

Stratégie hodnotenia rizika biologických liekov s aspektom na reumatoidnú artritídu

Milan Kriška¹, Jozef Rovenský²

¹Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LFUK Bratislava

²Národný ústav reumatických chorôb Piešťany

Práca hodnotí formou stručného prehľadu riziko biologických liekov v reumatológii s aspektom na reumatoidnú artritídu. Pokračujúci prílev nových biologík je náročný na zodpovednú selekciu najvhodnejších prípravkov aj vzhľadom na ich vysokú nákladovosť a relatívne riziko pri dlhodobej liečbe.

Kľúčové slová: terapia reumatoidnej artritídy biologikami, farmakovigilancia, riziko biologík, registre.

Strategies of risk assessment of biological agents with aspect to rheumatoid arthritis

The aim of the review is to inform about harmful effects of biological agents during the treatment of RA. The increasing number of new biological agents presents a challenge in terms of their rational selection given their high cost as well as relative risk during long-term treatment.

Key words: therapy of RA with biological agents, pharmacovigilance, risk of biological agents, registries.

Klin Farmakol Farm 2013; 27(2): 80–83

Krátká história biologických liekov

V modernom pojatí začala už v závere minulého storočia rozvojom bunkového inžinierstva. Príprava žiadaného produktu, makromolekuly sa deje zmanipulovaním buniek nižších organizmov (*E. Coli* a iné bunkové štruktúry) na prípravu humánnych inzulínov, analógov rastového hormónu a ďalších liečiv. Novú dynamicky sa rozvíjajúcu éru zaznamenali biologické liečivá (BL) v užšom zmysle hodnotené v onkológii, reumatológii. V podstate ide o protilátky zamerané na cieľové štruktúry cytokínov. Málokterá skupina liečiv v historickom vývoji farmakoterapie priniesla tak významné zmeny v stratégii viacerých medicínskych disciplín. Vzhľadom na makromolekuly s proteínovou štruktúrou, ktoré je nutné aplikovať parenterálne, posledne trvá snaha pripraviť malé synteticky pripravené molekuly, ktoré plnia požiadavku inhibítora na parciálnych cieľoch protilátky. Nie je celkom jasné či farmakologicky plnia terminologickú požiadavku protilátky, v podstate ide aj o antagonistov receptorov na cieľových štruktúrach signálnych molekúl. Dohovorená terminológia medzi imunológmi a klinickými farmakológmi umožní efektívnejšiu komunikáciu najmä v hodnotení bezpečnosti biologík, ako sa skrátene u nás používajú v klinickej terminológii.

Od týchto malých molekúl sa očakáva zníženie antigenicity a bezpečnejší terapeutický profil. Výsledky klinických skúšok s inhibítormi Janusovej kinázy – tofacitinibom, skupinovo patriaceho do systému tyrozínkináz, ukazujú sľubné výsledky aj v bezpečnostnom profile. K dispozícii sú výsledky finálnych štúdií III. fázy predregistrač-

ného hodnotenia (1) na základe ktorých ho FDA v novembri tohto roku aj registrovala. Momentálne sa čaká na rozhodnutie Európskej liekovej agentúry. Všeobecne sa už považuje za prielomový liek v terapii reumatoidnej artritídy (RA) z hľadiska perorálneho podávania. Pozitívne skúsenosti existujú zo štúdií prebiehajúcich na našom pracovisku NURCH (Národný ústav reumatických chorôb).

O tom, či tento smer v produkcii nových BL bude správnym krokom v liečbe ochorení na podklade zápalu, onkologických ochorení a iných zrejme odpovie ich široké používanie v klinickej praxi po registrácii. Množstvo výsledkov najmä z predregistračných štúdií a ich extenzií potvrdzuje klinickú efektivitu v reumatológii, gastroenterológii, dermatológii, pneumológii, oftalmológii a ďalších medicínskych odboroch. Rozširovanejšie používanie v širokej medicínskej praxi je obmedzované z viacerých dôvodov, okrem medicínskych ide najmä o ekonomický aspekt nákladov prevyšujúcich 10 000 eur ročne u jedného pacienta. Zníženie nákladov môže priniesť registrácia „biosimilars“, biologicky podobných liečiv, v podstate pôjde o kópie originálnych BL. Z novej skupiny sa najdlhšie hodnotí INFLIXIMAB (1). Napriek enormnému úsiliu vo výskume a klinike najviac otáznikov vzbudzuje používanie BL – onkologik, vysvetlenie si vyžaduje samostatný priestor.

Vzhľadom na dobré výsledky biologických liečiv (BL) v reumatológii a úsilie reumatológov je RA už dlhodobo na treťom mieste v experimentálnej terapii a počte klinických štúdií najmä s biologickými liekmi. Je to dôvod pre nasmerovanie tejto práce.

Aké sú najväčšie problémy ich používania

Vzhľadom na nedávne skúsenosti s používaním úspešných liekov na začiatku používania bezprostredne po registrácii, ako boli cerivastatín, rimonabant, ximelogatran, ale najmä kauza rofekoxibu vzbudila obavy z neprimeraného rizika inovatívnych liekov, ktoré nevieme dostatočne včas odhaliť v predregistračnom klinickom skúšaní. Týmto sa upriamila pozornosť na aktiváciu a zefektívnenie farmakovigilancie najmä použitím observačných a iných metód farmakoepidemiológie vrátane lepšieho využitia potenciálu integrovaných registrov orientovaných aj na pacientov a lieky (2).

Nový rozmer hodnotenia pre bezpečnejšie používanie liekov v praxi po registrácii dáva nová smernica o Správnej praxi vo farmakovigilancii (GVP) prijatej a zverejnenej v júni 2012, ktorú komentujeme v závere práce (3).

BL zaujímajú z tohto hľadiska osobitnú polohu. Pri zovšeobecnení, mechanizmom účinku na farmakodynamickom princípe založenom na interakcii protilátky a antigénu by mali byť vysoko selektívne a tým možno aj bezpečnejšie. Proklamovaná selektivita a špecifita v tom čase

Tabuľka 1. Historické pozadie problémov

- Definícia problému riziko/bezpečnosť/NÚL
- Zdroje údajov pre „akceptovateľné riziko“ v terapii
- Nástroje – SM (spontánne monitorovanie rizika)
- Observačné štúdie
- Registre, Databázy
- Aktívne monitorovanie (CRT, IV fáza cieľné štúdie (PMS))
- Hodnotenie (kauzalita, frekvencia NÚL)
- Interpretácia rizika

Tabuľka 2. Niektoré nové biologiká využívané hlavne v reumatológii

1998 – infliximab (Remicade) – chimérická monoklonová protilátka proti TNF α , i.v. podanie každých 4–8 týždňov
1999 – etanercept (Enbrel) – anti TNF receptor, s.c. aplikácia 1–2× týždenne
2001 – anakira (KINERET) – anti IL-1 aplikácia denne
2002 – adalimumab (Humira) – humánna protilátka anti TNF α , s.c. à 2 týždne
2005 – alefacept (AMENIVE) – CD-2, aplikácia raz za týždeň
2007 – rituximab (Mabthera) v RA – chimérická myšia – anti-B lymfocyty, i.v. aplikácia podľa odpovede
2007 – abatacept (Orencia) – inhibítor kostimulácie T-lymfocytov, i.v. à 4 týždne
2009 – tocilizumab (RoActemra) – humánna IL-6, i.v. à 4 týždne
2009 – certolizumab pegol (CIMZIA) anti TNF humaniz., à 2 týždne
2009 – golimumab (SIMPONI) anti TNF humaniz., s.c. aplikácia
2012 – tofacitinib – malé molekuly proti Januszovej kinázy – aplikácia p.o. registrácia FDA pre RA

Prebieha záverečné klinické hodnotenie III. fázy

2012 – secukinumab – aplikácia s.c. raz mesačne, ukončná fáza III, pokračujú extenzie
2012 – sarilumab – aplikácia s.c. fáza III, analóg tocilizumabu

inovatívnej skupiny nesteroidových antiflogistík (NSA) predpoklad zvýšenia bezpečnosti v minulosti všeobecne platný nepotvrdila a stále platia staré pravdy farmakoepidemiologického výskumu, na ktoré poukazuje tabuľka 1.

Na druhej strane sa v spoločnosti opakovane potvrdzuje, že nízko frekvencované, zriedkavo monitorované, ale závažné NÚL možno zachytiť až pri analýze robustných súborov pacientov. Sú to nežiaduce účinky typu B, C, D klasifikácie podľa Rawlinsa a Thompsona (4) – tumory, ktorými sú pozdná organotoxicita, zlyhanie srdca a pod. Rovnako potvrdenie signalizácie rizika z klinického skúšania pred registráciou formou CRT (control randomised trial) si vyžaduje dostatok údajov získaných z menších súborov, ktoré buď spracúvajú špecialisti pomocou metaanalýz, resp. experti Cochraneovej iniciatívy (5) formou periodických analýz.

Poznámky k bezpečnosti jednotlivých BL používaných v reumatológii

Ako prvé sa v reumatológii začali používať liečivá ovplyvňujúce signalizáciu TNF alfa (anti-TNF lieky) ktoré sa neskôr široko uplatnili aj vo viacerých iných klinických odboroch (tabuľka 2).

Ako vyplýva z komplexného hodnotenia bezpečnosti na podklade integrovaných výsledkov klinických štúdií, metaanalýz, údajov z databáz – národných registrov klasické anti-TNF liečivá (infliximab, etanercept, adalimumab) majú veľmi podobný bezpečnostný profil (6, 7, 8, 9).

Z hľadiska závažnosti (intenzity) a frekvencie nežiaducich účinkov pri tejto skupine sa hodnotí na prvom mieste **výskyt bakteriálnych infekcií** od zahájenia terapie. Na základe predregistračných klinických pokusov, ale najmä výsledkov cielených postregistračných štúdií na hodnotenie bezpečnosti pri používaní v bežnej klinickej praxi, prevláda názor, že infliximab, etanercept a adalimumab sú rovnako rizikové z aspektu závažných infekcií (9, 10, 11). Najčastejšie vznikajú kompli-

kuje infekcie v prvých 6 mesiacoch od zahájenia terapie BL. Pritom neboli medzi týmito tromi liečivami zaznamenané významné rozdiely (7).

Novšie anti-TNF liečivá z hľadiska bezpečnosti sú porovnateľné, u pacientov golimumab v štúdiu Go-after mal nižší výskyt interkurentných a závažných infekcií podobne aj certolizumab v hodnotení štúdie FAST4 a WARD (12, 13).

Z ostatných biologík iného anticytokínového profilu, ako je rituximab, aj keď sa používa v reumatológii zriedkavo, zaznamenali zvýšený výskyt závažných infekcií (14), výsledky sa potvrdili aj vo francúzskom registri (15). Z klinických analýz vyplýva zvýšený výskyt infekcií v priebehu liečby po tocilizumabe (16).

Naopak po používaní abaceptu Saliot a spol. (15) zaznamenali znížený výskyt infekcií na základe metaanalýzy RTC randomizovaných klinických štúdií.

Medzi najčastejšie závažné riziká biologickej terapie patrí výskyt **diseminovanej formy TBC** zrejme (najčastejšie) po aktivácii latentných zdrojov. Pri skupine anti-TNF liečiv v imunológii tohto procesu hrá TNF kritickú úlohu, je to konštatovanie Singh a spol. z výsledkov Cochrane overview network (16). Toto hodnotenie predpokladá funkčný systém identifikácie potenciálnych zdrojov TBC využitím štandardných metód identifikácie latentného zdroja.

Pri metaanalýze štúdií z toho istého zdroja golimumab vyšiel pri porovnaní s ostatnými anti-TNF liekmi ako liečivo s najnižším rizikom diseminácie TBC (9, 17).

Poloha abaceptu a rituximabu pri kvantifikácii hodnotení rizika vzniku TBC je zatiaľ nie úplne jasná najmä preto ak sa porovnávajú súčasné dostupné údaje zo skupinou anti-TNF liečiv. Pre obe liečivá – abacept a rituximab je k dispozícii analytikom podstatne menej štúdií.

Uvedené a diskutované údaje sú získané väčšinou z monoterapie BL, v štandardnej kombinácii s metotrexátom nie je zatiaľ dostupný taký rozsah informácií pre kvalitnú analýzu.

Nepríjemnou komplikáciou farmakoterapie BL **sú vírusové infekcie** typu *Herpes zoster*, hepatitída typu B (HBV) a C. Riziko súčasnej terapie biologikami pri RA a štandardnej terapie oboch typov hepatitíd je pomerne zriedkavé, jeho prevalencia narastá a získané porovnávacie údaje sa permanentne prehodnocujú. Hepatitis B sa považuje za závažnú komplikáciu liečby. Sú opäť doklady, že rituximab a tocilizumab hľadiska sú nebezpečnejšie ako iné liečivá tohto typu. Najmä pri rituximabe sa uvažuje o zvýšenom riziku reaktívacie neaktívneho štádia HBV nielen pri RA, ale zistili to aj pri terapii onkologických pacientov (18).

Nádory patria k ďalším vážnym komplikáciám pri terapii BL. Ich frekvencia sa hodnotí zložitou, podobne ako pri všetkých nežiaducich poľekových reakciách typu C a D (4). Pre analýzy na základe výsledkov nedostatočne dlhotrvajúcich štúdií je komplikujúci faktor, že skupina s RA má vyšší výskyt malignít v porovnaní s kontrolnou skupinou iných pacientov (19). Spomedzi týchto malignít je najčastejšie hodnotený výskyt lymfómov. Leukémie zahrnula FDA na základe výsledkov RTC v rámci informácií pre predpisujúcich a pacientov pre skupinu TNF inhibítorov od roku 2009 povinne pre výrobcu do SPC (20).

Napriek povzbudivým výsledkom predregistračných štúdií a optimizmu z používania BL v klinickej praxi zostávajú nezodpovedané viaceré otázky bezpečnosti pri dlhodobom používaní. Nie sú známe riziká dlhodobého používania BL najmä u mladých pacientov, ďalej ako možno bezpečne vysadiť terapiu BL, ako lepšie individualizovať terapiu, napriek tomu je snaha o vytvorenie odporúčaní (Guide-lines 21) pri stratégii používania DMARD a biologík.

Z tohto dôvodu v poslednom desaťročí vznikajú iniciatívy na rôznych úrovniach vrátane regulátorov, výrobcov a odborných spoločností na získanie relevantných údajov o bezpečnosti BL v širokej klinickej praxi. Je známe, že publikované výsledky klinických kontrolovaných štúdií sú viac optimistické v zmysle prínosov a na druhej strane kritické výsledky o hodnotení rizika sú podhodnocované. Čo je znepokojujúce, že viaceré údaje sú deponované nielen u výrobcov, ale aj v nadnárodných liekových agentúrach a nie sú všeobecne dostupné (22).

Bezpečnosť biologických liekov sa posudzuje na základe komponentov pozorovaného rizika ktoré je priamo viazané na terapiu BL, rizika následkom vzniknutej choroby a bazálneho rizika bežného rizika ľudí (Baseline risk in humans). Výsledky analýz získané na základe observačných štúdií by mali vzniknúť na základe údajov o týchto komponentoch.

Tabuľka 3. Najčastejšie závažné NÚL s relatívne vysokou frekvenciou výskytu

Typ NUL	Liečivo – skupina	Poznámka
a) bakteriálne infekcie TBC virusové infekcie	všetky BL	častejšie po rituximabe
b) tumory lymfómy iné	asi všetky BL	častejší výskyt už pri RA
c) lokálne inj. reakcie	väčšina	relatívne častá
d) demielinizačné procesy		najčastejšie po natalizumabe
e) zlyhanie srdca		
f)		
g) GIT žalúdok, pečeň		
h) výskyt AA	výskyt protilátok proti BL	signalizuje možnosť senzibilizácie
Problematické hodnotenie frekvencie týchto relatívne zriedkavo sa vyskytujúcich NÚL preto sa údaje rôznia, opierali sme sa o posledné výsledky väčšinou metaanalýz, etropolácie z registrov BL		

Tabuľka 4. Národné registre BL – európska história

Rok vzniku	Názov	Krajina	Poznámka
1996			
1999	Research CTR Karolinska Uni	Sw	teraz je i sídlo registra EU
2000	Hwidore hosp	Dánsko	
2000	Norwegian DMADRs, Diakon Hosp	Nórsko	
2001	Brit Soc Rheumatol	GB	
2001	RABBIT (Epid Unit German So. Rheumat)	D	dáta sú od lekárov a paralelne od pacientov!
2003	Rheumatol. Inst Nijmegen	Holandsko	
a ďalšie...			

Registre orientované na chorobu sú dôležité pri dlhodobom hodnotení rizika prínosov liečby a tým aj kľúčovým zdrojom údajov o pacientoch a účinkoch liekov pri použití biologik (6). Majú kľúčovú úlohu pri tvorbe signálov, podrobnejšie údaje o zhromažďovaní informácií v databázach sú v koncepte Správnej praxi vo farmakovigilancii (GVP) prijatom 22. júna 2012 na pôde EMA a tiež formou smernice EU (23).

Národné registre biologických liekov vznikajú od počiatku tohto tisícročia krátko po registrácii prvých BL. Niektoré mali tendenciu spolupracovať v rámci EU a boli základom pre vytvorenie konceptu európskeho registra BL s jeho následným etablovaním na pôde Karolinska Institutet vo Švédsku (6). Týmto sa potvrdila základná koncepcia medzinárodne. V procese sa často akceptovali výsledky aktivity nordických krajín (viď tabuľka 3, ktorá ilustruje genézu registrov BL).

Pri prezentovaní koncepcie na plenárnom zasadnutí ENCePP programu pri EMA, Canary Wharf v Londýne dr. Askling argumentmi z praxe zdôvodňoval zvolenie koncepcie registra orientovaného na pacientove údaje. V podstate došlo k akceptovaniu „Nordického“ konceptu v tom smere, že má ísť o register:

- iniciovaný profesionálmi

- egister má byť údajmi orientovaný na chorobu (disease oriented),
- neprijal sa spôsob orientovania registra špecificky na liek (v tomto prípade na konkrétne BL, drug oriented).

Základným výstupom z daného Registra má ísť predovšetkým o tvorbu signálov o riziku nežiaduceho účinku, ktoré sú podnetom pre ďalší postup v prevencii NÚL (23) early signal detection podľa novoprijatej koncepcie farmakovigilancie v júni t. r.

Pri analýze možností tvorby signálov prichádza do úvahy publikovanie prípadu alebo série prípadov, hlásenie NÚL (bližšie v článku publikovanom v Klinickej farmakológii a farmácii, 24).

Zhodnocovanie dôkazov pre kategóriu signálu je obsiahnuté v pravidlách farmakoepidemiologického výskumu odkiaľ pochádzajú základné termíny. V podstate sú formulované v základných monografiách farmakoepidemiológie a epidemiológie (25).

- Kvantitatívna sila asociácie rizika a lieku je daná počtom prípadov, ktoré musia mať dokumentačnú kvalitu a štatistickú disproporcionalitu.
- Získané dáta preukazujú konzistenciu.

- Časová súvislosť medzi expozíciou a objavením sa ADR, dávková závislosť u A typu, reverzibilita po ukončení expozície (dechallenge, rechallenge).
- Biologická plauzibilitnosť.
- Podpora v experimentálnych výsledkoch.
- Pôvod a kvalita dát.

Akceptovaním signálu začína podobne ako u iných typov liekov proces prehodnocovania a validizovania hypotézy vytvorenej na základe signálu (CIOMS 26, EMA, GVP) ide o odborné sledovanie a hodnotenie vývoja dôkazov pre signál, v terminológii GVP – „follow up proces“ (23).

Podrobné údaje o organizovaní a štruktúre procesov, zodpovednosť za validitu a kvalitu získaných údajov o riziku liekov čitateľ nájde v koncepcii GVP platnej od júna toho roku v EU.

Funkčnosť farmakovigilancie v reumatologickej praxi závisí od kooperácie účastníkov procesu – výrobcu liekov, poskytovateľa zdravotníckej starostlivosti, regulátorov liekovej politiky a pacientov.

Zvýšený dôraz sa kladie na kvalitu údajov, pre ich získanie systém má pracovať podľa noriem už skôr prijatých v priemysle ISI 9001-8, službách ako sú všeobecné princípy štandardy ISO 9000 o správnom manažmente (GVP 2012, 23).

Systém farmakovigilancie je úspešný vtedy, ak dosahuje v prevencii rizika liekov merateľný pokrok (24). Požiadavky na splnenie cieľov a udržateľnosti kvality farmakoterapie platia aj pre všetkých účastníkov systému farmakovigilancie. Hoci najväčší podiel zodpovednosti pri generovaní údajov o riziku liekov spadá na držiteľa registračného povolenia daného lieku (MAH – marketing authorisation holder) zdravotnícky pracovníci nielen v procese klinického skúšania liečiv ale najmä v pri ich bežnom používaní sú prinajmenšom rovnako dôležití. Vývoj vo farmakovigilancii dokazuje ich osobitnú úlohu v procese po registrácii v rámci postregistračnej surveillance formou PASS (Postregistračné neintervenčné štúdie).

Záverom je potrebné opakovaně zdôrazniť, že biologické lieky v reumatológii znamenajú novú etapu úspešnej kontroly RA nekontrolovanej DMARDs inými postupmi. Aj na stránkach tohto časopisu sa zhodnocovali ich prínosy (27). Ich riziká resp. bezpečnosť sa v tomto priestore nediskutovala a cielene nezhodnotila, ponúkame námet.

Zriedkavo sa vyskytujúce závažné nežiaduce účinky nezriedka končia letálne. Sú nielen nákladné na liečbu pri beztak vysoko nákladovej farmakoterapii BL ale negatívne ovplyvňujú postoje pacientov a regulátorov a menia percepciu rizika vo všeobecnosti.

Percepčia rizika liekov u profesionálov a v spoločnosti u laikov je v poslednej dobe diskutovaný problém (28). Hodnotenie percepce rizika bežne používaných liekov sa stáva v prvom rade meradlom spokojnosti pacienta s úrovňou zdravotnej starostlivosti ale aj indikátorom jej kvality, ako to nakoniec vyžaduje koncepcia GVP (23).

Bezpochyby budúcnosť farmakoterapie BL bude do významnej miery závisieť od zvládnutia prevencie rizika a včasnej signalizácie rizika a najmä vytvorením podmienok na systémovej úrovni. To sú i priority programu EMA ENCePP (29) o ktorom sme informovali na stránkach tohto časopisu (25). Netreba podceňovať aktivity pacientov. Dokladom o ich prínose v procese GVP sú už údaje získané z kvalitných databáz v zahraničí. V súčasnosti pre včasnú signalizáciu rizika sa využívajú zdroje od pacientov a hlásenia „pacientských NÚL“ sú aj relevantným zdrojom niektorých registrov BL, ako je i Nemecký RABBIT (tabuľka 4). Ich kvalita je porovnateľná s hláseniami od zdravotníckych profesionálov. Tieto údaje s Cochranovou databázou sú zásadné pre hodnotenie bezpečnosti liekov (30).

Komunikovať riziko liekov patrí síce medzi najnáročnejšie aktivity MAH, ale pre lekára a farmaceuta v dennej praxi bude patriť medzi výzvy tohto desaťročia (31).

Literatúra

1. www.Fierce Biotech 2012.com
2. Mayboom R. Pharmacovigilance in changing world. Editorial in Klinická farmakologie a farmacie 2011; 25: 102–111.
3. www.SUKL.sk www.SUKL2012.
4. Rawlins MD, Thompson JW. Pathogenesis of adverse drug reactions. In Textbook of adverse reactions, ed Dawies, Oxford University Press 1977: 10.

5. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, et al. The Cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. Brit Med J 2011; 343d5928 doi.
6. Asklung J. Scientific Convention lecture, ENCePP session, EMA London 25 November 2008.
7. Galloway JB, Simmons DP, Lunt M, et al. Anti TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in first 6 months of treatment: uptodated results from the british Society Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risk in the elderly. Rheumatology 2011; 50: 124–131.
8. Curtis JR, Xie F, Chen I, et al. The comparative risk of serious infections among rheumatoid arthritis patients Ann Rheumatol Dis 2011; 70: 2331–2339.
9. Horton SC, Nam JL, Buch MH. Safety of biologics in Rheumatoid Arthritis CME Int J Clin Rheumatol 2012; in www.medscape.org.
10. Dixon WG, Watson K, Lunt M, et al. Rates of serious infections, including site-specific and bacterial intracellular infections in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy results from the British Society for Rheumatology Biologics Register Arthritis Rheum 2006; 54: 2368–2376.
11. Grijalva CG, Chen L, Delyall, et al. Anti TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 month of treatment uptodated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on the risk in the elderly. Rheumatology 2011; 124: 123–131.
12. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, et al. Golimumab, an antibody to tumor necrosis factor a given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy, the GO-FORWARD study. Ann Rheum Dis 2009; 8: 789–796.
13. Fleischman R, Vencovsky J, Van Vollenhoven, et al. Efficacy a safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy. The FAST4WARD study, Ann Rheum Dis 2009; 68: 805–811.
14. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy, results of a multicenter, randomised, double-blind, placebo controlled, Phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty four weeks – Arthritis Rheumat 2006; 54: 2793–2806.
15. Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abacept and anakira treatment for rheumatoid arthritis: Meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. Ann Rheum Dis 2009; 68: 25–32.

16. Singh JH, Wells Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview Cochrane Database Syst Rev. 2011; 2, CD008794.
17. Schiff MA, Kremer JM, Jahreis A, et al. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. Arthritis Res Ther 2011; 23: R141.
18. Pirpasopoulou A, Douma S, Vassiliadis T, et al. Reactivation of chronic hepatitis B virus infection following rituximab administration for rheumatoid arthritis Rheumatol Int 2011; 31: 403–
19. Backwill F. TNF-alfa in promotion and progression of cancer Cancer Metastasis Rev 2006; 25: 409–416.
20. www.FDA.com.
21. ACR uptodates RA advice on DMARDs, Biologics, switching drugs Arthritis Care Res 2012; 64: 625–639.
22. Gotze CP, Jorgensen AW. Opening data at the European Medicines Agency BMJ 2011; 342: 26486–2690.
23. EU Smerica. Commission implementing regulation (EU) No 520/2012 Official J of the EU 2012; L155/5.
24. Kriška M, et al. Hodnotenie rizika liekov. Klin Farmakol a Farmac, 2011; 25: 122–125.
25. Strom BL. editor Pharmaeepidemiology Chicester John Wiley and Sons, 2000: s 874.
26. www.CIOMS.com.
27. Cířská H, Horák P, Strojil J, et al. Biologická terapie v reumatologii. Klin Farmakol a Farmac 2010; 2: 197–206.
28. Aronson JK. Risk perception in drug therapy. Br J Clin Pharmacol 2006; 62: 135–137.
29. www.ENCePP.com.
30. Cundiff DK. Evidence-based medicine and the Cochrane collaboration.
31. www.medscape.com 2009.
32. Communication patient safety during pharmacotherapy, Smolenice 200 May 21–22, Kriska M, a spol. reports in Rheumatológia 20010; 24: 69–104.

Článek přijat redakcí: 4. 12. 2012

Článek přijat k publikaci: 31. 1. 2013

prof. MUDr. Milan Kriška, DrSc.

Ústav farmakologie a klinické farmakologie LF UK
Sasinkova 4, 813 72 Bratislava
milan.kriska@fmed.uniba.sk