

Оценка безопасности и эффективности генно-инженерных биологических препаратов при ревматических заболеваниях

А.В. Елонаков¹, М.В. Соколова², Л.В. Иваницкий¹, Д.Б. Курятников¹,
Е.С. Бодылева¹, Т.Я. Селезнева¹

¹ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, ²МГУ имени М.В. Ломоносова

Цель. Проанализировать 6-летний опыт применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) у пациентов с различными ревматическими заболеваниями, в том числе причины и частоту смены и безопасность препаратов.

Материал и методы. Проведено ретроспективное открытое когортное исследование. Включали пациентов, находившихся на терапии ГИБП и регулярно посещавших ревматологический кабинет в течение более 6 месяцев в период с 1 сентября 2009 года по 1 ноября 2015 года, вне зависимости от диагноза или получаемого ГИБП.

Результаты. В исследование включены 159 пациентов (89 женщин и 70 мужчин; медиана возраста — 46 лет; медиана длительности заболевания — 12 лет) с анкилозирующим спондилитом (n=83), ревматоидным артритом (n=58), псориатическим артритом (n=15), системной красной волчанкой (n=2), артериитом Такаясу (n=1). Пациенты получали инфликсимаб (ИНФ) (n=63), адалимумаб (АДА) (n=42), этанерцепт (ЭТЦ) (n=18), ритуксимаб (РТМ) (n=16), абатацепт (n=7), голимумаб (n=6), тоцилизумаб (n=3), белимумаб (n=2), цертолизумаб пегол (n=2). У 44 (27,7%) пациентов пришлось заменить ГИБП, в том числе из-за неэффективности у 22 или нежелательных явлений (НЯ) у 8. Чаще всего из-за неэффективности заменяли ЭТЦ (14,8%) и ИНФ (14,0%). Частота НЯ составила 8,84 на 100 пациенто-лет (ИНФ — 10,11; РТМ — 8,18; АДА — 6,14 и ЭТЦ — 5,34). При лечении ИНФ зарегистрировали 10 случаев туберкулеза, при использовании других ГИБП — не более 1 случая. Инфузионные реакции чаще встречались при применении РТМ (43,8%; p<0,01).

Заключение. Примерно у трети пациентов с ревматическими заболеваниями приходилось заменять ГИБП, чаще — из-за утраты неэффективности и реже — из-за НЯ.

Ключевые слова. ГИБП, ревматические заболевания, инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, ритуксимаб.

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (5), 50-53.

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) в последние годы все шире применяются в ревматологии, дополняя традиционную базисную терапию. Чаще всего используются ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО), которые включают в себя инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб (АДА), цертолизумаб

пегол (ЦТЗ), этанерцепт (ЭТЦ) и голимумаб (ГЛМ). К препаратам с другими механизмами действия относятся тоцилизумаб (ТЦЗ) — моноклональное антитело, блокирующее рецепторы интерлейкина (ИЛ)-6; абатацепт (АБЦ), ингибирующий взаимодействие Т-лимфоцитов с антигенпрезентирующими клетками; ритуксимаб (РТМ) — моноклональное антитело к CD-20 В-лимфоцитам; белимумаб, который ингибирует факторы, стимулирующие В-лимфоциты (BLyS или BAFF). ГИБП действуют на разные звенья иммунитета и отличаются по эффективности и профилю безопасности [1].

Целью исследования был анализ 6-летнего опыта применения ГИБП у пациентов с различными ревматическими препаратами, в том числе причин и частоты смены и безопасности препаратов.

Материал и методы

Проведено ретроспективное открытое когортное исследование, в которое включали всех пациентов, находившихся на терапии ГИБП и регулярно посещавших ревматологический кабинет в течение более 6 лет в период с 1 сентября 2009 года по 1 ноября 2015 года. Пациентов набирали последовательно независимо от диагноза и назначенного ГИБП. При анализе безопасности учитывали инфекции (реактивация латентного туберкулеза [ТБ] либо активный ТБ, активная герпетическая инфекция, кандидоз, инфекция мочевыводящих путей, острые респираторные заболевания [ОРЗ] 1 раз в месяц и чаще и другие), повышение активности аминотрансфераз и нефропатию, развившуюся на фоне терапии ГИБП при отсутствии других возможных причин поражения почек. ТБ инфекцию диагностировали, если пациентам проводились стационарное лечение или превентивные курсы противотуберкулезной терапии. Учитывали лишь НЯ, отмечавшиеся при первом применении ГИБП. Частоту НЯ рассчитывали на 100 пациенто-лет.

Результаты

В исследование были включены 159 пациентов, в том числе 89 женщин и 70 мужчин. Медиана возраста составила 46 лет (от 19 до 78 лет), медиана длительности заболевания (к моменту сбора информации о результатах лечения или окончания терапии ГИБП) — 12 лет (от 1 до 34 лет). Большинство пациентов страдали анкилозирующим спондилитом (n=83) или ревматоидным артритом (n=58), реже — псориатическим артритом (n=15), системной красной волчанкой (n=2) и артериитом

Адрес: 129110, г. Москва, ул. Щепкина 61/2

ТАБЛИЦА 1. НЯ при применении ГИБП

	Число случаев	Частота (на 100 пациенто-лет)
ТБ	12	2,95
Герпесвирусная инфекция	8	1,96
Пневмония	5	1,23
Частые ОРЗ	4	1,00
Повышение уровня аминотрансфераз	4	1,00
Папилломавирусная инфекция	1	0,24
Кандидоз пищевода	1	0,24
Инфекция мочевыводящих путей	1	0,24

Такаясу (n=1). Основными ГИБП первой линии были ингибиторы ФНО, в том числе ИНФ (n=63), АДА (n=42) и ЭТЦ (n=18), а также РТМ (n=16). Значительно реже лечение начинали с АБЦ (n=7), ГЛМ (n=6), ТЦЗ (n=3), белимумаба (n=2) или ЦТЗ (n=2).

У 44 (27,7%) пациентов производилась смена ГИБП, в том числе у 13 – по крайней мере два раза. В целом зарегистрировали 61 случай смены ГИБП. Причинами в 22 (36,0%) случаях была утрата эффективности, в 8 (13,1%) – НЯ или инфузионные реакции (ИР), в остальных – немедицинские факторы (отсутствие препарата, организационные причины, неудовлетворительный венозный доступ).

Общая длительность наблюдения составила 407,46 пациенто-лет, а частота НЯ – 8,59 на 100 пациенто-лет. Медиана срока возникновения НЯ после начала терапии ГИБП равнялась 12 мес. Всего зарегистрировано 36 НЯ. Чаще всего развивались различные инфекционные осложнения, в том числе ТБ (табл. 1). Случаев нефропатии не зарегистрировали.

Инфликсимаб. У 63 пациентов лечение ГИБП было начато с ИНФ. Еще у 8 пациентов ИНФ применяли как второй или третий препарат (табл. 2). В 19 (26,8%) случаях потребовалась смена ИНФ, в том числе из-за неэффективности у 10 пациентов и из-за НЯ у 3. Частота НЯ при лечении ИНФ составила 10,11 на 100 пациенто-лет. Всего было зарегистрировано 18 НЯ, в том числе 7 случаев латентного ТБ и 3 случая активного ТБ (инfiltrативный ТБ у 1 пациента и диссеминированный ТБ у 2; один из них умер). Другие НЯ включали в себя инфекцию мочевыводящих путей (1), папилломавирусную инфекцию (1), герпесвирусную инфекцию (2), пневмонию (1) и частые ОРЗ (1), а также повышение активности аминотрансфераз (2). ИР при применении ИНФ развивались в 6 (8,5%) случаях и проявлялись кожным зудом, одышкой, гиперемией

лица, урежением пульса, снижением АД, обострением бронхиальной астмы, ознобом.

Адалimumаб. АДА применялся у 41 пациента как первый ГИБП, а у 21 – как второй или третий. Необходимость смены АДА возникла у 10 (16%) больных, в том числе из-за неэффективности у 6 и из-за НЯ в сочетании с неэффективностью у 1. Частота НЯ составила 6,14 на 100 пациенто-лет. Всего было отмечено 7 НЯ (у одного пациента – два НЯ), в том числе латентный ТБ (1), герпесвирусная инфекция (3), цитомегаловирусный острый диссеминированный энцефалит (1), пневмония (2) и частые ОРЗ (1). ИР при применении АДА развивались у 4 (6,45%) пациентов и проявлялись повышением АД, болью в пальцах, выделениями из глаз, кожным зудом и покраснением в месте инъекции.

Этанерцепт. ЭТЦ применялся у 19 пациентов как первый ГИБП, у 8 – как второй или третий. Зарегистрировано 17 (63,0%) случаев замены ЭТЦ, однако только в 4 из них модификация терапии ГИБП была связана с неэффективностью препарата, в то время как в остальных случаях ЭТЦ был заменен по немедицинским причинам. Частота НЯ составила 5,34 на 100 пациенто-лет. НЯ включали в себя ТВ (1), герпесвирусную инфекцию (1) и кандидоз пищевода (1). Последний развился у пациента, который до ЭТЦ последовательно получал два других ГИБП. Ни одной ИР отмечено не было.

Ритуксимаб. РТМ применяли у 16 больных как первый ГИБП и у 1 – как второй препарат. Замена РТМ потребовалась 2 (11,8%) пациентам, в том числе из-за ИР у 1 и из-за неэффективности у 1. Частота НЯ составила 8,18 на 100 пациенто-лет. Зарегистрировано 4 НЯ, в том числе латентный ТВ (1), тяжелая пневмония с летальным исходом (1), активная герпесвирусная инфекция (1) и частые ОРЗ (1). У 7 (43,8%) пациентов развивались ИР в виде гиперемии лица, першения в горле, жжения глаз, зуда ушных раковин. Однако тяжелых аллергических реакций с изменением АД или тяжелой одышкой отмечено не было.

Другие ГИБП. У 7 пациентов в качестве первого ГИБП применяли АБЦ. У 2 (28,6%) пациентов он был заменен, в том числе у 1 – из-за неэффективности. У 1 пациента развилась герпесвирусная инфекция. Частота НЯ составила 8,67 на 100 пациенто-лет. Аллергических реакций на препарат не было.

ТЦЗ применялся у 3 пациентов как первый ГИБП и

ТАБЛИЦА 2. Результаты применения различных ГИБП

ГИБП	Пациенты, получавшие препарат как первый ГИБП+как второй	Частота замены ГИБП, % (всего/из-за неэффективности)	Длит. наблюдения (пациенто-лет)	Число НЯ	Частота НЯ на 100 пациенто-лет	ИР, n (%)
ИНФ	63+8 (71)	26,8/14,0	178,02	19	10,11	6 (8,5)
АДА	41+21 (62)	16,0/9,7	97,77	7	6,14	4 (6,5)
ЭТЦ	19+8 (27)	63,0/14,8	37,47	2	5,34	0
РТМ	16+1 (17)	11,8/5,9	48,88	4	8,18	7 (43,8)
АБЦ	7+3 (10)	20,0/10,0	11,53	1	8,67	0
ТЦЗ	3+6 (9)	22,2/22,2	7,22	2	27,7	1 (11,1)
ГЛМ	6	66,7/0,0	11,92	0	0	0

у 6 пациентов – как ГИБП второй линии. У 2 пациентов ТЦЗ был заменен из-за неэффективности, у 2 пациентов наблюдались НЯ (пневмония и повышение активности аминотрансфераз), у 1 – ИР. У 1 пациентки через 5 лет после начала лечения ТЦЗ был диагностирован рак молочной железы. Шесть пациентов получали ГЛМ. Ни одного НЯ или случая замены препарата из-за неэффективности не было.

Частота НЯ при применении всех ингибиторов ФНО составила 8,62 на 100 пациенто-лет (27 НЯ; 313,26 пациенто-лет наблюдения).

Обсуждение

ГИБП характеризуются высокой эффективностью в лечении ревматических заболеваний, однако могут вызывать инфекционные и другие осложнения. В нашем исследовании по крайней мере одно НЯ при лечении ГИБП было зарегистрировано у 22% пациентов, что согласуется с данными других авторов [2,3]. В целом частота НЯ при применении ГИБП составила 8,84 на 100 пациенто-лет. Частота выявления и характер НЯ зависят от объема и кратности обследований, приверженности пациентов и других факторов. Многие контролируемые клинические исследования и их мета-анализы свидетельствуют о более высокой частоте НЯ в целом и инфекционных осложнений в частности при использовании ГИБП по сравнению с таковой при лечении стандартными базисными противовоспалительными препаратами [2,4,5]. Лечение ИНФ и ЭТЦ чаще всего ассоциируются с развитием серьезных НЯ [4,6-8]. При анализе базы данных Global Individual Case Safety Report Всемирной организации здравоохранения было выявлено, что около 41% всех извещений о НЯ при лечении ГИБП приходится на ЭТЦ, ИНФ и АДА [9]. E. Salt и соавт. у 30772 пациентов, получавших ингибиторы ФНО, зарегистрировали 183 случая микобактериальной инфекции, бластомикоза, кокцидиомикоза, ТБ, грибковой и других оппортунистических инфекций. Двадцать пять пациентов были исключены из анализа, так как они страдали онкологическими заболеваниями. Остальные 158 пациентов получали АДА, ЭТЦ, ИНФ или ЦТЗ [10]. В нашем исследовании частота НЯ также была самой высокой при лечении ИНФ (10,11 на 100 пациенто-лет). В то же время частота НЯ при применении РТМ и АБЦ (8,18 и 8,67 на 100 пациенто-лет, соответственно) была выше, чем при лечении ЭТЦ и АДА (5,34 и 6,14 на 100 пациенто-лет), хотя разница не достигла статистической значимости. В литературе отмечается относительная безопасность РТМ по сравнению с другими ГИБП [8,11]. В ряде исследований отмечена сопоставимая частота серьезных НЯ, в том числе инфекционных, в группах РТМ и плацебо [12,13]. A. Mekinian и соавт., применявшие РТМ у 15 пациентов с артериитом Такаясу, зарегистрировали 3 НЯ (ТБ, инфекция, вызванная вирусом Эпштейна–Барр, тяжелая бактериальная инфекция), что согласуется с результатами нашего исследования (4 НЯ у 16 пациентов, получавших РТМ) [11].

ТБ при лечении ГИБП, особенно ингибиторами ФНО, встречается чаще (от 12 до 35 случаев на 100 пациенто-лет), чем при лечении другими базисными средствами [5]. В нашем исследовании ТБ был самым частым НЯ (2,95 на 100 пациенто-лет). В литературе сообщается о повышенной частоте ТБ при применении ИНФ и АДА по сравнению с таковой при лечении ЭТЦ [8,14-16]. Например, в исследовании K. Winthrop и соавт. частота ТБ составила 1% при лечении ИНФ, 0,6% – АДА и 0% – ЭТЦ [15]. Некоторые авторы отмечают, что ТБ при лечении ИНФ встречается даже чаще, чем другие инфекции [14]. В нашем исследовании 10 из 19 НЯ при применении ИНФ были представлены ТБ, в том числе активным у 3 пациентов.

R. Sakai и соавт. наблюдали более высокую частоту НЯ, в том числе инфекционных осложнений, при лечении ТЦЗ по сравнению с таковой при применении ингибиторов ФНО (21,36 и 14,32 на 100 пациенто-лет, соответственно) [17]. Мы также наблюдали более высокую частоту НЯ при применении ТЦЗ (27,7 на 100 пациенто-лет), чем при терапии ингибиторами ФНО (8,62 на 100 пациенто-лет), хотя разница была недостоверной.

Также имеются сведения об увеличении частоты герпесвирусной инфекции при лечении ГИБП, однако она сопоставима при назначении различных ГИБП, а в большинстве исследований была сходной с таковой при применении базисных противовоспалительных препаратов [5,18]. В исследовании H. Yun и соавт. частота герпесвирусной инфекции при лечении всеми ГИБП составила 1,97 на 100 пациенто-лет [18], а в нашем исследовании – 1,96 на 100 пациенто-лет. Следует отметить, что герпесвирусные инфекции были вторым по частоте НЯ.

ИР при применении РТМ встречались чаще (почти у 50% пациентов), чем при введении других ГИБП, в частности ИНФ и ЭТЦ ($p < 0,01$), о чем сообщают и другие авторы [13].

В нашем исследовании не было зарегистрировано ни одного НЯ при лечении ГЛМ, однако количество пациентов, получавших этот препарат, было небольшим, что не позволяет четко судить о его безопасности.

Мы также проанализировали причины смены ГИБП. Модифицировать терапию пришлось у 27,7% пациентов. Примерно в трети случаев ГИБП заменяли в связи с утратой эффекта, а в трети – по немедицинским причинам. Утрата эффективности первого ГИБП была отмечена в 11,3% случаев. В литературе частота смены ГИБП варьируется от 7,8% до 12% [19,20]. В исследовании V. Meissner и соавт. около 50% случаев смены ГИБП были связаны с неэффективностью. В этом исследовании чаще всего необходимость замены ГИБП возникла при применении АДА (9,5%), ЭТЦ (9,0%) и ИНФ (5,5%), реже всего – при терапии АБЦ (2,1%) [20]. D. Nicholls и соавт. сообщают о высокой частоте отмены ЭТЦ из-за неэффективности, но не ИНФ [21]. В нашем исследовании реже всего приходилось заменять АБЦ и РТМ, а чаще всего – ЭТЦ и ИНФ.

Закключение

В последние годы наблюдается прорыв в лечении ревматических заболеваний, прежде всего за счет ГИБП. Чаще всего их назначают пациентам, не отвечающим на терапию стандартными базисными препаратами. Более половины пациентов, получавших ГИБП в нашем исследовании, составили больные анкилозирующим спондилитом. Это может быть связано с тем, что они хуже отвечают на стандартное лечение и позднее обращаются к ревматологам. Примерно у трети пациентов со временем эффект ГИБП утрачивался, что требовало их замены. Основными НЯ при лечении ГИБП были инфекционные осложнения, в том числе латентный и активный ТБ. В связи с этим требуется четкий контроль проводимого лечения в соответствии с рекомендациями по мониторингу пациентов, находящихся на терапии ГИБП. Дальнейшие исследования позволят в будущем более направленно подбирать терапию с учетом индивидуальных особенностей пациента и течения заболевания, что позволит избежать замены препаратов и НЯ.

- Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014;73(3):492-509.
- Machado-Alba JE, Ruiz AF, Machado-Duque ME. Adverse drug reactions associated with the use of disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Rev Panam Salud Publica* 2014;36(6):396-401.
- Мухин Н.А., Новиков П.И., Моисеев С.В. и др. Оценка краткосрочной эффективности и безопасности биологических препаратов при различных ревматических заболеваниях — опыт многопрофильного терапевтического стационара. *Научно-практическая ревматология* 2013;51(2):138-44.
- Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (2):CD008794.
- Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73(3):529-35.
- Mendes D, Alves C, Batel Marques F. Safety of biologics approved for treating rheumatoid arthritis: analysis of spontaneous reports of adverse events. *Clin Rheumatol* 2013;32(8):1207-214.
- Moore TJ, Cohen MR, Furberg CD. Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration, 1998–2005. *Arch Intern Med* 2007;167(16):1752-9.
- Boyman O, Comte D, Spertini F. Adverse reactions to biologic agents and their medical management. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10(10):612-27.
- Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AK, Meyboom RH, et al. Mapping the safety profile of biologicals: a disproportionality analysis using the WHO adverse drug reaction database, Vigibase. *Drug Saf* 2010 ;33(10):865-78.
- Salt E, Wiggins AT, Rayens MK, et al. Risk factors for targeted fungal and mycobacterial infections in patients taking tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(3):597-603
- Mekinian A, Néel A, Sibilia J, et al. Efficacy and tolerance of infliximab in refractory Takayasu arteritis: French multicentre study. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(5):882-6.
- Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012;64(4):1215-1226.
- Souza FB, Porfirio GJ, Andriolo BN, et al. Rituximab effectiveness and safety for treating primary Sjögren's syndrome (pSS): Systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016;11(3):e0150749.
- Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor α -neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345(15):1098-104.
- Winthrop KL, Siegel JN, Jereb J, et al. Tuberculosis associated with therapy against tumor necrosis factor α . *Arthritis Rheum* 2005;52(10):2968-74.
- Curtis JR, Xie F, Chen L, et al. The comparative risk of serious infections among rheumatoid arthritis patients starting or switching biological agents. *Ann Rheum Dis* 2011;70(8):1401-6.
- Sakai R, Cho SK, Nanki T, et al. Head-to-head comparison of the safety of tocilizumab and tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis patients

- (RA) in clinical practice: results from the registry of Japanese RA patients on biologics for long-term safety (REAL) registry. *Arthritis Res Ther* 2015;17(1):74.
- Yun H, Xie F, Delzell E, et al. Risks of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis according to biologic disease-modifying therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67(5):731-6.
 - Rashid N, Lin AT, Aranda GJr, et al. Rates, factors, reasons, and economic impact associated with switching in rheumatoid arthritis patients newly initiated on biologic disease modifying anti-rheumatic drugs in an integrated healthcare system. *J Med Econ* 2016 Feb 8:1-8. [Epub ahead of print].
 - Meissner B, Trivedi D, You M, et al. Switching of biologic disease modifying anti-rheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis in a real world setting. *J Med Econ* 2014;17(4):259-65.
 - Nicholls D, Zochling J, Boers A, et al. A retrospective chart review of the use of rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis in Australian rheumatology practice. *Int J Rheum Dis* 2014;17(7):755-761.

Efficacy and safety of biologic agents in rheumatic diseases

A.V. Elonakov, M.V. Sokolova, L.V. Ivanitsky,
D.B. Kuryatnikov, E.S. Bodyleva, T.Ya. Selezneva

Objective. To evaluate the reasons for and the frequency of biologic agents switch and safety of biologic treatment in patients with different rheumatic diseases in a retrospective open label cohort study.

Material and methods. We recruited consecutive patients who were treated with any biologic agent and were followed for at least 6 months, regardless of the diagnosis or treatment.

Results. One hundred fifty nine patients (89 female and 70 male; median age 46 years; median duration of the disease 12 years) with ankylosing spondylitis (n=83), rheumatoid arthritis (n=58), psoriatic arthritis (n=15), systemic lupus erythematosus (n=2), Takayasu's arteritis (n=1) were included. They were treated with infliximab (INF) (n=63), adalimumab (ADA) (n=42), etanercept (ETC) (n=18), rituximab (RTM) (n=16), abatacept (n=7), golimumab (n=6), tocilizumab (n=3), belimumab (n=2), and certolizumab pegol (n=2). Forty four patients (27.7%) required switch of biologic agent as a result of loss of response (n=22), adverse events or infusion reactions (n=8) or for other reasons. The frequency of switch was higher in patients who were treated with ETC (14.8%) and INF (14.0%). In total, the incidence of adverse events was 8.59 per 100 patient years. Treatment with INF and RTM was associated with a higher incidence of adverse events compared with ADA and ETC. However, the difference did not reach statistical significance. Ten patients developed tuberculosis during the treatment with INF. Infusion reactions were most common during treatment with RTM (43.8%; P<0.01).

Conclusions. Approximately one third of patients with rheumatic diseases required a biologic switch due to a loss of response, adverse events or for other reasons.

Key words. *Biologic agents, rheumatic diseases, infliximab, adalimumab, etanercept, rituximab, ankylosing spondylitis.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (5), 50-53.