų koncentracijų tyrimus, bei pagal juos atlikti tolimesnius biologinio vaisto dozės ar keitimo kitu vaistu modifikavimus.
6. Rekomenduojama pratęsti mokslinius tyrimus, nagrinėjančius imunogeniškumo klausimus gydant biologiniais vaistais. Atlikus plačius tyrimus bei gavus statistiškai patikimus rezultatus, Lietuvos reumatologų asociacijai rekomenduojama svarstyti pasiūlymą sveikatos priežiūrą organizuojančioms struktūroms TNF $\alpha$  blokatorių ir prieš juos

susidariusių antikūnų koncentracijų nustatymą įtraukti į privalomą autoimuniniais artritais sergančiųjų gydomų biologiniais vaistais tyrimų priežiūros planą.

7. Pasaulinėje literatūroje nesant pakankamų duomenų apie odos tuberkulino ir stimuliuoto  $\gamma$ -interferono išskyrimo mėginių kitimus gydymo biologiniais vaistais eigoje, tikslinga toliau tęsti mokslinius tyrimus apie tuberkuliozės imuninio atsako ypatumus pacientams jau gydomiems biologiniais vaistais.

## 8. AUTORĖS PUBLIKACIJOS IR DISERTACIJOS TEMA SKAITYTI PRANEŠIMAI

### Publikacijos darbo tema:

1. Arštikytė I, Vitkus D, Prodan A, Butrimienė I, Venalis A. Detection of TNF $\alpha$  blockers and anti-drug's antibodies levels: a comparison of two commercially available assays. *Laboratorinė medicina*. 2014; t. 16; 4(64): 172-180.
2. Arštikytė I, Kaplerytė G, Butrimienė I. Autoimuninės uždegiminės reumatinės ligos ir skiepijimo tikslingumas. *Sveikatos mokslai*. 2014; 24(6):100-104.
3. Arstikyte I, Butrimiene I, Petrulioniene A , Venalis A. A rare kind of lymphoma in a patient on treatment with two different biological agents. *Arch Rheumatol*. 2015; 30(1):75-78. Online first: doi: 10.5606/ArchRheumatol.2015.4383.
4. Arstikyte I, Kapleryte G, Butrimiene I. Venalis A. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with TNF $\alpha$  blockers in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients. *BioMed Research International*. 2015; Article ID 604872, 10 pages. Online first: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/604872>.
5. Arštikytė I, Butrimienė I, Venalis A. Results of observational study on biologic therapy for the treatment of autoimmune arthritis (data from the Lithuanian database of biologic therapy of rheumatic diseases). *Medicinos teorija ir praktika*. 2015; 21(3.2):390-405. doi: 10.15591/mtp.2015.063.



### **Stendiniai pranešimai darbo tema:**

1. Sakalyte R, Arstikyte I, Venalis A, Butrimiene I. Incidence of infectious complications in rheumatic patients treated with biologics in Vilnius University, Rheumatology centre. Pristatyta 2014.06.14. Paryžiuje, kasmetiniame Europos Reumatologijos kongrese, organizuotame Europos priešreumatinės lygos (angl. *European League Against Rheumatism*, EULAR). Abstrakto nr. SAT0084.
2. Arstikyte I, Butrimiene I, Zablockis R, Venalis A. The value of the QuantiFERON TB Gold test in the identification of latent tuberculosis in rheumatic patients before treatment with TNF- $\alpha$  blockers in Vilnius University Hospital Santariskiu Clinics. Pristatyta 2014.09.22. Stokholme, Skandinavijos reumatologijos kongrese, organizuotame Skandinavijos reumatologijos draugijos. Abstrakto Nr. PP155. *Scan J Rheumatol.* 2014; 43(s127):44-45.
3. Puceviciene E, Arstikyte I, Butrimiene I, Venalis A. Detection of TNF $\alpha$  blockers and anti-drug's antibodies levels: a comparison of two commercially available assays. Pristatyta 2015.06.13. Romoje, kasmetiniame Europos Reumatologijos kongrese, organizuotame Europos priešreumatinės lygos (angl. *European League Against Rheumatism*, EULAR). Abstrakto nr. SAT0604.

### **Žodiniai pranešimai darbo tema:**

1. „6 years of experience with TNF blockers in Lithuania“. Ketvirtasis jaunujų reumatologų susitikimas „*Myrace*“ (angl. *Meeting of young rheumatologist across Europe*). 2008 m. sausio 18 d., Reichenau, Austrija. Abstract No. AB08. *Joint Bone Spine.* 2008; 75 (2): 245.
2. „Kokius pacientus nukreipti biologinei terapijai?“ Vilniaus reumatologijos seminarai/18: autoimuninių sisteminių ligų gydymo perspektyvos. 2011 m. lapkričio 25 d., Vilnius, Lietuva.

## 9. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Gaston JSH. Cellular immunity in rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Rheumatology. Vol. I. Sixth edition. Philadelphia: Mosby, an imprint of Elsevier Ltd.;2015. p. 758-763.
2. Baeten D. Etiology, pathogenesis, and pathophysiology of ankylosing spondylitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Rheumatology. Vol. II. Sixth edition. Mosby, an imprint of Elsevier Ltd; 2015. p. 951-955.
3. Ritchlin C, McGonagle D. Etiology and pathogenesis of psoriatic arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Rheumatology. Vol. II. Sixth edition. Mosby, an imprint of Elsevier Ltd; 2015. p. 998-1007.
4. Donn R. Etiology and pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Rheumatology. Vol. I. Sixth edition. Mosby, an imprint of Elsevier Ltd; 2015. p. 845-850.
5. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autimmun Rev.* 2005; 4(3):130-136.
6. [John D Reveille](#). Epidemiology of Spondyloarthritis in North America. [Am J Med Sci.](#) 2011; 341(4): 284–286.
7. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet.* 2007; 369:767-778.
8. Adomaviciute D, Pileckyte M, Baranauskaite A, Morvan J, Dadoniene J, Guillemin F. Prevalence survey of rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy in Lithuania. *Scand J Rheumatol.* 2008; 37(2):113-119.
9. Dadoniene J, Stropuviene S, Venalis A, Boonen A. High work disability rate among rheumatoid arthritis patients in Lithuania. *Arthritis Rheum.* 2004;51(3):433-439.

10. Semb AG, Kvien TK, Aastveit AH et al. Lipids, myocardial infarction and ischaemic stroke in patients with rheumatoid arthritis in the Apolipoprotein-related Mortality RISK (AMORIS) Study. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69:1996–2001.
11. Lautermann D, Braun J. Ankylosing spondylitis: cardiac manifestations. *Clin Exp Rheumatol.* 2002; 20:S11–S15.
12. Wong K, Gladman DD, Husted J, Long JA, Farewell VT. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient clinic. Causes and risk of death. *Arthritis and Rheumatism.* 1997; 40(10):1868–1872.
13. Breda L, Di Marzio D, Giannini C et al. Relationship between inflammatory markers, oxidant-antioxidant status and intima-media thickness in prepubertal children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Res Cardiol.* 2013; 102:63-71.
14. Verstappen SMM, Symmons DPM. What is the outcome of RA in 2011 and can we predict it? *Bets Pract Res Clin Rheumatol.* 2001; 25:485-496.
15. Exarchou S, Lie E, Lindstrom U, Askling J, Forsblad-d'Elia H, Turesson C et al. Mortality in ankylosing spondylitis: results from a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2015; 0:1-7, doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207688.
16. Ogdie A, Schwartzman S, Husni ME. Recognizing and managing comorbidities in psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2015; 27(2):118-126.
17. Venalis A, Kirdaitė G, Dadonienė J. Reumatologija II: klinikinė farmakoterapija, biofizikiniai, reabilitaciniai chirurginiai gydymo metodai. Vilnius: Baltijos kopija; 2005. P.52.
18. van der Heide A, Jacobs JW, Bijlsma JW, Heurkens AH, van Booma-Frankfort C, van der Veen MJ, Haanen HC, Hofman DM, van Albada-Kuipers GA, ter Borg EJ, Brus HL, Dinant HJ, Kruize AA, Schenk Y. The effectiveness of early treatment with "second-line" antirheumatic drugs. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1996 Apr 15;124(8):699-707.

19. Sokka T, Hetland ML, Makinen H, Kautiainen H, Horsley-Petersen T, Luukkainen RK et al. Remission and rheumatoid arthritis: data on patients receiving usual care in twenty-four countries. *Arthritis Rheum.* 2008; 58(9):2642-2651.
20. Lubrano E, Scarpa R. Psoriatic arthritis: treatment strategies using anti-inflammatory drugs and classical DMARDs. *Reumatismo.* 2012; 64(2):107-12.
21. Zochling J, van der Heijde D, Dougados M, Braun J. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:423–32.
22. Guzman J, Oen K, Huber AM, Watanabe Duffy K, Boire G, Shiff N et al. The risk and nature of flares in juvenile idiopathic arthritis: results from the ReACCh-Out cohort. *Ann Rheum Dis.* 2015. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207164.
23. Scott D. L., Kingsley G. H. Tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis. *NEJM.* 2006; 355:704–712.
24. Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, Woo P, Meiorin S, Wouters C, et al. Long-term efficacy and safety of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: findings from an open-label treatment extension. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69:718–22.
25. St. Clair EW, van der Heijde D, Smolen JS, Maini RN, Ravinder N, Bathon JM, Emery P, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: A randomized, controlled trial. *Arthritis & Rheumatism,* 2004; 50(11):3432–43.
26. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64:1150-7.
27. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized , placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum.* 2005; 52(2):582-91.

28. Burmester GR, Matucci-Cerinic M, Mariette X, Navarro-Blasco F, Kary S, Unnebrink K, Kupper H. Safety and effectiveness of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis over 5 years of therapy in a phase 3b and subsequent postmarketing observational study. *Arthritis Research & Therapy*. 2014; 16:R24; doi:10.1186/ar4452.
29. Weinblatt ME, Bathon JM, Kremer JM, Fleischmann RM, Schiff MH, Martin RW, et al. 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):373–82.
30. Davis JC, van der Heijde DM, Braun J, Dougados M, Clegg DO, Kivitz AJ, et al. Efficacy and safety of up to 192 weeks of etanercept therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67:346-52.
31. Romero-Maté A, García-Donoso C, Córdoba-Guijarro S. Efficacy and safety of etanercept in psoriasis/psoriatic arthritis: an updated review. *Am J Clin Dermatol*. 2007; 8(3):143-55.
32. Rudwaleit M, van den Bosch F, Kron M, Kary S, Kupper H. Effectiveness and Safety of Adalimumab in Patients with Ankylosing Spondylitis or Psoriatic Arthritis and History of Anti-tumor Necrosis Factor Therapy. *Arthritis Res Ther*. 2010; 12(3):R117. doi: 10.1186/ar3054. Epub 2010 Jun 16.
33. Schmeling H, Minden K, Foeldvari I, Ganser G, Hospach T, Horneff G. Efficacy and safety of adalimumab as the first and second biologic agent in juvenile idiopathic arthritis: the German Biologics JIA Registry. *Arthritis Rheumatol*. 2014; 66(9):2580-9.
34. Keystone E, Landewé R, van Vollenhoven R, Combe B, Strand V, Mease P, et al. Long-term safety and efficacy of certolizumab pegol in combination with methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: 5-year results from the RAPID 1 trial and open-label extension. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(12):2094-100.
35. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, Wollenhaupt J, Khraishi M, Kielar D, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients

with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(1):48-55.

36. Landewé R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(1):39-47.

37. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewé R, Matteson El, Wollenhaupt J, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor  $\alpha$  inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet.* 2009; 374:210-21.

38. Inman RD, Davis JC, Heijde D, Diekman L, Sieper J, Kim SI, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum.* 2008; 58(11):3402-12.

39. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease P, Krueger GG, Gladman D, van der Heijde D, et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study). *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(9):1689-94.

40. Shenoi S, Wallace CA. Tumor Necrosis Factor Inhibitors in the Management of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatric Drugs.* 2010; 12(6):367-77.

41. 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.

42. Edwards CW, Szczepański L, Szechiński J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR et al. Efficacy of B-Cell-Targeted Therapy with Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2004; 350:2572-2581.
43. Kumar R, Singh J. Biosimilar drugs: Current status. *Int J Appl Basic Med Res.* 2014 Jul;4(2):63-6.
44. Elkayam O, Pavelka K. Biologic registries in rheumatology: lessons learned and expectations for the future. *Autimmunity Reviews.* 2012; 12:329-36.
45. Zink A, Askling J, Dixon WG, Klareskog L, Silman AJ, Symmons DPM. European biologicals registers: methodology, selected results and perspectives. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68:1240-6.
46. Arora A, Mahajan A, Spurden D, Boyd H, Porter D. Long-Term Drug Survival of TNF Inhibitor Therapy in RA Patients: A Systematic Review of European National Drug Registers. *International Journal of Rheumatology.* 2013; article ID 764518, 9 pages; <http://dx.doi.org/10.1155/2013/764518>.
47. Dixon WG, Carmona L, Finckh A, Hetland ML, Kvien TK, Landewe R, et al. EULAR points to consider when establishing, analysing and reporting safety data of biologics registers in rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69:1596-1602.
48. Zink A., Strangfeld A., Schneider M. et al. Effectiveness of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis in an observational cohort study: comparison of patients according to their eligibility for major randomized clinical trials. *Arthritis Rheumat.* 2006; 54 (11):3399–3407.
49. Kneepkens EL, Krieckaert CML, van der Kleij D, Nurmohamed MT, van der Horst-Bruinsma IE, Rispens T, et al. Lower etanercept levels are associated with high disease activity in ankylosing spondylitis patients at 24 weeks of follow-up. *Ann Rheum Dis.* 2013. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204185.
50. Kneepkens EL, Cheng-Chung Wei J, Nurmohamed M, Yeo KJ, Chen CY, van der Horst-Bruinsma IE, et al. Immunogenicity, adalimumab levels and

clinical response in ankylosing spondylitis patients during 24 weeks of follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2013. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204185.

51. de Vries MK, Wolbink GJ, Stapel SO, de Groot ER, Dijkmans BA, Aarden LA, et al. Inefficacy of infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with antibody formation. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66:133-134.

52. Mazilu D, Opris D, Gainaru C, Iliuta M, Apetrei N, Luca G et al. Monitoring drug and antidrug levels: a rational approach in rheumatoid arthritis patients treated with biologic agents who experience inadequate response while being on a stable biologic treatment. *BioMed Research international*. 2014, 8 pages. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/702701>.

53. Mok CC, van der Kleij D, Wolbink GK. Drug levels, anti-drug antibodies, and clinical efficacy of the anti-TNF- $\alpha$  biologics in rheumatic diseases. *Clin Rheumatol*. 2013; 32(10):1429-1435.

54. Vincent FB, Morand EF, Murphy K, Mackay F, Mariette X, Marcelli CL. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF) – specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 165–78.

55. Chen DY, Chen YM, Tsai WC, Tseng JC, Chen YH, Hsieh CW, et al. Significant associations of antidrug antibody levels with serum drug trough levels and therapeutic response of adalimumab and etanercept treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. doi:1136/annrheumdis-2013-203893.

56. Radstake TRD, Svenson M, Eijsbouts A M, van den Hoogen FHJ, Enevold C, van Riel PLCM, et al. Formation of antibodies against infliximab and adalimumab strongly correlates with functional drug levels and clinical responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1739–45.

57. Blom M, Kievit W, Kuper HH, Jansen TL, Visser H, den Broeder A, et al. Frequency and effectiveness of dose increase of adalimumab, etanercept, and infliximab in daily clinical practice. *Arthritis Care Res*. 2010; 62:1335–41.

58. Barthelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, Stapel S, Lems WF, Aarden L, et al. Clinical response to adalimumab: relationship to anti-



adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66: 921–6.

59. Barthelds GM, Krieckaert CLM, Nurmohamed MT, van Schouwenburg PA, Lems WF, Twisk JWR, et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow up. *Journal of the American Medical Association.* 2011; 305(14):1460-1468.

60. Garces S, Demengeot J, Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72:1947-1955.

61. Liu Y, Reidler H, Pan J, Milunic D, Qin D, Chen D et al. A double antigen bridging immunogenicity ELISA for the detection of antibodies to polyethylene glycol polymers. *J Pharm Tox Methods.* 2011; 64(3):238-245.

62. Pan J, Small T, Qin D, Li S, Wang L, Chen D, et al. Comparison of the NIDS® rapid assay with ELISA methods in immunogenicity testing of two biotherapeutics. *J Pharm Tox Methods.* 2011; 63: 150-159.

63. Lofgren JA, Dhandapani S, Pennucci JJ, Abbott CM, Mytych DT, Kaliyaperumal A, et al. Comparing ELISA and Surface Plasmon Resonance for Assessing Clinical Immunogenicity of Panitumumab. *Journal of Immunology.* 2007; 178:7467-7472.

64. Koren E, Smith HW, Shores E, Shankar G, Finco-Kent D, Rup B et al. Recommendations on risk-based strategies for detection and characterization of antibodies against biotechnology products. *J Immun Methods.* 2008; 333 (1-2):1-9.

65. Mire-Sluis AR, Barrett YC, Devanarayan V, Koren E, Liu H, Maia M et al. Recommendations for the design and optimization of immunoassays used in the detection of host antibodies against biotechnology products. *J Immun Methods.* 2004; 289 (1-2):1-16.

66. Khanna D, McMahon M, Furst DE. Safety of tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Drug Saf.* 2004; 27:307-324.

67. <http://www.chest.lt/placiau/tuberkuliozes-epidemiologine-situacija>

68. Malakauskas K, Zablockis R, Venalis A, Butrimienė I, Baranauskaitė A, Nargėla RV, Sakalauskas R. Tuberkuliozės prevencijos ir gydymo rekomendacijos skiriant naviko nekrozės faktoriaus alfa blokatorius (Lietuvos pulmonologų ir reumatologų sutarimas). *Medicina (Kaunas)*. 2011;47(3):187-91.
69. Sanduzzi A, Bocchino M, Atteno M, Costa L, Ponticiello A, Matarese A et al. Screening and monitoring of latent tubercular infection in patients taking tumor necrosis factor- $\alpha$  blockers for psoriatic arthritis. *J Rheumatol Suppl*. 2012; 89:82-5. doi: 10.3899/jrheum.120252.
70. Kievit W, Adang EM, Fransen J, Kuper HH, van de Laar MA, Jansen TL et al. The effectiveness and medication costs of three anti-TNF- $\alpha$  agents in the treatment of rheumatoid arthritis from prospective clinical practice data. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(9):1229-34.
71. Ruiz-Arguello B, Ruiz del Aqua A, Torres N, Monasterio A, Martinez A, Nagore D. Comparison study of two commercially available methods for the determination of infliximab, adalimumab and anti-drug antibody levels. *Clin Chem Lab Med*. 2013; 51(12): e287–e289.
72. Tak PP, R Kalden JR Advances in rheumatology: new targeted therapeutics. *Arthritis Res Ther*. 2011; 13(1):S5: 14 pages. Online: <http://arthritis-research.com/content/13/S1/S5>.
73. O'Shea JJ, Kontzias A, Yamaoka K, Tanaka Y, Laurence A. Janus kinase inhibitors in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72:ii111-ii115.
74. Buch MH, Emery P. New therapies in the management of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011; 23(3):245-251.
75. Song IH, Poddubnyy D. New targets in ankylosing spondylitis and other spondyloarthritides. *Curr Opin Rheumatol*. 2011; 23(4):346-351.
76. <http://investor.regeneron.com/releasedetail.cfm?releaseid=590869>
77. Koo J, Bagel J, Sweetser M, Ticho B. Alefacept in combination with ultraviolet B phototherapy for the treatment of chronic plaque psoriasis: results from an open-label, multicenter study. *J Drugs Dermatol*. 2006; 5 (7): 623–8.

78. Pathan EP, Abraham S, van Rossen E, Withrington R, Keat A, Charles PJ et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72:1475-1480.
79. Burmester GR, Weinblatt ME, McInnes IB, Porter D, Barbarash O, Vatutin M et al. Efficacy and safety of mavrilimumab in subjects with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72:1445-1452.
80. Genovese MC, Fleischmann RM, Greenwald M, Satterwhite J, Veenhuizen M, Xie L et al. Tabalumab, an anti-BAFF monoclonal antibody, in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to TNF inhibitors. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72:1461-1468.
81. Stohl W, Gomez-Reino J, Olech E, Dudler J, Fleischmann RM, Zerbini CAF et al. Safety and efficacy of ocrelizumab in combination with methotrexate in MTX-naïve subjects with rheumatoid arthritis: the phase III FILM trial. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71:1289-1296.
82. Genovese MC, Durez P, Richards HB, Supronik J, Dokoupilova E, Mazurov V et al. Efficacy and safety of secukinumab in patients with rheumatoid arthritis: a phase II, dose-finding, double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72:863-869.
83. Šenolt I, Vencovsky J, Pavelka K, Ospelt C, Gay S. Prospective new biological therapies for rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews.* 2009; 9:102-107.
84. <http://www.who.int/medicines/services/inn/innguidance/en/>
85. Sullivan KE. TNF and TNF- $\alpha$  inhibitors: Mechanisms of action. *Pediatric Rheumat Online J.* 2004; 2(1):7-22.
86. Kontoyiannis D, Pasparakis M, Pizarro TT et al. Impaired on/off regulation of TNF biosynthesis in mice lacking TNF AU-rich elements: implications for joint and gut-associated immunopathologies. *Immunity.* 1999; 10:387.
87. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Ann Rev Immunol.* 1996; 14:397.
88. Butler DM, Maini RN, Feldmann M et al. Modulation of proinflammatory cytokine release in rheumatoid synovial membrane cell cultures. Comparison

of monoclonal anti TNF alpha antibody with the interleukin-1 receptor antagonist. European Cytokine Network. 1995; 6:225.

89. Cope AP, Londei M, Chu NR et al. Chronic exposure to tumor necrosis factor (TNF) in vitro impairs the activation of T cells through the T cell receptor/CD3 complex; reversal in vivo by anti-TNF antibodies in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Invest.* 1994; 94:749.

90. Beart FJ, D'Haens GR, Peeters M, Hiele MI et al. Tumor necrosis factor alpha antibody (infliximab) therapy profoundly down-regulates the inflammation in Crohn's ileocolitis. *Gastroenterology.* 1999; 116:22.

91. Wu AJ, Hua H, Munson SH, McDevitt HO. Tumor necrosis factor- alpha regulation of CD4+CD25+ T cells in NOD mice. *Proceedings of the National Academy of sciences of the United States of America.* 2002; 99:12287.

92. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano N, Itoh M, Toda M. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol.* 1995; 155:1151.

93. Hurlimann D, Forster A, Noll G, Enseleit F et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2002; 106:2184.

94. Perkins DJ, St Clair EW, Misukonis MA, Weinberg JB. Reduction of NOS2 overexpression in rheumatoid arthritis patients treated with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (cA2). *Arthritis and Rheumatism.* 1998; 41:2205.

95. Pittoni V, Bombardieri M, Spinelli FR, Scrivo R et al. Anti-tumor necrosis factor (TNF) alpha treatment of rheumatoid arthritis (infliximab) selectively down regulates the production of interleukin (IL) 18 but not of IL12 and IL13. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61:723.

96. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000240/WC500050888.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf)

97. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/125057s02761b1.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/125057s02761b1.pdf)

98. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000992/WC500052368.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf)
99. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000262/WC500027361.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf)
100. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/00103h7/WC500069763.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/00103h7/WC500069763.pdf)
101. Reumatologija I: Klinikinė, laboratorinė, biofizikinė diagnostika. Bendrieji gydymo principai. Mokomoji priemonė. Vilnius: Baltijos kopija, 2008. P34-37.
102. Takemura S, Klimiuk PA, Braun A, Goronzy JJ, Weyand CM. T cell activation in rheumatoid synovium is B cell depended. J Immunol. 2001; 167(8):4710-4718.
103. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000165/WC500025821.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf)
104. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2006. Ann Rheum Dis. 2006; 65(Suppl 3):iii2-iii15.
105. Fonseca JE, Santos MJ, Canhão H, Choy E. Interleukin-6 as a key player in systemic inflammation and joint destruction. Autoimmun Rev. 2009; 8(7):538-542.
106. Koike R, Harigai M, Atsumi T, Amano K et al. Japan college of rheumatology 2009 guidelines for the use of tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol. 2009; 19:351-357.
107. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000955/WC500054890.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000955/WC500054890.pdf)
108. Emery P. Optimizing outcomes in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-TNF treatment. Rheumatology (Oxford). 2012;51 Suppl 5:v22-30.
109. Aaltonen KJ, Virkki LM, Malmivaara A, Kontinen YT, Nordström DC, Blom M. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of

- existing TNF blocking agents in treatment of rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2012;7(1):e30275. doi: 10.1371/journal.pone.0030275.
110. Nair K, Ghushchyan V, Naim A. Effectiveness and Costs of TNF-Alpha Blocker Use for Patients with Rheumatoid Arthritis. *Am Health Drug Benefits*. 2013 6(2):126-36.
111. Goulabchand R, Mouterde G, Barnetche T, Lukas C, Morel J, Combe B. Effect of tumour necrosis factor blockers on radiographic progression of psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(2):414-9.
112. Callhoff J, Sieper J, Weiß A, Zink A, Listing J. Efficacy of TNF $\alpha$  blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. Epub 2014 Apr 9.2014. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205322.
113. Bonafede M, Fox KM, Watson C, Princic N, Gandra SR. Treatment patterns in the first year after initiating tumor necrosis factor blockers in real-world settings. *Adv Ther*. 2012; 29(8):664-74.
114. Braun J, van der Horst-Bruinsma IE, Huang F, Burgos-Vargas R, Vlahos B, Koenig AS, Freundlich B. Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum*. 2011 Jun;63(6):1543-51.
115. Zink A, Listing J, Kary S et al. Treatment continuation in patients receiving biological agents or conventional DMARD therapy. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64:1274-1279.
116. Carmona L, Gomez-Reino JJ. Survival of TNf antagonists in spondyloarthritis is better than in rheumatoid arthritis, Data from Spanish registry BIOBADASER. *Arthritis Res Ther*. 2006; 8:R72.
117. Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Silman AJ. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK NATIONAL cohort study. *Arthritis Rheum*. 2007; 56:13-20.

118. Duclos M, Gossec L, Ruysse-Witrand A, Salliot C, Luc M, Guignard S, Daugados M. Retention rates of tumor necrosis factor blockers in daily practice in 770 rheumatic patients. *J Rheumatol*. 2006; 33:2433-2438.
119. Biggioggero M, Favalli EG. Ten-year drug survival of anti-TNF agents in the treatment of inflammatory arthritides. *Drug Dev Res*. 2014; 75(1):S38-41.
120. Giunta A, Babino G, Manetta S, Mazzotta A, Chimenti S, Esposito M. Clinical markers predictive of primary inefficacy: a "real life" retrospective study in psoriatic patients treated with etanercept. *Drug Dev Res*. 2014 Nov;75 Suppl 1:S27-30.
121. van Vollenhoven RF. Switching between anti-tumor necrosis factors: trying to get a handle on a complex issue. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66:849-851.
122. Buch MH, Rubbert-Roth A, Ferraccioli G. To switch or not to switch after a poor response to a TNF $\alpha$  blocker? It is not only a matter of ACR20 OR ACR50. *Autoimmun Rev*. 2012 Jun;11(8):558-62.
123. Dadoun S, Geri G, Paternotte S, Dougados M, Gossec L. Switching between tumour necrosis factor blockers in spondyloarthritis: a retrospective monocentre study of 222 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2011 29(6):1010-3.
124. Gomez-Reino JJ, Carmona L. Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. *Arthritis res ther*. 2006; 8:R29.
125. Luc M, Gossec L, Ruysse-Witrand A, Salliot C, Duclos M, Guignard S, Dougados M. C-reactive protein predicts tumor necrosis factor-alpha blocker retention rate in axial ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2007; 34(10):2078-81
126. Hyrich KL, Lunt M, Dixon WG, Watson KD, Symmons DPM et al. Effects of switching between anti-TNF therapies on HAQ response in patients who do not respond to their first anti-TNF drug. *Rheumatology*. 2008; 47:1000-1005.
127. Haraoui B. Is there a rationale for switching from one anti-tumor necrosis factor agent to another? *J Rheumatol*. 2004; 31:1021-1022.

128. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: Dimensions and Practical Applications. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1(1):20.
129. Aletaha D, Ward MM. Duration of rheumatoid arthritis influences the degree of functional improvement in clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65:227-233
130. Navarro-Sarabia F, Ruiz-Montesinos D, Hernandez B, Navarro-Compan V, Marsal S, Barcelo M et al. DAS-28-based EULAR response and HAQ improvement in rheumatoid arthritis patients switching between TNF antagonists. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2009; 10:91. doi:10.1186/1471-2474-10-91.
131. Lipsky PE, Van der Heijde D, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalder JR. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2000; 343:1594-1602.
132. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum*. 2003; 48:35-45.
133. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med*. 1999; 340:253-259.
134. Otten MH, Prince FH, Anink J, Ten Cate R, Hoppenreijns EP, Armbrust W, Koopman-Keemink Y, van Pelt PA, Kamphuis S, Gorter SL, Dolman KM, Swart JF, van den Berg JM, Wulffraat NM, van Rossum MA, van Suijlekom-Smit LW. Effectiveness and safety of a second and third biological agent after failing etanercept in juvenile idiopathic arthritis: results from the Dutch National ABC Register. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(5):721-7.
135. Virkki LM, Valleala H, Takakubo Y, Vuotila J, Relas H, Komulainen R, Koivuniemi R, Yli-Kerttula U, Mali M, Sihvonen S, Krogerus ML, Jukka E, Nyrhinen S, Konttinen YT, Nordström DC. Outcomes of switching anti-TNF drugs in rheumatoid arthritis--a study based on observational data from the



Finnish Register of Biological Treatment (ROB-FIN). *Clin Rheumatol*. 2011; 30(11):1447-54.

136. Brocq O, Albert C, Roux C, Gerard D et al. Adalimumab in rheumatoid arthritis after failed infliximab and/or etanercept therapy: experience with 18 patients [letter]. *Joint Bone Spine*. 2004; 71:601-603.

137. Solou-Gervais E, Laxenaire N, Cortet B, Dubucqui S et al. Lack of efficacy of a third tumor necrosis factor alpha antagonist after failure of a soluble receptor and a monoclonal antibody. *Rheumatology*. 2006; 45:1121-1124.

138. Karlsson JA, Kristensen LE, Kapetanovic MC, Gülfe A, Saxne T, Geborek P. Treatment response to a second or third TNF-inhibitor in RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group register. *Rheumatology*. 2008; 47:507-513.

139. Kneepkens EL, Wei JCC, Nurmohamed MT, Yeo KJ, Chen CY, van der Horst-Bruinsma IE et al. Immunogenicity, adalimumab levels and clinical response in ankylosing spondylitis patients during 24 weeks of follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2013, online first, doi:10.1136/annrheumdis-2013-204185.

140. Wolbink GJ, Aarden LA, Dijkmans BAC. Dealing with immunogenicity of biologicals: assessment and clinical relevance. *Curr Opin Rheumatol*. 2009; 21:211-215.

141. Finckh A, Ciurea A, Bruthart L, Möller B, Walker UA, Courvoisier D et al. Which subgroup of patients with rheumatoid arthritis benefits from switching to rituximab versus alternative anti-tumor-necrosis factor (TNF) agents after previous failure of an anti-TNF agent? *Ann Rheum Dis*. 2010; 69:387-393.

142. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C 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.

143. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the

recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2015; annrheumdis-2015-207524. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524. [Epub ahead of print]

144. van den Berg R, Baraliakos X, Braun J, van der Heijde D. First update of the current evidence for the management of ankylosing spondylitis with non-pharmacological treatment and non-biologic drugs: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012; 51(8):1388-96

145. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med.* 2005; 353:1114-1123.

146. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Daugados M, Furie RA et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled , phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.* 2006; 54:2739-2806.

147. van Vollenhoven R, Harju A, Brannemark S, Klareskog L. Treatment with infliximab (Remicade) when etanercept (Enbrel) has failen or vice versa: data from the STURE registry showing that switching tumor necrosis factor  $\alpha$  blockers can make sense. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62:1195-1198.

148. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet.* 2008; 371:987-997.

149. Emery P, Fleischmann RM, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Ramos-Remus C et al. Rituximab in rheumatoid arthritis: a double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum.* 2005; 52:abstract 1917.

150. Kremer JM, Dougados M, Emery P, Durez P et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation mudulator abatacept:

twelve-month results of a phase IIb, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005; 52:2263-2271.

151. Smolen J, Kay J, Doyle MK, Landewe R et al. Golimumab, a new human anti-TNF  $\alpha$  monoclonal antibody, subcutaneously administered every 4 weeks in patients with active rheumatoid arthritis who were previously treated with anti-TNF- $\alpha$  agent(s): results of the randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67(Suppl II):50.

152. Anderson PJ. Tumor necrosis factor inhibitors: clinical implications of their different immunogenicity profiles. *Semin Arthritis Rheum.* 2005; 34(Suppl1):19-22.

153. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman M, Emery P. New therapies for the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2007;370:1861-1874.

154. Braun J., Brandt J., Listing J et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: randomised controlled multicentre trial. *Lancet.* 2002; 359:1187–1193.

155. Davis J. C. Jr., van der Heijde D., Braun J. et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomised, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003; 48:3230–3236.

156. Calin A., Dijkmans B. A. C., Emery P. et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Annals of Rheumatic Diseases.* 2004; 63:1594–1600.

157. Merzo-Ortega H., McGonagle D., Jarrett S. et al. Infliximab in combination with methotrexate in active ankylosing spondylitis: a clinical and imaging study. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64:1568–1575.

158. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchon I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF Antibody Therapy in Rheumatoid Arthritis and the Risk of Serious Infections and Malignancies: systematis literature review and meta-analysis of rare effects in randomised controlled trials. *JAMA.* 2006; 295(19):2275–2482.

159. Chen YF, Jobanputra P, Barton P et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of

rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Techn Assessm.* 2006; 10:8–9.

160. Vollenhoven RF. How to dose infliximab in rheumatoid arthritis: new data on a serious issue. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68:1237–1239.

161. van den Bemt BJF, den Broeder AA, Snijders GF et al. Sustained effect after lowering high-dose infliximab in patients with rheumatoid arthritis: a prospective dose titration study. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67:1697–1701.

162. Maksymowych WP, Jhangri G.S, Lambert RG et al. Infliximab in Ankylosing Spondylitis: A Prospective Observational Inception Cohort Analysis of Efficacy and Safety. *J Rheum.* 2002; 29:959–965.

163. Keeling S., Oswald A., Mallon C. et al. Prospective Observational Analysis of the Efficacy and Safety of Low-Dose (3 mg/kg) Infliximab in Ankylosing Spondylitis: 4-Year Followup. *J Rheum.* 2006; 33:558–561.

164. Saougou I, Markatseli TE, Voulgari PV, Drosos AA. Maintained clinical response of infliximab treatment in ankylosing spondylitis: a 6-year long-term study. *Joint Bone Spine.* 2010; 77(4):325-9.

165. Voulgari PV, Venetsanopoulou AI, Exarchou SA, Alamanos Y, Tsifetaki N, Drosos AA. Sustained clinical response and high infliximab survival in psoriatic arthritis patients: a 3-year long-term study. *Semin Arthritis Rheum.* 2008; 37(5):293-8.

166. Tenga G, Goëb V, Lequerré T et al. A 3 mg/kg starting dose of infliximab in active spondyloarthritis resistant to conventional treatments is efficient, safe and lowers costs. *Joint Bone Spine.* 2011; 78:50–55.

167. Chan KY, Lee KL, Hsu E et al. Effectiveness of a modified dosing regimen with a lower maintenance dose of infliximab in the treatment of patients with ankylosing spondylitis and spondyloarthropathy. *APLAR J Rheum.* 2006; 9:131–135.

168. Jois RN, Leeder J, Gibb A et al. Low-dose infliximab treatment for ankylosing Spondylitis – clinically - and cost-effective. *Rheumatology.* 2006; 45:1566–1569.

169. Sidiropoulos P, Kritikos HD, Siakka P, Mamoulaki M, Voudouris K, Boumpas DT. Low dose infliximab is inadequate in most patients with spondyloarthropathies. *Clin Exp Rheumatol*. 2005; 23(4):513-516.
170. Inman RD, Maksymowych WP. A Double-blind, Placebo-controlled Trial of Low Dose Infliximab in Ankylosing Spondylitis. *J Rheum*. 2010; 37:1203–1210.
171. Braun J, Davis J, Dougados M et al. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65:316–320.
172. Baeten D, Kruithof E, van den Bosch F et al. Systematic safety follow up in a cohort of 107 patients with spondyloarthropathy treated with infliximab: a new perspective on the role of host defence in the pathogenesis of the disease? *Ann Rheum Dis*. 2003; 62:829-34.
173. Navarro-Compán V, Moreira V, Ariza-Ariza R et al. Low doses of etanercept can be effective in ankylosing spondylitis patients who achieve remission of the disease. *Clin Rheum*. 2011; 30:993–996.
174. Lee SH, Yeon-Ah L, Hong SJ, Yang HI. Etanercept 25 mg/week is effective enough to maintain remission for ankylosing spondylitis among Korean patients. *Clin Rheum*. 2008; 27:179–181.
175. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*; 2000; 343:1586–1593.
176. Genovese MC, Cohen S, Moreland L et al. Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2004; 50:1412–1419.
177. Berthelot JM, Varin S, Cormier G et al. 25 mg etanercept once weekly in rheumatoid arthritis and spondylarthropathy. *Joint Bone Spine*. 2007; 74:144–147.
178. Tada M, Okano T, Sugioka Y et al. Prevention of cartilage destruction by etanercept (PRECEPT) study: the comparison of joint destruction between

low-dose and standard-dose etanercept in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011; 63:S151.

179. Tada M, Koike T, Okano T et al. Comparison of joint destruction between standard- and low-dose etanercept in rheumatoid arthritis from the Prevention of Cartilage Destruction by Etanercept (PRECEPT) study. *Rheumatology.* 2012, doi: 10.1093/rheumatology/kes188 (on line first).

180. Arends S, van der Veer E, Kamps FB, Houtman PM, Bos R, Bootsma H et al.. Patient-tailored dose reduction of TNF- $\alpha$  blocking agents in ankylosing spondylitis patients with stable low disease activity in daily clinical practice. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(2):174-80.

181. van Herwaarden N, den Broeder AA, Jacobs W, van der Maas A, Bijlsma JW, van Vollenhoven RF, van den Bemt BJ. Down-titration and discontinuation strategies of tumor necrosis factor-blocking agents for rheumatoid arthritis in patients with low disease activity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;9:CD010455. doi: 10.1002/14651858.CD010455.pub2.

182. van Herwaarden N, van der maas A, Minten MJM, van den Hoogen FHJ, Kievit W, van Vollenhoven RF et al. Disease activity guided dose reduction and withdrawal of adalimumab or etanercept compared with usual care in rheumatoid arthritis: open label, randomised controlled, non-inferiority trial. *BMJ.* 2015; 350:h1389. doi:10.1136/bmj.h1389.

183. Bredemeier M, de Oliveira FK, Rocha CM. Low- versus high-dose rituximab for rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014; 66(2):228-35. doi: 10.1002/acr.22116.

184. van Herwaarden N, Herfkens-Hol S, van der Maas A, van den Bemt BJ, van Vollenhoven RF, Bijlsma JW, den Broeder AA. Dose reduction of tocilizumab in rheumatoid arthritis patients with low disease activity. *Clin Exp Rheumatol.* 2014; 32(3):390-4.

185. Pan SMD, Dehler S, Ciurea A, Hans-Rudolf Z, Gabay C, Finckh A. Comparison of drug retention rates and causes of drug discontinuation between anti-tumor necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care and Research.* 2009; 61(5):560–568.

186. Rispens T, Ooievaar-De Heer P, Vermeulen E, Schuurman J, van der Neut Kolfschoten M, Aalberse RC. Human IgG4 binds to IgG4 and conformationally altered IgG1 vis Fc-Fc interactions. *J Immunol* 2009; 182: 4275–81.
187. Jain A, Singh J A. Harms of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Rheumatic diseases: A focused Systematic Review of the Literature. *Immunotherapy*. 2013; 5(3): 265–299.
188. Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum*. 2006; 54(8):2368–2376.
189. Dixon WG, Symmons DP, Lunt M, Watson KD, Hyrich KL, Silman AJ. Serious infection following anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis: lessons from interpreting data from observational studies. *Arthritis Rheum*. 2007; 56(9):2896–2904.
190. Askling J, Fored CM, Brandt L, et al. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66(10):1339–1344.
191. Curtis JR, Patkar N, Xie A, et al. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum*. 2007; 56(4):1125–1133.
192. Lane MA, McDonald JR, Zeringue AL, et al. TNF-alpha antagonist use and risk of hospitalization for infection in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore)*. 2011; 90(2):139–145.
193. Alonso-Ruiz A, Pijoan JI, Ansuategui E, Urkaregi A, Calabozo M, Quintana A. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and metaanalysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008; 9(52):1471–1498.
194. Dommasch ED, Abuabara K, Shin DB, Nguyen J, Troxel AB, Gelfand JM. The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor

antagonists in adults with psoriatic disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 64(6):1035–1050.

195. Thompson AE, Rieder SW, Pope JE. Tumor necrosis factor therapy and the risk of serious infection and malignancy in patients with early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheum.* 2011; 63(6):1479–1485.

196. Bernatsky S, Habel Y, Rahme E. Observational studies of infections in rheumatoid arthritis: a metaanalysis of tumor necrosis factor antagonists. *J Rheumatol.* 2010; 37(5):928–931.

197. Grijalva CG, Chen L, Delzell E, et al. Initiation of tumor necrosis factor-alpha antagonists and the risk of hospitalization for infection in patients with autoimmune diseases. *JAMA.* 2011; 306(21): 2331–2339.

198. Curtis JR, Xie F, Chen L, et al. The comparative risk of serious infections among rheumatoid arthritis patients starting or switching biological agents. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70(8):1401–1406.

199. Weawer A, Troum O, Hooper M et al. Rheumatoid arthritis disease activity and disability affect the risk of serious infectious events in RADIUS 1. *J Rheumatol.* 2013; 40:1275-1281.

200. Hyrich KL, Silman AJ, Watson KD, Symmons DP et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis: an update on safety. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63:1538-1543.

201. Keystone EC. Safety of biologic therapies – an update. *J Rheumatol Suppl.* 2005; 74:8-12; Wallis RS, Broder MS, Wong JY et al. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonist. *Clin Infect Dis.* 2004; 38:1261-1265.

202. Netea MG, Radstake T, Joosten LA et al. *Salmonella* Septicemia in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy. *Arthritis & Rheumatism.* 2003; 48(7): 1853–1857.

203. Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, Smolen JS, Buch M, Gossec L, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review



informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:529-535.

204. Lis K, Kuzawinska O, Balkowiec-Iskra E. tumor necrosis factor inhibitors – state of knowledge. *Arch Med Sci.* 2014; 10(6):1175-1185.

205. Costa JO, Lemos LL, Machado MA, Almeida AM, Kakehasi AM, Araújo Vde E et al. Infliximab, methotrexate and their combination for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rev Bras Reumatol.* Epub 2014 Nov 29. doi: 10.1016/j.rbr.2014.10.009.

206. Furst DE, Wallis R, Beenhouwer D et al. Tumor necrosis factor antagonist and granulomatous infections: mechanism of action. *J Rheumatol.* 2006 in press.

207. Mohan AK, Cote TR, Block JA, et al. Tuberculosis following the use of etanercept, a tumor necrosis factor inhibitor. *Clin Infect Dis.* 2004; 39:295-299.

208. Wallis RS, Broder MS, Wong JY et al. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonist. *Clin Infect Dis.* 2004; 38:1261-1265.

209. Bonfiglioli KR, Ribeiro AC, Moraes JC, Saad CG, Souza FH, Calich AL, Bonfa E, Laurindo IM. LTBI screening in rheumatoid arthritis patients prior to anti-TNF treatment in an endemic area. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014; 18(8):905-11. doi: 10.5588/ijtld.13.0755.

210. Tam LS, Leung CC, Ying SK, Lee GK, Yim CW, Leung YY, Kun EW, Wong KK, Li EK. Risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis in Hong Kong--the role of TNF blockers in an area of high tuberculosis burden. *Clin Exp Rheumatol.* 2010; 28(5):679-85.

211. Wallis RS. Tumour necrosis factor antagonists: structure, function, and tuberculosis risks. *Lancet Infect Dis.* 2008; 8(10):601-11.

212. Denis B, Lefort A, Flipo RM, Tubach F, Lemann M, Ravaud P et al. RATIO Group. Long-term follow-up of patients with tuberculosis as a complication of tumour necrosis factor (TNF)-alpha antagonist therapy: safe re-initiation of TNF-alpha blockers after appropriate anti-tuberculous treatment. *Clin Microbiol Infect.* 2008; 14(2):183-6.

213. Cobanoglu N, Ozcelik U, Kalyoncu U, Ozen S, Kiraz S, Gurcan N, Kaplan M, Dogru D, Yalcin E, Pekcan S, Kose M, Topaloglu R, Besbas N, Bakkaloglu A, Kiper N. Interferon-gamma assays for the diagnosis of tuberculosis infection before using tumour necrosis factor-alpha blockers. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11(11):1177-82.
214. Harris J, Keane J. How tumour necrosis factor blockers interfere with tuberculosis immunity. *Clin Exp Immunol.* 2010;161(1):1-9.
215. Bellofiore B, Matarese A, Balato N, Gaudiello F, Scarpa R, Attenuo M et al. Prevention of tuberculosis in patients taking tumor necrosis factor-alpha blockers. *J Rheumatol Suppl.* 2009; 83:76-7.
216. Bocchino M, Bellofiore B, Matarese A, Galati D, Sanduzzi A. IFN-gamma release assays in tuberculosis management in selected high-risk populations. *Expert Rev Mol Diagn.* 2009; 9(2):165-77.
217. Wu CY, Chen DY, Shen JL, Ho HJ, Chen CC, Kuo KN et al. The risk of cancer in patients with rheumatoid arthritis taking tumor necrosis factor antagonists: a nationwide cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2014; 16:449-461.
218. Dreyer L, Mellekjaer L, Andersen AR, Bennett P, Poulsen UE, Ellingsen TJ et al. Incidences of overall and site specific cancers in TNF $\alpha$  inhibitor treated patients with rheumatoid arthritis and other arthritides – a follow-up study from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72:79-82.
219. Moulis G, Sommet A, Bene J, Montastruc F, Sailler L, Montastruc JL et al. Cancer risk of anti-TNF- $\alpha$  at recommended dose in adult rheumatoid arthritis: a meta-analysis with intention to treat and per protocol analyses. *Plos One.* 2012; 7(11): 7 pages. doi: 10.1371/journal.pone.0048991.g001.
220. Haynes K, Beukelman T, Curtis JR, Newcomb C, Herrinton LJ, Graham DJ et al. Tumor necrosis factor alpha inhibitor therapy and cancer risk in chronic immune mediated disease. *Arthritis Rheum;* 2013; 65 (1): 22 pages. doi: 10.1002/art.37740.
221. Goberek P, Bladstrom A, Turesson C, Gulfe A et al. TNF blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be

associated with increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64:699-703.

222. Machado MA, Barbosa MM, Almeida AM, de Araújo VE, Kakehasi AM, Andrade EI, Cherchiglia ML, Acurcio Fde A. Treatment of ankylosing spondylitis with TNF blockers: a meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2013; 33(9):2199-213.

223. Simard JF, Neovius M, Hagelberg A, Askling J. Juvenile idiopathic arthritis and risk of cancer: A nationwide cohort study. *Arthritis Rheum.* 2012; [64\(4\):1263–1271](#). doi: 10.1002/art.27741.

224. Doubrawa E, Ricca RA, Malucelli TO, Pizzol VI, Barros DH, Paiva ES. Use of infliximab in a patient with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis B. *Rev Bras Reumatol.* 2012; 52(4):653-5.

225. Gigi E, Georgiou T, Mougou D, Boura P, Raptopoulou-Gigi M. Hepatitis B reactivation in a patient with rheumatoid arthritis with antibodies to hepatitis B surface antigen treated with rituximab. *Hippokratia.* 2013 Jan;17(1):91-3.

226. Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:625–39.

227. Bogas M, Leandro MJ. Biologic therapy and pregnancy. A systematic literature review. *ActaReumatol Port.* 2011; 36:219-232.

228. Verstappen SMM, King Y, Watson KD, Symmons DPM, Hyrich KL et al. Anti-TNF therapies and pregnancy: outcome of 130 pregnancies in the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis.* 2011; doi:10.1136/ard.2010.140822.

229. Brunasso AM, Puntoni M, Gulia A, Massone C. Safety of anti-tumour necrosis factor agents in patients with chronic hepatitis C infection: a systematic review. *Rheumatology (Oxford).* 2011; 50(9):1700-11.

230. Eriksson C, Engstrand S, Sundqvist KG, Rantapaa-Dahlqvist S. Autoantibody formation in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF alpha. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64:403-407.

231. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Oliverio PJ, Sandberg G et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum.* 2001; 44:2862-2869.
232. Dalkilic E, Bulbul Baskan E, Alkis N, Gullulu M, Yavuz M, Dilek K, Ersoy A, Yurtkuran M. Tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy-induced psoriasis in Turkey: analysis of 514 patients. *Mod Rheumatol.* 2012;22(5):738-42.
233. Palazzi C1, D'Angelo S, Leccese P, Padula A, Olivieri I. Safety of anti-tumor necrosis factor agents in psoriatic arthritis - an update. *Expert Opin Drug Saf.* 2014; 13(2):191-6.
234. Fellermann K. Adverse events of tumor necrosis factor inhibitors. *Dig Dis.* 2013;31(3-4):374-8.
235. van Vollenhoven R, Schechtman J, Szczepanski LJ, Fleischmann RM et al. Safety and tolerability of rituximab in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (RA): results from the Dose-ranging Assessment iNternational Clinical Evaluation of Rituximab in RA (DANCER) study. *Arthritis Rheum.* 2005; 52:263.
236. Keystone E, Fleischmann R, Emery P, Furst DE, van Vollenhoven R et al. Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007; 56(12):3896-3908.
237. Leonard AN, Love BL, Norris LB, Siddiqui SK, Wallam MN, Bennett CL. Screening for viral hepatitis prior to rituximab chemotherapy. *Ann Hematol.* 2015. doi: 10.007/s00277-015-2502-0.
238. Addimanda O, Possemato N, Macchioni P, Salvarani C. Efficacy and safety of tocilizumab in refractory rheumatoid arthritis: a real life cohort from a single centre. *Clin Exp Rheumatol.* 2014; 32(4):460-4.
239. Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, Ishiguro N et al. Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007; 67:189-194.
240. Yamanaka H, Nishimoto N, Inoue E, Hara M et al. Incidence of malignancies in Japanese rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab

in comparison to those in an observational cohort Japanese patients and a Japanese population database. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66(Suppl II):122.

241. Hong DS, Angelo LS, Kurzrock R. Interleukin-6 and its receptor in cancer. Implications for translational therapeutics. *Cancer.* 2007; 110:1911-1928.

242. Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A, Vernon E, Isaacs JD, van Vollenhoven RF. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(5):R141.

243. Wolfe F et al. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum.* 2004;50: 372-379.

244. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, Rieder HL, Ehlers S, Milburn HJ et al. The risk of tuberculosis related to tumor necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2010; 36:1185-1205.

245. Arend SM, Breedveld FC, van Dissel JT. TNF-blockade and tuberculosis: better look before you leap. *Neth J Med.* 2003;61: 111–9.

246. Long R, Gardam MA. Tumor necrosis factor- inhibitors and the reactivation of latent tuberculosis infection. [Canadian Medical Association Journal.](#) 2003;168: 1153–6.

247. [http://apps.who.int/iris/bitstream.10665/75938/1/9789241564502\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream.10665/75938/1/9789241564502_eng.pdf)

248. Tissot F, Zanetti G, Francioli P, Zellweger JP, Zysset F. Influence of bacille Calmette-Guerin vaccination on size of tuberculin skin test reaction: to what size? *Clin Infect Dis.* 2005; 40:211-7.

249. Westhovens R, Yocum D, Han J, Berman A, Strusberg I, Geusens P, et al. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006; 54:1075-86.

250. Piana F, Codecasa LR, Cavallerio P, Ferrarese M, Migliori GB, Barbarano L, et al. Use of a T-cell based test for detection of TB infection among immunocompromised patients. *Eur Respir J.* 2006; 28:31-4.

251. Mazurek GH, Villarino ME, and the CDC. Guidelines for using the QuantiFERON-TB test for diagnosing latent Mycobacterium tuberculosis infection. *MMWR Recomm Rep.* 2003;52:15-8.
252. [Duarte R](#), [Campainha S](#), [Cotter J](#), [Rosa B](#), [Varela P](#), [Correia A](#) et al. Position paper on tuberculosis screening in patients with immune mediated inflammatory diseases who are candidates for biological therapy. *GE J Port Gastreenterol.* 2012;19:290-9.
253. Bartalesi F, Vicidomini S, Goletti D, Fiorelli C, Fiori G, Melchiorre D, et al. QuantiFERON-TB Gold and the TST are both useful for latent tuberculosis infection screening in autoimmune diseases. *Eur Respir J.* 2009; 33:586-93.
254. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell based assays for the diagnosis of latent tuberculous infection: an update. *Ann Intern Med.* 2008; 149:177-84.
255. Vassilopoulos D, Stamoulis N, Hadziyannis E, Archimandritis AJ. Usefulness of enzyme-linked immunospot assay (Elispot) compared to tuberculin skin testing for latent tuberculosis screening in rheumatic patients scheduled for anti-tumor necrosis factor treatment. *J Rheumatol.* 2008; 35:1464.
256. [Winthrop KL](#). Risk and prevention of tuberculosis and other serious opportunistic infections associated with the inhibition of tumor necrosis factor. [Nat Clin Pract Rheumatol.](#) 2006; 2(11):602-10.
257. Solovic I, Jonsson J, Korzenlewska-Kosela M, Chiotan DI, Pace-Asclak A, Slump E et al. Challenges in diagnosing extrapulmonary tuberculosis in the European Union, 2011. *Euro Surveill.* 2013; 18(12):pii20432.
258. [Mariette X](#), [Vencovsky J](#), [Lortholary O](#), [Gomez-Reino J](#), [de Longueville M](#), [Ralston P](#) et al. The incidence of tuberculosis in patients treated with certolizumab pegol across indications: impact of baseline skin test results, more stringent screening criteria and geographic region. [RMD Open.](#) 2015; 1(1):e000044. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000044.

259. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon M, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls. A population based study. *Arthritis Rheum* 2002; 46:2287-93.
260. Ferreira I, Isenberg D. Vaccines and biologics. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73:1446-1454.
261. Karpetic MC, Saxne T, Sjöholm A, Truedsson L, Jönsson G, Geborek P. Influence of methotrexate, TNF-blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2006; 45(1):106-111.
262. van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70:414-422.
263. Fomin I, Caspi D, Levy V, et al. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alfa blockers. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:191-4.
264. van Assen S, Holvast A, Benne CA, et al. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Arthritis Rheum*. 2009;62(1):75-81.
265. Maillefert JF, Sibilia J, Toussirot E et al. Rheumatic disorders developed after hepatitis B vaccination. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38:978-83.
266. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73:492-509.
267. Aikawa NE, de Carvalho JF, Almeida Silva CA, Bonfá E. Immunogenicity of Anti-TNF- $\alpha$  Agents in Autoimmune Diseases. *Clin Rev Allerg Immun*. 2010; 38:82-89.
268. Plasencia C, Pascual-Salcedo D, Nuño L, Bonilla G, Villalba A, Peiteado D et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of longterm treatment of spondyloarthritis with infliximab. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71(2):1955-1960.

269. Krieckaert C, Rispens T, Wolbink G. Immunogenicity of biological therapeutics: from assay to patient. *Curr Opin Rheumatol*. 2012; 24:306-311.
270. [Aydin S](#). A short history, principles, and types of ELISA, and our laboratory experience with peptide/protein analyses using ELISA. [Peptides](#). 2015; 72:4-15. doi: 10.1016/j.peptides.2015.04.012.
271. <http://www.perkinelmer.com/Resources/TechnicalResources/ApplicationSupportKnowledgebase/radiometric/radioimmunoassay.xhtml>
272. Barbosa MD, Gokemeijer J, Martin AD, Bush A. Altering drug tolerance of surface plasmon resonance assays for the detection of anti-drug antibodies. *Anal Biochem*. 2013; 441(2):174-9.
273. Nencini F, Pratesi S, Petroni G, Matucci A, Maggi E, Vultaggio A. Assays and strategies for immunogenicity assessment of biological agents. *Drug Dev Res*. 2014; 75 Suppl 1:S4-6.
274. Hart MH, de Vrieze H, Wouters D, Wolbink GJ, Killestein J, de Groot ER, et al. Differential effect of drug interference in immunogenicity assays. *J Immunol Methods* 2011; 372(1–2): 196–203.
275. Aarden L, Ruuls SR, Wolbink G. Immunogenicity of anti-tumor necrosis factor antibodies – toward improved methods of anti-antibody measurement. *Curr Opin Immun*. 2008; 20:431–435.
276. Barthels GM, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, van Schouwenburg PA, Lems WF, Twisk JWR, et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow up. *JAMA*. 2011; 305(14): 1460–8.
277. Svenson M, Geborek P, Saxne T, Bendtzen K. Monitoring patients treated with anti-TNF- $\alpha$  biopharmaceuticals: assessing serum infliximab and anti-infliximab antibodies. *Rheumatology*. 2007; 46:1828–1834.
278. Jamnitski A, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Hart MH, Dijkmans BA, Aarden L et al. Patients non-responding to etanercept obtain lower etanercept concentrations compared to responding patients. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71:88-91.



279. de Vries MK, van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT, Aarden LA, Stapel SO, Peters MJL et al. Immunogenicity does not influence treatment with etanercept in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68:531-535.
280. Hachino M, Yoshio T, Onishi S, Minota S. Influence of antibodies against infliximab and etanercept on the treatment effectiveness of these agents in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatol.* 2012; 22(4):532-540.
281. Dore RK, Mathews S, Schechtman J, Surbeck W, Mandel D, Patel A et al. The immunogenicity, safety and efficacy of etanercept liquid administered once weekly in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2007; 25:40-46.
282. Pérez-Guijo VC, Cravo AR, Castro MDC, Font P, Muñoz-Gomariz E, Collantes-Estevez E. Increased efficacy of infliximab associated with methotrexate in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine.* 2007; 74(3):254–258.
283. Fabbroni M, Cantarini L, Caso F, Costa L, Pagano VA, Frediani B, Manganelli S, Galeazzi M. Drug retention rates and treatment discontinuation among anti-TNF- $\alpha$  agents in psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis in clinical practice. [Mediators Inflamm.](https://doi.org/10.1155/2014/862969) 2014. doi: 10.1155/2014/862969.
284. Wolbink GJ, Vis M, Lems WF, Voskuyl AE, Nurmohamed MT, Stapel S et al. Development of anti-infliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006; 54:711-715.
285. Bender NK, Heilig CE, Droll B, Wohlgemuth J, Armbruster FP, Heilig B. Immunogenicity, efficacy and adverse events of adalimumab in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Int.* 2007; 27:269-274.
286. Garces S, Antunes M, Benito-Garcia E, Canas de Silva J, Aarden L, Demengeot J. A preliminary algorithm introducing immunogenicity assessment in the management of patients with RA receiving tumor necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73:1138-1143.

287. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess Spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68:ii1-ii44.
288. EULAR handbook of clinical assessments in rheumatoid arthritis. Piet L. C. M, van Riel. 2000; p. 3-8.
289. Bruce B, Fries JF The Stanford health assessment questionnaire (HAQ): a review of its history, issues, progress, and documentation. *J Rheumatol* 2003;30(1): 167-178.
290. Butrimienė I. Uždegiminės spondiloartropatijos. *Reumatologija I.* Vilnius: Baltijos kopija; 2008; 84-106.
291. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock H, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath Ankylosing Spondylitis AS Metrology Index. *J Rheumatol.* 1994; 21: 1694-1698.
292. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2003 62: 20-26.
293. Moll JMH, Wright V. An objective clinical study on chest expansion. *Ann Rheum Dis.* 1972; 31:1 (viso 9 puslapiai).
294. Wariaghli G, Allali F, Berrada K, Idrissi Z, Hmamouchi I, Abouqal R, Hajjaj-Hassouni N. Normative values for the bath ankylosing spondylitis functional index in the general population compared with ankylosing spondylitis patients in Morocco. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2012, 13:40. doi:10.1186/1471-2474-13-40.
295. [http://www.reumatologuasociacija.lt/lt/reumatiniu\\_ligu\\_diaagnostikos\\_ir\\_gydymo\\_lietuvoje\\_algoritmai.html](http://www.reumatologuasociacija.lt/lt/reumatiniu_ligu_diaagnostikos_ir_gydymo_lietuvoje_algoritmai.html)
296. *Promonitor®-ADA, Promonitor®-ETA, Promonitor®-INF* testų atlikimo instrukcijos, pateiktos „Progenika“ kompanijos kartu su testų rinkiniais.
297. [Mardani M](#), [Farshidpour M](#), [Nekoonam M](#), [Varahram F](#), [Najafizadeh K](#), [Mohammadi N](#), et al. Performance of QuantiFERON TB gold test compared

with the tuberculin skin test for detecting latent tuberculosis infection in lung and heart transplant candidates. [Exp Clin Transplant](#). 2014;12(2):129-32.

298. Peh WC. Clinics in diagnostic imaging. Bilateral sacroiliitis due to ankylosing spondylitis. *Singapore Med J*. 2002;43 (2): 107-11.

299. [http://sam.lrv.lt/uploads/sam/documents/files/Veiklos\\_sritys/Asmens\\_sveikatos\\_prieziura/ Diagnostikos\\_metodikos\\_ir\\_rekomendacijos /Metodikos/reumatoidinio\\_artrito\\_gydyumo\\_metodika.pdf](http://sam.lrv.lt/uploads/sam/documents/files/Veiklos_sritys/Asmens_sveikatos_prieziura/Diagnostikos_metodikos_ir_rekomendacijos/Metodikos/reumatoidinio_artrito_gydyumo_metodika.pdf)

300. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis and Rheumatism*. 2010; 62(9):2563-2581.

301. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe' R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68:777–83.

302. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT et al. The Assessment of SponduloArthritis international Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70:25-31.

303. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70:896-904.

304. Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71:4–12.

305. Dülgerogluerdogdu S, Bal A, Karaahmet Ö, Erkoc S, Yalcin T, Cakci A. Efficacy of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Patients With Ankylosing Spondylitis. *Arch Rheumatol*. 2014; 29(4):257-266.

306. van der Heijden JW; Dijkmans BAC; Scheper RJ; Jansen G. Drug Insight: resistance to methotrexate and other disease-modifying antirheumatic drugs – from bench to bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2007; 3(1):26-34.
307. Kinder AJ, Hassell AB, Brand J, Brownfield A, Grove M, Shadforth MF. The treatment of inflammatory arthritis with methotrexate in clinical practice: treatment duration and incidence of adverse drug reactions. *Rheumatology.* 2005; 44:61–66. doi:10.1093/rheumatology/keh512.
308. Chandran V, Schentag CT, Gladman DD. Reappraisal of the effectiveness of methotrexate in psoriatic arthritis: results from a longitudinal observational cohort. *J Rheumatology.* 2008; 35(3):469-471.
309. Haibel H, Brandt HC, Song IH, Brandt A, Listing J, Rudwaleit M, Sieper J. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label trial. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66:419-421. doi:10.1136/ard.2006.054098 .
310. Tang B, Rahman M, Waters HC, Callegari P. Treatment persistence with adalimumab, etanercept, or infliximab in combination with methotrexate and the effects on health care costs in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Ther.* 2008; 30(7):1375-84.
311. Fisher A, Bassett K, Wright JM, Brookhart MA, Freeman H, Dormuth CR. Comparative persistence of the TNF antagonists in rheumatoid arthritis - a population-based cohort study. *PLoS One.* 2014 Aug 20;9(8):e105193. doi: 10.1371/journal.pone.0105193.
312. Iannone F, Lopriore S, Bucci R, Scioscia C, Anelli M, Notarnicola A, Lapadula G. Two-year survival rates of anti-TNF- $\alpha$  therapy in psoriatic arthritis (PsA) patients with either polyarticular or oligoarticular PsA. *Scand J Rheumatol.* 2015 Jan 7:1-8. [Epub ahead of print]
313. Emery P, Sebba A, Huizinga TWJ. Biologic and oral disease-modifying antirheumatic drug monotherapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;0”1-8. doi: 10.1136/annrheumdis-20130203485.
314. Putrik P, Ramiro S, Kvien TK, Sokka T, Uhlig T, Boonen A et al. Variations in criteria regulating treatment with reimbursement biologic

DMARDs across European countries. Are differences related to country's wealth? *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(11):2010-2021.

315. Haroon N, Inman RD, Learch TJ, Weisman MH, Lee MJ, Rahbar MH et al. The Impact of TNF-inhibitors on radiographic progression in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2013; 65(10):2645–2654. doi: 10.1002/art.38070.

316. Schett G, Coates LC, Ash ZR, Finzel S, Conaghan PG. Structural damage in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: traditional views, novel insights gained from TNF blockade, and concepts for the future. *Arthritis Res Ther.* 2011; 13(1): S4. doi: 10.1186/1478-6354-13-S1-S4.

317. Keystone E, Emery P, Peterfy CG, Tak PP, Cohen S, Genovese MC et al. Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68:216-221. doi:10.1136/ard.2007.085787.

318. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: Safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum.* 2004; 50(7):2264–2272. doi: 10.1002/art.20335.

319. Michaud TL, Rho YH, Shamliyan T, Kuntz KM, Choi HK. The comparative safety of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis update of 44 trials. *Am J Med.* 2014;127(12):1208-32.

320. Dijkgraaf EM, Santegoets SJ, Reyners AK, Goedemans R, Wouters MC, Kenter GG et al. A phase I trial combining carboplatin/doxorubicin with tocilizumab, an anti-IL-6R monoclonal antibody, and interferon- $\alpha$  2b in patients with recurrent epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2015 Jul 27. pii: mdv309.

321. Mochizuki D, Adams A, Warner KA, Zhang Z, Pearson AT, Misawa K, McLean SA, Wolf GT, Nör JE. Anti-tumor effect of inhibition of IL-6 signaling in mucoepidermoid carcinoma. *Oncotarget.* 2015 Jun 15. [Epub ahead of print]

322. Ando K, Takahashi F, Kato M, Kaneko N, Doi T, Ohe Y et al. Tocilizumab, a proposed therapy for the cachexia of Interleukin6-expressing lung cancer. *PLoS One*. 2014 Jul 10;9(7):e102436. doi: 10.1371/journal.pone.0102436. eCollection 2014.
323. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J, Ustianowski A, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(3):522-8.
324. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, Stapel S, Lems WF, Aarden L, et al. Anti-infliximab and anti-adalimumab antibodies in relation to response to adalimumab in infliximab switchers and anti-tumour necrosis factor naive patients: a cohort study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 817–21.
325. Jamnitski A, Bartelds GM, Nurmohamed MT, van Schouwenburg PA, van Schaardenburg D, Stapel SO et al. The presence or absence of antibodies to infliximab or adalimumab determines the outcome of switching to etanercept. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 284–8.
326. Pascual-Salcedo D, Plasencia C, Ramiro S, Nuño L, Bonilla G, Nagore D et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2011. doi: 10.1093/rheumatology/ker124.
327. Plasencia C, Pascual-Salcedo D, Garcia-Carazo S, Lojo L, Nuño L, Villalba A et al. The immunogenicity to the first anti-TNF therapy determines the outcome of switching to a second anti-TNF-therapy in spondyloarthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2013; 15(4):R79. doi: 10.1186/ar4258.
328. Mörck B, Pullerits R, Geijer M, Bremell T, Forsblad-d’Elia H. Infliximab dose reduction sustains the clinical treatment effect in active HLAB27 positive ankylosing spondylitis: a two-year pilot study. *Mediators Inflamm*. 2013Sep5, doi: 10.1155/2013/289845.
329. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT et al. Radiographic, clinical and functional outcomes of treatment with adalimumab 9 a human anti-tumor

necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomised, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum.* 2004; 50:1400-1411.

330. van de Putte LB, Atkins C, Malaise M et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drugs treatment has failed. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63:508-516.

331. Putrik R, Ramiro S, Kvien TK, Sokka T, Pavlova M, Uhlig T et al. Inequities in access to biologic and synthetic DMARDs across 46 European countries. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73:198-206.

332. Said C, Coleiro B, Adami MA, Azzopardi LM, Inglott AS. Cost effectiveness of TNF- $\alpha$  Inhibitors in Rheumatoid Arthritis. *Int J Inflamm.* 2013; Article ID 581409, 8 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/581409>.

333. Gisondi P, Bardazzi F, Conti A, Dapavo P, Di Nuzzo S, Malagoli P et al. Pharmacoeconomic considerations in biologic treatment of psoriatic arthritis: focus on golimumab. *Clin Dermatol.* 2015; 3(1):1-8.

# PRIEDAI

## 1 PRIEDAS. Lietuvos bioetikos komiteto leidimas



### LIETUVOS BIOETIKOS KOMITETAS

Kodas 188710595, Didžioji g. 23, LT-01128 Vilnius, tel./faks. + (370-5) 212 45 65, www.sam.lt/bioetika

#### LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

2007-11-14 Nr.: 46

Biomedicininio tyrimo pavadinimas: <b>„Reumatinių ligų biologinės terapijos duomenų bazės sukūrimas Lietuvoje“</b>
Protokolo Nr.: <b>PR-3</b> Data: <b>2007 m. gegužės 14 d.</b>
Asmens informavimo forma ir informuoto asmens sutikimo forma: Versija: <b>2</b> Data: <b>2007 m. spalio 22 d.</b>
Pagrindinis tyrėjas: <b>Doc. Irena Butrimienė</b>
Biomedicininio tyrimo vieta: Įstaigos pavadinimas: <b>Vilniaus Universiteto Eksperimentinės ir klinikinės medicinos institutas</b> Įstaigos adresas: <b>Žygimantų g. 9, Vilnius</b>

Leidimas išduotas Lietuvos bioetikos komiteto posėdžio, įvykusio **2007 m. spalio 23 d.**, sprendimu.

Lietuvos bioetikos komiteto biomedicininį tyrimų ekspertų grupės nariai			
Nr.	Vardas, Pavardė	Veiklos sritis	Dalyvavo posėdyje
1	Gyd. Gintarė Breivienė	Pediatrija	taip
2	Gyd. Vytautas Čepulis	Onkologija	taip
3	Doc. Eugenijus Gefenas	Bioetika	taip
4	Doc. Zita Liubarskienė	Filosofija	ne
5	Dr. Andrius Narbekovas	Teologija	taip
6	Prof. Algimantas Raugalis	Pediatrija	taip
7	Doc. Krescentius Stoškus	Filosofija	taip
8	Gyd. Vytautas Tutkus	Mikrochirurgija	ne
9	Dalia Zeleckienė	Teisė	ne

Lietuvos bioetikos komitetas dirba vadovaudamasis Geros Klinikinės Praktikos taisyklėmis, kurias siūloma priimti Europos Sąjungos, Japonijos ir JAV valdžios struktūroms

Pirmininkas

A.V.

Eugenijus Gefenas



## 2 2 PRIEDAS. Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimas



### VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETAS

Viešoji įstaiga, Universiteto g. 3, LT-01513 Vilnius, tel. (8 5) 268 7001, faks. (8 5) 272 8646, el. p. info@u.vu.lt  
Dacteryns kaupiarai ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 211950810.  
Fakulteto daomenys: M.K. Čiurlionio g. 21/27, LT-03101 Vilnius, tel. (8 5) 239 8701, (8 5) 239 7800, faks. (8 5) 239 8705,  
el. p. m@jmf.vu.lt

### VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS

M.K. Čiurlionio g. 21/27, LT-03101 Vilnius, tel. (8 5) 268 6998, el. p. rtek@jmf.vu.lt

## LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININIŲ TYRIMĄ

2014-06-10 Nr. 158200-14-737-253

Tyrimo pavadinimas:

Pacientų, sergančių reumatoidiniu artritu, ankilozinu spondiloartritu, psoriazinu artritu, juveniliniu idiopatinu artritu, gydymų biologine terapija Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Reumatologijos centre, saugumo ir imanogeniškamumo tyrimas.

Protokolo Nr.: Imuno-TB  
Versija: 3  
Data: 2014-06-09  
Asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo forma :  
Versija: 3  
Data: 2014-06-09

Pagrindiniai tyrėjai: Irena Butrimienė

Įstaigos pavadinimas: VŠĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikos  
Adresas: Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius

Leidimas galioja iki: 2019-06-30

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto posėdžio (protokolas Nr. 158200-2014/06), vykusio 2014 m. birželio mėn. 10 d., sprendimu.

Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto ekspertų grupės nariai			
Nr.	Vardas, pavardė	veiklos sritis	dalyvavo posėdyje
1	doc. dr. Laimutė Jakavonytė	filosofija	taip
2	prof.dr. Jolanta Dadonienė	epidemiologija, medicina	taip
3	doc.dr. Jaučius Gumbis	teisė	ne
4	Genovaitė Bulzgytė	slauga	taip
5	Laura Linkevičienė	odontologija	taip
6	prof.dr. Augustina Jankauskienė	medicina	taip
7	dr. Laura Malinauskienė	medicina	taip
8	Eglė Zubienė	psichologija	ne
9	Ugnė Šakūnienė	pacientų teisės	ne

Pirmininkė



Laura Malinauskienė

### 3 PRIEDAS. Lietuvos reumatinių ligų biologinės terapijos duomenų bazės klausimynai (gydytojo, paciento, nepageidaujamų reiškinių formos)

#### Gydytojo forma

Asmens kodas \_\_\_\_\_ Gimimo data: \_\_\_\_\_

Paciento vardas, pavardė \_\_\_\_\_

Įvertinimo data \_\_\_\_\_

Svoris (kg) \_\_\_\_\_ Ūgis (cm) \_\_\_\_\_

Lytis:  Vyras  Moteris

#### **Dabartinė ligos būklė**

Gydytojo globalinis ligos vertinimas \_\_\_\_\_

Neaktyvi liga

Labai aktyvi liga

Paciento savijautos globalinis vertinimas(mm)  Paciento skausmo vertinimas (mm)  HAQ   
 ENG  CRB

Sutinę sąnariai

Skausmingi sąnariai

Sutinę -28 sąnariai

Skausmingi-28 sąnariai

Diagnozė(TLK-10): \_\_\_\_\_ Radiologinės erozijos:  Taip  Ne Sakroileitas:  Taip, jei taip, laipsnis: (dx): \_\_\_\_\_  
 Ne  Ne (sin): \_\_\_\_\_

Diagnozės nustatymo metai: \_\_\_\_\_ Reumatoidinis faktorius: Anti-CCP:  Seropozitivi liga  Seronegativi liga  Taip  Ne HLA-B27:  Taip  Ne

Diagnozė (pilnas pavadinimas): \_\_\_\_\_

#### **Pacientui skirti vaistai**

Vaistas

Dozavimas

Biologinis vaistas \_\_\_\_\_

#### *Jei biologinė terapija buvo pakeista ar modifikuota:*

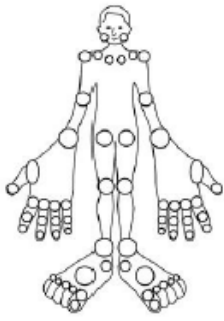
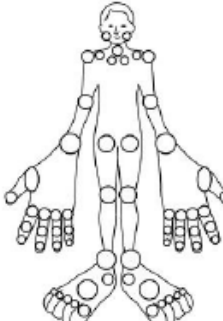
Pakeista:  Nutraukta  Pauzė  Dozės pakeitimas  Perėjimas prie kito vaisto  Kita

Pakeitimo priežastis:  Nepageidaujama reakcija\*  Nepakankamas efektas  Remisija  Kita

\*) nepageidaujamų reakcijų forma turi būti užpildyta

	Reguliariai	Pagal reikalą	Nevartoja	Vaistas	Dozė
NSPUV.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Analgetikai.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Oraliniai gliukokortikoidai.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
DMARD.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
DMARD2.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
DMARD3.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

*Intrasąnarinės gliukokortikoidų injekcijos per pastaruosius 6 mėnesius*  Taip  Ne  
 Jei taip, tai kiek sąnarių buvo injekuoti \_\_\_\_\_ sąnarys (-iai)  
 Kokia totali metilprednizolono-ekvivalento dozė injekuota? \_\_\_\_\_ mg  
 (1 mg metilprednizolone = 1 mg triamcinolone)

Skausmingi sąnariai	Sutinę sąnariai
 <p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>	 <p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>

Data, kada pradėtas dabartinis biologinis preparatas: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_  
 diena / mėnuo / metai

Kelintas patikrinimas sekimo laikotarpiu:  0  3  6  12  18  24  
 (intervalai mėnesiais)  30  36  42  48  Kita

Data, kada buvo nutraukta biologinė terapija: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_  
 diena / mėnuo / metai

Buvęs biologinis preparatas, jei buvo anksčiau naudotas: \_\_\_\_\_

**Kiti**  
 komentarai: \_\_\_\_\_

Gdytojo vardas, pavardė, parašas

Darbovietė

### Spondiloartropatijos vertinimas

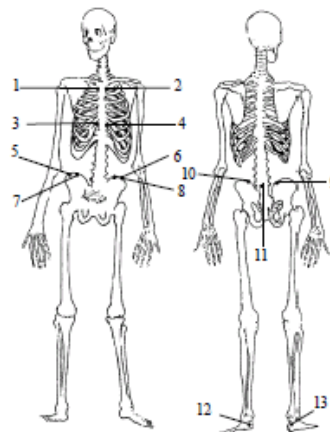
Okcipitalinis-sienos atstumas	_____ cm (norma 0 cm)
Krūtinės ląstos ekspansijos	_____ cm (norma > 5 cm)
Schober testas	_____ cm (norma > 5 cm)
Pirštų-grindų atstumas, dešinėje	_____ cm (norma < 20 cm)
Pirštų-grindų atstumas, kairėje	_____ cm (norma < 20 cm)

**MASES indeksas** (*Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score*) 13 vietų (pažymėti kvadratėlius žemiau)

Paveikslo specifikacija

- pirmoji kostochondrinė jungtis dešinėje / kairėje  /  1 / 2
- septintoji kostochondrinė jungtis dešinėje / kairėje  /  3 / 4
- priekinis viršutinis klubakaulio spyglys dešinėje / kairėje  /  5 / 6
- klubakaulio skiauterė dešinėje / kairėje  /  7 / 8
- užpakalinis viršutinis klubakaulio spyglys dešinėje / kairėje  /  9 / 10
- penktoji liumbalinio slankstelio keterinės atauga  11
- proksimalinės Achilo sausgyslių insercijos dešinėje / kairėje  /  12 / 13

Entezito nėra



### Nepageidaujamų reiškinių forma

Asmens kodas \_\_\_\_\_  
 Paciento vardas, pavardė \_\_\_\_\_  
 Data, kada pasireiškė nepageidaujamas reiškinys \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ kiek laiko truko \_\_\_\_\_  
metai / mėn. / diena

<p><b>Biologinis preparatas</b></p> <div style="border: 1px solid black; height: 20px; width: 100%;"></div>	<p><b>Dozavimas</b></p> <div style="border: 1px solid black; height: 20px; width: 100%;"></div>	<p><b>Sunkumas</b></p> <p><input type="checkbox"/> Lengvas</p> <p><input type="checkbox"/> Vidutinis</p> <p><input type="checkbox"/> Sunkus</p> <p><input type="checkbox"/> Pavojingas gyvybei</p> <p><input type="checkbox"/> Mirtinas</p> <p><input type="checkbox"/> Kita</p>
<p><b>Data, kada pradėtas skirti biologinis preparatas:</b> ____/____/____</p>		
<p><b>Kiti vaistai</b></p> <div style="border: 1px solid black; height: 30px; width: 100%;"></div>	<p><b>Dozavimas</b></p> <div style="border: 1px solid black; height: 30px; width: 100%;"></div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p><input type="checkbox"/> Deformacija</p> <p><input type="checkbox"/> Funkcijos sutrikimai</p> <p><input type="checkbox"/> Piktybinis susirgimas</p> <p><input type="checkbox"/> Hospitalizacija</p> </div>
<p><b>Naudotos priemonės</b></p> <p><input type="checkbox"/> Nenaudota</p> <p><input type="checkbox"/> Dozės pakeitimas</p> <p><input type="checkbox"/> Terapijos pertrauka</p> <p><input type="checkbox"/> Nutrauktas vaisto skyrimas</p>	<p><b>Išeitys</b></p> <p><input type="checkbox"/> Nežinomos</p> <p><input type="checkbox"/> Pasveiko be pasekmių</p> <p><input type="checkbox"/> Pasveiko su pasekmėmis</p> <p><input type="checkbox"/> Dar nepsveiko</p>	

**Nepageidaujamo reiškinio apibūdinimas:**

Bendri simptomai ir radiniai \_\_\_\_\_  
 Hematologinės \_\_\_\_\_  
 Kardiovaskulinės \_\_\_\_\_  
 Teratogeninės \_\_\_\_\_  
 Farmakologinės \_\_\_\_\_  
 Infekcijos \_\_\_\_\_  
 Jungiamojo audinio ligos \_\_\_\_\_  
 Genitalijos (moterims) \_\_\_\_\_  
 Kepenys ir tulžies latakai \_\_\_\_\_  
 Kvėpavimo \_\_\_\_\_  
 Gastroenterologinės \_\_\_\_\_  
 Metabolinės \_\_\_\_\_  
 Genitalijos (vyrams) \_\_\_\_\_  
 Muskuloskeletinės \_\_\_\_\_  
 Neurologinės \_\_\_\_\_  
 Odontologinės \_\_\_\_\_  
 Klausos \_\_\_\_\_  
 Perinatalinės \_\_\_\_\_  
 Psichinės \_\_\_\_\_  
 Neoplastinės \_\_\_\_\_  
 Urologinės \_\_\_\_\_  
 Oftalmologinės \_\_\_\_\_  
 Kita \_\_\_\_\_

**Reumatinės ligos diagnozė:**

TLK-10: \_\_\_\_\_ Diagnozė: \_\_\_\_\_

Gdytojo vardas, pavardė, parašas

Darbovietė

Paciento forma

Asmens kodas \_\_\_\_\_

Vardas, pavardė \_\_\_\_\_

Data \_\_\_\_\_

Pasakykite kaip jūs jautėtės per pastarąją savaitę ir pažymėkite linijoje po klausimais atitinkamai:

Kaip jūs jautėtės dėl sąnarių ligos?

Labai gerai \_\_\_\_\_ Blogiausiai,  
kaip tik įmanoma

Kokio stiprumo sąnarių skausmą jautėte?

Visai nejutau \_\_\_\_\_ Stipriausias,  
koks tik įmanoma

Ar dirbate? Taip  Ne

Laikinais nedarbingas dėl ligos?  
(turite nedarbingumo pažymėjimą) Taip  Ne

Ar esate neįgalus ir dėl to nedirbate?  
(turite neįgaliojo pažymėjimą) Taip  Ne

Ar kol kas nedirbate dėl kitų priežasčių? Taip  Ne

Nedirbate, nes esate pensijinio amžiaus? Taip  Ne

Ar buvo reikalingas nedarbingumo  
pažymėjimas per pastaruosius 6 mėnesius? Taip  Ne

Jei TAIP, tai kiek dienų buvo tęsiamas nedarbingumo pažymėjimas? \_\_\_\_\_ dienų

Kokius vaistus Jūs vartojate?

Vaisto pavadinimas	Dozė	Kiek kartų per dieną?
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

Kokių priemonių reikėjo imtis dėl jūsų sąnarių ligos per pastaruosius 6 mėnesius?

	Taip	Ne	
Profesinė terapija	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Jei TAIP, kiek dienų? _____ dienų
Reabilitacija	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Jei TAIP, kiek dienų? _____ dienų
Fizioterapija	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Jei TAIP, kiek dienų? _____ dienų

- Taip      Ne
1. Ar dėl sąnarių ligos kasdien naudojate kokius nors prietaisus ar įrengimus?
2. Ar jums reikalinga kitų žmonių pagalba kasdieniniuose darbuose?
3. Ar buvo atliktos sąnarių endoprotezavimo operacijos?
- Jei TAIP, kiek tokių operacijų buvo atlikta? \_\_\_\_\_ operacijų

**Komentariai apie Jūsų sveikatos būklę, vaistus ir kita**

---

Prašome pažymėkite (apibraukti skaičių) atsakymą, kuris geriausiai apibūdintų Jūsų sugebėjimą atlikti įprastą veiklą per praėjusią savaitę:

Ar pajėgiate?	Lengva	Vidutiniškai sunku	Labai sunku	Visai negaliu	Didžiausias skaities balas (pildo gydytojas)
Pats apsirengti	0	1	2	3	
Išsiplauti galvą	0	1	2	3	
Atsistoti nuo kėdės be ranktūrių	0	1	2	3	
Atsigulti ir atsikelti iš lovos	0	1	2	3	
Atsipjauti keptos mėsos	0	1	2	3	
Pakelti pilną puodelį ar stiklinę prie lūpų	0	1	2	3	
Atidaryti pieno pakelį	0	1	2	3	
Vaikščioti lauke lygiu keliu	0	1	2	3	
Užlipti penkis laiptelius	0	1	2	3	
Nusiprausti ir nusišluostyti kūną	0	1	2	3	
Išsimaudyti vonioje	0	1	2	3	
Atsisėsti ir atsikelti nuo klozeto	0	1	2	3	
Pasiekti ir nukelti 2 kg daiktą (pvz., maišelį miltų)	0	1	2	3	
Pasilenkti ir paimti nuo grindų daiktus	0	1	2	3	
Atidaryti automobilio dureles	0	1	2	3	
Atsukti stiklainio, kuris jau buvo atidarytas, dangtelį	0	1	2	3	
Atsukti ir užsukti čiaupus	0	1	2	3	
Tvarkyti kasdieninius reikalus ir apsipirkti	0	1	2	3	
Įlipti ir išlipti iš automobilio	0	1	2	3	
Dirbti namų ruošos darbus	0	1	2	3	
Sričių balų suma					
HAQ indeksas					

HAQ indeksas (balų sumą padalijus iš 8): 1/0,13 2/0,25 3/0,38 4/0,5 5/0,63 6/0,75 7/0,88 8/1,0 9/1,13 10/1,25 11/1,38 12/1,5 13/1,63 14/1,74 15/1,88 16/2,0 17/2,13 18/2,25 19/2,38 20/2,5 21/2,63 22/2,75 23/2,88 24/3,0

**BASFI indeksas**

Toliau pildo tik ankiloziniu spondilitu ir psoriaziniu artritu sergantys pacientai

Apibūdindami savo gebėjimą praėjusį mėnesį atlikti šiuos veiksmus, 10 cm linijoje atitinkamai pažymėkite vertikaliu brūkšniu.

1. Užsimauti kojines ar pėdkelnes be kitų asmenų pagalbos ar pagalbinių priemonių (pvz., priemonių kojiniams mautis)?  
Labai lengva \_\_\_\_\_ Neįmanoma
2. Pasilenkti į priekį per liemenį, kad be niekieno pagalbos pakeltumėte nuo grindų pieštuką?  
Labai lengva \_\_\_\_\_ Neįmanoma
3. Pasiiekti aukštai esančią lentyną be kitų asmenų pagalbos ar nenaudojant pagalbinių priemonių?  
Labai lengva \_\_\_\_\_ Neįmanoma
4. Atsistoti nuo kėdės be ranktūrių, nesilaikant rankomis ar be kitų asmenų pagalbos?  
Labai lengva \_\_\_\_\_ Neįmanoma
5. Atsistoti be pagalbos nuo grindų iš gulimos ant nugaros padėties?  
Labai lengva \_\_\_\_\_ Neįmanoma
6. Nejaučiant diskomforto pastovėti be atramos dešimt minučių?  
Labai lengva \_\_\_\_\_ Neįmanoma
7. Užlipti 12-15 laiptų pakopų nesilaikant turėklų ar pagalbinių ėjimo priemonių (dedant po vieną koją ant kiekvieno laiptelio)?  
Labai lengva \_\_\_\_\_ Neįmanoma
8. Pažiūrėti per petį nepasisukant visu kūnu?  
Labai lengva \_\_\_\_\_ Neįmanoma
9. Atlikti fizinių pastangų reikalaujančius veiksmus (pvz., fizinius pratimus, dirbti sode, sportuoti)?  
Labai lengva \_\_\_\_\_ Neįmanoma
10. Atlikti įprastinius visos dienos užsiėmimus namuose ar darbe?  
Labai lengva \_\_\_\_\_ Neįmanoma



### BASLAI indeksas

Atsakydami į klausimus apie praėjusią savaitę buvusią jūsų savijautą, 10 cm linijoje atitinkamai pažymėkite vertikaliu brūkšniu.

1. Kaip apibūdintumėte bendrą jaučiamo nuovargio lygį ?

Nebuvo \_\_\_\_\_ Labai didelis

2. Kaip apibūdintumėte dėl ankilozinio spondilito ligos jaučiamo sprando, nugaros ar klubų skausmo bendrą lygį ?

Nebuvo \_\_\_\_\_ Labai didelis

3. Kaip apibūdintumėte kitų sąnarių, išskyrus sprando, nugaros ir klubų skausmo/tinimo bendrą lygį ?

Nebuvo \_\_\_\_\_ Labai didelis

4. Kaip apibūdintumėte nemalonios savijautos, atsirandančios dėl prisilietimo prie jautrių vietų ar jų paspaudimo, bendrą lygį?

Nebuvo \_\_\_\_\_ Labai didelis

5. Kaip apibūdintumėte atsibudus nemalonios savijautos bendrą lygį?

Nebuvo \_\_\_\_\_ Labai didelis

6. Kiek laiko po atsibudimo tęsiasi rytinis sąnarių sustingimas?

0                    ½                    1                    1 ½                    2 ir daugiau valandų

#### 4 PRIEDAS. Autoimuniniais artritais sergančiųjų, gydytų skirtingais biologiniais vaistais, demografiniai ir klinikiniai duomenys

1 lentelė. Reumatoidiniu artritu sergančiųjų, gydytų skirtingais TNF $\alpha$  blokatoriais ir rituksimabu, demografiniai ir klinikiniai duomenys

	Visi RA pacientai n=181	INF n=64 (35,4%)	ADA n=15 (8,3%)	ETA n=84 (46,4%)	RIT n=8 (4,4%)	P reikšmė tarp grupių
Amžius, metai, vidurkis $\pm$ SN	44,98 $\pm$ 13,12	44,35 $\pm$ 13,82	46,12 $\pm$ 12,56	44,61 $\pm$ 13,18	44,7 $\pm$ 11,33	0,809
Moterys, n (%)	159 (87,8)	57 (89,1)	14 (93,3)	72 (85,7)	8 (100,0)	0,758
Ligos trukmė, metai, Md(IQR)	8 (3 – 14)	7 (3 – 15,75)	5 (2 – 14)	8 (4 – 14,75)	4 (1,25 – 7,25)	0,381
RF+, pacientų dalis, n (%)	167 (92,3)	55 (85,9)	15 (100,0)	80 (95,2)	7 (87,5)	0,328
Anti-CCP+, pacientų dalis, n (%)	84 (46,6)	26 (40,6)	6 (40,0)	45 (53,6)	6 (75,0)	0,085
Erozijos+, pacientų dalis, n (%)	180 (99,4)	64 (100,0)	14 (93,3)	84 (100,0)	8 (100,0)	0,083
DAS28, vidurkis $\pm$ SN	5,91 $\pm$ 1,39	6,26 $\pm$ 1,28	5,39 $\pm$ 1,58	5,82 $\pm$ 1,41	6,0 $\pm$ 1,4	0,391
SVK, vidurkis $\pm$ SN	1,55 $\pm$ 0,66	1,53 $\pm$ 0,6	1,56 $\pm$ 0,66	1,56 $\pm$ 0,71	1,52 $\pm$ 0,6	0,999
ENG, mm/h, Md(IQR)	37,5 (20,25 – 55,5)	47,0 (31,0 – 62,0)	54,0 (16,5 – 69,75)	29,0 (18,5 – 41,5)	49,0 (27,0 – 104,0)	<0,0001
CRB, mg/l, Md(IQR)	8,0 (3,16 – 37,15)	9,9 (4,15 – 48,78)	8,31 (1,85 – 66,45)	8,0 (2,8 – 17,0)	6,2 (3,28 – 48,0)	0,079
SK28, Md(IQR)	12 (5 – 17)	14 (4 – 22)	4 (2 – 16)	12 (6 – 18)	11 (6 – 14)	0,235
SUT28, Md(IQR)	8 (3 – 14)	10 (2 – 13)	3 (2 – 9)	8 (4 – 14)	7 (5 – 14)	0,444
SkausmoVAS, mm, vidurkis $\pm$ SN	63,58 $\pm$ 20,01	32,44 $\pm$ 23,65	65,0 $\pm$ 15,65	64,3 $\pm$ 17,82	57,64 $\pm$ 18,32	0,751
Bendras VAS, mm, vidurkis $\pm$ SN	64,4 $\pm$ 19,55	64,28 $\pm$ 21,35	65,08 $\pm$ 15,09	64,91 $\pm$ 19,59	62,55 $\pm$ 20,0	0,854
GydytojoVAS, mm, vidurkis $\pm$ SN	56,9 $\pm$ 14,24	57,89 $\pm$ 17,45	58,08 $\pm$ 15,62	56,75 $\pm$ 12,29	54,3 $\pm$ 15,5	0,893
NVNU+ pacientų dalis, n (%)	127 (70,2)	33 (51,6)	12 (80,0)	70 (83,3)	8 (100,0)	0,903
Analgetikai+, pacientų dalis, n (%)	10 (5,5)	2 (3,1)	3 (20,0)	3 (3,6)	2 (25,0)	0,315
GK+, pacientų dalis, n (%)	113 (62,4)	28 (43,8)	11 (73,3)	63 (75,0)	8 (100,0)	0,848
Intrasn.GK+, pacientų dalis, n (%)	6 (3,3)	2 (3,1)	0	3 (3,6)	1 (12,5)	0,767
LMV+, pacientų dalis, n (%)	112 (61,9)	34 (53,1)	5 (33,3)	66 (78,6)	6 (75,0)	<0,0001
LMV2+, pacientų dalis, n (%)	17 (9,4)	1 (1,6)	0	16 (19,0)	0	0,016

**Santrumpos:** RA – reumatoidinis artritas, BV – biologiniai vaistai, INF – infliksimabas, ADA – adalimumabas, ETA – etanerceptas, RIT – rituksimabas, SN – standartinis nuokrypis, IQR – tarpkvartilinė reikšmė, RF – reumatoidinis faktorius, Anti-CCP - antikūniai prieš ciklinį citrulinintą peptidą, DAS28 – ligos aktyvumo indeksas-28, SVK – sveikatos vertinimo klausimynas, ENG – eritrocitų nusėdimo greitis, CRB – C-reaktyvus baltymas, SK28 – skausmingi sąnariai, vertinant 28 sąnarius, SUT28 – sutinę sąnariai, vertinant 28 sąnarius,

skausmo VAS – paciento skausmo intensyvumo įvertinimo vizualinės analogijos skalė, bendras VAS – paciento bendrosios sveikatos būklės vertinimas vizualinės analogijos skalėje, gydytojo VAS – gydytojo ligos aktyvumo vertinimas vizualinės analogijos skalėje, NVNU – nesteroidinis vaistas nuo uždegimo, GK – gliukokortikosteroidas, LMV – ligą modifikuojantis vaistas, LMV2 – antrasis LMV, vartojamas derinyje su kitu LMV, Nd – nėra duomenų.

2 lentelė. Ankiloziniu spondilitu sergančiųjų, gydytų skirtingais TNF $\alpha$  blokatoriais, demografiniai ir klinikiniai duomenys

	Visi AS pacientai n=108	INF n=44 (40,7%)	ADA n=7 (6,5%)	ETA n=57 (52,8)	P reikšmė tarp grupių
Amžius, metai, vidurkis $\pm$ SN	44,2 $\pm$ 12,79	44,25 $\pm$ 12,56	39,4 $\pm$ 9,13	44,75 $\pm$ 13,39	0,584
Vyrai, n (%)	89 (82,4)	35 (79,5)	4 (57,1)	50 (87,7)	0,110
Ligos trukmė, metai, Md (IQR)	3 (1 – 7)	3 (1 – 8,75)	2 (0 – 12)	3 (2 – 6)	0,684
ŽLA-B27+, pacientų dalis, n (%)	102 (94,9)	41 (93,2)	6 (85,7)	55 (96,5)	0,455
Abipusis sakroileitas+, pacientų dalis, n (%)	107 (99,1)	44 (100,0)	6 (85,7)	57 (100,0)	<0,0001
3-4 laipsnio abipusis sakroileitas, pacientų dalis, n (%)	34 (31,5)	14 (31,8)	2 (28,6)	18 (31,6)	0,372
Erozijos+, pacientų dalis, n (%)	28 (25,9)	13 (29,5)	5 (71,4)	10 (17,5)	0,006
Entezitas+, pacientų dalis, n (%)	19 (17,6)	10 (22,7)	1 (14,3)	8 (14,03)	0,125
ASDAS, Md (IQR)	5,74 (1,8 – 8,6)	5,51 (1,68 – 9,19)	4,34 (2,47 – 6,25)	3,84 (2,03 – 8,62)	0,778
BASLAI, cm, Md (IQR)	5,43 (3,78 – 7,49)	5,58 (3,98 – 7,67)	5,39 (3,11 – 7,57)	5,4 (3,99 – 7,01)	0,674
BASFI, cm, Md (IQR)	5,78 (3,99 – 7,47)	5,6 (4,5 – 7,67)	4,99 (2,18 – 7,57)	6,08 (4,23 – 7,08)	0,457
MASES indeksas, Md(IQR)	3 (0 – 7)	2 (0 – 4)	2 (0 – 3)	5 (0 – 9)	0,006
Krūtinės ląstos ekspansijos, cm, Md (IQR)	3,0 (2,0 – 4,0)	4,0 (2,0 – 5,25)	2,0 (2,0 – 12,25)	2,0 (0 – 4,0)	0,005
Pakaušio – sienos atstumas, cm, Md (IQR)	1,5 (0 – 6,0)	0 (0 – 4,0)	2,0 (0 – 8,5)	3,0 (0 – 6,0)	0,309
Šobero testas, cm, Md (IQR)	2,0 (1,0 – 4,0)	4,0 (1,75 – 5,0)	2,5 (1,75 – 3,75)	2,0 (0 – 4,0)	0,033
SVK, vidurkis $\pm$ SN	1,02 $\pm$ 0,56	1,0 $\pm$ 0,56	1,25 $\pm$ 0,59	1,06 $\pm$ 0,56	0,293
ENG, mm/h, Md (IQR)	28,0 (16,0 – 49,0)	47,0 (5,0 – 50,0)	77 (35,3 – 105,75)	24,5 (16,0 – 47,75)	0,005
CRB, mg/l, Md (IQR)	11,0 (4,13 – 28,8)	8,63 (1,27 – 39,9)	61,95 (9,38 – 105,83)	11,05 (4,2 – 34,13)	0,01
SK60, Md (IQR)	5 (2 – 10)	5 (2 – 10)	7 (5 – 16)	4 (1 – 9)	0,745
SUT60, Md (IQR)	0 (0 – 4)	0 (0 – 6)	3 (0 – 5)	0 (0 – 3)	0,374
Skausmo VAS, mm, vidurkis $\pm$ SN	65,0 $\pm$ 24,25	55,5 $\pm$ 21,75	62,67 $\pm$ 16,44	68,0 $\pm$ 16,25	0,033
Bendras VAS, mm, vidurkis $\pm$ SN	65,6 $\pm$ 16,25	48,5 $\pm$ 18,6	62,83 $\pm$ 20,45	71,0 $\pm$ 8,76	0,005
Gydytojo VAS, mm, vidurkis $\pm$ SN	55,5 $\pm$ 7,45	49,5 $\pm$ 15,25	50,5 $\pm$ 11,11	58,5 $\pm$ 5,5	0,001
NVNU+, pacientų dalis, n (%)	73 (67,6)	23 (52,3)	6 (85,7)	44 (77,2)	0,438
Analgetikai+, pacientų dalis, n (%)	4 (3,7)	0	0	4 (7,02)	0,280
GK+, pacientų dalis, n (%)	42 (39,9)	19 (43,2)	2 (28,6)	21 (36,8)	0,066
Intranasariniai GK+, pacientų dalis, n (%)	3 (2,8)	1 (2,3)	1 (14,3)	1 (1,8)	0,179

LMV+, pacientų dalis, n (%)	69 (63,9)	21 (47,7)	5 (71,4)	43 (75,4)	0,254
LMV2+, pacientų dalis, n (%)	18 (16,7)	9 (20,5)	0	9 (15,8)	0,134

Santrumpos: AS – ankilozinis spondilitas, INF – infliksimabas, ADA – adalimumabas, ETA – etanerceptas, SN – standartinis nuokrypis, IQR – tarpkvartilinė reikšmė, ŽLA-B27 – žmogaus leukocitų antigenas B27, BASLAI – *Bath* ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indeksas, BASFI - *Bath* ankilozinio spondilito funkcinis indeksas, ASDAS – ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indeksas, MASES – *Maastricht* ankilozinio spondilito entezito balas, SVK – sveikatos vertinimo klausimynas, ENG – eritrocitų nusėdimo greitis, CRP – C-reaktyvus baltymas, SK60 – skausmingi sąnariai, vertinant 60 sąnarių, SUT60 – sutinę sąnariai, vertinant 60 sąnarių, skausmo VAS – paciento skausmo intensyvumo įvertinimo vizualinės analogijos skalė, bendras VAS – paciento bendrosios sveikatos būklės vertinimas vizualinės analogijos skalėje, gydytojo VAS – gydytojo ligos aktyvumo vertinimas vizualinės analogijos skalėje, NVNU – nesteroidinis vaistas nuo uždegimo, GK – gliukokortikosteroidas, LMV – ligą modifikuojantis vaistas, LMV2 – antrasis LMV, vartojamas derinyje su kitu LMV.

3 lentelė. Psoriaziniu artritu sergančiųjų, gydytų skirtingais TNF $\alpha$  blokatoriais, demografiniai ir klinikiniai duomenys

	Visi PsA pacientai n=67 (100,0%)*	INF n=29 (43,3%)	ETA n=36 (53,7%)	p** reikšmė tarp grupių
Amžius, metai, vidurkis $\pm$ SN	45,15 $\pm$ 12,25	45,09 $\pm$ 12,54	44,91 $\pm$ 11,93	0,833
Vyrai, n (%)	32 (47,8)	18 (62,1)	13 (36,1)	0,117
Ligos trukmė, metai, Md (IQR)	8 (3 – 12)	9 (3 – 15)	7,5 (3 – 11,75)	0,218
ŽLA-B27+, pacientų dalis, n (%)	17 (25,4)	7 (24,1)	10 (27,8)	0,677
Abipusis sakroileitas+, pacientų dalis, n (%)	20 (29,9)	10 (34,5)	8 (22,2)	0,068
Erozijos+, pacientų dalis, n (%)	60 (89,6)	26 (89,7)	34 (94,4)	0,001
Entezitas+, pacientų dalis, n (%)	21 (31,3)	5 (17,2)	14 (38,9)	0,056
ASDAS, Md (IQR) ^	3,58 (1,85 – 7,36)	3,42 (2,37 – 5,28)	3,71 (1,71 – 8,21)	0,521
BASLAI, cm, Md (IQR) ^	5,01 (3,47 – 7,58)	4,22 (0,8 – 7,66)	6,37 (3,87 – 7,58)	0,246
BASFI, cm, Md (IQR) ^	4,62 (3,05 – 6,86)	5,08 (0,9 – 7,65)	3,98 (3,25 – 6,78)	0,935
MASES indeksas, Md (IQR) ^	2 (0 – 5)	4 (0 – 5)	1 (0 – 4)	0,318
Krūtinės ląstos ekspansijos, cm, Md (IQR) ^	4,0 (3,0 – 6,0)	3,0 (2,0 – 5,5)	4,0 (4,0 – 6,0)	0,366
Pakaušio-sienos atstumas, cm, Md (IQR) ^	0	0 (0 – 3,0)	0	0,059
Šobero testas, cm, Md (IQR) ^	4,0 (4,0 – 6,0)	5,0 (3,0 – 6,0)	4,0 (4,0 – 6,0)	0,487
SVK, vidurkis $\pm$ SN	1,22 $\pm$ 0,5	1,61 $\pm$ 0,65	1,09 $\pm$ 0,56	0,005
ENG, mm/h, Md (IQR)	40,0 (22,0 – 60,0)	52,0 (42,0 – 76,5)	24,0 (17,0 – 48,5)	0,005
CRB, mg/l, Md (IQR)	9,6 (4,22 – 35,3)	15,0 (5,14 – 39,05)	9,0 (4,56 – 18,5)	0,043
SK28, Md (IQR) ^^	5 (2 -15)	5 (2 – 19)	7 (3 – 16)	0,245
SUT28, Md (IQR) ^^	1 (0 – 6)	0	3 (0 – 9)	0,021
SK60, Md (IQR) ^^	18 (10 – 36)	20 (12 – 36)	20 (11 – 38)	0,511
SUT60, Md (IQR) ^^	5 (0 – 16)	0	9 (2 – 20)	0,005
DAS28, vidurkis $\pm$ SN ^^	5,17 $\pm$ 1,43	5,33 $\pm$ 1,11	5,3 $\pm$ 1,42	0,601
Skausmo VAS, mm, vidurkis $\pm$ SN	64,05 $\pm$ 22,81	70,29 $\pm$ 22,64	63,18 $\pm$ 21,24	0,165
Bendras VAS, mm, vidurkis $\pm$ SN	63,05 $\pm$ 22,67	67,82 $\pm$ 23,26	62,97 $\pm$ 20,87	0,211
Gydytojo VAS, mm, vidurkis $\pm$ SN	56,53 $\pm$ 13,6	61,41 $\pm$ 8,78	56,3 $\pm$ 10,9	0,198
NVNU+, pacientų dalis, n (%)	52 (77,6)	14 (48,3)	31 (86,1)	0,024
Analgetikai+, pacientų dalis, n (%)	1 (1,5)	1 (3,4)	0	0,033
GK+, pacientų dalis, n (%)	22 (32,8)	7 (24,1)	14 (38,9)	0,064
Intranasariniai GK+, pacientų dalis, n (%)	1 (1,5)	0	1 (2,8)	0,186

LMV+, pacientų dalis, n (%)	50 (74,6)	16 (55,2)	30 (83,3)	0,046
LMV2+, pacientų dalis, n (%)	4 (6,0)	0	4 (11,1)	0,024

Santrumpos: PsA – psoriazinis artritas, INF – infliksimabas, ETA – etanerceptas, SN – standartinis nuokrypis, IQR – tarpkvartilinė reikšmė, ŽLA-B27 – žmogaus leukocitų antigenas B27, BASLAI – *Bath* ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indeksas, BASFI – *Bath* ankilozinio spondilito funkcinis indeksas, ASDAS – ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indeksas, MASES – *Maastricht* ankilozinio spondilito entezito balas, SVK – sveikatos vertinimo klausimynas, ENG – eritrocitų nusėdimo greitis, CRB – C-reaktyvus baltymas, SK28 – skausmingi sąnariai, vertinant 28 sąnarius, SUT28 – sutinę sąnariai, vertinant 28 sąnarius, SK60 – skausmingi sąnariai, vertinant 60 sąnarių, SUT60 – sutinę sąnariai, vertinant 60 sąnarių, DAS28 – ligos aktyvumo indeksas-28, skausmo VAS – paciento skausmo intensyvumo įvertinimo vizualinės analogijos skalė, bendras VAS – paciento bendrosios sveikatos būklės vertinimas vizualinės analogijos skalėje, gydytojo VAS – gydytojo ligos aktyvumo vertinimas vizualinės analogijos skalėje, NVNU – nesteroidinis vaistas nuo uždegimo, GK – gliukokortikosteroidas, LMV – ligą modifikuojantis vaistas, LMV2 – antrasis LMV, vartojamas derinyje su kitu LMV.

Pastabos: \*Adalimumabu buvo gydyti 2 (3,0 %) pacientai.

\*\* p reikšmės skaičiuotos tik tarp INF ir ETA gydytų pacientų grupių.

^ Skaičiuota PsA pacientams su ašine ligos forma.

^^ Skaičiuota PsA pacientams su periferiniu artritu.

5 lentelė. Juveniliniu idiopatininiu artritu sergančiųjų, gydytų skirtingais TNF $\alpha$  blokatoriais, demografiniai ir klinikiniai duomenys

	Visi JIA pacientai n=30 (100,0 %)	INF n=6 (20,0%)	ADA n=3 (10,0%)	ETA n=21 (70,0%)	p reikšmė tarp grupių
Amžius, metai, vidurkis $\pm$ SN	42,05 $\pm$ 14,34	47,05 $\pm$ 16,65	35,76 $\pm$ 15,35	41,51 $\pm$ 13,84	0,529
Moterys, n (%)	21 (70,0)	4 (66,7)	3 (100,0)	14 (66,7)	0,518
Ligos trukmė, metai, Md(IQR)	8,5 (5 – 22,25)	13 (4 – 25,5)	14 (4 – 24)	8 (5 – 20,5)	0,981
RF+, pacientų dalis, n (%)	7 (23,3)	3 (50,0)	0	4 (19,0)	0,186
ACCP+, pacientų dalis, n (%)	1 (3,3)	0	0	1 (4,8)	0,818
ŽLA-B27+, pacientų dalis, n (%)	10 (33,3)	3 (50,0)	0	7 (33,3)	0,349
Abipusis sakroileitas+, pacientų dalis, n (%)	9 (30,0)	2 (33,3)	0	7 (33,3)	0,518
Erozijos+, pacientų dalis, n (%)	22 (73,3)	5 (83,3)	3 (100,0)	14 (66,7)	0,418
SVK, vidurkis $\pm$ SN	0,94 $\pm$ 0,61	0,38 (0 – 0,5)*	1,0 $\pm$ 0,71	1,0 $\pm$ 0,61	0,244
ENG, mm/h, Md (IQR)	10,0 (13,75 – 58,25)	47,0 (43,0 – 82,0)	28,5 (19,0 – 38,0)	29,0 (7,0 – 60,5)	0,046
CRB, mg/l, Md (IQR)	22,0 (4,85 – 53,23)	29,0 (8,6 – 62,6)	23,25 (12,8 – 33,7)	15,0 (2,05 – 55,45)	0,928
SK28, Md (IQR)	3 (0 – 5)	0	4 (3 – 4)	3 (1 – 7)	0,325
SUT28, Md (IQR)	2 (0 – 3)	0	2 (1 – 2)	2 (0 – 6)	0,359
SK60, Md (IQR)	10 (3 – 28)	3 (1 – 26)	9 (8 – 9)	11 (3 – 35)	0,737
SUT60, Md (IQR)	4 (0 – 12)	0 (0 – 26)	4 (3 – 4)	4 (1 – 16)	0,828
DAS28, vidurkis $\pm$ SN	4,24 $\pm$ 1,26	3,31 $\pm$ 0,34	4,82 (4,65 – 5,0)*	4,36 $\pm$ 1,39	0,358
Skausmo VAS, mm, vidurkis $\pm$ SN	61,22 $\pm$ 26,36	20,0 (7,0 – 81,0)*	87,0 (80,0 – 94,0)*	63,08 $\pm$ 21,04	0,087
Bendras VAS, mm, vidurkis $\pm$ SN	62,83 $\pm$ 23,26	22,0 (12,0 – 75,0)*	81,5 (67,0 – 96,0)*	66,08 $\pm$ 17,19	0,056
Gydytojo VAS, mm, vidurkis $\pm$ SN	52,33 $\pm$ 15,21	25,0 (12,0 – 57,0)*	67,5 (63,0 – 72,0)*	54,85 $\pm$ 8,92	0,008
NVNU+, pacientų dalis, n (%)	18 (60,0)	2 (33,3)	2 (66,7)	13 (61,9)	0,007
GK+, pacientų dalis, n (%)	14 (46,7)	3 (50,0)	1 (33,3)	10 (47,6)	0,463
LMV+, pacientų dalis, n (%)	16 (53,3)	3 (50,0)	1 (33,3)	12 (57,1)	0,188
LMV2+, pacientų dalis, n (%)	3 (10,0)	0	1 (33,3)	2 (9,5)	0,373

**Santrumpos:** JIA – juvenilinis idiopatinis artritas, INF – infliksimabas, ADA – adalimumabas, ETA – etanerceptas, SN – standartinis nuokrypis, IQR – tarpkvartilinė reikšmė, RF – reumatoidinis faktorius, ACCP - antikūniai prieš ciklinį citrulinintą peptidą, ŽLA-B27 – žmogaus leukocitų antigenas B27, SVK – sveikatos vertinimo klausimynas, ENG – eritrocitų nusėdimo greitis, CRB – C-reaktyvus baltymas, SK28 – skausmingi sąnariai, vertinant 28 sąnarius, SUT28 – sutinę sąnariai, vertinant 28 sąnarius, SK60 – skausmingi sąnariai, vertinant 60 sąnarių, SUT60 – sutinę sąnariai, vertinant 60 sąnarių, DAS28 – ligos aktyvumo indeksas-28, skausmo VAS – paciento skausmo intensyvumo įvertinimo vizualinės analogijos skalė, bendras VAS – paciento bendrosios sveikatos būklės vertinimas vizualinės analogijos skalėje, gydytojo VAS – gydytojo ligos aktyvumo vertinimas vizualinės analogijos



skalėje, NVNU – nesteroidinis vaistas nuo uždegimo, GK – gliukokortikosteroidas, LMV – ligą modifikuojantis vaistas, LMV2 – antrasis LMV, vartojamas derinyje su kitu LMV, Nd – nėra duomenų.

Pastaba: \* duomenys pateikiami Md (IQR), kadangi duomenis nepasiskirsto pagal normalųjį skirstinį.

## 6 PRIEDAS. Autoimuniniais artritais sergančių pacientų gydymo keitimai, nutraukimas bei jų priežastys

1 lentelė. Autoimuniniais artritais sergantys pacientai (n (%)), kuriems buvo skiriamas gydymas skirtingais biologiniais vaistais

	Pirmas BV	Antras BV	Trečias BV	Ketvirtas BV	Penktas BV	Šeštas BV
RA	Viso 181 (100,0) ADA 15 (8,3) CER 6 (3,3) GOL 1 (0,6) ETA 84(46,4) INF 64 (35,4) RIT 8 (4,4) TOC 3 (1,7)	Viso 69 (38,1) ADA 4 (2,2) ETA 13 (7,2) INF 22 (12,2) RIT 24 (13,3) TOC 6 (3,3)	Viso 27 (14,9) ADA 5 (2,8) ETA 4 (2,2) INF 3 (1,7) RIT 12 (6,5) TOC 3 (1,7)	Viso 10 (5,5) ADA 1(0,6) ETA 1 (0,6) INF 3 (1,7) RIT 4 (2,2) TOC 1 (0,6)	Viso 5 (2,8) ADA 2 (1,1) RIT 3 (1,7)	Viso 1 (0,6) Rit 1 (0,6)
AS	Viso 108 (100,0) ADA 7 (6,5) ETA 57(52,8) INF 44 (40,7)	Viso 41 (38,0) ADA 7 (6,5) ETA 11(10,2) INF 23 (21,3)	Viso 14 (13,0) ADA 3 (2,8) ETA 2 (2,8) INF 8 (7,4)	Viso 4 (3,7) ADA 1 (0,9) ETA 2(1,9) INF 1 (0,9)	Viso 1 (0,9) ADA 1 (0,9)	Nd
PsA	Viso 67 (100,0) ADA 2 (3,0) ETA 36(53,7) INF 29 (43,3)	Viso 29 (43,3) ADA 2 (3,0) ETA 9 (13,4) INF 18 (26,9)	Viso 14 (20,9) ADA 5 (7,5) ETA 5 (7,5) INF 4 (6,0)	Viso 8 (11,9) ADA 3 (4,5) ETA 4 (6,0) INF 1 (1,5)	Viso 4 (6,0) ADA 2 (3,0) INF 2 (3,0)	Viso 1 (1,5) ADA 1 (1,5)
JIA	Viso 30 (100,0) ADA 3 (10,0) ETA 21(70,0) INF 6 (20,0)	Viso 8 (26,7) ADA 5 (16,7) ETA 1 (3,3) INF 2 (6,7)	Viso 4 (13,3) ETA 3 (10,0) INF 1 (3,3)	Viso 2 (6,6) ADA 1 (3,3) INF 1 (3,3)	Nd	Nd

**Santrumpos:** RA – reumatoidinis artritas, AS – ankilozinis spondilitas, PsA – psoriazinis artritas, JIA – juvenilinis idiopatinis artritas, INF – infliksimabas, ADA – adalimumabas, ETA – etanerceptas, CER – pegiliuotas certolizumabas, GOL – golimumabas, RIT – rituksimabas, TOC – tocilizumabas, BV – biologinis vaistas, Nd – nėra duomenų.

2 lentelė. Autoimuniniais artritais sergančių gydymo keitimo priežastys, pacientų skaičius (n (%))

	Pirmas BV	Antras BV	Trečias BV	Ketvirtas BV	Penktas BV
RA, n=181	Viso 86 (47,6) NR 26 (14,4) NE 55 (30,4) Mirtis 3 (1,7) Kita 2 (1,1)	Viso 37 (53,6) NR 15 (21,7) NE 19 (27,5) Remisija 1 (1,5) Kita 2 (2,9)	Viso 12 (44,4) NR 6 (22,2) NE 6 (22,2)	Viso 5 (50,0) NR 2 (20,0) NE 3 (30,0)	Viso 1 (20,0) NE 1 (20,0)
AS, n=108	Viso 49 (45,4) NR 12 (11,1) NE 29 (26,9) Remisija 4 (3,7) Mirtis 1 (0,9) Kita 3 (2,8)	Viso 22 (53,7) NR 5 (12,2) NE 12 (29,3) Remisija 2 (4,9) Kita 3 (7,3)	Viso 6 (42,8) NR 1 (7,1) NE 3 (21,4) Mirtis 1 (7,1) Kita 1 (7,1)	Viso 1 (25,0) Remisija 1 (25,0)	0
PsA, n=67	Viso 40 (59,7) NR (13,4) NE 22 (32,8) Remisija 5	Viso 16 (55,2) NR 2 (6,9) NE 12 (41,3) Remisija 1	Viso 8 (57,2) NR 4 (28,6) NE 4 (28,6)	Viso 4 (50,0) NR 2 (25,0) NE 1 (12,5) Remisija 1	Viso 1 (25,0) NR 1 (25,0)

	(7,5) Kita 4 (6,0)	(3,5) Kita 1 (3,5)		(12,5)	
JIA, n=30	Viso 13 (43,3) NR 7 (23,3) NE 5 (16,7) Mirtis 1 (3,3)	Viso 7 (87,5) NR 3 (37,5) NE 4 (50,0)	Viso 3 (75,0) NR 1 (25,0) NE 1 (25,0) Remisija 1 (25,0)	0	Nd

**Santrumpos:** RA – reumatoidinis artritas, AS – ankilozinis spondilitas, PsA – psoriazinis artritas, JIA – juvenilinis idiopatinis artritas, BV – biologinis vaistas, NR – nepageidaujamas reiškinys, NE – nepakankamas efektas, Nd – nėra duomenų.

3 lentelė. Autoimuniniais artritais sergančių pacientų dalis (n (%)), kuriems gydymas biologiniais vaistais buvo keičiamas

	Pirmas BV	Antras BV	Trečias BV	Ketvirtas BV	Penktas BV
RA, n=181	Viso 86 (47,6) Nutraukta 21 (11,6) Dozė didinta 24 (13,3) Keistas BV 41 (22,7)	Viso 37 (53,6) Nutraukta 9 (13,3) Pauzė 1 (1,4) Dozė didinta 6 (8,6) Dozė mažinta 1 (1,4) Keistas BV 20 (28,9)	Viso 12 (44,4) Nutraukta 2 (7,4) Pauzė 1 (3,7) Dozė didinta 4 (14,8) Keistas BV 5 (18,5)	Viso 5 (50,0) Dozė didinta 3 (30,0) Keistas BV 2 (20,0)	Viso 1 (20,0) Keistas BV 1 (20,0)
AS, n=108	Viso 49 (45,4) Nutraukta 8 (7,4) Pauzė 4 (3,7) Dozė didinta 18 (16,7) Keistas BV 19 (17,6)	Viso 22 (53,7) Nutraukta 8 (19,5) Dozė didinta 5 (12,2) Keistas BV 9 (22,0)	Viso 6 (42,8) Nutraukta 2 (14,3) Dozė didinta 1 (7,1) Keistas BV 3 (21,4)	Viso 1 (25,0) Pauzė 1 (25,0)	0
PsA, n=67	Viso 40 (59,7) Nutraukta 11 (16,4) Dozė didinta 14 (20,9) Dozė mažinta 4 (6,0) Keistas BV 11 (16,4)	Viso 16 (55,2) Nutraukta 2 (6,9) Pauzė 1 (3,4) Dozė didinta 3 (10,4) Dozė mažinta 1 (3,4) Keistas BV 9 (31,1)	Viso 8 (57,2) Pauzė 2 (14,3) Dozė didinta 1 (7,1) Dozė mažinta 1 (7,1) Keistas BV 4 (28,7)	Viso 4 (50,0) Dozė didinta 1 (12,5) Dozė mažinta 1 (12,5) Keistas BV 2 (25,0)	Viso 1 (25,0) Dozė mažinta 1 (25,0)
JIA, n=30	Viso 13 (43,3) Dozė didinta 6 (20,0) Keistas BV 7 (23,3)	Viso 7 (87,5) Nutraukta 3 (37,5) Keistas BV 4 (50,0)	Viso 3 (75,0) Nutraukta 1 (25,0) Pauzė 1 (25,0) Keistas BV 1 (25,0)	0	Nd

**Santrumpos:** RA – reumatoidinis artritas, AS – ankilozinis spondilitas, PsA – psoriazinis artritas, JIA – juvenilinis idiopatinis artritas, BV – biologinis vaistas, Nd – nėra duomenų.