

Anna Felis-Giemza

Klinika i Poliklinika Układowych Chorób Tkanki Łączne, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie

Przygotowanie pacjenta reumatologicznego do leczenia biologicznego — na co należy zwrócić uwagę

Initiation of the biologic treatment in rheumatologic patient — what should be consider before?

STRESZCZENIE

Celem leczenia zapalnych chorób reumatycznych jest uzyskanie remisji lub niskiej aktywności choroby. Leczenie każdej choroby reumatycznej rozpoczyna się od klasycznych leków modyfikujących przebieg choroby czy NLPZ, zgodnie z rekomendacjami oraz charakterystyką zastosowanego produktu leczniczego. Intensyfikacja leczenia jest konieczna w sytuacji braku poprawy klinicznej. Leczenie biologiczne inicjuje się dopiero po niepowodzeniu leczenia klasycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby czy NLPZ lub w przypadku przeciwwskazań do ich zastosowania. Leczenie chorób reumatycz-

nych lekami biologicznymi jest dostępne w Polsce w ramach programów lekowych. Przygotowanie pacjenta reumatologicznego do leczenia biologicznego w ramach programów lekowych obejmuje udokumentowanie wcześniej zastosowanego leczenia wymaganego przed kwalifikacją i ocenę aktywności choroby, zgodnie z najnowszymi rekomendacjami EULAR (*European League Against Rheumatism*)/ACR (*American College of Rheumatology*).

Forum Reumatol. 2018, tom 4, nr 1: 61–66

Słowa kluczowe: reumatoidalne zapalenie stawów (RZS); spondyloartropatia zapalna (SpA); łuszczykowe zapalenie stawów (ŁZS); nieradiologiczna postać spondyloartropatii (nr-SpA)

WSTĘP

Choroby reumatyczne, takie jak reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, spondyloartropatia zapalna (SpA), łuszczykowe zapalenie stawów (ŁZS) czy nieradiologiczna postać spondyloartropatii (nr-SpA), należy leczyć zgodnie z najnowszymi rekomendacjami EULAR (*European League Against Rheumatism*)/ACR (*American College of Rheumatology*)/GRAPPA (*Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*)/ASAS (*Assessment of SpondyloArthritis international Society*) [1–3, 5].

Celem leczenia jest uzyskanie remisji, czyli braku klinicznej aktywności choroby. W zależności od jednostki chorobowej czy jej obrazu klinicznego (np. postać osiowa i/lub obwodowa ŁZS, spondyloartropatie) stosuje się leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCH) lub niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). W przypadku stwierdzenia braku remisji lub niskiej aktywności choroby, u chorych bez obecności złych czynników prognostycznych, po zastosowaniu pierwszego leku modyfikującego, zaleca się wybór kolejnego konwencjonalnego LMPCH (kLMPCH) lub wdrożenie terapii skojarzonej dwóch LMPCH.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Anna Felis-Giemza
Klinika i Poliklinika Układowych
Chorób Tkanki Łącznej
Narodowy Instytut Geriatrii,
Reumatologii i Rehabilitacji
w Warszawie
tel.: +48 22 844 57 26
e-mail: annafelis@wp.pl

Podkreśla się jednak, że w przypadku wczesnej nietolerancji pierwszego leku kLMPCH zaleca się zastosowanie kolejnego z tej grupy, a nie przechodzenie do kolejnego punktu strategicznego, czyli leczenia biologicznego. Nie zaleca się terapii skojarzonej kLMPCH i leku biologicznego, jako leczenia pierwszego wyboru [2]. Dopiero po uwzględnieniu czynników złej prognozy, specyficznych dla każdej wymienionej jednostki chorobowej, przy braku skuteczności kLMPCH czy NLPZ, powinno się rozważyć dołączenie leku biologicznego (leki z grupy anty-TNF dla wszystkich jednostek chorobowych czy leki przeciw receptorowi dla interleukiny 6 — w RZS czy postaci MIZS o początku uogólnionym).

Dla RZS czynnikami złej prognozy są [2]:

- umiarkowana i wysoka aktywność choroby po leczeniu kLMPCH, zgodnie ze stosowanymi skalami oceny;
- wysokie wartości parametrów zapalnych;
- duża liczba obrzękniętych stawów;
- występowanie RF/ACPA, szczególnie w wysokich mianach;
- wczesne wykrycie nadżerek;
- niepowodzenie leczenia dwoma lub więcej kLMPCH.

Dla spondyloartropatii osiowej (axSpA) czynnikami złej prognozy są [1]:

- zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka;
- łuszczyca;
- zapalne choroby jelit;
- wysokie wartości białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*);
- zajęcie stawów biodrowych;
- złe rokowanie odległe w ocenie reumatologa.

Dla ZZSK czynnikami ryzyka powstawania syndesmotów są [1, 6–7]:

- wcześniejsza obecność syndesmotów;
- podwyższona wartość CRP;
- długi czas trwania choroby;
- zapalenie stawów kręgosłupa w badaniu rezonansu magnetycznego (MRI).

Dla ŁZS czynnikami złej prognozy są [3]:

- liczba bolesnych oraz obrzękniętych co najmniej pięciu stawów;
- destrukcja stawów widoczna w badaniu RTG, w szczególności tych z zapaleniem;
- wysokie parametry zapalne OB/CRP (jakakolwiek wartość > normy);
- objawy pozastawowe, w szczególności *dactylitis*.

Dla MIZS czynnikami złej prognozy są [4–5]:

- przyspieszony OB, utrzymujące się podwyższone wskaźniki ostrej fazy;
- symetryczne i aktywne zapalenie stawów;
- obecny czynnik reumatoidalny (RF), przeciwciała przeciwko cytrulinowanym białkom (ACPA), antygen HLA B27;
- płeć żeńska;
- początek we wczesnym dzieciństwie;
- CHAQ > 0,75 na początku choroby;
- zapalenie stawu biodrowego lub zmiany zapalne w kręgosłupie szyjnym;
- zapalenie stawu skokowego lub nadgarstkowego;
- cechy uszkodzenia stawów w badaniach radiologicznych;
- konieczność systemowego podawania glikokortykosteroidów (GKS);
- zapalenie błony naczyniowej oka.

Strategię postępowania z chorym po postawieniu rozpoznania powinno się opierać na aktualnych dla danej jednostki chorobowej rekomendacjach EULAR/ACR/GRAPPA/ASAS. Głównym strategiem w ustalaniu postępowania z chorym powinien być reumatolog, ponieważ najwcześniej wdroży on właściwe leczenie, które zapobiegnie w przyszłości rozwojowi uszkodzeń i przez to zredukuje liczbę interwencji ortopedycznych [8]. Wspólne podejmowanie decyzji przez chorego i prowadzącego leczenie reumatologa powinno objąć wszystkie aspekty choroby: informacje o samej chorobie i ryzyku jakie niesie, sposoby oceny aktywności choroby, określenie co jest celem leczenia i metody jego osiągnięcia, dostępne leki, przedyskutowanie korzyści i ryzyka, jakie niosą ze sobą poszczególne terapie. Po wdrożeniu leczenia konieczna jest ścisła kontrola chorego co 1–3 miesiące, w celu monitorowania efektów leczenia i działań niepożądanych leków. W ustalaniu dalszego postępowania z chorym należy brać pod uwagę również objawy pozastawowe, choroby towarzyszące, a szczególnie zespół metaboliczny i choroby sercowo-naczyniowe. Planując leczenie choroby przewlekłej, powinno się uwzględniać także aspekty ekonomiczne, nie zapominając o tym, że skuteczne leczenie przewlekłej choroby zapalnej zmniejszy w przyszłości obciążenie finansowe chorych i społeczeństwa, poprzez niedopuszczenie do niepełnosprawności chorego.

Przy ocenie chorego należy uwzględnić: ocenę stawów obwodowych — ich ból, obrzęk, ogólną ocenę pacjenta, jego sprawność fizyczną, jakość życia, zmęczenie i parametry zapalenia (OB/CRP).

W celu obiektywizacji i ujednolicenia oceny chorego powinny być stosowane skale aktywności choroby. W powyższych jednostkach chorobowych stosuje się różnorodne skale oceny aktywności choroby odpowiednie dla jednostki chorobowej, ale i manifestacji klinicznej choroby (DAS, SDAI, CDAI, BASDAI, zmodyfikowane kryteria PsARC, ocenę aktywności choroby w skali VAS przez lekarza i pacjenta). Ocena za pomocą skal powinna być stosowana nie tylko przed planowanym włączeniem chorego do programu lekowego, lecz również w trakcie długotrwałej opieki nad chorym, niewymagającym leczenia biologicznego [1–3, 5].

Przed kwalifikacją do leczenia biologicznego należy zwrócić szczególną uwagę na odpowiednie dawkowanie leków (LMPCH i NLPZ). Jest ono ściśle określone w charakterystyce danego produktu oraz zaleceniach EULAR/ACR dla określonej jednostki chorobowej. Powinno się również uwzględnić nie tylko niepowodzenie wcześniejszych terapii LMPCH czy NLPZ, lecz również przeciwwskazania, nietolerancję leków z powodów na przykład gastrycznych, hepatopatii, hematologicznych. Działania niepożądane wcześniej stosowanych leków trzeba zgłosić do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych (e-mail: ndl@urpl.gov.pl).

Leczenie chorób reumatycznych lekami biologicznymi dostępne jest w Polsce w ramach programów lekowych. Przeznaczone są one dla chorych z ciężką, aktywną chorobą, o przebiegu agresywnym. Obecnie dostępne są następujące programy lekowe (obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.17]):

- załącznik B.33. Leczenie Reumatoidalnego Zapalenia Stawów i Młodzieńczego Idiopatycznego Zapalenia Stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08);
- załącznik B.36. Leczenie inhibitorami TNF-alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią Zesztywniającego Zapalenia Stawów Kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45);
- załącznik B. 82. Leczenie certolizumabem pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiologicznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M 46.8);

- załącznik B.35. Leczenie Łuszczykowego Zapalenia Stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3);
- załącznik B. 75. Leczenie aktywnej postaci ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) (ICD-10 M31.3, M 31.8).

W tabeli 1 podsumowano dostępne w Polsce programy lekowe 1–4 (stan na dzień 1 marca 2017 r.), z uwzględnieniem wymaganego przed kwalifikacją leczenia oraz oceny aktywności choroby. Leczenie aktywnej postaci GPA lub MPA (załącznik B.75) wymaga specjalistycznego leczenia w wybranych ośrodkach, dlatego pominięto w tym opracowaniu omówienie wcześniejszego leczenia i oceny aktywności zapalenia naczyń.

Praktyczne uwagi przed planowaniem leczenia biologicznego.

1. Warto prowadzić dokładną dokumentację dat włączenia/wyłączenia/zmiany kLMPCH czy NLPZ, z zapisywaniem przyczyn zmiany leku bądź jego dawki.
2. Warto prowadzić dokładną dokumentację oceny aktywności choroby z datami badania. Przy nieskuteczności stosowanego leczenia przez co najmniej 4 miesiące można ocenić aktywność choroby i — jeśli wysoka — lek zmienić (lub zastosować leczenie skojarzone w RZS). Po ponownej ocenie aktywności choroby — jeśli nadal wysoka — powtórzyć za 4 tygodnie ocenę aktywności i już kwalifikować chorego do kolejnego kroku (terapia biologiczna) zgodnie z zasadami postępowania dla określonej jednostki chorobowej.
3. Udowodniono, że przerwy w leczeniu biologicznym (z powodu leczenia zakażeń, operacji, długotrwałej remisji) u chorych długotrwale leczonych, mogą skutkować zmniejszeniem odpowiedzi na leczenie. Przerwy w leczeniu mogą sprzyjać rozwojowi immunogenności [9, 10]. Dlatego w miarę możliwości należy skierować chorego na konsultację:
 - stomatolog (sanacja jamy ustnej),
 - ginekolog (USG piersi i lub mammografia),
 - planowe operacje starać się wykonać przed włączeniem leczenia biologicznego.
4. Wykluczenie przeciwwskazań:
 - przebyte choroby nowotworowe (< 5 lat);
 - choroby demielinizacyjne w wywiadach;
 - zmiany skórne i znamiona — ich obserwacja i ewentualna diagnostyka powinna się

Tabela 1. Przygotowanie chorego do leczenia biologicznego na podstawie dostępnych w Polsce programów lekowych (załącznik B.33; B.35; B.36; B.82; stan na dzień 1 marca 2017 r.), z uwzględnieniem wymaganych przed kwalifikacją: leczenia i oceny aktywności choroby

Choroba	Wymagane wcześniejsze leczenie*	Ocena aktywności choroby**
RZS	<p>≥ 2 LMPCH przez 4 miesiące np.:</p> <ul style="list-style-type: none"> — MTX 20–30 mg/tydz. p.o. lub s.c. — SSA: 3–4 g/dobę — LEF: 10–20 mg/dobę 	<p>DAS 28 > 5,1 lub DAS > 3,7 lub, SDAI > 26 lub niezależnie od DAS, DAS28, SDAI – chorzy z zespołem Stilla, wtórną amyloidozą, <i>vasculitis</i></p>
ŁZS	<p>Postać obwodowa:</p> <p>≥ 2 LMPCH stosowane przez przynajmniej 4 miesiące np.:</p> <ul style="list-style-type: none"> — MTX 20–30 mg/tydz. — SSA 3–4 g/dobę — LEF 20 mg/dobę — CsA 3–5 mg/kg mc./dobę <p>Postać osiowa — leki jak w ZZSK</p> <p>Postać z zapaleniem przyczepów ścięgni- stych — leki jak w ZZSK</p>	<p>Postać obwodowa i z zapaleniem przyczepów ścięgni- stych:</p> <p>zmodyfikowane kryteria PsARC: ≥ 5 obrzękniętych i tkliwych stawów i/lub przyczepów ścięgni- stych (potwierdzone w USG lub MRI), w skali Likerta wg lekarza i pacjenta wartość 4/5 lub 5/5; ocena eksperta ds. tera- pii biologicznej — VAS > 5 (ogólna ocena aktywności choroby); lub DAS 28 > 5,1, lub DAS > 3,7 Postać z aktywną i ciężką łuszczycą (> 10: PASI, DLQI i BSA) Postać osiowa — jak w ZZSK (BASDAI/ASDAS/VAS)</p>
ZZSK	<p>≥ 2 NLPZ, z których każdy zastosowany był w maksymalnej lub tolerowanej daw- ce przez ≥ 4 tyg. w monoterapii, np.:</p> <ul style="list-style-type: none"> — celekoksyb 2 × 200 mg — diklofenak 2 × 75 mg — ibuprofen 3 × 800 mg — indometacyna 2 × 75 mg — ketoprofen 2 × 100 mg — meloksykam 1 × 15 mg — naproksen 2 × 500 mg 	<p>BASDAI ≥ 4 lub ASDAS ≥ 2,1 oraz VAS (ból kręgosłupa) ≥ 4 cm i ocena lekarza prowa- dzącego oraz ocena eksperta ds. terapii biologicznej — VAS > 5 (ogólna ocena aktywności choroby)</p>
nrSpA	<p>Postać obwodowa:</p> <p>2 LMPCH stosowane przez ≥ 4 miesi- ące np.:</p> <ul style="list-style-type: none"> — MTX 25 mg/tydz. — SSA: 2–3 g/dobę <p>oraz</p> <p>≥ 1 wstrzyknięcie dostawowe GKS</p> <p>Postać osiowa — leki jak w ZZSK</p> <p>Postać z zapaleniem przyczepów ścięgni- stych — leki jak w ZZSK</p>	<p>Postać obwodowa i z zapaleniem przyczepów ścięgni- stych:</p> <p>≥ 5 obrzękniętych i tkliwych stawów i/lub przyczepów ścięgni- stych (potwierdzone w USG lub MRI), w skali Likerta wg lekarza i pacjenta wartość 4/5 lub 5/5; ocena eksperta ds. terapii biologicznej — VAS > 5 (ogólna ocena aktywności choroby) Postać osiowa — jak w ZZSK (BASDAI/ASDAS/VAS)</p>
MIZS postać: 1) wielostawowa 2) nielicznostawo- wa, rozszerza- jąca 3) z <i>uveitis</i> 4) początek uogólniony	<p>Ad. 1–3</p> <p>≥ 2 LMPCH przez 3 miesiące np.:</p> <ul style="list-style-type: none"> — MTX 10–20 mg/m²/tydz. (maks. 30) — SSA 20–25 mg/kg mc./dobę — Arechina 4–6 mg/kg mc./dobę — AZA 1–2,5 mg/kg mc./dobę — CsA 3–5 mg/kg mc./dobę <p>Ad. 4</p> <p>≥ 2 tyg. GKS — 1–2 mg/kg mc./dobę</p>	<p>Ad. 1–3</p> <p>≥ 5 stawy bolesne, ≥ 3 obrzęknięte, VAS lekarza > 4; czynniki złej prognozy i ≥ 2 stawy obrzęknięte lub z ogra- niczoną ruchomością, VAS lekarza > 5; niezależnie od liczby zajętych stawów Ad. 4. nawroty mimo leczenia GKS przez 2 tyg. i VAS > 5 lub brak poprawy mimo GKS (≥ 0,5 mg/kg mc./dobę) + MTX przez ≥ 3 miesiące z zajęciem ≥ 5 stawów lub z zajęciem ≥ 2 stawów i gorączką > 38°C</p>

*w maksymalnych lub tolerowanych dawkach; MTX — metotreksat; SSA — sulfasalazyna; LEF — leflunomid; CsA — cyklosporyna A; AZA — azatiopryna;
**pomiar 2 × w odstępie ≥ 4 tygodni

DAS (*disease activity score*) — wskaźnik aktywności choroby; SDAI (*Simplified Disease Activity Score*) — uproszczony wskaźnik aktywności choroby;
PsARC (*psoriatic arthritis response criteria*) — kryteria poprawy klinicznej w ŁZS; PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) — skala oceny nasilenia łuszc-
zycy; DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) — wskaźnik wpływu zaawansowania łuszczycy na jakość życia; BSA (*Body Surface Area*) — powierzchnia
ciała pacjenta; BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) — wskaźnik aktywności choroby; ASDAS (*Ankylosing Spondylitis Disease
Activity Score*) — wskaźnik aktywności choroby uwzględniający CRP, VAS (*Visual Analogue Scale*) — skala wzrokowo-analogowa

- rozpocząć jeszcze przed włączeniem leczenia biologicznego;
- podejrzenie/wywiad w kierunku gruźlicy — wskazana kontrola pulmonologiczna;
 - inne choroby towarzyszące, na przykład obecność białka monoklonalnego — wskazana opinia hematologa.
5. U chorych z nawracającymi infekcjami (nawracające infekcje dróg moczowych, przewlekłe zapalenie zatok, nawracające opryszczki, inne wirusowe infekcje) wskazana kontrola/opinia lekarza odpowiedzialnej specjalności.
 6. Szczepienia. Zaleca się wstrzymanie podawania szczepionek żywych u chorych leczonych wysokimi dawkami LMCH, wysokimi dawkami GKS lub lekami biologicznymi. Jeśli konieczne jest szczepienie żywymi szczepami (gruźlica, odra, świnka różyczka, oспа wietrzna, niektóre przeciw *poliomyelitis*, rotawirusy, żółta gorączka) należy wykonać je przed leczeniem immunosupresyjnym, w tym biologicznym [11, 12]. Zaleca się, o ile to możliwe, aby szczególnie chorzy na MIZS byli poddani wszystkim obowiązującym szczepieniom ochronnym przez rozpoczęciem leczenia biologicznego:
 - każdy chory na choroby reumatyczne, u którego planowane jest leczenie immunosupresyjne, powinien być zaszczepiony przeciw: WZW B (jeśli nie był szczepiony wcześniej), przeciw pneumokokom (u osób > 50 rż.) i meningokokom;
 - pacjenci, którzy nie przebyli ospy i którzy nie zostali zaszczepieni wcześniej — wskazane szczepienie przeciwko ospie;
 - młode kobiety, zwłaszcza pracujące w środowiskach dziecięcych (przedszkole, szkoła, przychodnie) wskazane są szczepienia przeciwko odrze, śwince, różyczce, jeśli od szczepienia podstawowego minęło więcej niż 10 lat;
 - szczepienie przeciw grypie jest zalecane i dozwolone również w trakcie leczenia immunosupresyjnego (program szczepień ochronnych GUS 2017) [12].
 7. Kobiety w wieku rozrodczym należy uprzedzić, że w trakcie leczenia biologicznego wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń (źródło: programy lekowe).

ABSTRACT

The main goal for the treatment of inflammatory rheumatic diseases is to achieve clinical remission or low disease activity. The treatment of each rheumatic disease should be initiated with classical disease-modifying drugs (DMARD) or NSAIDs, following the recommendations and Summary of Product Characteristics (SPC). Intensification of treatment should be considered when there is no clinical improvement observed. Biological treatment is initiated only after DMARD or NSAID of treatment failure or in case of contraindications to their use.

Biologics for the treatment of rheumatic diseases are available in Poland as part of Drug Programs. The preparation of rheumatic patient for biological treatment, as part of the Drug Programs, includes: documentation of the previous treatment and assessment of disease activity in the line with the latest EULAR (European League Against Rheumatism)/ACR (American College of Rheumatology) recommendations.

Forum Reumatol. 2018, tom 4, nr 1: 61–66

Key words: rheumatoid arthritis (RA); spondylo-arthritis (SpA); psoriatic arthritis (PSA); non-radiographic axSpA (nr-axSpA)

1. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(6): 978–991, doi: [10.1136/annrheumdis-2016-210770](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210770), indexed in Pubmed: [28087505](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28087505/).
2. Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(6): 960–977, doi: [10.1136/annrheumdis-2016-210715](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210715), indexed in Pubmed: [28264816](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28264816/).
3. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75(3): 499–510, doi: [10.1136/annrheumdis-2015-208337](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208337), indexed in Pubmed: [26644232](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26644232/).
4. Rutkowska-Sak L, Majdan M, Tlustochowicz M. Przewlekłe zapalenie stawów – przejście od reumatologa pediatrii do reumatologa dorosłych. *Reumatologia.* 2013; 51(4): 259–264.

Piśmiennictwo

5. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, et al. American College of Rheumatology, American College of Rheumatology. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013; 65(10): 1551–1563, doi: [10.1002/acr.22087](https://doi.org/10.1002/acr.22087), indexed in Pubmed: [24078300](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24078300/).
6. Machado PM, Baraliakos X, van der Heijde D, et al. MRI vertebral corner inflammation followed by fat deposition is the strongest contributor to the development of new bone at the same vertebral corner: a multilevel longitudinal analysis in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(8): 1486–1493, doi: [10.1136/annrheumdis-2015-208011](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208011), indexed in Pubmed: [26462728](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26462728/).
7. Poddubnyy D, Protopopov M, Haibel H, et al. High disease activity according to the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score is associated with accelerated radiographic spinal progression in patients with early axial spondyloarthritis: results from the GERman SPondyloarthritis Inception Cohort. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(12): 2114–2118, doi: [10.1136/annrheumdis-2016-209209](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209209), indexed in Pubmed: [27125522](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27125522/).
8. Feldman DE, Bernatsky S, Houde M, et al. Early consultation with a rheumatologist for RA: does it reduce subsequent use of orthopaedic surgery? *Rheumatology (Oxford)*. 2013; 52(3): 452–459, doi: [10.1093/rheumatology/kes231](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes231), indexed in Pubmed: [22949726](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22949726/).
9. Schaevebeke T, Truchetet ME, Kostine M, et al. Immunogenicity of biologic agents in rheumatoid arthritis patients: lessons for clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2016; 55(2): 210–220, doi: [10.1093/rheumatology/kev277](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev277), indexed in Pubmed: [26268816](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26268816/).
10. Pradeu T, Jaeger S, Vivier E. The speed of change: towards a discontinuity theory of immunity? *Nat Rev Immunol*. 2013; 13(10): 764–769, doi: [10.1038/nri3521](https://doi.org/10.1038/nri3521), indexed in Pubmed: [23995627](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23995627/).
11. van Assen S, Elkayam O, Agmon-Levin N, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70(3): 414–422, doi: [10.1136/ard.2010.137216](https://doi.org/10.1136/ard.2010.137216), indexed in Pubmed: [21131643](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21131643/).
12. Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia. Załącznik do komunikatu Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 31 października 2017 r. (poz. 108) w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2018.