

# Adherencija pacijenata na terapiji anti-TNF monoklonskim protutijelima

---

Miličević, Katarina

Professional thesis / Završni specijalistički

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:445587>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-11**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET**

Katarina Miličević

**ADHERENCIJA PACIJENATA NA TERAPIJI ANTI-TNF**

**MONOKLONSKIM PROTUTIJELIMA**

Specijalistički rad

Zagreb, 2023.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET**

Katarina Miličević

**ADHERENCIJA PACIJENATA NA TERAPIJI ANTI-TNF**

**MONOKLONSKIM PROTUTIJELIMA**

Specijalistički rad

Zagreb, 2023.

Poslijediplomski specijalistički studij: Klinička farmacija

Mentor rada: prof. dr. sc. Vesna Bačić Vrca

Specijalistički rad obranjen je dana 29. rujna 2023. u KB Dubrava pred povjerenstvom u sastavu:

1. nasl. doc. dr. sc. Ivana Marinović

KB Dubrava

2. prof. dr. sc. Vesna Bačić Vrca

Sveučilište u Zagrebu

Farmaceutsko -biokemijski fakultet

3. nasl. izv. prof. dr. sc. Srećko Marušić

KB Dubrava

Rad ima 41 list.

Rad je izrađen na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija Klinička farmacija pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Vesna Bačić Vrca.

*Veliko hvala prof. dr. sc. Vesna Bačić Vrca na cijenjenom mentorstvu, susretljivosti, jasnim uputama i velikoj pomoći tijekom izrade ovog specijalističkog rada.*

*Hvala mojoj obitelji i prijateljima na podršci i vjeri u mene.*

*Zahvaljujem kolegicama iz OJ39 Gruška na susretljivosti i razumijevanju tijekom pisanja ovog rada.*

*Posebna zahvala ide Siniši i Ani koji su svojim savjetima i bodrenjem pridonijeli da je ovaj rad ugledao svjetlo dana.*

## SAŽETAK RADA

Biološki lijekovi anti-TNF (engl. *tumor necrosis factor* TNF) monoklonska protutijela, primjenjuju se u liječenju različitih autoimunih upalnih bolesti poput reumatoidnog artritisa, ankilozatnog spondilitisa, Chronove bolesti, ulceroznog kolitisa. Važna u liječenju svih bolesti, adherencija ima poseban značaj u liječenju ovih bolesti budući da loša adherencija pacijenta može dovesti do nepovratnog oštećenja zahvaćenih struktura.

Cilj ovog specijalističkog rada je pregledom dostupne i relevantne literature utvrditi razinu adherencije pacijenata na terapiji anti-TNF monoklonskim protutijelima, istražiti čimbenike utjecaja na neadherentnost te procijeniti moguću ulogu farmaceuta u poboljšanju adherencije.

Prilikom izrade ovog rada pretraživana je baza podataka PubMed, stručna literatura, službene stranice Europske i Hrvatske agencije za lijekove i medicinska pomagala (EMA, HALMED), te drugi raspoloživi izvori.

Temeljem rezultata publiciranih studija može se zaključiti da je razina adherencije pacijenata na anti-TNF monoklonskim protutijelima vrlo visoka te da ovi pacijenti imaju poboljšanje kvalitete života, što ima utjecaj i na ukupno smanjenje troškova u zdravstvenom sustavu, budući izostaje dodatno liječenje i pridruženi novi troškovi.

Čimbenici koji smanjuju adherenciju su negativna uvjerenja pacijenata o učinkovitosti liječenja i nuspojave terapije.

Budući se veliki dio anti-TNF monoklonskih protutijela izdaje na recept, savjetodavna uloga javnog ljekarnika je važna i može doprinijeti boljoj adherentnosti pacijenata.

Ključne riječi: *adherencija, suradljivost, farmaceutska skrb, biološka terapija, monoklonska protutijela, etanercept, adalimumab, infliksimab, golimumab, cetrolizumab pegol.*

## SUMMARY

Biological drugs anti-TNF monoclonal antibodies are used in the treatment of various autoimmune inflammatory diseases, such as rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, Crohn's disease, ulcerative colitis. Important in the treatment of all diseases, adherence has a special significance in the treatment of these diseases, since poor patient adherence can lead to irreversible damage to the affected structures.

The aim of this specialized paper is to determine the level of adherence of patients on anti-TNF monoclonal antibody therapy by reviewing the available and relevant literature, to investigate factors affecting non-adherence, and to assess the possible role of pharmacists in improving adherence.

During the preparation of this work, the PubMed database, professional literature, official websites of the European and Croatian Agency for Medicines and Medical Devices (EMA, HALMED) and other available sources were searched.

Based on the results of published studies, it can be concluded that the level of adherence of patients to anti-TNF monoclonal antibodies is very high and that these patients have an improvement in their quality of life, which also has an impact on the overall reduction of costs in the healthcare system, since there is no additional treatment and associated new costs. Factors that reduce adherence are patients' negative beliefs about the effectiveness of treatment and side effects of therapy.

Since a large part of anti-TNF monoclonal antibodies is issued by prescription, the advisory role of public pharmacists is important and can contribute to better patient adherence.

*Keywords: adherence, compliance, pharmaceutical care, biological therapy, monoclonal antibodies, etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab, certolizumab pegol.*

## SADRŽAJ

<b>SAŽETAK RADA</b> .....	I
<b>SUMMARY</b> .....	II
<b>SADRŽAJ</b> .....	III
<b>1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA</b> .....	1
<b>1.1. Adherencija</b> .....	1
1.1.1. Čimbenici koji utječu na adherenciju.....	1
1.1.2. Metode ispitivanja stupnja adherencije .....	3
1.1.3. Posljedice neadherencije .....	7
<b>1.2. Biološka terapija</b> .....	7
<b>1.3. TNF-<math>\alpha</math> i anti TNF-<math>\alpha</math> monoklonska protutijela</b> .....	9
1.3.1. TNF- $\alpha$ i signalni putevi TNF receptora .....	9
1.3.2. Mehanizam i struktura anti TNF- $\alpha$ monoklonskih protutijela .....	10
1.3.3. Infliksimab .....	10
1.3.4. Etanercept .....	12
1.3.5. Adalimumab .....	13
1.3.6. Golimumab .....	14
1.3.7. Certolizumab pegol .....	15
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA</b> .....	16
<b>3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O</b>	
<b>TEMI</b> .....	17
<b>3.1. Metode</b> .....	17
<b>3.2. Izdvojene studije i njihove karakteristike</b> ...	17



3.2.1. Studija I - veza adherencije i edukacije pacijenata .....	17
3.2.2. Studija II - veza adherencije i percepcije bolesti .....	18
3.2.3. Studija III - veza adherencije i dobi pacijenata .....	19
3.2.4. Studija IV- rizični faktori za neadherenciju .....	19
3.2.5. Studija V- uloga ljekarnika u promociji adherencije .....	20
3.2.6. Studija VI – veza adherencije i intervala doziranja .....	20
3.2.7. Studija VII – veza adherencije, stava i percepcije pacijenata .....	21
3.2.8. Studija VIII – veza adherencije i puta primjene .....	22
3.2.9. Studija IX – posljedice neadherencije .....	22
3.2.10. Sustavni pregled ostalih dostupnih studija .....	24
<b>4. RASPRAVA .....</b>	<b>29</b>
<b>5. ZAKLJUČAK .....</b>	<b>32</b>
<b>6. LITERATURA .....</b>	<b>33</b>
<b>7. POPIS KRATICA .....</b>	<b>39</b>
<b>8. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>41</b>

# 1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

## 1.1. Adherencija

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) definirala je adherenciju kao mjeru u kojoj se ponašanje bolesnika (uzimanje lijekova, provođenje dijetalnih mjera i/ili mijenjanja načina života) podudara s preporukama dogovorenim s propisivačem terapije (1).

Prema izvješću SZO iz 2003. adherentnost bolesnika na dugotrajnoj terapiji u razvijenim zemljama iznosila je oko 50 %, dok su stope adherentnosti još niže u zemljama u razvoju. Loša adherencija ozbiljno ugrožava učinkovitost liječenja, negativno utječe na zdravlje i kvalitetu života bolesnika te ima negativne ekonomske posljedice. Intervencije zdravstvenih djelatnika, liječnika, medicinskih sestara i farmaceuta, usmjerene na poboljšanje adherencije pružile bi značajan pozitivan učinak na ishode liječenja te dovele do ušteda troškova u zdravstvu (1).

Adherencija, odnosno pridržavanje propisanog i dogovorenog režima primjene lijekova važna je za sve lijekove, a posebno za biološku terapiju kako zbog same učinkovitosti liječenja, smanjenja rizika od napredovanja bolesti i nepovratnog oštećenja zahvaćenih struktura kao i komplikacija bolesti te poboljšanja kvalitete života pacijenta i smanjenja troškova zdravstvenog sustava. Poboljšanje adherencije zahtijevan je, kontinuiran i dinamičan proces, kojeg bi pružatelji zdravstvenih usluga trebali pomno pratiti pri svakom kontaktu s pacijentom (1).

Iako se termini adherencija (engl. *adherence*) i suradljivost (engl. *compliance*) ponegdje u literaturi i praksi koriste kao sinonimi, oni to nisu i razlikuju se po svojoj definiciji. Naime, pojam suradljivost izvorno podrazumijeva pacijentovu poslušnost prema uputama i autoritetu liječnika, dok adherentnost podrazumijeva suradnju ali i suglasnost pacijenta, odnosno uvažavanje pacijentovog životnog stila, vrijednosti i sklonosti skrbi (2).

### 1.1.1. Čimbenici koji utječu na adherenciju

Brojni su čimbenici koji doprinose lošoj adherenciji i uključuju one povezane s pacijentima (npr. suboptimalna zdravstvena pismenost i nedostatak uključenosti u proces

donošenja odluka o liječenju), one koji su povezani s liječnicima (npr. propisivanje složenih režima primjene lijekova, komunikacijske prepreke, neučinkovita komunikacija informacija o nuspojavama i pružanje skrbi od strane više liječnika) te one koji su povezane sa sustavima zdravstvene skrbi (npr. ograničenje vremena posjeta ordinaciji, ograničen pristup skrbi i nedostatak zdravstvene informacijske tehnologije) (2).

SZO 2003. godine klasificirala je čimbenike koji utječu na adherenciju u pet kategorija: socioekonomski čimbenici, čimbenici povezani s timom zdravstvene skrbi i zdravstvenim sustavom, čimbenici povezani s bolešću, čimbenici povezani s terapijom i čimbenici povezani s pacijentom (Tablica 1.) (3).

**Tablica 1.** Pet kategorija čimbenika koji utječu na adherenciju, Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) 2003. Preuzeto i prilagođeno iz (4).

KATEGORIJA	DEFINICIJA I PRIMJERI
Socioekonomski čimbenici	<p>Društveni čimbenici uključuju dob, spol, rasu/etničku pripadnost, obrazovanje, razinu pismenosti, socijalnu podršku, obiteljsku strukturu, zaposlenost.</p> <p>Ekonomski čimbenici uključuju stambeno pitanje, sigurnost, razinu prehrane, osiguranje.</p>
Čimbenici povezani s timom zdravstvene skrbi i zdravstvenim sustavom	<p>Zdravstveni tim uključuje sve pružatelje zdravstvene skrbi odgovorne za pacijenta. Uključuju plaćanje zdravstvenog osiguranja, podrazumijevajući i fakturiranje lijekova na recept.</p>

Čimbenici povezani s bolešću	Zdravstveno stanje osobe u smislu ozbiljnosti simptoma, prognoze ili očekivanog ishoda i utjecaj na kvalitetu života
Čimbenici povezani s terapijom	Aktivnosti i lijekovi potrebni za upravljanje zdravstvenim stanjem; utjecaj prošlih iskustava s liječenjem, percepcija koristi i rizika, preferencije.
Čimbenici povezani s pacijentom	Resursi, znanje, stavovi, uvjerenja, percepcije i očekivanja pacijenta.

### 1.1.2. Metode ispitivanja stupnja adherencije

Mjerenje adherencije u kliničkim ispitivanjima od velike je važnosti da bi se procijenila učinkovitost liječenja. Postoje direktne i indirektne metode. Direktnom metodom mjeri se koncentracija lijeka ili metabolita u biološkom uzorku, najčešće u krvi, odnosno serumu i plazmi. To je precizna, ali skupa metoda te stoga prihvatljiva samo u određenim okolnostima, primjerice kada se radi o lijekovima s uskom terapijskom širinom i ozbiljnim nuspojavama ili kada ne postoje jednostavno mjerljivi učinci lijeka. Indirektne metode koje uključuju primjerice brojanje tableta, elektronički nadzor, vođenje dnevnika, pacijentovu samoprocjenu i/ili popunjavanje ciljanih upitnika, jednostavnije su i lako provedive.

Postoje različiti alati za mjerenje adherencije, a jedna od češće korištenih metoda je Moriskyeva ljestvica (engl. *Moriskyeva Medication Adherence Scale* - MMAS). Originalna

ljestvica s četiri pitanja MMAS-4, na koju se odgovara sa DA ili NE, objavljena je prvi put 1986. godine (5). Na kraju se zbroje pridruženi bodovi te ako je zbroj bodova jednak nuli radi se o vrlo dobroj adherenciji, a ako je zbroj bodova 4 radi se o jako lošoj adherenciji (Tablica 2).

**Tablica 2.** Moriskyjeva ljestvica sa četiri pitanja (MMAS-4)

PITANJA	DA	NE
1. Zaboravite li nekada uzeti svoju terapiju?	1	0
2. Jeste li kad imali problema s pamćenjem imena, doze i vremena uzimanja svoje terapije?	1	0
3. Prestajete li uzimati terapiju ako se osjećate bolje nakon uzimanja lijekova	1	0
4. Prestajete li uzimati terapiju ako se osjećate lošije nakon uzimanja lijekova?	1	0

Rezultati:

Visoka adherencija..... 0

Umjerena adherencija.....1-2

Niska adherencija.....3-4

Iz Moriskyjeve ljestvice s četiri pitanja kasnije je razvijena i modificirana ljestvica s osam pitanja, MMAS-8. Dodana su četiri pitanja pomoću kojih se pokušavaju identificirati okolnosti ili situacije povezane uz adherenciju, a pitanja su formulirana tako da postoji mogućnost nastavka razgovora nakon svakog pitanja. Jedino na osmo pitanje pacijent može odabrati jedan od pet ponuđenih odgovora. Svaki odgovor na pitanje može nositi 0 ili 1 bod dok za osmo pitanje odgovor može nositi 0-1 boda (Tablica 3.) (6). Ljestvice za ispitivanje adherencije predstavljaju subjektivan oblik mjerenja adherencije.

**Tablica 3.** Moriskyjeva ljestvica s osam pitanja za mjerenje adherencije (MMAS-8)

PITANJA	DA	NE
1. Zaboravite li nekada uzeti lijek ?	1	0
2. Ljudi nekada ne uzmu svoje lijekove iz nekog drugog razloga, ne zbog toga što su to zaboravili. Možete li se sjetiti jeste li propustili uzeti neki lijek tijekom zadnja dva tjedna?	1	0
3. Jeste li kada smanjili ili prekinuli uzimanje lijekova, i to niste rekli svojem liječniku zbog toga što ste se osjećali lošije kada ste lijek redovito uzimali?	1	0
4. Kada putujete ili odlazite od kuće, zaboravite li ponekad ponijet lijekove?	1	0

5. Jeste li uzeli svoj lijek jučer?	1	0
6. Kada osjećate da je bolest pod kontrolom, prestanete li nekada uzimati lijekove?	1	0
7. Svakodnevno uzimanje lijekova za neke je ljude zaista nepogodno. Jeste li se ikada osjećali kao da patite kada je Vaša terapija za bolest u pitanju?	1	0
8. Koliko često imate problema sjetiti se uzeti sve svoje lijekove?		
Nikada/rijetko.....	0	(0)
S vremena na vrijeme.....	1	(0,25)
Ponekad.....	2	(0,50)
Često.....	3	(0,75)
Stalno.....	4	(1)

## Rezultati

Niska adherencija.....3-8

Djelomična adherencija..... 1-2

Visoka adherencija..... 0

### **1.1.3. Posljedice neadherencije**

Neadherencija predstavlja veliki problem koji ne utječe samo na pacijenta već i na cijeli zdravstveni sustav. Neadherencija znači uzaludno rasipanje lijekova koje za posljedicu ima progresiju bolesti, smanjene funkcionalne sposobnosti, lošiju kvalitetu života bolesnika, povećano korištenje medicinskih resursa kao što su dodatne posjete liječniku obiteljske medicine, hitnoj pomoći te hospitalizacije. Stoga je neadherencija i razlog povećanog trošenja sredstava za liječenje komplikacija bolesti uslijed neuspješnog liječenja (7).

Neadherencija može imati negativne posljedice i za pružatelje zdravstvenih usluga, liječnike pa čak i znanstvenike istraživače koji rade na evaluaciji učinkovitosti i sigurnosti lijekova za ciljanu populaciju. Povećanje stupnja adherentnosti pacijenata znači izbjegavanje većeg rizika od ozbiljnih recidiva bolesti i nepotrebnih hospitalizacija. Stupanj adherentnosti, koji se obično navodi kao postotak propisanih doza lijeka koje je pacijent stvarno uzimao tijekom određenog razdoblja, varira široko, tako je u različitim studijama zabilježen raspon od tek 10 do čak 92 % (8).

Sve učestaliji je način propisivanja biološke terapije na recept koji omogućava pacijentu da preuzme lijek u ljekarni i sam ga aplicira. To zahtjeva od ljekarnika razvoj novih kompetencija kako bi savjetovanje bolesnika o primjeni biološke terapije bilo što kvalitetnije te dovelo do veće adherencije i boljih ishoda liječenja.

## **1.2. Biološka terapija**

Biološki lijek je lijek čija je djelatna tvar biološka tvar; biološka tvar je tvar koja se proizvodi ili izlučuje iz biološkog izvora i za čiju su karakterizaciju i utvrđivanje kakvoće potrebna fizičko-kemijska i biološka ispitivanja zajedno s podacima o postupku proizvodnje i njegove kontrole. Biološkim lijekovima se smatraju imunološki lijekovi, lijekovi iz ljudske krvi ili ljudske plazme, lijekovi dobiveni biotehnološkim postupcima i lijekovi za naprednu terapiju (9).



U praksi se pod biološkim lijekovima najčešće podrazumijevaju monoklonska protutijela. Terapija anti-TNF monoklonskim protutijelima uvodi se kod bolesnika s autoimunim upalnim bolestima kao što je Chronova bolest i ulcerozni kolitis, reumatoidni artritis i ankilozni spondilitis te kod psorijaze, koji nisu reagirali na konvencionalne sintetske lijekove.

Prije uvođenja biološke terapije rade su brojne pretrage kako bi se isključila prisutnost bilo kakve infekcije, virusne bolesti ili maligne bolesti koje su kontraindikacije za uvođenje ove terapije. Treba jasno isključiti latentnu tuberkulozu (TBC), aktivnu infekciju, demijelinizirajuću bolest, malignu bolest, kongestivnu bolest srca, trudnoću itd.

Uvođenje biološkog lijeka u terapiju može biti kobno za bolesnika ako se zanemare određene kontraindikacije. Tijekom liječenja mogu se javiti nuspojave koje su nalik na simptome gripe poput zimice, treskavice, bolova u mišićima, slabosti, gubitka apetita, mučnine, povraćanja i proljeva. Dakle, iako je ovaj oblik terapije iznimno učinkovit, postoje i određene opasnosti kod njihove primjene o čemu je potrebno voditi pomnu brigu prije propisivanja i tijekom primjene. Glavni nedostaci biološke terapije su potreba za parenteralnim načinom primjene te visoka cijena. No zbog mnogih prednosti, prije svega zbog visoke učinkovitosti u liječenju, njihova potrošnja u suvremenoj kliničkoj praksi u stalnom je porastu.

Odlukom Upravnog vijeća Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO) od 16. svibnja 2019. koja je stupila na snagu s primjenom nove liste lijekova 4. lipnja 2019., biološki lijekovi adalimumab i etanercept za supkutanu primjenu, prvi su lijekovi koji su se umjesto u bolničkoj zdravstvenoj ustanovi mogli, na temelju preporuke bolničkog specijaliste, uz prethodno odobrenje bolničkog povjerenstva za lijekove, primjenjivati na razini primarne zdravstvene zaštite tj. podizati na recept (10).

Početak liječenja anti-TNF monoklonskim protutijelima za supkutanu primjenu odobrava Bolničko povjerenstvo za lijekove, po preporuci bolničkog specijaliste. Temeljem odobrenja Bolničkog povjerenstva za lijekove, lijek se prva četiri mjeseca primjenjuje na teret sredstava bolničkog proračuna. Nakon isteka tog perioda potrebna je evaluacija terapije. U slučaju dokumentiranog pozitivnog odgovora na primjenu lijeka i na preporuku bolničkog specijaliste ovisno o indikaciji u kojoj se lijek primjenjuje, Bolničko povjerenstvo za lijekove izdaje prvo odobrenje nastavka terapije na šest mjeseci, a nakon toga na svakih dvanaest mjeseci. Tada se lijek može početi propisivati na recept Hrvatskog zavoda za zdravstveno

osiguranje (HZZO) i to isključivo temeljem važećeg odobrenja Bolničkog povjerenstva za lijekove o nastavku primjene (11).

Promjenom statusa odnosno načina izdavanja i mjesta primjene ovih lijekova, ljekarnici u javnim ljekarnama postaju važna spona između pacijenta i bolničkog specijaliste te su u prilici i obvezi pružati pacijentima upute o načinu čuvanja i primjene lijeka, njegovim učincima te mogućim nuspojavama.

### **1. 3. TNF- $\alpha$ i anti-TNF- $\alpha$ monoklonska protutijela**

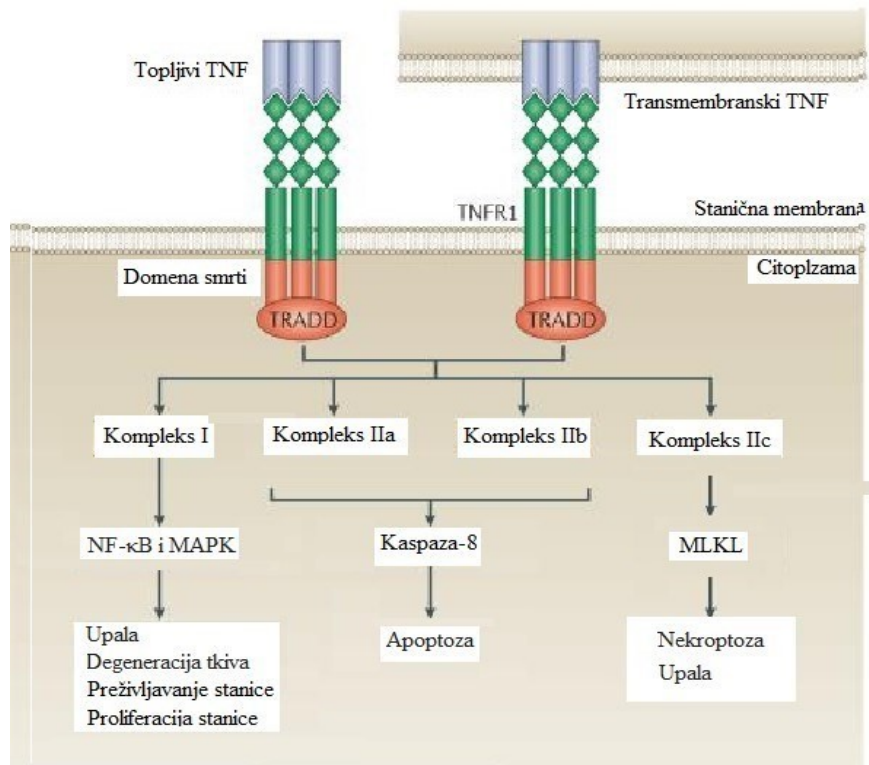
#### **1.3.1. TNF- $\alpha$ i signalni putevi TNF receptora**

Anti-TNF monoklonska protutijela su biološki lijekovi koji se najčešće koriste u liječenju autoimunih upalnih bolesti crijeva, različitih vrsta autoimunih reumatoloških i gastroenteroloških bolesti te kod psorijaze. Faktor nekroze tumora- $\alpha$  je proupalni citokin koji pripada superporodici TNF-a. Ima pleiotropne učinke na brojne vrste stanica aktivirajući intracelularni signalni faktor  $\kappa$ -B (NF- $\kappa$ B), protein kinaze aktivirane mitogenom i kaspaze. U istu superporodicu pripada i strukturno slični TNF- $\beta$  koji se naziva i limfotoksin- $\alpha$  te ispoljava slične funkcije (12).

Transmembranski TNF- $\alpha$  je prekursor sTNF- $\alpha$  i eksprimiran je na površini aktiviranih makrofaga i limfocita te se sastoji od 233 aminokiselinska ostatka. Metaloproteinaza TNF- $\alpha$  konvertirajući enzim cijepa transmembranski TNF- $\alpha$  između Alanin<sub>76</sub>-Valin<sub>77</sub>aminokiselinskih ostataka te se na taj način oslobađa sTNF- $\alpha$  od 157 aminokiselinskih ostataka (12).

sTNF- $\alpha$  i tmTNF- $\alpha$  vežu se na dvije vrste TNF- $\alpha$  receptora TNFR1 i TNFR2. TNFR1 nalazi se na svim stanicama i sadrži takozvanu domenu smrti. Vezanjem sTNF- $\alpha$  ili tmTNF- $\alpha$  dovodi do stvaranja kompleksa I koji potom aktivira faktor  $\kappa$ b i protein kinazu aktiviranu mitogenom što u konačnici inducira upalu, degeneraciju tkiva, preživljavanje stanice i proliferaciju. Alternativno, formiranje kompleksa IIa i IIb rezultira apoptozom dok formiranje kompleksa IIc inducira nekroptozu i upalu (13).

TNFR2 je aktiviran primarno transmembranskim TNF- $\alpha$  i dovodi do aktivacije NF- $\kappa$ B, MAPK i protein kinaze B (AKT). TNFR2 signalni put regulira regeneraciju tkiva, proliferaciju stanica i preživljavanje (13).



**Slika 1.** Signalni putevi i biološki učinci vezivanja na TNF receptore  
Preuzeto i prilagođeno iz (13)

### 1.3.2. Mehanizam i struktura anti TNF- $\alpha$

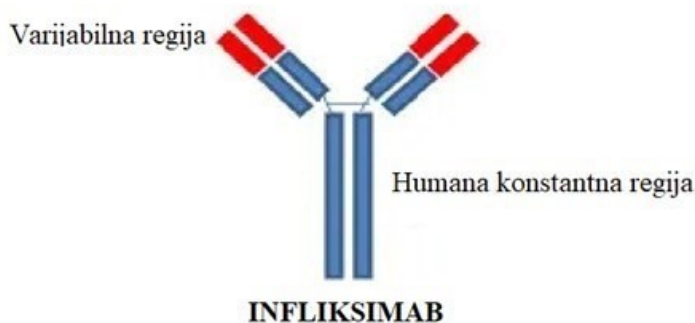
Iako se anti-TNF monoklonska protutijela koriste više od dvadeset godina, mehanizam njihovog djelovanja nije u potpunosti razjašnjen. Primarno se vežu na i direktno neutraliziraju aktivnost topljivog TNF- $\alpha$  odnosno blokiraju njegov signalni put. S obzirom na kompleksnost TNF signalnog puta, puno studija smatra da je mehanizam djelovanja puno kompleksniji od njegove neutralizacije i blokade. Iako svi anti-TNF inhibitori imaju isto ciljno mjesto djelovanja, postoje razlike vezanja na TNF- $\alpha$  i načinu na koji ga neutraliziraju. Afinitet vezanja ovih lijekova na tmTNF- $\alpha$  je manji od afiniteta vezanja na njegov topljiv oblik (14).

### 1.3.3. Infliksimab

Infliksimab je kimerično humano-mišje monoklonsko protutijelo IgG1 proizvedeno na mišjim hibridomskim stanicama tehnologijom rekombinantne DNA. Sastoji se od konstantne regije humanog IgG1 $\kappa$  (75 % molekule) i varijabilne regije koja veže antigen (25 % molekule).

Infliksimumab neutralizira aktivnost TNF vežući se sa visokim afinitetom na topljivi i tmTNF- $\alpha$  (15).

Odobren je od strane Američke agencije za hranu i lijekove 1998. godine za liječenje pacijenata s Chronovom bolešću koji nisu imali adekvatni odgovor na konvencionalnu terapiju poput antibiotika, drenaže i imunosupresiva, a kasnije i za liječenje reumatoidnog artritisa, ankiloznog spondilitisa, psorijatičnog artritisa, psorijaze i ulceroznog kolitisa (16).



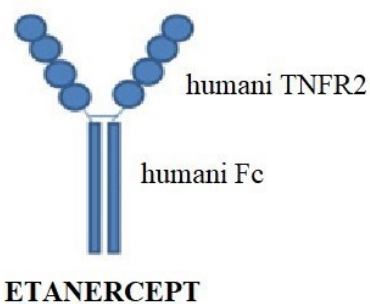
**Slika: 2.** Struktura infliksimumaba  
preuzeto i prilagođeno iz (17)

Aplicira se intravenski najčešće u dozi od 5mg/kg tjelesne težine tijekom razdoblja od dva sata te ga moraju davati osposobljeni zdravstveni radnici koji su obučeni prepoznati bilo koji problem tijekom primjene lijeka. Svi bolesnici koji primaju infliksimumab moraju biti pod nadzorom najmanje 1-2 sata nakon infuzije, a na raspolaganju mora biti oprema za hitne intervencije kao što je adrenalin, antihistaminici, kortikosteroidi i oprema za umjetnu ventilaciju. Tijekom liječenja treba uzeti u obzir i druge lijekove koje pacijent eventualno primjenjuje npr. kortikosteroidi i imunosupresivi. Ne može se primjenjivati oralno jer se neutralizira u probavnom sustavu (18).

Najčešće nuspojave uključuju anafilaktički šok, reakcije preosjetljivosti, virusne, bakterijske i gljivične infekcije, poremećaje krvi (neutropenija, leukopenija, anemija), depresiju, nesanicu, glavobolju, vrtoglavicu i poremećaje funkcije jetre (18). Na hrvatskom tržištu dostupni lijekovi s aktivnom supstancom infliksimumab su Remicade®, Flixabi®, Inflectra®, Remsima®, Zessly® (19).

### 1.3.4. Etanercept

Etanercept je rekombinantni fuzijski protein kojeg čine Fc fragmenti i p75 receptori humanog čimbenika nekroze tumora (TNF) koji se proizvodi tehnologijom rekombinantne DNA u ekspresijskom sustavu stanica sisavaca iz jajnika kineskog hrčka (20). Sadrži izvanstanični dio TNFR2 i dimerne Fc regije humanog IgG1. Zbog svoje dimerne strukture ima veći afinitet vezanja i veću moć inhibicije TNF- $\alpha$ , a zbog Fc regije produženo poluvrijeme eliminacije. Etanercept je jedini inhibitor TNF- $\alpha$  koji osim oba oblika TNF- $\alpha$  kompetitivno inhibira i limfotoksin- $\alpha$  (21, 22).



**ETANERCEPT**

**Slika 3.** Struktura etanercepta  
preuzeto i prilagođeno (17)

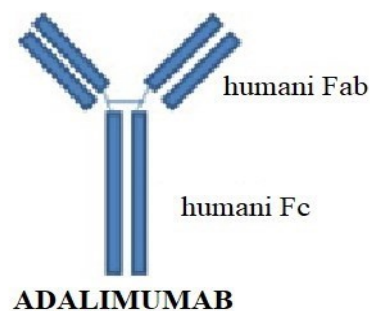
Odobren je od strane Američke agencije za hranu i lijekove 1998. godine za liječenje reumatoidnog artritisa, a kasnije i za juvenilni idiopatski artritis, psorijatični artritis, ankilozni spondilitis, plak psorijaze i plak psorijaze dječje dobi (16).

Primjenjuje se supkutanom injekcijom dva puta tjedno, a dokazana je sigurnost primjene i do 50 mg jednom tjedno. Manje je imunogen od infliksimaba. Najčešće nuspojave uključuju reakciju na mjestu primjene, infekcije gornjih dišnih puteva, cistitis, kožne infekcije i glavobolju (20).

Na hrvatskom tržištu dostupni lijekovi s aktivnom supstancom etanercept su Enbrel®, Benepali®, Erelzi®, Lifmior® te Nepexto® (19).

### 1.3.5. Adalimumab

Adalimumab je prvo u potpunosti humano rekombinantno monoklonsko protutijelo koje se proizvodi u stanicama jajnika kineskog hrčka (23). Ovo protutijelo sastoji se od dva  $\kappa$  laka lanca i dva IgG1 teška lanca. Visoko je selektivan za topljivi i transmembranski TNF- $\alpha$  i ne veže se na druge citokine. Zbog svoje strukture i sličnosti s humanim IgG1 ima smanjenu imunogenost (24).



**Slika 4.** Struktura adalimumaba  
preuzeto i prilagođeno iz (17)

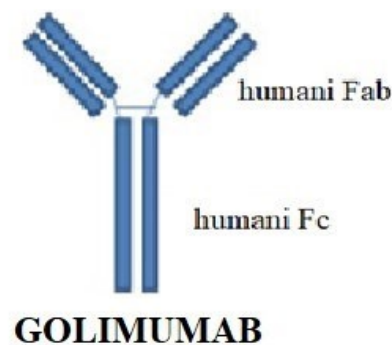
Primjenjuje se subkutanom injekcijama u različitim terapijskim shemama u dozi ovisnoj o tjelesnoj težini, a najčešće svaki drugi tjedan. Indiciran je za liječenje juvenilnog idiopatskog artritisa, plak psorijaze u djece, Crohnove bolesti u djece, adolescentnog gnojnog hidradenitisa te uveitisa u djece (23).

Najčešće nuspojave uključuju infekcije gornjih i donjih dišnih puteva, leukopeniju, anemiju, povišene razine lipida, glavobolju, mučninu, povraćanje, povišene razine jetrenih enzima, mišićnu bol i reakciju na mjestu primjene (23).

Na hrvatskom tržištu dostupni lijekovi s aktivnom supstancom adalimumab su Humira®, Amgevita®, Amsparyt®, Imraldi®, Hulio®, Halimatoz®, Hefiya®, Hyrimoz®, Idacio® te Kromeja®, Lybmyris®, Yuflyma®(19).

### 1.3.6. Golimumab

Golimumab je humano monoklonsko protutijelo IgG1 $\kappa$  proizvedeno na staničnoj liniji mišjeg hibridoma tehnologijom rekombinantne DNA(25). Ima bivalentu Fab regiju koja veže topljivi i transmembranski TNF- $\alpha$  s većim afinitetom nego infliksimab i adalimumab te reducira cirkulirajuće razine TNF- $\alpha$ . U usporedbi s drugim protutijelima ima manju imunogenost. Reducira serumske razine interleukina-6, interleukina-8, serumskog amiloida A i P, feritina te inhibira ekspresiju adhezijskih molekula uključujući E-selektin, intracelularnu adhezijsku molekulu (ICAM-1) i vaskularnu staničnu adhezijsku molekulu (VCAM-1) (16).



**Slika 5.** Struktura golimumaba preuzeto i prilagođeno iz (17)

2009. je odobren od strane Američke agencije za hranu i lijekove u terapiji reumatoidnog artritisa, a kasnije i za poliartikularni juvenilni idiopatski artritis, ankilozni spondilitis i psorijatični artritis (16).

Doza se određuje na osnovu tjelesne težine, aplicira se supkutano jedanput mjesečno. Najčešće nuspojave uključuju infekcije gornjih dišnih puteva, bakterijske infekcije, leukopeniju, depresiju, nesanicu i hipertenziju (25). Na hrvatskom tržištu dostupan je lijek pod imenom Simponi® (19).

### 1.3.7. Certolizumab pegol

Certolizumab pegol je humanizirano rekombinantno protutijelo s Fab fragmentom proizveden rekombinantnom tehnologijom u bakteriji *Escherichia coli* i konjugiran s polietilenglikolom (PEG) (26). Konjugacija rezultira većom hidratacijom, duljim poluvremenom eliminacije i većom otpornošću na enzimsku degradaciju te sprečava prolaz kroz placentu što ga čini najsigurnijim za primjenu u trudnoći ukoliko je to klinički neophodno (27).



**Slika 6.** Struktura certolizumaba preuzeto i prilagođeno iz (17)

2008. Američka agencija za hranu i lijekove odobrila je uporabu certolizumab pegola kod pacijenata s Chronovom bolesti, a kasnije je odobren i za reumatoidni artritis, aksijalni spondiloartritis, psorijatični artritis i plak psorijazu (16).

Početna udarna doza lijeka za odrasle bolesnike je 400 mg koja se daje kao dvije supkutane injekcije od po 200 mg u 0., 2. i 4. tjednu. Doza održavanja lijeka za odrasle bolesnike je 200 mg svaka dva tjedna što ga čini jedinim lijekom iz ove skupine s češćim doziranjem. Jednom kada je klinički odgovor potvrđen, može se razmotriti alternativna doza održavanja od 400 mg svaka četiri tjedna (26).

Najčešće nuspojave uključuju bakterijske i virusne infekcije, leukopeniju, glavobolje, poremećaje osjeta, hipertenziju i mučninu (26). Na hrvatskom tržištu dostupan je lijek pod imenom Cimzia® (19).



## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj ovog specijalističkog rada je pregledom dostupne i relevantne literature procijeniti razinu adherencije pacijenata na terapiji anti-TNF monoklonskim protutijelima, istražiti čimbenike utjecaja na neadherentnost te procijeniti moguću ulogu farmaceuta u poboljšanju adherencije.

### 3. MATERIJALI I METODE

#### 3.1. METODE

Prilikom izrade ovog rada pretraživana je baza podataka PubMed, publikacije stručnih udruga, a za podatke o korištenim lijekovima izvori su bili službene stranice Europske i Hrvatske agencije za lijekove i medicinske materijale (EMA, HALMED).

Za izradu ovog rada uzeti su u obzir rezultati radova publiciranih u zadnjih petnaest godina i na osnovu tih istraživanja donijeti su zaključci o adherenciji pacijenata na terapiji antiTNF monoklonskim protutijelima.

Za pretraživanje znanstvene literature korištene su ključne riječi *adherence, compliance, pharmaceutical care, biological therapy, monoclonal antibodies, adalimumab, infliximab, golimumab, certrolizumab, etanercept*.

#### 3.2. IZDOJENE STUDIJE I NJIHOVE KARAKTERISTIKE

##### 3.2.1. Studija I - veza adherencije i edukacije pacijenata

Fayet i suradnici objavili su 2020. rezultate retrospektivne, opservacijske i monocentrične studije, koju su proveli na uzorku od 193 pacijenta (od čega 124 žene) starosti  $53.3 \pm 14.8$  koji su bili na supkutanoj terapiji anti-TNF lijekovima, uz jedan od modela terapijske edukacije pacijenata (*engl. Therapeutic patient education -TPE*) (28).

TPE je prepoznata kao ključni alat u upravljanju stanjima poput kroničnog upalnog reumatizma i u poboljšanju pridržavanja liječenja. Ovo je istraživanje imalo za cilj procijeniti mogu li različiti programi TPE poboljšati pridržavanje supkutanog liječenja anti-TNF u pacijenata s reumatoidnim artritismom (RA), ankiloznim spondiloartritismom (AS) i psorijatičnim artritismom (PsA) (28).

Pacijenti su bili razvrstani u skupine ovisno o edukacijskom modelu:

Model 1 (M1): individualno savjetovanje koje je trajalo pola sata do sat, fokusirano na informacije o lijeku i liječenju (N=92);

Model 2 (M2): održana su najmanje dva individualna savjetovanja koja su trajala po sat vremena, a uključivala su četiri preporučene faze: edukacija o dijagnozi, ciljevi, edukacija i procjena. Ovaj "konstruktivni model" bio je jedinstveni razvojni model temeljen na pacijentovom potencijalu, resursima i odnosu s njegovim/njezinim liječnikom. Provedena je edukacijska dijagnoza kako bi se razvilo razumijevanje pacijenta sa sljedećim pitanjima: Tko je pacijent, što on/ona radi, što on/ona zna i u što on/ona vjeruje, kako on/ona živi, koji su njegovi/njezini budući planovi? Ovo savjetovanje uključivala je sastanak između medicinske sestre i pacijenta radi razgovora i određivanja prioriteta ciljeva; zatim kasniji sastanak za procjenu tih ciljeva (N=80).

Model 3 (M3): Individualno i skupno savjetovanje, sa sve četiri preporučene faze, uključivalo je dva individualna savjetovanja o dijagnozi te skupno savjetovanje u trajanju od oko sat vremena. Po skupini je bilo uključeno 6 do 8 pacijenata (N=21).

Rezultat je pokazao da je grupa M3 imala slabiju adherenciju od M1 i M2. Ova studija je pokazala dobru adherenciju kod pacijenata koji su imali individualno savjetovanje (28).

### **3.2.2. Studija II - veza adherencije i percepcije bolesti**

Van der Have i suradnici 2016. objavili su studiju o neadherentnosti pacijenata kod primjene anti-TNF lijekova u izvanbolničkih bolesnika s upalnom bolesti crijeva (engl. *inflammatory bowel disease*, IBD). U ovoj studiji se pokušalo utvrditi koji su čimbenici rizika za neadherentnost te ispitati povezanost između adherencije i gubitka odgovora na terapiju tj. farmakoterapijskog učinka (engl. *loss of response*, LOR) (29).

Pacijenti su bili uključeni u multicentričnu studiju, provedenu u razdoblju od svibnja 2012. do svibnja 2013. Adherencija je mjerena modificiranom Moriskyjevom ljestvicom (MMAS-8) i omjerom posjedovanja lijeka (engl. *medication possession ratio*, MPR). Rizični faktori su uključivali demografske faktore, kliničke karakteristike, medicinska uvjerenja i percepciju bolesti. Od 128 uključenih pacijenata, 67 je bilo na terapiji infliksimabom, a 61 na terapiji adalimumabom. Prosječna starost ispitanika, od kojih 56 % žena, bila je 37 godina (29).

Studija je pokazala da je adherencija linearno i negativno povezana s gubitkom učinka

(LOR). Prosječna stopa neadherencije bila je veća za 25 % u skupini na terapiji adalimumabom, što se može objasniti činjenicom da je lijek pacijent primjenjivao samostalno, dok je infliksimab aplicirao zdravstveni djelatnik u kontroliranim uvjetima. Nadalje, studija je pokazala da je adherencija niža kod pacijenata s negativnim uvjerenjima i negativnom percepcijom bolesti. Pošto je negativna percepcija bolesti jedan od faktora na koji se može utjecati, upravo zato cilj budućih istraživanja o intervencijama u svrhu povećanja adherencije i poboljšanja ishoda liječenja, mogao bi ići u tom smjeru (29).

### **3.2.3. Studija III – veza adherencije i dobi pacijenata**

U ovoj kohortnoj studiji procjenjivana je adherentnost i ustrajnost kod samoprimjene terapije anti-TNF lijekovima u punoljetnih pacijenata s reumatoidnim artritismom, ankiloznim spondilitisom ili psorijatičnim artritismom, koji su tek počeli uzimati etanercept, adalimumab, certolizumab pegol ili golimumab (30). Podaci o izdavanju u ljekarnama korišteni su za izračun 12-mjesečnih omjera posjedovanja lijekova (MPR) i određivanja stupnja adherentnosti ( $MPR \geq 0,80$ ) do 3 godine nakon početka terapije. Ustrajnost tijekom svakog 12-mjesečnog intervala definirana je kao nepostojanje pauze u liječenju u trajanju od  $\geq 92$  dana.

Rezultati studije su pokazali da među 53.477 novih pacijenata, 14 % pacijenta između 18-34 godine je bilo ustrajno tijekom prve godine terapije, odnosno 49% kod pacijenata između 35-45 godina te 37 % osoba starijih od 55 godina (30).

Najniža adherencija od 17 % i ustrajnost od 70 % utvrđeni su kod mlađih pacijenata dok je kod starijih pacijenata to bilo puno bolje. Zaključeno je da su stariji pacijenti bili adherentniji te da treba utjecati na poboljšanje adherencije kod mlađih pacijenata i bolesnika s komorbiditetima (30).

### **3.2.4. Studija IV - rizični faktori za neadherenciju**

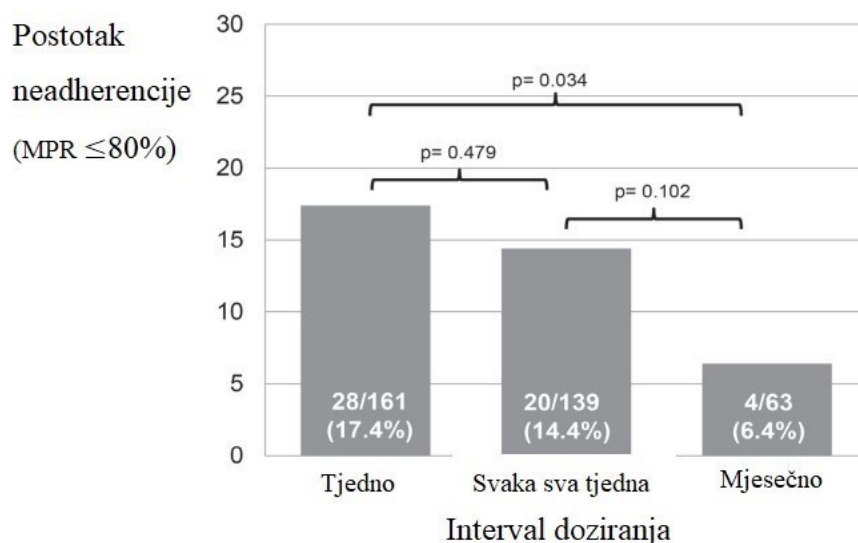
Cilj ove studije je bio odrediti stupanj adherencije u bolesnika s reumatoidnim artritismom na terapiji supkutanim anti-TNF lijekovima te identificirati čimbenike rizika za neadherenciju. Tijekom 12- mjesečnog razdoblja liječenja 209, ili 80,4 % od početnih 260 pacijenata, bilo je uključeno u kohortnu studiju. Nakon popunjavanja upitnika Moriskyve ljestvice o pridržavanju (MMAS-4) od 4 pitanja, 43 pacijenta su svojim odgovorima sugerirala da se ne pridržavaju terapije, odnosno da im je adherencija slaba. Više od polovice (53,1 %) pacijenata pokazalo je barem jedan oblik neadherentnog ponašanja, a utvrđeni rizični faktori uključuju dob pacijenta, komorbiditete i nepovjerenje prema zdravstvenom djelatniku (31).

### 3.2.5. Studija V – uloga ljekarnika u promociji adherencije

Opservacijska studija Souze i suradnika provedena je tijekom dvanaest mjeseci u Belo Horizonte u Brazilu, uključila je je 197 pacijenata s psorijatičnim artritismom. Pacijenti su bili punoljetni s dijagnozom PSA i liječeni s adalimumabom, etanerceptom i infliksimabom. Golimumab je bio isključen iz studije zbog malog broja pacijenta. Osim inicijalnog intervjua s pacijentima, prikupljeni su i drugi podaci poput sociodemografskih značajki, indeksa aktivnosti kliničke bolesti (engl. *Clinical Disease Activity Index*, CDAI), indeksa aktivnosti ankiloznog spondilitisa (engl. *Bath Ankylosing Spodylitis Functional Index*, BASDAI), upitnik procjene bolesnikova zdravlja (engl. *Health Assesement Questionnaire*, HAQ) i upitnik kvalitete života, vezano za zdravlje (engl. *EuroQoL Five-Dimensions - Five-Levels-EQ-5D*). Rezultati studije pokazali su da je prosječna adherencija bila 74,6 %; najveća za infliksimab 90,5 %, potom 75.9 % za adalimumab i 67.2 % za etanercept (32). Rezultati studije pokazali su da su pacijenti koji su redovito uzimali terapiju u određenoj ljekarni bili adherentni i ustrajni u korištenju terapije te da su imali puno bolju kliničku sliku i bolju kvalitetu života od ostalih pacijenata s psorijatičnim artritismom. Zaključak studije je da je važna uloga ljekarnika u promicanju adherencije, učinkovitosti i sigurnosti biološke terapije (32).

### 3.2.6. Studija VI – veza adherencije i intervala doziranja

Studija Calvo-Alen i suradnika o adherenciji prema terapiji supkutanim biološkim lijekovima kod pacijenata s reumatoidnim artritismom, bila je multicentrična, neintervencijska i retrospektivna studija, koja se provodila u 42 reumatološke klinike u Španjolskoj. Bili su uključeni pacijenti s dijagnozom reumatoidnog artritisa prema EULAR - ACR kriteriju, a kojima je biološki lijek propisan 12-18 mjeseci prije početka studije te se vrsta lijeka nije mijenjala tijekom studije. Ispitanici su dobivali etanercept, koji se primjenjuje jednom tjedno, adalimumab, koji se primjenjuje dva puta mjesečno te golimumab koji se primjenjuje jednom mjesečno. Proveden je intervju, fizički pregled, pregled povijesti bolesti, pregled povijesti podizanja lijeka u bolničkoj ljekarni. Zabilježeni su i drugi podaci poput sociodemografskih značajki, komorbiditeta, edukacije, zaposlenja, konzumiranje alkohola i duhanskih proizvoda te podaci o primjeni lijeka (raspored doziranja, primjena brizgalice / štrcaljke, promjena doziranja). Adherencija se retrospektivno procijenila na temelju bolničkih podataka - izračunat je MPR za svakog pacijenta, pri čemu je za kriterij neadherentnosti uzeta vrijednost MPR <80% (33).



**Slika 7.** Postotak neadherentnih pacijenata ovisno o intervalu doziranja preuzeto i prilagođeno iz (33)

Rezultati su pokazali da je 52 od 363 pacijenata imalo MPR <80 %, ili njih 14%, te da nije postojalo bitnih razlika s obzirom na spol, dob i druge sociodemografske značajke. Pacijenti koji su dobivali lijek jednom mjesečno (golimumab) pokazali su statistički značajno veću adherentnost, mjerenu kao vrijednost MPR, u odnosu na pacijente koji su lijek dobivali jednom tjedno (etanercept) (Slika 7.). Interval doziranja je presudan kod adherencije pacijenata s kroničnim bolestima osobito onih s komorbiditetima i politerapijom (33).

### 3.2.7. Studija VII - veza adherencija, stava i percepcije pacijenata

Cilj ove studije je bio adherenciju pacijenata na biološkoj terapiji, koji se liječe od psorijaze, procijeniti pomoću MPR-a i ispitati stavove pacijenata o liječenju. U ovo istraživanje bilo je uključeno 247 pacijenata koji su liječeni adalimumabom (n = 113), etanerceptom (n = 39) i ustekinumabom (n = 95). MPR je izračunat na temelju dokumentacije o izdanim biološkim lijekovima pacijentima (34).

Klinički podaci, indeks područja i težine psorijaze (engl. *Psoriasis Area and Severity Index*, PASI), indeks dermatološke kvalitete života (engl. *Dermatology Life Quality Index*, DLQI), prisutnost psorijatičnog artritisa, konkomitantna terapija i uzrok prekida liječenja, dobiveni su iz nacionalne baze podataka DERMBIO. Adherentnost pacijenata, njihovi stavovi i uvjerenja mjereni su korištenjem skale MARS (engl. *Medication Adherence Rating Scale*) (34).

Ukupno 93.5 % pacijenata imalo je  $MPR \geq 0,80$ , što ukazuje na vrlo dobru adherenciju te su pokazali zadovoljavajuće razumijevanje liječenja i nuspojava kao i pozitivan stav prema liječenju. Iz studije se može zaključiti da je adherencija pacijenata s psorijazom na terapiji biološkim lijekovima vrlo dobra, što je u skladu u pozitivnim stavom prema liječenju (34).

### **3.2.8. Studija VIII – veza adherencije, puta primjene i preferencije pacijenata**

Studija Desplats i suradnika provedena u Francuskoj o spremnosti pacijenata na intravenskoj biološkoj terapiji da počnu terapiju istim biološkim lijekovima za supkutanu primjenu, utvrdili su da bi gotovo polovica ispitanih radije ostala na takvoj intravenskoj primjeni svojih lijekova. Autori su protumačili ove rezultate kao pacijentovu potrebu za medicinskom pomoći i sigurnost primjene u bolničkom okruženju (35).

Rezultati sustavnog pregleda koji su proveli Scarpato i suradnici pokazuju kako dobiti liječenja biološkim lijekovima u bolesnika s reumatoidnih artritism, psorijatičnim artritism i anikolznim spondilitiosm može značajno ovisiti o zadovoljstvu pacijenata te suradnji s liječnikom i ostalim zdravstvenim djelatnicima (36).

### **3.2.9. Studija IX – posljedice neadherencije**

Sustavni pregledni rad Torre-Alonso i sur. imao je za cilj sažeti literaturne podatke, publicirane tijekom 2016. u Europskoj uniji, o ishodima liječenja spondiloartritisa (SpA) biološkim lijekovima koje su prijavljivali sami pacijenti (engl. *patient-reported outcomes*, PROs), njihovim preferencijama, zadovoljstvu, kvaliteti života. Uključeno je ukupno 26 studija koje su zadovoljavale zadane kriterije. Terapija biološkim lijekovima bila je povezana je s poboljšanjima i fizičkog i emocionalnog statusa pacijenata. Međutim, ta potencijalna poboljšanja mogu biti smanjena slabom adherencijom. Iako su dobiveni podatci nekonzistentni, stope adherencije kod pacijenata sa SpA bile su  $> 50 \%$ , bez obzira na pojedinačni biološki lijek koji je primijenjen. Rezultati o preferencijama pacijenata pokazali su da njih većina radije sudjeluje u donošenju odluka o svom liječenju, iako učinkovitost i sigurnost terapije smatraju ključnima. Ovi nalazi sugeriraju da bi provedba programa upravljanja za pacijente sa SpA usmjerenim na fizičke, emocionalne i socijalne posljedice bolesti, uz procjenu i uključivanje pacijentovih preferencija u proces donošenja odluka o liječenju, mogla biti presudna u poboljšanju ishoda liječenja. Stoga se može ustvrditi kako kliničke dobiti terapije biološkim

lijekovima mogu biti kompromitirane i smanjene lošom adherencijom i ranijim prekidom terapije s posljedičnom potrebom za agresivnijim tretmanima i povećanjem troškova (37).



### 3.2.10. Sustavni pregled ostalih dostupnih studija

Tablica 4. sažeto prikazuje zaključke dostupnih studija u posljednjih petnaest godina koje su za cilj imale utvrditi stopu ne/adherencije, čimbenike koji utječu na adherenciju i mogućnosti utjecaja na istu.

**Tablica 4.** Sažeti pregled studija

<b>AUTORI /GODINA STUDIJE</b>	<b>LIJEKOVI</b>	<b>DIJAGNOZA</b>	<b>BROJ SUDIONIKA</b>	<b>ZAKLJUČAK</b>
Hornef i sur. / 2016. (38)	Etanercept, adalimumab, tocilizumab	Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis	234	Neadherencija uzrokovana nedovoljnim terapijskim odgovorom, relapsom bolesti, nuspojavama lijekova
Martelli i sur. /2017. (39)	Infliksimab	Chronova bolest, ulcerozni kolitis	162	Glavni uzrok neadherencije trudnoća, namjerna neadherencija, zaboravnost
Kristensen i sur. /2006. (40)	Infliksimab etanercept	Reumatoidni artritis	1161	Adherencija je dugoročno veća ukoliko je pacijent na dodatnoj terapiji s metotreksatom. Adherencija je veća kod pacijenata na etanerceptu

Kane S, Dixon L/ 2006. (41)	Infliksimab	Chronova bolest	274	Neadherencija za infliksimab je niska. Rizični faktori su ženski spol i učestalost doziranja
Carter i sur. / 2011.(42)	Infliksimab	Chronova bolest	638	Adherencija je povezana s trajanjem i troškovima bolničkog liječenja
Gendelamn i sur. / 2017.(43)	Adalimumab	Chronova bolest, ulcerozni kolitis, reumatoidni, psorijatični artritis, ankilozni spondilitis	1339	Više stope adherencije povezane su s nižom stopom remisije bolesti i hospitalizacije
Billioud i sur. / 2011. (44)	Adalimumab	Chronova bolest	108	Trajanje bolesti i relapsa u prethodna tri mjeseca povećavaju stopu neadherencije
Rubin i sur. /2017. (45)	Adalimumab	Chronova bolest, ulcerozni kolitis, reumatoidni, psorijatični artritis, ankilozni spondilitis	2386	Sudjelovanje u programima potpore pacijentima povezano je s većom adherencijom
Liu i sur. /2022. (46)	Adalimumab	Chronova bolest	1083	Uporaba brizgalice umjesto štrcaljke ima pozitivni učinak na adherenciju
Vogelzang i sur. /2018. (47)	Etanercept	Reumatoidni artritis	292	Smanjeni terapijski odgovor povećava neadherenciju

Santos Moreno i sur. /2022. (48)	Golimumab, adalimumab, etanercept	Reumatoidni artritis	125	Pacijenti na Golimumabu imaju veću adherenciju
Stolshek i sur./ 2018. (49)	adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksimab	Reumatoidni artritis	10374	Stariji pacijenti su adherentniji. Veća adherencija kod lijekova koji se koriste IV u bolničkim uvjetima
Calip i sur. / 2017. (50)	etanercept, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab	Reumatske bolesti	53477	Smanjena adherencija kod mlađih pacijenata i pacijenata s komorbiditetima
Takacs i sur. / 2022. (51)	adalimumab, etanercept, certolizumab pegol, golimumab	Reumatoidni artritis, ankilozni spondilitis, psorijatični artritis	5647	Smanjena učestalost doziranja povećava adherenciju
Bhoi i sur. / 2017. (52)	golimumab, adalimumab, etanercept, certolizumab pegol	Reumatoidni artritis, ankilozni spondilitis, psorijatični artritis	4035	Golimumab ima veću adherenciju zbog rjeđeg intervala doziranja.
Salaffi i sur /2020. (53)	Adalimumab, etanercept, certolizumab pegol, golimumab	Reumatoidni artritis	193	Adherencija ovisi od dobi pacijenta, komorbiditetima i boli na mjestu primjene lijeka

Wenthworth i sur. /2018. (54)	Infliksimumab, adalimumab	IBD	365	Samoprimjena smanjuje adherenciju
Domanska i sur. /2020. (55)	Certolizimumab pegol	Reumatoidni artritis	15	Aplikacija na pametnim telefonima povećava adherenciju

Borah i sur. /2009. (56)	Adalimumab, etanercept	Reumatoidni artritis	3829	Adherencija veća kod pacijenata koji duže koriste ispitivane lijekove, nego kod novih korisnika
Chu i sur. /2015. (57)	Adalimumab, etanercept	Reumatoidni artritis	2151	Dob pacijenta, rasa (Afroamerikanci) i uporaba kortikosteroida povezani s nižom adherencijom
Tkacz i sur. /2014. (58)	Adalimumab, etanercept, golimumab	Reumatoidni artritis	3892	Golimumab ima najveću adherenciju vjerojatno zbog rjeđeg režima doziranja i prijašnjeg iskustva pacijenata s biološkom terapijom
Oladapo i sur. 2014. (59)	Adalimumab, infliksimumab, etanercept	Reumatoidni artritis	822	Infliksimumab ima veću adherenciju nego adalimumab i etanercept zbog rjeđeg intervala doziranja i IV primjene

Tang i sur. /2008. (60)	Adalimumab, infliksimab, etanercept	Reumatoidni artritis	1242	Pacijenti na kombinaciji infliksimaba i metotreksata imaju veću adherenciju u usporedbi s kombinacijom metotreksata i adalimumaba i etanercepta
Yazici i sur. / 2009. (61)	Adalimumab, infliksimab, etanercept	Reumatoidni artritis	9074	Infliksimab ima veću adherenciju nego adalimumab i etanercept
Carmona i sur. / 2006. (62)	Adalimumab, infliksimab, etanercept	Reumatoidni artritis, ankilozni spondilitis	6757	Pacijenti s ankiloznim spondilitisom imaju veću adherenciju od pacijenata s reumatoidnim artritisom
Brocq i sur./ 2007. (63)	Infliksimab, etanercept	Reumatoidni artritis, ankilozni spondilitis, psorijatični artritis	442	Pacijenti s ankiloznim spondilitisom imaju veću adherenciju od pacijenata s reumatoidnim artritisom; etanercept ima veću adherenciju od infliksimaba
Li i sur. / 2010. (64)	Infliksimab, etanercept	Reumatoidni artritis	2371	Infliksimab ima veću adherenciju od etanercepta zbog IV načina primjene i rjeđeg intervala doziranja, iako je učinkovitost slična

## 4. RASPRAVA

U svrhu izrade ovog rada pregledane su studije o adherenciji objavljene u periodu od 2006. - 2023., od kojih je u obzir uzeto njih 36, u kojima su ispitanici bili na terapiji slijedećim biološkim lijekovima: etanercept, adalimumab, golimumab, infliksimab, certolizumab pegol.

Iako većina razmatranih studija nije uzimala u obzir razlike i specifičnosti adherencije s obzirom na dijagnozu, dvije studije su pokazale da je adherencija barem za tri proučena lijeka (adalimumab, infliksimab, etanercept) bila veća kod pacijenata s ankiloznim spondilitisom u usporedbi s pacijentima s reumatoidnim artritisom (62, 63).

Prema rezultatima pojedinih studija dob je jedan od faktora koji utječe na adherenciju; konkretno, starija životna dob povećava vjerojatnost pacijenta da bude ustrajniiji u primjeni terapije. Navedeni rezultati otvaraju potencijal za moguće intervencije kod pacijenata mlađe životne dobi, koji su mahom bili neadherentniji (30, 41, 49, 50, 53, 57).

Utjecaj spola na adherenciju u većini studija nije bio utvrđen ili uopće razmatran, izuzev jedne studije o adherenciji provedene među pacijentima s upalnim bolestima crijeva na biološkoj terapiji, koja je utvrdila da su žene bile slabije adherentne u odnosu na muške pacijente (41). Jedna studija provedena u Francuskoj na 162 pacijenta s Chronovom bolesti i ulceroznim kolitisom na terapiji infliksimabom, utvrdila je ukupnu stopu adherencije od 54,3 %, pri čemu su glavni uzroci neadherentnosti bili trudnoća (33,3 %), namjerna neadherentnost (20 %) i zaboravnost (13,3 %) (39).

Strah pacijenata od nuspojava jedan je od razloga odustajanja od terapije osobito na početku liječenja tako da je potrebno upozoriti i educirati pacijenta kako bi dobio potpun i ispravan stav o liječenju. Povjerenje pacijenta je veće ukoliko je na vrijeme i adekvatno educiran od strane zdravstvenog radnika o mogućim nuspojavama terapije (38). Komorbiditeti su također jedan od važnijih faktora utjecaja na adherenciju. Komorbiditet za posljedicu ima i politerapiju što u konačnici rezultira manjom adherencijom (50, 53). Negativna uvjerenja i negativna percepcija bolesti također dovode do slabije adherencije (29).

Odsutnost i/ili smanjeni terapijski odgovor kao i relaps bolesti imaju veliki utjecaj na motivaciju i adherenciju pacijenata (38, 43, 44, 47). Jedna studija pokazala je čak da je adherencija linearno i negativno povezana s gubitkom učinka (LOR) (29).

Način primjene i interval doziranja bio je predmet istraživanja nekoliko studija. Studija provedena u Francuskoj (35) pokazala je da bi gotovo polovica pacijenata na intravenskoj primjeni radije ostala na takvoj primjeni, nego je konvertirala u supkutanu, koju može i samostalno aplicirati. Autori su protumačili ove rezultate kao pacijentovu potrebu za medicinskom potporom i zbog osjećaja sigurnosti primjene u bolničkom okruženju. Pacijenti koji su bili na terapiji biološkim lijekovima za supkutanu primjenu koji se primjenjuju jednom mjesečno imali su statistički veću adherenciju u odnosu na skupinu pacijenata koji su bili na terapiji biološkim lijekom etanerceptom, koji se primjenjuje jednom tjedno. Interval doziranja je presudan kod adherencije pacijenata s kroničnim bolestima osobito onih s komorbiditetima i politerapijom (33). U tri studije utvrđeno je da pacijenti na golimumabu imaju veću adherenciju od onih na etanerceptu i adalimumabu što se objašnjava činjenicom da se golimumab primjenjuje manje učestalo tj. jednom mjesečno (48, 52, 58).

Nekoliko studija pokazalo je da kod pacijenata s reumatoidnim artritisom na terapiji infliksimabom veća adherencija u usporedbi s pacijentima na adalimumabu i etanerceptu što se može objasniti rjeđim intervalom doziranja i intravenskoj primjeni infliksimaba u bolničkim uvjetima (29, 49, 51, 59, 64).

Kod pacijenata koji lijek primjenjuju samostalno, većina preferira upotrebu brizgalice nad štrcaljkom (46) te je adherencija veća kod pacijenata koji sudjeluju u programima potpore pacijenata (28).

Svi zdravstveni djelatnici u sustavu, liječnici specijalisti u bolnicama, liječnici opće prakse, ljekarnici i medicinske sestre trebaju educirati pacijente o važnosti pridržavanja propisanog plana liječenja te pružiti podršku i osigurati odgovarajuće resurse kako bi pomogli pacijentima da prevladaju sve potencijalne prepreke u adherenciji na terapiju anti-TNF monoklonskim protutijelima. Ti resursi mogu uključivati sustave različitih podsjetnika, edukacijske materijale i savjetovanje pacijenata za otklanjanje bilo kakvih zabrinutosti ili odgovaranje na pitanja koja pacijent može imati u vezi sa svojim liječenjem. Budući da se sve veći broj bioloških lijekova izdaje u ljekarni, ljekarnik je taj koji bi trebao dati dodatan doprinos povećanju adherencije pacijenata, pravilnom edukacijom i savjetovanjem pacijenata. Važno je razgovarati s pacijentom, uspostaviti povjerenje, savjetovati pacijenta o načinu ispravnog čuvanja i primjene lijeka te mogućim nuspojavama npr. osjetljivost na mjestu uboda, što sve doprinosi boljoj adherenciji. Zdravstveni djelatnici mogu raditi s pacijentima na razvoju personaliziranih planova liječenja koji su prilagođeni njihovim posebnim potrebama i

preferencijama što može poboljšati zadovoljstvo pacijenata, adherenciju, a time i ishode liječenja. Može se zaključiti da je adherencija bolesnika s autoimunim bolestima koji su na biološkoj terapiji anti-TNF monoklonskim protutijelima, ključna za postizanje optimalnih ishoda liječenja, bolje kvalitete života pacijenata te u konačnici i smanjenja ukupnih troškova zdravstvene skrbi.



## 5. ZAKLJUČAK

Uspjeh liječenja uvelike ovisi o stupnju adherentnosti pacijenta. Nekoliko je čimbenika koji utječu na adherenciju pacijenata na terapiji anti-TNF monoklonskim protutijelima. Ti čimbenici uključuju učestalost i složenost primjene terapije, nuspojave, pacijentovu percepciju o učinkovitosti liječenja kao i cjelokupno zdravstveno stanje bolesnika. Studije su pokazale da pacijenti koji se pridržavaju propisanog režima uzimanja lijekova imaju bolje rezultate liječenja, uključujući smanjenu aktivnost bolesti, poboljšanu kvalitetu života i smanjene troškove zdravstvene skrbi. Adherencija bolesnika s autoimunim bolestima na terapiji ant-TNF monoklonskim protutijelima ključna je za postizanje optimalnih ishoda liječenja i bolje kvalitete života pacijenata.

## 6. LITERATURA

1. Sabaté E. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003. Dostupno na: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42682/9241545992.pdf?sequence=1&isAllowed=y/> Pristupljeno: 26. 3. 2023.
2. Spiro H. Compliance, adherence, and hope. *J Clin Gastroenterol* 2001;32(1):5.
3. Brown MT, Bussell JK. Medication Adherence: WHO Cares? *Mayo Clin Proc.* 2011 Apr; 86(4): 304–314.
4. Touchette DR, Sharp LK. Medication adherence: Scope of the problem, ways to measure, ways to improve, and the role of the pharmacist. *Journal of the American College of Clinical Pharmacy.* 2018 Dec 20; 2:63–68
5. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*, 1986, 67–74.
6. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens*, 2008:348–354.
7. Čulig J. Adherencija pacijenata prema propisanoj medikaciji. *Journal of Applied Health Sciences = Časopis za primijenjene zdravstvene znanosti.* 2018;4(1):7-14.
8. Jimmy B, Jose J. Patient medication adherence: measures in daily practice. *Oman Med J.*2011;26(3):155-9
9. RH. Zakon o lijekovima NN 76/13, 90/14, 100/18. na snazi od 22. 11. 2018. Dostupno na: <https://www.zakon.hr/z/399/Zakon-o-lijekovima> Pristupljeno 4. 5. 2023.
10. N/N 51/2019 Odluka o izmjenama i dopunama Odluke o utvrđivanju Osnovne liste lijekova Zavoda [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2019\\_05\\_51\\_986.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2019_05_51_986.html) Pristupljeno 20. 3.2023.
11. <https://hzzo.hr/indikacije-smjernice> Pristupljeno 21. 3. 2023.
12. Mitoma, H., Horiuchi, T., Tsukamoto, H., & Ueda, N. Molecular mechanisms of action of anti-TNF- $\alpha$  agents—Comparison among therapeutic TNF- $\alpha$  antagonists. *Cytokine*, 2018;101, 56-63.
13. Kalliolias GD, Ivashkiv LB. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(1):49-62.

14. Mitoma H, Horiuchi T, Tsukamoto H, Ueda N. Molecular mechanisms of action of antiTNF $\alpha$  agents-comparison among therapeutic TNF- $\alpha$  antagonists. *Cytokine*. 2018;101:56-63. doi: 10.1016/j.cyto.2016.08.014.
15. Lim H, Lee SH, Lee HT, Lee JU, Son JY, Shin W, Heo YS. Structural biology of the TNF $\alpha$  antagonists used in the treatment of rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci*. 2018;19(3). pii: E768. doi: 10.3390/ijms19030768.
16. Leone GM, Mangano K, Petralia MC, Nicoletti F, Fagone P. Past, Present and (Foreseeable) Future of Biological Anti-TNF Alpha Therapy. *Journal of Clinical Medicine*. 2023; 12(4):1630.
17. <https://musculoskeletalkey.com/anti-tnf-therapy/> pristupljeno 25.3.2022.
18. Remicade: Sažetak opisa svojstva lijeka. Dostupno na [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu). Pristupljeno 24. 3. 2023. Dostupno na [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr) Pristupljeno 14. 5. 2023.
19. Enbrel: Sažetak opisa svojstva lijeka. Dostupno na [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu). Pristupljeno 24. 3. 2023.
20. Haraoui B, Bykerk V. Etanercept in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ther Clin Risk Manag*. 2007;3(1):99-105.
21. Scott LJ. Etanercept: a review of its use in autoimmune inflammatory diseases. *Drugs*. 2014;74:1379-1410. doi: 10.1007/s40265-014-0258-9.
22. Humira: Sažetak opisa svojstva lijeka. Dostupno na [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu). Pristupljeno 24. 3. 2023.
23. Mease PJ. Adalimumab in the treatment of arthritis. *Ther Clin Risk Manag*. 2007;3(1):13348.
24. Simponi: Sažetak opisa svojstva lijeka. Dostupno na [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu). Pristupljeno 25. 3. 2023.
25. Cimzia: Sažetak opisa svojstva lijeka. Dostupno na [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu). Pristupljeno 25.3. 2023.
26. Barnes T, Moots R. Targeting nanomedicines in the treatment of rheumatoid arthritis: focus on certolizumab pegol. *Int J Nanomedicine*. 2007;2(1):3-7.
27. Fayet, F., Fan, A., Rodere, M., Savel, C., Pereira, B., & Soubrier, M. Adherence to Subcutaneous Anti-TNF Treatment in Chronic Inflammatory Rheumatism and Therapeutic Patient Education. Patient preference and adherence. 2020;14, 363–369.
28. van der Have M, Oldenburg B, Kaptein AA, i sur. Non-adherence to Anti-TNF Therapy is

Associated with Illness Perceptions and Clinical Outcomes in Outpatients with Inflammatory Bowel Disease: Results from a Prospective Multicentre Study. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2016;549–555.

29. Calip GS, Adimadhyam S, Xing S, Rincon JC, Lee WJ, Anguiano RH. Medication adherence and persistence over time with self-administered TNF-alpha inhibitors among young adult, middle-aged, and older patients with rheumatologic conditions. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47(2):157-164.
30. Salaffi F, Carotti M, Di Carlo M, Farah S, Gutierrez M. Adherence to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy Administered Subcutaneously and Associated Factors in Patients With Rheumatoid Arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2015;21(8):419-425.
31. Souza AF, da Silva MR, dos Santos JB, Almeida AM, Acurcio FA, Alvares-Teodoro J. Medication adherence and persistence of psoriatic arthritis patients treated with biological therapy in a specialty pharmacy in Brazil: a prospective observational study *Pharmacy Practice*. 2021;19(2):2312.
32. Calvo-Alén J, Monteagudo I, Salvador G, i sur. Non- adherence to subcutaneous biological medication in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter non-interventional study. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(3):423-430.
33. Hsu DY, Gniadecki R. Patient Adherence to Biologic Agents in Psoriasis. *Dermatology*. 2016;232(3):326-333.
34. Desplats M, Pascart T, Jelin G, i sur. Are abatacept and tocilizumab intravenous users willing to switch for the subcutaneous route of administration? A questionnaire-based study. *Clin Rheumatol*. 2017;36(6):1395–1400.
35. Scarpato S, Antivalle M, Favalli EG, et al. Patient preferences in the choice of anti-TNF therapies in rheumatoid arthritis. Results from a questionnaire survey (RIVIERA study) *Rheumatology*.2010;49(2):289–294.
36. Torre-Alonso JC, Queiro R, Comellas M, Lizán L, Blanch C. Patient-reported outcomes in European spondyloarthritis patients: a systematic review of the literature. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:733–747.
37. Horneff G, Klein A, Klotsche J, Minden K, Huppertz HI, Weller-Heinemann F, KuemmerleDeschner J, Haas JP, Hospach A. Comparison of treatment response, remission rate and drug adherence in polyarticular juvenile idiopathic arthritis patients treated with etanercept, adalimumab or tocilizumab. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):272.

38. Martelli L, Lopez A, Strobel S, i sur. Adherence to infliximab therapy in inflammatory bowel disease patients in a real-life setting. *J Dig Dis.* 2017; 18(10):566-573.
39. Kristensen LE, Saxne T, Nilsson JA, Geborek P. Impact of concomitant DMARD therapy on adherence to treatment with etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis. Results from a six-year observational study in southern Sweden. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(6):R174.
40. Kane S, Dixon L. Adherence rates with infliximab therapy in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(7):1099-1103.
41. Carter CT, Waters HC, Smith DB. Impact of infliximab adherence on Crohn's disease-related healthcare utilization and inpatient costs. *Adv Ther.* 2011;28(8):671-683.
42. Gendelman O, Weitzman D, Rosenberg V, Shalev V, Chodick G, Amital H. Characterization of adherence and persistence profile in a real-life population of patients treated with adalimumab. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(4):786-795.
43. Billioud V, Laharie D, Filippi J, i sur. Adherence to adalimumab therapy in Crohn's disease: a French multicenter experience. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(1):152-159.
44. Rubin DT, Mittal M, Davis M, Johnson S, Chao J, Skup M. Impact of a Patient Support Program on Patient Adherence to Adalimumab and Direct Medical Costs in Crohn's Disease, Ulcerative Colitis, Rheumatoid Arthritis, Psoriasis, Psoriatic Arthritis, and Ankylosing Spondylitis. *J Manag Care Spec Pharm.* 2017;23(8):859-867.
45. Liu Y, Söderberg J, Chao J. Adherence to and Persistence with Adalimumab Therapy among Swedish Patients with Crohn's Disease. *Pharmacy (Basel).* 2022;10(4):87.
46. Vogelzang EH, Hebing RCF, Nurmohamed MT, et al. Adherence to etanercept therapy in rheumatoid arthritis patients during 3 years of follow-up. *PLoS One.* 2018;13(10):e0205125.
47. Santos-Moreno P, Sánchez-Vanegas G, Monterrosa-Blanco A, i sur. Adherence to Subcutaneous Anti-Tumour Necrosis Factor Treatment in a Cohort of Patients with Rheumatoid Arthritis Before and After the Implementation of a Comprehensive Care Model. *Biologics.* 2022;16:199-209.
48. Stolshek BS, Wade S, Mutebi A, De AP, Wade RL, Yeaw J. Two-year adherence and costs for biologic therapy for rheumatoid arthritis. *Am J Manag Care.* 2018;24(8 Spec No.):SP315-SP321.
49. Calip GS, Adimadhyam S, Xing S, Rincon JC, Lee WJ, Anguiano RH. Medication

adherence and persistence over time with self-administered TNF-alpha inhibitors among young adult, middle-aged, and older patients with rheumatologic conditions. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47(2):157-164.

50. Takacs P, Lathia U, Shin J, Nantel F. Persistence to subcutaneous biological agents in Hungarian patients treated for inflammatory arthritis. *Patient Prefer Adherence.* 2019;13:157-163.
51. Bhoi P, Bessette L, Bell MJ, Tkaczyk C, Nantel F, Maslova K. Adherence and dosing interval of subcutaneous antitumour necrosis factor biologics among patients with inflammatory arthritis: analysis from a Canadian administrative database. *BMJ Open.* 2017;7(9):e015872.
52. Salaffi F, Di Carlo M, Farah S, Carotti M. Adherence to subcutaneous anti-TNF $\alpha$  agents in patients with rheumatoid arthritis is largely influenced by pain and skin sensations at the injection site. *Int J Rheum Dis.* 2020;23(4):480-487.
53. Wentworth BJ, Buerlein RCD, Tuskey AG, Overby MA, Smolkin ME, Behm BW. Nonadherence to Biologic Therapies in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(9):2053-2061.
54. Domańska B, Vansant S, Mountian I. A Companion App to Support Rheumatology Patients Treated with Certolizumab Pegol: Results From a Usability Study. *JMIR Form Res.* 2020;4(7):e17373.
55. Borah BJ, Huang X, Zarotsky V, Globe D. Trends in RA patients' adherence to subcutaneous anti-TNF therapies and costs. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(6):1365-1377.
56. Chu LH, Kawatkar AA, Gabriel SE. Medication adherence and attrition to biologic treatment in rheumatoid arthritis patients. *Clin Ther.* 2015;37(3):660-666.
57. Tkacz J, Ellis L, Bolge SC, Meyer R, Brady BL, Ruetsch C. Utilization and adherence patterns of subcutaneously administered anti-tumor necrosis factor treatment among rheumatoid arthritis patients. *Clin Ther.* 2014;36(5):737-747.
58. Oladapo A, Barner JC, Lawson KA, i sur. Medication effectiveness with the use of tumor necrosis factor inhibitors among Texas Medicaid patients diagnosed with rheumatoid arthritis. *J Manag Care Spec Pharm.* 2014;20(7):657-667.
59. 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):1375-1384.

60. Yazici Y, Krasnokutsky S, Barnes JP, Hines PL, Wang J, Rosenblatt L. Changing patterns of tumor necrosis factor inhibitor use in 9074 patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2009;36(5):907–913.
61. Carmona L, Gómez-Reino JJ; BIOBADASER Group. Survival of TNF antagonists in spondylarthritis is better than in rheumatoid arthritis. Data from the Spanish registry BIOBADASER. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(3):R72
62. Brocq O, Roux CH, Albert C, i sur.. TNFalpha antagonist continuation rates in 442 patients with inflammatory joint disease. *Joint Bone Spine.* 2007;74(2):148-154.
63. Li P, Blum MA, von Feldt J, Hennessy S, Doshi JA. Adherence, discontinuation, and switching of biologic therapies in medicaid enrollees with rheumatoid arthritis. *Value Health.* 2010;13(6):805-812.

## 7. POPIS KRATICA

<b>ADA</b>	adalimumab
<b>AS</b>	ankilozantni spondilitis
<b>BASDAI</b>	indeksa aktivnosti ankiloznog spondilitisa (engl. <i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i> )
<b>CDAI</b>	indeks aktivnosti kliničke bolesti (engl. <i>Clinical Disease Activity Index</i> )
<b>DMARD</b>	lijek koji modificira tijek bolesti (engl. <i>Disease-Modifying Antirheumatic Drug</i> )
<b>EMA</b>	Europska Agencija za lijekove (engl. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EQ-5D</b>	upitnik kvalitete života -vezano za zdravlje (engl. <i>EuroQoL Five-DimensionsFive-Levels-EQ-5D</i> )
<b>EULAR-ACR</b>	Europska liga protiv reumatizma - američki kolegij reumatologije
<b>DLQI</b>	indeks kvalitete života (engl. <i>Dermatology Life Quality index</i> )
<b>HAQ</b>	upitnik o procjeni uznapreovalosti reumatskih bolesti kod bolesnika (engl. <i>Health Assessment Questionnaire</i> )
<b>HALMED</b>	Hrvatska agencija za lijekove i medicinske materijale
<b>HZZO</b>	Hrvatski zavoda za zdravstveno osiguranje
<b>IBD</b>	upalna bolesti crijeva (engl. <i>inflammatory bowel disease</i> )
<b>LOR</b>	gubitak učinka (engl. <i>loss of response</i> )
<b>MARS</b>	skala za ocjenjivanje adherentnosti (engl. <i>cMedication Adherence Rating Scale</i> )
<b>MMAS</b>	Moriskyeva ljestvica (engl. <i>Moriskyeva Medication Adherence Scale</i> )
<b>MPR</b>	omjer posjedovanja lijeka (engl. <i>medication possession ratio</i> ).



<b>PASI</b>	parametar za procjenu izlječenja bolesti (engl. <i>Psoriasis Area and Severity index</i> )
<b>PEG</b>	polietilenglikol
<b>PsA</b>	psorijatični artritis
<b>RA</b>	reumatoidni artritis
<b>SpA</b>	spondiloartritis
<b>SZO</b>	Svjetska zdravstvena organizacija
<b>sTNF</b>	topljivi faktor nekroze tumora
<b>TPE</b>	model terapijske edukacije pacijenata (engl. <i>Therapeutic patient education</i> )
<b>TBC</b>	tuberkuloza
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	faktor nekroze tumora $\alpha$ (engl. <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i> )
<b>tmTNF</b>	transmembranski faktor nekroze tumora