

SUNT FRECVENTE ȘI SEVERE REACȚIILE ADVERSE LEGATE DE ADMINISTRAREA PERFUZABILĂ A TERAPIEI BIOLOGICE ÎN POLIARTRITA REUMATOIDĂ?

ILEANA FILIPESCU, CRISTINA PAMFIL, LINDA GHIB,
LAURA DAMIAN, SIMONA REDNIC

Clinica de Reumatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu",
Cluj-Napoca

Rezumat

Obiective. Evaluarea reacțiilor adverse apărute în legătură cu administrarea parenterală a terapiei biologice cu infliximab și, respectiv, rituximab, la pacienții cu PR, aflați în evidența Clinicii de Reumatologie Cluj-Napoca.

Material și metodă. Am inclus în acest studiu retrospectiv 133 de pacienți cu poliartrită reumatoidă (PR), ce au urmat cel puțin o perfuzie cu unul din preparatele biologice cu administrare parenterală recomandate de specialistul reumatolog, conform protocolului național. Reacțiile apărute în legătură cu perfuzia au fost definite ca fiind acute, dacă au apărut în primele 24 de ore de la administrarea acesteia, respectiv tardive, dacă au fost diagnosticate în intervalul 24 ore-14 zile. Evaluarea s-a făcut independent pentru fiecare preparat.

Rezultate. Perfuziile cu infliximab (IFX) s-au administrat la 87 pacienți cu PR. Rituximabul (RTX) a fost administrat la 46 poliartritici cu eșec la cel puțin un preparat anti-TNFα. Toți pacienții urmau tratament cu diverse medicamente modificatoare de boală (DMARD - disease modifying antirheumatic drug), dar premedicația cu corticoizi a fost administrată doar celor cu RTX. Reacțiile în legătură cu perfuzia au fost înregistrate la 21 (15,8%) subiecți. 12,8% dintre aceștia erau tratați cu IFX. Incidența reacțiilor legate de perfuzie a fost de 1,2% în lotul cu IFX (17/1425 administrări) și respectiv 0,96% la cei cu RTX (4/416 administrări). Deși incidența acestora este mai mare în lotul cu IFX, diferența nu a fost semnificativă statistic ($p=0,12$). Majoritatea reacțiilor au fost ușoare. S-au identificat și reacții tardive în 3 cazuri (14,2%). Nu s-au înregistrat decese.

Concluzii. Reacțiile apărute secundar administrării parenterale a biologicelor s-au înregistrat într-un procent mic din numărul total de administrări. Majoritatea au fost diagnosticate în primele 24 de ore. Premedicația cu corticosteroizi și menținerea terapiei cu DMARD pare să joace un rol important în prevenirea acestora. Nu s-au obținut corelații între profilul imunologic, activitatea bolii și riscul dezvoltării sau severitatea reacțiilor. O monitorizare atentă a bolii și a pacienților a permis adaptarea schemei terapeutice, pentru a obține efectul maxim dorit și pentru a evita evenimentele fatale.

Cuvinte cheie: poliartrita reumatoidă, infliximab, rituximab, reacții alergice.

ARE THE INFUSION RELATED ADVERSE EVENTS FREQUENTS AND SEVERES AMONG PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS?

Abstract

Objectives. We conducted a retrospective observational study to compare infusion related adverse events (IRAE) among patients with RA undergoing biological therapy with infliximab or rituximab under follow-up at the Clinic of Rheumatology in Cluj-Napoca

Methods. We evaluated 133 patients who were administered at least one infusion

of the biological therapy. Infusion reactions were defined as acute, if occurring during or within 24 h after the infusion, and as delayed if occurring 24 h to 14 days after administration. IRAE rates were calculated for each therapy.

Results. 87 patients under IFX (first or second line therapy) and 46 patient under rituximab (indication after anti-TNF failure) were evaluated. All patients received concomitant immunosuppressive therapy (DMARD - disease modifying antirheumatic drug), premedication with corticosteroids was administered only in the RTX group. 21 (15.8%) RA patients experienced an IRAE. Among the infliximab group, adverse event were recorded in 12.8% of patients. IRAE incidence was 1.2% (17/1425 infusions) in the IFX group and 0.96% (4/416 infusions) in the RTX group. Although IRAE incidence was higher for IFX than RTX, the difference was not statistically significant ($p=0.12$). Most IRAE were mild. Delayed reactions - were recorded in three cases (14.2%). No IRAE were fatal.

Conclusion. The incidence of IRAE in RA patients treated with IFX and RTX is low. Most infusion related adverse events occur within the first 24 h. Premedication with corticosteroids and maintenance therapy with DMARDs appears to play an important role in preventing IRAE. We have not found a correlation between immunological profile, disease activity and severity of these events. A close monitoring of the disease and patients allowed changing the therapeutic regimen to achieve the desired maximum effect and avoid fatal events.

Keywords: rheumatoid arthritis, infliximab, rituximab, infusion related adverse events.

INTRODUCERE

În ultimii 20 de ani poliartrita reumatoidă (PR) a beneficiat de multe descoperiri terapeutice: citokine, anticorpi monoclonali anti-TNF α sau anti CD20, proteine de fuziune etc. Beneficiile aduse de aceste terapii sunt majore, dar se impune și o atenție crescută pentru prevenirea și monitorizarea reacțiilor adverse comune claselor de medicamente sau fiecărui preparat individual [1,2,3,4,5]. Reacțiile adverse, consecință a administrării acestor preparate biologice, sunt, alături de infecții, principalele cauze iatrogenice de mortalitate și morbiditate [1,3,6,7,8].

În România sunt susținute la acest moment, prin program național, trei preparate anti-TNF α (infliximab - IFX, etanercept - ETA și adalimumab - ADA), ca medicație de primă linie în tratamentul PR active [9,10]. Infliximabul, cel mai vechi biologic introdus în ordine cronologică, este un anticorp monoclonal IgG1 himeric, iar componentele murinice sunt răspunzătoare de o parte din reacțiile secundare apărute la perfuzie [8,11,12].

Rituximabul, anticorp monoclonal antiCD20, este acceptat ca medicație de linia a doua, în caz de eșec la un anti-TNF α . RTX este răspunzător de reducerea numărului de limfocite B prin mecanism celular mediat, complement dependent, inducând în final apoptoza celulară [3,13,14].

Trialurile terapeutice au demonstrat o eficacitate similară a compușilor biologici, dar complexitatea administrării și reticența față de posibilele reacții legate de administrarea parenterală pot să influențeze decizia alegerii unuia sau altuia dintre biologice [14,17].

Reacțiile apărute în legătură cu perfuziile pot fi

de tip I - IgE mediate (reacții anafilactice - hipotensiune, bronhospasm, wheezing, urticarie) sau anafilactoid (non-alergice), acestea incluzând: cefalee, febră, frisoane, prurit, rash, angioedem etc. [15,16,17,18].

În literatura recentă există puține studii care au avut ca obiectiv compararea reacțiilor legate de administrarea parenterală, în funcție de diversele preparate biologice [14,15].

Lucrarea de față este primul studiu retrospectiv din țara noastră, care a avut drept obiectiv evaluarea frecvenței și a tipului de reacții apărute în practica curentă, în legătură cu administrarea parenterală a agenților biologici la pacienții cu PR.

OBIECTIVE

Monitorizarea reacțiilor adverse apărute secundar administrării parenterale a terapiei biologice cu infliximab și respectiv rituximab, la pacienții cu PR aflați în evidența Clinicii de Reumatologie Cluj-Napoca.

MATERIAL ȘI METODĂ

Am efectuat un studiu observațional retrospectiv în care au fost incluși 133 pacienți cu PR definită conform criteriilor ACR, ce au urmat cel puțin o perfuzie cu unul din preparatele biologice cu administrare parenterală recomandate de specialistul reumatolog, conform protocolului național [9,10,19] (tabel I).

Conform protocolului național, agenții anti-TNF α sunt recomandați în tratamentul PR active în cazul obținerii unui răspuns suboptimal după utilizarea a cel puțin 2 terapii remisive standard, pe o durată de minim 12 săptămâni fiecare. Rituximabul, medicament biologic de linia a doua,

Tabel I. Ghid pentru tratamentul biologic al poliartritei reumatoide.

Tratament	Inițiere	Continuare
Infliximab (perfuzabil)	3 mg/kg corp la 0, 2, 6, ulterior la 8 săptămâni	3/5 mg/kg corp la 6/8 săptămâni
Etanercept (subcutanat)	2x25 mg sau 50 mg/săptămână	2x25 mg sau 50 mg/săptămână
Adalimumab (subcutanat)	40 mg/la 2 săptămâni	40 mg/la 2 săptămâni
Rituximab (perfuzabil)	2x500 mg la interval de 2 săptămâni	2x500 mg la interval de 2 săptămâni (după minim 6 luni)

Tabel II. Caracteristicile pacienților.

Caracteristică	Lot PR	Lot PR cu IFX	Lot PR cu RTX
Număr de pacienți, n	133	87	46
Vârsta (ani)	55 (24-77)	57 (39-69)	55 (39-66)
Femei, n (%)	115 (86)	75 (86)	40 (87)
Durata medie a bolii (ani), medie (DS)	9,6 (10,2)	8,3 (7,4)	9,1 (9,7)
Număr articulații dureroase, medie (DS)	8,4 (9,2)	9,7 (11,2)	10,1 (12,1)
Număr articulații tumefiate, medie (DS)	7,5 (8,5)	8,7 (9,5)	8,8 (7,6)
Număr DMARDs eșuate, medie (DS)	2,4 (2,9)	2,8 (2,3)	2,9 (3,1)
Număr reacții alergice, n (%)	21 (15,8)	17 (12,8)	4 (3)

DS: deviația standard, DMARDs: disease-modifying antirheumatic drugs.

se recomandă la pacienții cu PR activă, cu răspuns inadecvat sau care au dezvoltat o reacție adversă semnificativă la unul sau mai mulți agenți anti-TNF α [9,10]. Dintre aceste biologice, IFX și RTX se administrează parenteral.

Având în vedere complexitatea și riscurile terapiei biologice, toți subiecții studiului au fost monitorizați în Spitalul de zi al Clinicii de Reumatologie Cluj-Napoca.

Pentru fiecare participant au fost colectate următoarele date: caracteristicile demografice, durata și tipul medicației de fond și a terapiei biologice administrate, parametrii clinici și biologici pentru aprecierea activității bolii (număr articulații dureroase - NAD, număr articulații tumefiate - NAT, aprecierea globală a activității bolii de către pacient utilizând scala analog vizuală - VAS (mm), scorul compozit - *Disease Activity Score* - DAS28, reacțanții de fază acută: viteza de sedimentare a sângelui - VSH (1 h) și proteina C reactivă - PCR), profilul imunologic (anticorpi antinucleari - AAN, fracțiunile complementului - C3 și C4, imunoglobulinele - Ig). Parametrii clinici și biologici au fost obținuți anterior fiecărei perfuzii, iar profilul imunologic la inițierea terapiei biologice și apoi la fiecare 6 luni.

Reacțiile adverse legate de perfuzie au fost considerate a fi orice semn sau simptom apărut în legătură cu perfuzia. Acestea au fost încadrate ca acute, dacă au apărut în primele 24 ore și tardive, în cazul apariției în intervalul 24 ore - 14 zile după administrarea biologicului. Reacțiile au fost definite ca ușoare – dacă simptomele s-au autolimitat, moderate – dacă au răspuns prompt la terapie, severe – dacă au necesitat un tratament susținut și internare ulterioară [18,20].

Pacienților cu reacții la perfuzie li s-a completat o fișă de raportare, care a cuprins: date demografice (vârstă, sex), preparatul biologic și schema utilizată în momentul diagnosticării reacției (IFX, RTX), durata de la inițierea terapiei biologice până la apariția reacției, exprimată în luni

și durata de la inițierea perfuziei până la reacție, exprimată în minute/ore. S-a consemnat istoricul medicamentelor remisive clasice, precum și existența unei terapii biologice anterioare. Au fost obținute date referitoare la factorii de risc și comorbiditățile existente (corticoterapie – prednison sau echivalent în doză de peste 10 mg/zi, cu durată mai mare de 1 an, alte boli autoimune, alergii cunoscute sau teren atopic, neoplasme sau alte comorbidități considerate de medicul curant a fi semnificative). De menționat că pacienții cu RTX urmează, conform protocolului, premedicație cu 100 mg Solumedrol, 1 g Paracetamol și 10 mg Claritin (cu 30 min anterior perfuziei).

Riscul de apariție al reacției legate de perfuzie a fost calculat separat pentru fiecare preparat.

Pe baza datelor din fișele de raportare s-a creat o bază de date, utilizată ulterior la prelucrarea acestora.

REZULTATE

Principalele caracteristici ale pacienților care au îndeplinit criteriile de includere în studiu sunt ilustrate în tabelul II.

Din cei 133 poliartrici evaluați, 87 (65,5%) au fost tratați cu IFX și 46 cu RTX (34,5%). 86% au fost femei, cu o vârstă medie de 55 (cu limite între 24 și 77) ani. Durata medie a bolii a fost de 9,6 (10,2) ani. La momentul studiului, toți urmau concomitent cu terapia biologică și medicație de fond (diverse DMARDs, cel mai frecvent preparat a fost metotrexatul).

Frecvența, tipul reacțiilor și atitudinea terapeutică

Din totalul celor 133 pacienți, 21 (15,8%) au prezentat reacții adverse legate de administrarea perfuzabilă a biologicului. Acestea au fost semnalate la 17 pacienți (12,8%) tratați cu IFX și la 4 pacienți (3%) ce urmau terapie cu RTX.

Incidența evenimentelor legate de perfuzie a fost de 1,2% în lotul cu IFX (la 17 din 1425 administrări) și respectiv 0,96%, la cei cu RTX (la 4 din 416 administrări). Deși incidența acestora este mai mare în lotul cu IFX, diferența nu a fost semnificativă statistic ($p=0,12$).

Din lotul celor care au avut un incident legat de perfuzia cu RTX, un singur pacient a urmat anterior și terapie cu IFX. Doza de RTX a fost unitară la toți subiecții. Toți cei 17 poliartrici cu reacție la IFX erau la primul anti-TNF α administrat. 70,5% ($n=12$) dintre aceștia au prezentat reacție la biologic în primul an de tratament (3 poliartrici la prima perfuzie, alți 3 pacienți la a doua administrare, 4 la a treia perfuzie și 2 la administrarea a 6-a și respectiv a 7-a).

Doar femeile au prezentat reacții adverse în legătură cu perfuzia. Nu s-au semnalat mai multe reacții alergice la același pacient.

La 18 pacienți (13,5%) reacțiile au apărut în primele 120 minute, cele mai multe (52%) s-au înregistrat în primele 30 minute (Fig. 1).

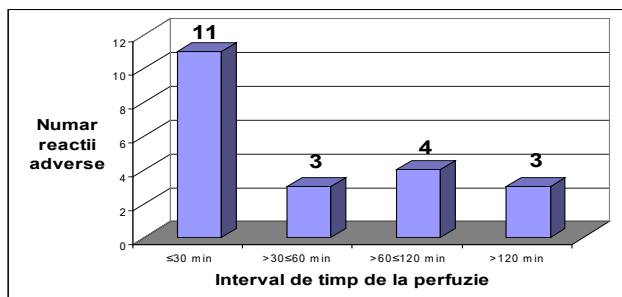


Fig. 1. Repartiția reacțiilor legate de perfuzie în funcție de intervalul de timp de la inițierea acestora.

Intervalul de timp de la administrarea preparatului biologic până în momentul apariției reacției a fost diferit în funcție de medicație. La cei tratați cu IFX incidentele au apărut în medie în primele 23,75 min, iar la cei cu RTX după 138,52 min de la administrare.

Reacții tardive s-au consemnat în 3 cazuri (14,2%). În 75% ($n=2$) din cazuri reacțiile au apărut în legătură cu perfuzia cu IFX. Ele au constat în rash maculopapular, cefalee, astenie, fatigabilitate, *flu-like syndrome*, accentuarea durerilor articulare, mialgii. Debutul lor a fost variabil, între 6 și 14 zile post perfuzie.

Majoritatea reacțiilor (52,3%) apărute în ambele loturi au fost ușoare (Fig. 2).

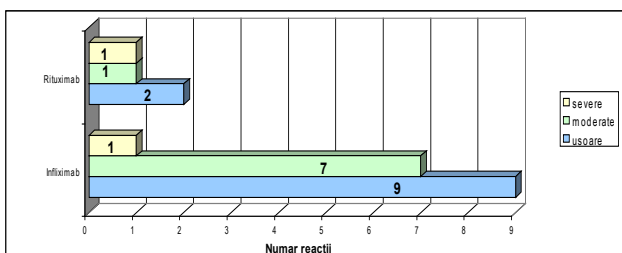


Fig. 2. Gravitatea reacțiilor în funcție de biologicul utilizat.

În 9,52% din cazuri incidentele apărute în legătură cu perfuziile au fost severe, dar nu s-a înregistrat nici un deces. Nu s-au consemnat reacții bifazice.

Reacțiile cutanate (rash cutanat, urticarie, prurit) și respiratorii (angioedem, disfonie, dispnee, tuse seacă, wheezing) au fost cel mai frecvent întâlnite (81%, respectiv 95%). Au existat și manifestări cardiace (hipo- sau hipertensiune, tahicardie) și digestive (grețuri, diaree), dar în procente mai mici (48%, respectiv 14%).

În lotul tratat cu IFX reacții cutanate, tuse, disfonie au prezentat trei pacienți încă de la prima administrare. S-a înregistrat și un caz de angioedem după 2 ani de tratament biologic cu IFX.

Toți pacienții cu RTX au prezentat rash facial, dispnee și tuse. La 3 dintre ei, aceste acuze au apărut încă de la prima perfuzie din primul ciclu. O pacientă a prezentat laringospasm, hipotensiune, dispnee intensă, în timpul primei infuzii din ciclul 2.

Nici unul din cei 21 poliartrici cu reacție la perfuzie nu urmau tratament cronic cu prednison. Premedicația cu corticoizi se impune, conform protocolului, doar în cazul terapiei cu RTX.

În momentul apariției incidentului la perfuzie s-a redus ritmul de administrare al acestora și a fost întreruptă ulterior în cazul persistenței acuzelor. În funcție de gravitatea evenimentelor s-a impus administrarea de antihistaminice specifice, corticoterapie sistemică și paracetamol. Simptomele au remis complet în prima oră de la oprirea perfuziei la 3 pacienți. Majoritatea reacțiilor (52%) au remis în primele 4 ore. Două cazuri au necesitat soluții coloidale și adrenalină.

Un singur pacient dintre cei care au dezvoltat reacții era cunoscut cu atopie și alți 2 aveau un profil variabil al imunoglobulinelor. Nu s-a decelat în nici un caz deficit de complement sau titru semnificativ (>160) de AAN anterior inițierii terapiei perfuzabile. Nu s-au stabilit corelații între vechimea bolii, gradul de activitate și riscul de apariție al reacțiilor alergice. Tipul sau numărul de medicații remiseive nu s-au corelat semnificativ cu apariția reacțiilor secundare terapiei biologice perfuzabile. La 8 dintre pacienții diagnosticați cu reacții la terapia biologică perfuzabilă s-a impus schimbarea clasei terapeutice.

Studiul nostru are o serie de limite care derivă în principal din design-ul său. Fiind vorba de un studiu retrospectiv, este posibil ca anumite reacții să nu fi fost raportate. O consecință posibilă este subevaluarea frecvenței reacțiilor legate de administrarea parenterală a biologicelor. Din motive obiective nu s-a reușit dozarea anticorpilor anti-medicament și nici a triptazei serice, astfel că diagnosticul a fost cel mai frecvent unul clinic.

DISCUȚII

Beneficiile tratamentului biologic asupra evoluției PR și asupra calității vieții pacienților sunt foarte mari, dar, ca orice terapie, nici aceasta nu este lipsită de anumite

riscuri [6,7,14,21]. Cunoașterea acestora este foarte importantă pentru că ajută la identificarea lor în timp util, iar o intervenție rapidă și calificată reduce posibilele sechele și permite de multe ori remanenta pe tratament.

Incidența reacțiilor legate de perfuzia cu IFX a fost apreciată diferit în diverse studii. Într-un studiu efectuat de Lequerre et al., pe 134 poliartrici ce urmau tratament cu IFX, reacțiile legate de perfuzie au fost identificate în 14,2% (n=19) din cazuri, cele acute au apărut la 89,4% (n=17) dintre cei tratați [12]. Rezultatele sunt comparabile cu studiul nostru (12,8% la IFX, majoritatea fiind acute 70,5%).

21,2% dintre cei 213 pacienți cu PR au prezentat incidente la perfuzia cu IFX, după cum reiese din studiul lui Kapetenovik et al. [22].

Momentul apariției reacțiilor este diferit în studii. În majoritatea evaluărilor, reacțiile au apărut după 2-3 perfuzii și nu de la prima administrare, ca în cohorta noastră [12,22].

Nivelul de AAN și Ig anterior administrării medicației biologice perfuzabile pare să joace un rol în apariția reacțiilor secundare [14,23,24,25]. Prezența unui titru semnificativ de AAN anterior administrării de IFX și absența metotrexatului au fost regăsite ca factori de risc independenți în apariția de reacții la perfuzii, iar cumularea lor crește acest risc [22,26]. Numeroase studii au demonstrat rolul apariției sau creșterii titrului de AAN pe perioada terapiei cu IFX, concretizat în numeroase reacții adverse [11,17,22,27].

Metotrexatul este recunoscut în reducerea imunogenității anticorpilor monoclonali [22].

Într-un studiu recent, Fisinger et al. au demonstrat rolul hipergamaglobulinemiei în apariția a 2 reacții secundare rituximabului [25]. Datele au coincis cu cele din cohorta noastră, unde 2/4 din pacienții care au avut incidente în legătură cu medicația biologică aveau hiperIg.

Reacțiile secundare terapiei cu RTX au fost decelate într-un procent mai mic (3%) în studiul nostru, comparativ cu alte studii publicate, în care incidența lor atinge 15-40% din cazuri [3,22]. Acest aspect este în legătură probabilă și cu intervalul de timp relativ scurt de la introducerea terapiei în țara noastră.

Administrarea premedicației cu corticoizi pare că joacă un rol important în reducerea riscului de reacții alergice [22,28]. Acest aspect nu este semnificativ în lotul nostru cu RTX, pentru că toți pacienții au primit aceeași medicație, dar poate explica incidența diferită a reacțiilor față de cei cu IFX. Un studiu extins pe 693 poliartrici ce urmau medicație cu IFX a demonstrat rolul semnificativ al administrării cronice în doză mică a corticoidelor, pentru prevenirea reacțiilor la perfuzie [28]. Acest aspect s-ar explica prin efectul antiinflamator și imunomodulator al corticoidelor și, de asemenea, prin reducerea riscului apariției anticorpilor anti-infliximab [29]. Dozele mici (7,5 mg) de prednison determină un efect genomic și o ocupare

a receptorilor de până la 42%, iar ridicarea la 15 mg crește afinitatea față de receptori cu până la 65%, consecința fiind reducerea semnificativă a reacțiilor legate de perfuzie [30].

Numărul crescut de DMARD-uri eșuate ca terapie ar avea de asemenea un rol în apariția incidentelor legate de perfuzie, atât în cazul terapiei cu IFX, cât și cu RTX [13,22,23]. În cohorta noastră, diferența între numărul de DMARD-uri eșuate în cele 2 loturi nu este semnificativă [2,8 (2,3) vs 2,9 (3,1)].

CONCLUZII

Reacțiile apărute secundar administrării parenterale a biologicelor s-au înregistrat într-un procent mic din numărul total de administrări.

Cele mai multe reacții au apărut în primele 24 de ore și au fost de intensitate ușoară. Evenimentele apărute tardiv postperfuzie au fost rare.

Premedicația cu corticosteroizi și menținerea terapiei cu DMARD pare să joace un rol important în prevenirea acestora.

Nu s-au obținut corelații între profilul imunologic, activitatea bolii și riscul dezvoltării sau severitatea reacțiilor, dar o atentă monitorizare a bolii și pacienților a permis modificarea schemei terapeutice, pentru a obține efectul maxim dorit și pentru a evita evenimentele fatale.

Bibliografie

1. Jan L, Ziring D, Desai S et al. TNF α blockade in human diseases: An overview of efficacy and safety. *Clinical Immunology*, 2008; 126:13-30.
2. Leobruno JP, Einarson TR, Keystone EC, et al. The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. *Ann Rheum Dis*, 2009; 68:1136-1145.
3. Cruz BH, Arias MG et al. Rituximab en artritis reumatoide: una revision sistemática de eficacia y seguridad. *Reumatol Clin*, 2011; 7(5):314-322.
4. Keystone E, Fleischmann R, Emery P, et al. Multiple courses of Rituximab produce sustained efficacy in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to one or more TNF inhibitors. *Arthritis Rheum*, 2009;60 Suppl 19.
5. Mola ME, Hernandez B, Garcia Arias M, et al. Consenso de uso de Rituximab en artritis reumatoide. Un documento con recomendaciones basadas en la evidencia. *Reumatol Clin*. 2011;7:30-44.
6. Askling J, Dixon W, et al. The safety of anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*, 2008; 20:138-144.
7. Fleischmann RM et al. Safety of biologic therapy in rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases: focus on rituximab. *Semin Arthritis Rheum* 2009;38:265-280.
8. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, et al. Influence of anti-TNF therapy on mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis*, 2010; 69: 1086-1091
9. Comisia de specialitate Reumatologie a Ministerului Sănătății

- 2010 H. Boloşiu, R. Ionescu, R. Chirieac, L. Georgescu, S. Rednic, M. Suta, C. Codreanu. Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide. Revista Română De Reumatologie, 2011 (1), 36-53.
10. <http://www.cnas.ro/arhiva/protocoale-terapeutice>
11. Cheifetz A, Mayer L, et al. Monoclonal antibodies; immunogenicity and associated infusion reactions. Mt Sinai J Med 2005;72:250-256.
12. Lequerré T, et al. Management of Infusion Reactions to Infliximab in Patients with Rheumatoid Arthritis or Spondyloarthritis: Experience from an Immunotherapy Unit of Rheumatology, The Journal of Rheumatology 2006; 33.
13. Conti F, Ceccarelli F, Perricone C et al. Rituximab infusion-related adverse event rates are lower in patients with systemic lupus erythematosus than in those with rheumatoid arthritis. Rheumatology 2011;50:1148-1152
14. Yazici Y, McMorris BJ, Darkow T, et al. Patient and physician perception of the infusion process of the biologic agents abatacept, infliximab, and rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis. Clinical and Experimental Rheumatology 2009; 27:907-913.
15. Vultaggio A, Maggi , Matucci A et al. Immediate adverse reactions to biologicals: from pathogenic mechanisms to prophylactic management. Curr Opin Allergy & Clin Immunol, 2011; 262-268.
16. Brennan PJ, et al. Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment. J Allergy Clin Immunol 2009, p 1259-66.
17. Khan DA, Solensky R, et al. Drug allergy. J Allergy Clin Immunol, 2010; 125:S126-S137
18. Manea I, Pop O, Filipescu I, et al. Reacțiile de hipersensibilitate secundare terapiei cu antagoniști TNF α - Experiența Clinicii de Reumatologie Cluj-Napoca Clujul Medical 2011;84 572-577.
19. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum, 1988; 31:315-324.
20. World Allergy Organization [Online]. Cited: October 2007; Available from: URL:http://www.worldallergy.org/professional/allergic_diseases_center/anaesthetic_agents/
21. Gulfe A. Kristensen LE, Saxne T, et al. Rapid and sustained health utility gain in anti-tumour necrosis factor-treated inflammatory arthritis: observational data during 7 years in southern Sweden. Ann Rheum Dis, 2010; 69:352-357
22. Kapetanovic MC, Larsson L, Truedsson L, et al. Predictors of infusion reactions during infliximab treatment in patients with arthritis. Arthritis Research & Therapy, 2006; 8 No 4.8:R131
23. Rycke LD, Baeten D, Kruithof E, et al. The effect of TNF alpha blockade on the antinuclear antibody profile in patients with chronic arthritis: biological and clinical implications. Lupus, 2005;14:931-937.
24. Eriksson C, Engstrand S, Sundqvist KG et al. Autoantibody formation in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF alpha. Ann Rheum Dis 2005, 64:403-407.
25. Finger E, Scheinberg M et al. Development of serum sickness-like symptoms after rituximab infusion in two patients with severe hypergammaglobulinemia. J Clin Rheumatol 2007;13:94-95.
26. Elkayam O, Burke M, Vardinon N, et al. Autoantibodies profile of rheumatoid arthritis patients during treatment with infliximab. Autoimmunity, 2005, 38:155-160.
27. Valesini G, Iannuccelli C, Marocchi E, et al. Biological and clinical effects of anti-TNF α treatment. Autoimmunity Reviews 7 (2007) 35-41.
28. Augustsson J, Eksborg S, Ernestam S et al. Low-dose glucocorticoid therapy decreases risk for treatment-limiting infusion reaction to infliximab in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis, 2007;66:1462-1466.
29. Haraoui B, Cameron L, Ouellet M, et al. Anti-infliximab antibodies in patients with rheumatoid arthritis who require higher doses of infliximab to achieve or maintain a clinical response. J Rheumatol, 2006; 33:31-36.
30. Buttgerit F, Wehling M, Burmester GR, et al. A new hypothesis of modular glucocorticoid actions. Glucocorticoid treatment of rheumatic diseases revisited. Arthritis Rheum, 1998; 41:761-767.