

Efficacy of the first and subsequent courses of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis – results from the Czech National Register ATTRA

Skuteczność pierwszego i kolejnych kursów terapii anty-TNF u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa – wyniki Czeskiego Narodowego Rejestru ATTRA

Karel Pavelka¹, Markéta Fojtíková¹, Karel Hejduk²

¹Institute of Rheumatology, Prague, Czech Republic

²Centre of Biostatic and Analyses, Brno, Czech Republic

¹Institut Reumatologii, Praga, Czechy

²Centrum Biostatystyki i Analiz, Brno, Czechy

Key words: ankylosing spondylitis, anti-TNF therapy.

Słowa kluczowe: zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, terapia anty-TNF.

Summary

Background: Efficacy of switching of anti-tumour necrosis factor (anti-TNF) in ankylosing spondylitis (AS) in real clinical practice is not fully known.

Objective: The aim of the study was to compare efficacy of the first and the second course of anti-TNF in patients with AS using data from ATTRA.

Material and methods: Patients fulfilled criteria of CRS for indication of anti-TNF. Outcomes used: BASDAI, C-reactive protein (CRP) (mg/l), enthesitis index and survival on drug during 1 year.

Results: In total 1175 patients were included, of whom 1012 had received the first course of anti-TNF only (“non-switchers”), and 163 the second anti-TNF course (“switchers”). Survival during 1–4 years in “non-switchers” was 91%, 86%, 81% and 78% and in switchers 81%, 69%, 60%, 48%. Decrease of CRP was greater in the non-switcher group than in the switcher group in all measured intervals. However, there was not a different proportion of patients who reached BASDAI < 4 in both groups.

Conclusions: This study shows that the second anti-TNF therapy in AS is only a little bit less effective than the 1st anti-TNF and that switching of therapy is reasonable. 80% and 70% of the patients remain on the second anti-TNF after 1 and 2 years, approximately half of the patients reach major clinical response and the same proportion of patients reach low activity corresponding to a partial remission.

Streszczenie

Wstęp: Skuteczność zmiany leku anty-TNF na inny z tej samej grupy w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ZZSK) w praktyce klinicznej nie jest w pełni poznana.

Cel: Celem badania było porównanie skuteczności pierwszego i drugiego kursu terapii anty-TNF u pacjentów z ZZSK z wykorzystaniem danych z rejestru ATTRA.

Materiał i metody: Pacjenci spełniali kryteria CRS dla wskazania do terapii anty-TNF. Wykorzystano wyniki końcowe: BASDAI, CRP (mg/l), współczynnik zapalenia przyczepów ścięgniętych oraz przeżycie w trakcie stosowania leku w czasie jednego roku.

Wyniki: Do analizy zakwalifikowano ogółem 1175 pacjentów, z których 1012 otrzymało tylko pierwszy kurs anty-TNF (osoby „nieprzestawiane”), a 163 drugi kurs anty-TNF (osoby „przestawiane”). Przeżycie w ciągu 1–4 lat w grupie osób „nieprzestawianych” wyniosło 91%, 86%, 81% i 78%, a u osób „przestawianych” 81%, 69%, 60% i 48%. Zmniejszenie stężenia CRP było większe w grupie osób „nieprzestawianych” niż „przestawianych” we wszystkich mierzonych przedziałach czasowych. Nie stwierdzono różnicy w odsetkach pacjentów, którzy uzyskali wynik BASDAI < 4 w obu grupach.

Wnioski: Badanie pokazuje, że druga terapia anty-TNF w ZZSK jest tylko trochę mniej skuteczna niż pierwsza i że zamiana na inny lek jest uzasadniona. Drugą terapię anty-TNF po 1 i 2 latach kontynuuje 80% i 70% pacjentów, ok. 50% chorych osiąga zasadniczą odpowiedź kliniczną i taki sam odsetek pacjentów osiąga niską aktywność choroby, odpowiadającą częściowej remisji.

Address for correspondence:

Prof. Karel Pavelka, MD, PhD, Institute of Rheumatology, Na Slupi 4, 128 50 Prague 2, Czech Republic, tel. +420 234 075 244,

e-mail: pavelka@revma.cz.

Submitted: 2.07.2012

Introduction

Ankylosing spondylitis (AS) is a serious, inflammatory, rheumatic disease affecting predominantly the spine in the form of sacroiliitis and spondylitis, with frequent involvement of peripheral joints and entheses. Some comparative studies have shown that AS is associated with the same degree of physical function impairment and worsening of quality of life as seen in rheumatoid arthritis [1].

There is evidence supporting efficacy of regular exercise, patient education, nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs), analgesics, local corticosteroid injections, sulphasalazine and anti-tumour necrosis factor (anti-TNF) agents in the AS treatment [2, 3]. Only anti-TNF agents have been shown to affect both axial (spondylitis) and peripheral (arthritis, dactylitis, enthesitis) manifestations. Efficacy of treatment with anti-TNF agents in AS is fast, robust and long lasting. It improves not only subjective measures such as pain and stiffness, but also spine mobility and overall patient functioning. This therapy leads to a decrease of inflammatory activity as indicated by lowering levels of acute phase reactants and reduction of intensity of inflammation on MRI (magnetic resonance imaging). However, in contrast to rheumatoid arthritis, it has not been shown that anti-TNF therapy slows down radiographic progression in AS [4]. There is evidence supporting efficacy of infliximab, etanercept, adalimumab and golimumab in the treatment of AS [5–8].

Overall, 70–80% of patients with AS achieve a favourable therapeutic response to anti-TNF therapy. Some of these patients experience an increase of disease activity after the initial response, so-called secondary treatment failure. In such a situation it is recommended to switch the patient to a different anti-TNF agent. It has been proven in clinical trials that switching to a second anti-TNF agent is efficacious [9] and this is a recommended approach [10]. There are also several register-based studies showing a positive effect of switching anti-TNF agents [11, 12]. However, there is overall much less information available regarding anti-TNF agent switching in AS compared to rheumatoid arthritis. One more difference is worth mentioning: there are biologicals with a different mode of action (rituximab, abatacept, tocilizumab) in addition to anti-TNF drugs available for the treatment of rheumatoid arthritis; therefore after failure of the anti-TNF agent it is possible either to use another anti-TNF drug or choose a biological drug with a different mode of action. In AS only anti-TNF drugs are efficacious; change of therapy always involves switching from an anti-TNF to another anti-TNF agent.

All patients receiving biological drugs in the Czech Republic for treatment of rheumatic diseases are obligatorily included in the ATTRA national register. We have

Wstęp

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) jest ciężką zapalną chorobą reumatyczną, która zajmuje głównie kręgosłup, przyjmując postać zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych oraz zapalenia stawów kręgosłupa, z częstym zajęciem stawów obwodowych i przyczepów ścięgniowych. Niektóre badania porównawcze wykazały, że ZZSK jest związane z upośledzeniem funkcji fizycznych i pogorszeniem jakości życia, podobnie jak reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) [1].

Istnieją dane potwierdzające skuteczność regularnego wysiłku fizycznego, edukacji pacjenta, stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), leków przeciwbólowych, miejscowych iniekcji kortykosteroidów, sulfasalazyny i leków z grupy inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (*tumour necrosis factor α* – TNF- α), zwanych w skrócie anty-TNF, w leczeniu ZZSK [2, 3]. Wykazano, że tylko leki anty-TNF wpływają zarówno na objawy osiowe (zapalenie stawów kręgosłupa), jak i obwodowe (zapalenie stawów obwodowych, *dactylitis*, zapalenie przyczepów ścięgniowych). Efekt stosowania leków anty-TNF w ZZSK jest szybki, silny i długotrwały. Leczenie poprawia nie tylko subiektywne wskaźniki choroby, np. ból i sztywność, lecz także ruchomość kręgosłupa i ogólne funkcjonowanie pacjenta. Terapia ta prowadzi do zmniejszenia aktywności stanu zapalnego, co odzwierciedla zmniejszenie się stężeń białek ostrej fazy oraz nasilenia stanu zapalnego w badaniu metodą rezonansu magnetycznego. W odróżnieniu od RZS nie wykazano jednak, że terapia anty-TNF spowalnia radiograficzną progresję w ZZSK [4]. Istnieją dane przemawiające za skutecznością infliksymabu, etanerceptu, adalimumabu i golimumabu w leczeniu ZZSK [5–8].

Ogółem 70–80% pacjentów z ZZSK osiąga korzystną odpowiedź terapeutyczną na leki anty-TNF. U części z nich dochodzi do wzrostu aktywności choroby po okresie początkowej odpowiedzi, czyli tzw. wtórnego niepowodzenia terapii. W takiej sytuacji zaleca się zmianę leku anty-TNF na inny z tej grupy. W badaniach klinicznych dowiedziono, że zmiana na inny lek anty-TNF jest skuteczna [9] i jest to podejście zalecane [10]. Istnieje kilka badań opartych na analizie rejestrów, które pokazują pozytywny efekt takiego postępowania [11, 12]. Znacznie mniej jest jednak informacji dotyczących zamiany na inny lek anty-TNF w ZZSK w porównaniu z RZS. Warta podkreślenia jest jeszcze ta różnica, że w leczeniu RZS dostępne są leki biologiczne o odmiennym sposobie działania niż anty-TNF (rytuksymab, abatacept, tocilizumab). Dlatego po niepowodzeniu terapii jednym lekiem anty-TNF możliwe jest zastosowanie innego leku z tej grupy lub wybór leku biologicznego o odmiennym sposobie działania. W ZZSK skuteczne są tylko leki anty-TNF, zmiana terapii zawsze obejmuje zastosowanie innego leku anty-TNF.

W Czechach wszyscy pacjenci otrzymujący leki biologiczne w terapii chorób reumatycznych są obowiązkowo

reported results of anti-TNF treatment in ankylosing spondylitis in the past [13]. For instance we have found that survival on anti-TNF therapy is longer in ankylosing spondylitis compared to rheumatoid arthritis.

The aim of the current study is to compare efficacy of the first and the second course on anti-TNF in patients with AS using the data from the national register ATTRA.

Material and methods

Patients

All patients with AS enrolled in the register between 2006 and 2010 with available data after the first year of treatment with anti-TNF were included in the analysis. Patients had to fulfil indication criteria of the Czech Rheumatological Society in order to start anti-TNF therapy [14], in short: diagnosis of AS based on the New York criteria, BASDAI activity of ≥ 4 on two successive clinic visits, CRP > 10 mg/l, failure of previous therapy (NSAIDs in patients with axial involvement, sulphasalazine in patients with peripheral arthritis, local corticosteroid injections in patients with oligo- or monoarthritis).

Monitoring

The following measures were used to evaluate the response to therapy: BASDAI, CRP (mg/l), HAQ (Health Assessment Questionnaire), enthesitis index and length of survival on anti-TNF treatment.

Therapy

Patients were treated with anti-TNF in recommended doses without an option to adjust the dose: infliximab 5 mg/kg in weeks 0, 2, 6 and then every 8 weeks *i.v.*, etanercept 50 mg weekly *s.c.*, golimumab 50 mg monthly *s.c.* Tuberculosis screening prior to initiation of anti-TNF therapy involved history, PPD testing, chest X ray and QuantiFERON test. Patients were allowed to remain on sulphasalazine or another disease-modifying drug (DMARD) while receiving biological therapy. Local injections of corticosteroids and the use of NSAIDs were permitted as well.

This was an open, prospective, cohort study reflecting real life clinical practice. There were no set rules for treatment discontinuation or switch. However, according to the Czech Rheumatological Society guidelines it should not reach BASDAI 5 or occurrence of adverse effects.

We have compared two groups: patients who switched to a different drug during treatment (*i.e.* “switchers”; $n = 163$) and patients who remained on the first anti-TNF agent for the duration of follow-up (*i.e.* “non-switchers”; $n = 1012$). In the context of this division we have performed an analysis of the relationship between baseline patient characteristics and the occurrence of switching therapy;

włączani do narodowego rejestru ATTRA. Wyniki leczenia lekami anty-TNF w ZZSK zostały już opublikowane [13]. Stwierdzono np., że przeżycie na terapii anty-TNF jest dłuższe w ZZSK w porównaniu z RZS.

Celem badania było porównanie skuteczności pierwszego i drugiego kursu terapii anty-TNF u pacjentów z ZZSK z wykorzystaniem danych z narodowego rejestru ATTRA.

Materiał i metody

Pacjenci

Analizą objęto wszystkich pacjentów z ZZSK włączonych do rejestru w latach 2006–2010, w przypadku których dostępne były dane po pierwszym roku stosowania leku anty-TNF. Aby rozpocząć terapię anty-TNF, pacjenci musieli spełniać kryteria wskazań do leczenia Czeskiego Towarzystwa Reumatologicznego [14]. W skrócie: rozpoznanie ZZSK na podstawie kryteriów nowojorskich, aktywność BASDAI ≥ 4 w czasie dwóch kolejnych wizyt klinicznych, CRP > 10 mg/l, niepowodzenie poprzedniej terapii (NLPZ u pacjentów z zajęciem osiowym, sulfasalazyna u pacjentów z obwodowym zapaleniem stawów, miejscowe iniekcje kortykosteroidów u pacjentów z zajęciem kilku stawów lub jednego stawu).

Monitorowanie

W celu oceny odpowiedzi na terapię wykorzystano następujące wskaźniki: BASDAI, CRP (mg/l), HAQ, wskaźnik zapalenia przyczepów ścięgniętych oraz czas przeżycia w trakcie terapii anty-TNF.

Terapia

Pacjentom podawano lek anty-TNF w rekomendowanych dawkach bez możliwości dostosowania dawki: infliximab 5 mg/kg *m.c. i.v.* w tygodniach 0, 2, 6, a następnie co 8 tygodni, etanercept 50 mg *s.c.* co tydzień, golimumab 50 mg *s.c.* co miesiąc. Badanie przesiewowe w kierunku gruźlicy przed rozpoczęciem terapii anty-TNF obejmowało: wywiad, próbę tuberkulinową, prześwietlenie klatki piersiowej oraz wykonanie testu QuantiFERON. W czasie terapii biologicznej dozwolone było dalsze przyjmowanie sulfasalazyny lub innego leku modyfikującego przebieg choroby (LMPCh). Dozwolone było także podawanie miejscowych iniekcji kortykosteroidów oraz stosowanie leków z grupy NLPZ.

Było to otwarte, prospektywne badanie kohortowe, odzwierciedlające rzeczywiste warunki praktyki klinicznej. Nie ustalono zasad dotyczących przerwania leczenia lub „przestawienia” na inny lek, jednak zgodnie z wytycznymi Czeskiego Towarzystwa Reumatologicznego nie należało dopuścić do osiągnięcia wyniku BASDAI 5 lub wystąpienia działań niepożądanych.

in other words we were interested if some of the characteristics were predictive of future switch. Efficacy of first anti-TNF therapy in these two groups was also compared based on a laboratory marker (CRP), a disease activity index (BASDAI) and a quality of life index (HAQ).

Statistical analysis

Basic descriptive statistics were used to characterize the dataset. Categorical parameters are described using absolute or relative frequency. Median, 5th and 95th percentile or median and quartile range (25th and 75th percentile) were used to describe continuous variables.

When evaluating a relationship of two categorical variables, Fisher's exact test was used. Calculation of exact significance in the case of categorical variables with three or more categories was based on estimates using the Monte Carlo method (100 000 samples). To evaluate continuous variables between two independent groups (i.e. "switchers", "non-switchers"), the nonparametric Mann-Whitney U test was used.

Results

A total of 1175 patients were included in the study, of which 1012 had received the first course of anti-TNF therapy only ("non-switchers") and 163 were treated with at least two courses of anti-TNF therapy ("switchers") (Fig. 1). The number of patients treated with individual anti-TNF drugs is shown in table I. Baseline demographic characteristics of both patient groups are summarized in Table II. Median time to the initiation of the second course of anti-TNF therapy was 10 weeks. There were no statistically significant differences in age at diagnosis (28.9 vs. 28.2 years), disease duration (6.4 vs. 6.3 years), age at anti-TNF therapy initiation (36.7 vs. 37.5 years), proportion of patients with HLA B27 positivity (86.0% vs. 83.7%), disease manifestations (axial: 84.1 vs. 86.8%; peripheral: 15.9 vs. 13.2%) or mean number of DMARDs used (0.56 vs. 0.61) between the two groups ("non-switchers" vs. "switchers"). There was a statistically significant difference in the male/female ratio (male: 88% vs. 79.7%). Both groups had the same degree of baseline activity (CRP 22.0 mg/l vs. 22.4 mg/l), BASDAI (both 6.6) and functional impairment (HAQ 1.0 vs. 1.1).

Survival on therapy

Survival on therapy is shown in Fig. 2. Survival was longer in "non-switchers" compared to "switchers" (survival on the second course of anti-TNF therapy). While survival on the first anti-TNF was 91% after the first year, 86% after the second year, 81% after the third year and 78% after the fourth year of treatment, survival on the second course of anti-TNF was 81% after the first year, 69% after

Porównywano dwie grupy: pacjentów, którym zmieniono lek w czasie terapii (tj. osoby „przestawione”; $n = 163$) oraz chorych, którzy kontynuowali terapię pierwszym lekiem anti-TNF przez cały czas obserwacji (tj. osoby „nieprzestawiane”; $n = 1012$). W kontekście tego podziału przeprowadzono analizę wyjściowej charakterystyki pacjenta „przestawionego” na inny lek; innymi słowy, sprawdzano, czy pewne dane z charakterystyki pozwalają przewidzieć konieczność „przestawienia” pacjenta na inny lek w przyszłości. Skuteczność pierwszej terapii anti-TNF w tych dwóch grupach została także porównana w zakresie markera laboratoryjnego (CRP), wskaźnika aktywności choroby (BASDAI) oraz wskaźnika jakości życia (HAQ).

Analiza statystyczna

Do charakterystyki zbioru danych użyto podstawowej statystyki opisowej. Parametry kateryczne opisano za pomocą częstości bezwzględnej lub względnej. Do opisu zmiennych ciągłych wykorzystano medianę, 5. i 95. percentyl lub medianę i zakres kwadrylowy (25. i 75. percentyl).

Przy obliczaniu relacji dwóch zmiennych katerycznych wykorzystano test dokładności Fishera. Obliczenie dokładnej znamienności w przypadku zmiennych katerycznych z trzema lub więcej kategoriami oparto na szacowaniu za pomocą metody Monte Carlo (100 000 próbek). Aby ocenić zmienne ciągłe pomiędzy dwiema niezależnymi grupami (tj. osobami „przestawianymi” i „nieprzestawianymi”), wykorzystano nieparametryczny test U Manna-Whitneya.

Wyniki

Ogółem do badania zakwalifikowano 1175 pacjentów, z czego 1012 otrzymało tylko pierwszy kurs terapii anti-TNF (osoby „nieprzestawiane”), a 163 było leczonych co najmniej dwoma kursami terapii anti-TNF (osoby „przestawiane”) (ryc. 1). Liczbę pacjentów leczonych poszczególnymi lekami anti-TNF podano w tabeli I. Wyjściową charakterystykę demograficzną pacjentów z obu grup podsumowano w tabeli II. Mediana czasu do rozpoczęcia drugiego kursu terapii anti-TNF wyniosła 10 tygodni. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w wieku przy rozpoznaniu (28,9 vs 28,2 roku), w czasie trwania choroby (6,4 vs 6,3 roku), w wieku przy rozpoczęciu terapii anti-TNF (36,7 vs 37,5 roku), w odsetku pacjentów z dodatnim wynikiem HLA-B27 (86% vs 83,7%), w objawach choroby (osiowe: 84,1% vs 86,8%; obwodowe: 15,9% vs 13,2%) oraz w średniej liczbie stosowanych LMPCh (0,56 vs 0,61) pomiędzy dwiema grupami (osoby „nieprzestawiane” vs osoby „przestawiane”). Odnotowano statystycznie istotną różnicę we współczynniku mężczyźni/kobiety (mężczyźni: 88% vs 79,7%). W obu grupach stwierdzono taką samą wyjściową aktywność choroby (CRP 22 mg/l vs 22,4 mg/l), BASDAI (w obu grupach 6,6) oraz upośledzenie funkcjonalne (HAQ 1,0 vs 1,1).

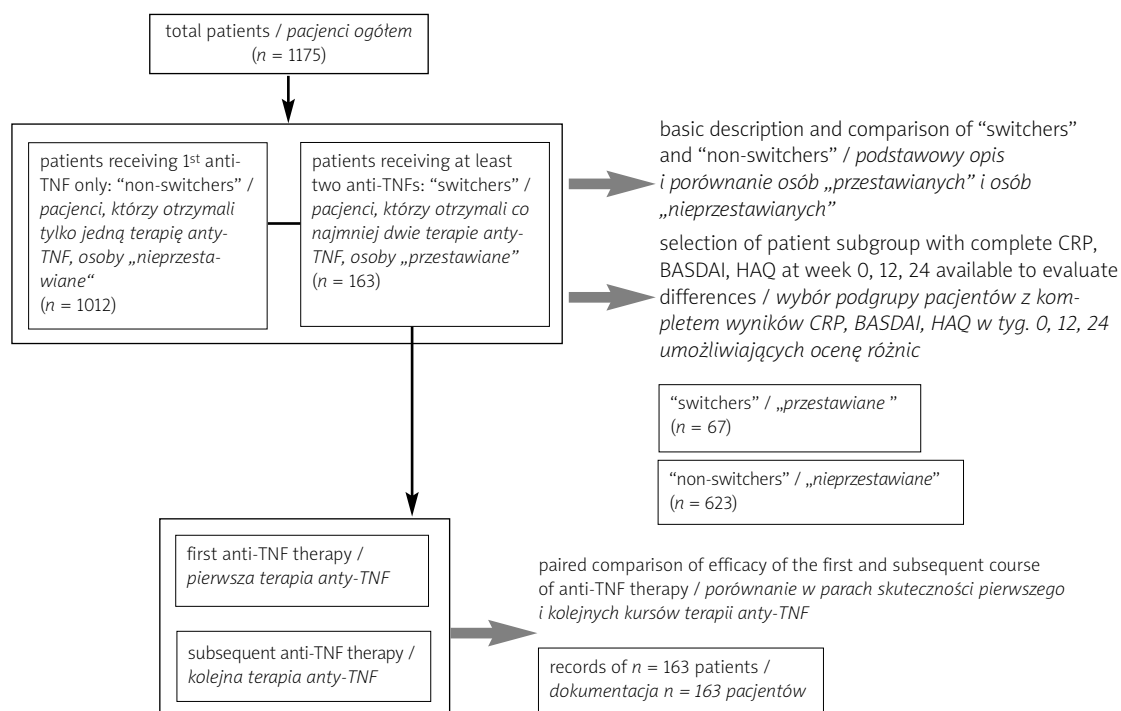


Fig. 1. Patient flow.

Ryc. 1. Przepływ pacjentów.

Table I. Number of patients based on the first administered drug

Tabela I. Liczba pacjentów otrzymujących pierwszy podawany lek

Drug / Lek	Total / Ogółem (n = 1175)	"Switchers" / Osoby „przestawiane” (n = 163)	"Non-switchers" / Osoby „nieprzestawiane” (n = 1012)
Remicade infliximab / <i>infliximab</i>	371 (31.6%)	76 (46.6%)	295 (29.2%)
Enbrel etanercept / <i>etanercept</i>	401 (34.1%)	54 (33.1%)	347 (34.3%)
Humira adalimumab / <i>adalimumab</i>	367 (31.2%)	30 (18.4%)	337 (33.3%)
Simponi golimumab / <i>golimumab</i>	36 (3.1%)	3 (1.8%)	33 (3.3%)

the second year, 60% after the third year and 48% after the fourth year of treatment.

Comparison of efficacy between “switchers” and “non-switchers”

The comparison of efficacy parameters between the group of “switchers” and “non-switchers” during their second course of anti-TNF therapy at individual clinical appointments is depicted in Table III. CRP in the “non-switchers” group decreased significantly more at week 12

Czas przeżycia na terapii

Czas przeżycia na terapii przedstawiono na rycinie 2. Przeżycie było dłuższe w grupie osób „nieprzestawianych” w porównaniu z grupą osób „przestawianych” (przeżycie na drugim kursie terapii anti-TNF). Przeżycie na pierwszej terapii anti-TNF wynosiło 91% po pierwszym roku, 86% po drugim roku, 81% po trzecim roku i 78% po czwartym roku leczenia, a przeżycie na drugim kursie terapii anti-TNF wynosiło 81% po pierwszym roku, 69% po drugim roku, 60% po trzecim roku i 48% po czwartym roku leczenia.

Table II. Comparison of essential patient demographics and disease characteristics (gender, age at diagnosis, age at anti-TNF initiation, disease duration, HLA-B27 positivity, number of previous DMARDs, disease manifestations) between the “switchers” and the “non-switchers” (see: AS_srovnani_antiTNF.pptx; pgs: 4–7)

Tabela II. Porównanie najważniejszych danych demograficznych pacjentów i charakterystyka choroby (płeć, wiek przy rozpoznaniu, wiek przy rozpoczynaniu terapii anty-TNF, czas trwania choroby, dodatni wynik HLA-B27, liczba uprzednio stosowanych LMPCh, objawy choroby) pomiędzy osobami „przestawianymi” i „nieprzestawianymi” (patrz: AS_srovnani_antiTNF.pptx; pgs: 4-7).

Parameter / Parametr	“Switchers” / Osoby „przestawiane”	“Non-switchers” / Osoby „nieprzestawiane”	p
sex / płeć female / kobiety (n = 301) male / mężczyźni (n = 874)	60 (20.3%) 103 (12.0%)	241 (79.7%) 771 (88.0%)	0.001 ^a
age at diagnosis / wiek przy rozpoznaniu	28.2 (15.0–51.7)	28.9 (16.4–48.4)	0.547 ^b
age at anti-TNF initiation / wiek przy rozpoznaniu terapii anty-TNF	37.5 (24.3–57.5)	36.7 (23.1–57.8)	0.793 ^b
disease duration / czas trwania choroby	6.3 (0.3–25.9)	6.4 (0.4–23.2)	0.721 ^b
HLA-B27 yes / tak (n = 1065) no / nie (n = 92)	148 (14.0%) 15 (16.3%)	917 (86.0%) 77 (83.7%)	0.533 ^a
number of DMARDs / Liczba LMPCh	0 (0–2)	0 (0–2)	0.455 ^b
manifestations / objawy axial / osiowe (n = 726) peripheral / obwodowe (n = 420)	111 (15.9%) 52 (13.2%)	615 (84.1%) 368 (86.8%)	0.192 ^a
CRP (mg/l)	22.4 (12.2–39.1)	22.0 (12.0–35.7)	0.492
BASDAI	6.6 (5.5–7.6)	6.6 (5.4–7.7)	0.943
HAQ	1.1 (0.8–1.5)	1.0 (0.8–1.4)	0.135

Absolute and relative frequencies are reported for categorical variables (%), median and 0.05–0.95 percentile were calculated for continuous variables. / Częstości bezwzględne oraz względne podano dla zmiennych kategoriycznych (%), medianę i 0,05–0,95 percentyl obliczono dla zmiennych ciągłych.

^ap Value of Fisher exact test / ^awartość p testu dokładności Fishera

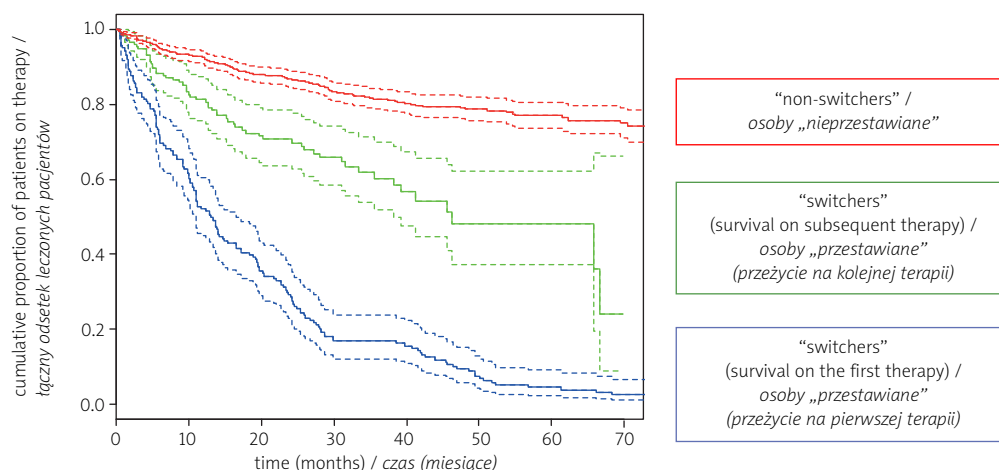
^bp Value of Mann-Whitney U test / ^bwartość p testu U Manna-Whitneya

($p = 0.003$) and this difference remained significant at the end of the 1 year follow-up ($p = 0.001$). Differences in BASDAI change are significant at week 24 only ($p = 0.03$), but not at the end of the follow-up ($p = 0.427$). Overall BASDAI decreased by 70% in the “non-switchers” group and by 40% in the “switchers” group. Differences in HAQ change were significant at week 12 ($p = 0.019$) and week 24 ($p = 0.006$).

BASDAI < 4 at months 6 and 12 was reached by 82.6% and 84.9% of patients in the “non-switchers” group and by 77.7% and 80% of patients in the “switchers” group (Fig. 3). BASDAI < 2 at the same time points was reached by 51% and 55% of patients in the “non-switchers” group and by 51.4% and 55.8% of patients in the “switchers” group (Fig. 4).

Porównanie skuteczności leczenia pomiędzy osobami „przestawianymi” i osobami „nieprzestawianymi”

Porównanie parametrów skuteczności pomiędzy grupą osób „przestawianych” i grupą osób „nieprzestawianych” w czasie drugiego kursu terapii anty-TNF podczas poszczególnych wizyt klinicznych zostało przedstawione w tabeli III. Poziom CRP w grupie osób „nieprzestawianych” obniżył się bardziej znacząco w 12. tygodniu ($p = 0,003$) i różnica ta pozostała istotna na koniec trwającego rok okresu obserwacji ($p = 0,001$). Różnica w zmianie BASDAI jest znamienna tylko w 24. tygodniu ($p = 0,03$), ale nie na koniec okresu obserwacji ($p = 0,427$). Całkowity wynik BASDAI zmniejszył się o 70% w grupie osób „nieprzestawianych” i o 40% w grupie osób „przestawianych”. Różnice w zmianie HAQ były znamienne w 12. tygodniu ($p = 0,019$) i w 24. tygodniu ($p = 0,006$).



Proportion of patients on therapy (95% IS) / Odsetek pacjentów na terapii (95% IS)	1 year / 1 rok	2 years / 2 lata	3 years / 3 lata	4 years / 4 lata
“non-switchers” / osoby „nieprzestawiane”	0.92 (0.90–0.94)	0.86 (0.84–0.89)	0.81 (0.78–0.84)	0.78 (0.75–0.81)
“switchers” (survival on subsequent therapy) / osoby „przestawiane” (przeżycie na kolejnej terapii)	0.81 (0.75–0.87)	0.69 (0.62–0.77)	0.60 (0.51–0.70)	0.48 (0.37–0.62)
“switchers” (survival on the first therapy) / osoby „przestawiane” (przeżycie na pierwszej terapii)	0.51 (0.44–0.59)	0.28 (0.22–0.36)	0.16 (0.11–0.23)	0.09 (0.05–0.15)

Fig. 2. Duration of survival on therapy.
Ryc. 2. Okres przeżycia na terapii.

Adverse events

Serious adverse events occurred in 6.8% of the patients; non-serious were noted in 33.3%. The most common serious adverse events were infections (20/1175; 1.8%), with 3 cases of tuberculosis (3/1175; 0.26%). Latent tuberculosis developed in 31/1175 patients during treatment. The second most common adverse event was neoplasia (8/1175; 0.7%) (Table IV). There was no difference in serious adverse event frequency between the first and the second anti-TNF course (6.1% vs. 6.3%). No difference in the occurrence of non-serious adverse events between the first and the second anti-TNF was noted either (Fig. 5).

Discussion

Information regarding switching of anti-TNF therapy in AS patients is very limited. RHAPSODY is the only larger clinical trial providing the efficacy data of the second course of anti-TNF. There were 1250 patients included in this trial, 326 of which have received anti-TNF previously. These patients were treated with infliximab or etanercept in the past and were receiving adalimumab as a second

Wynik BASDAI < 4 w 6. i 12. miesiącu osiągnęło 82,6% i 84,9% pacjentów z grupy osób „nieprzestawianych” oraz 77,7% i 80% pacjentów z grupy osób „przestawianych” (ryc. 3). Wynik BASDAI < 2 w tych samych punktach czasowych osiągnęło 51% i 55% pacjentów z grupy osób „nieprzestawianych” oraz 51,4% i 55,8% pacjentów z grupy osób „przestawianych” (ryc. 4).

Działania niepożądane

Poważne działania niepożądane wystąpiły u 6,8% pacjentów, pozostałe działania niepożądane u 33,3%. Najczęściej występującym poważnym działaniem niepożądanym były infekcje (20/1175; 1,8%), w tym 3 przypadki gruźlicy (3/1175; 0,26%). Gruźlica utajona rozwinęła się w czasie leczenia u 31/1175 pacjentów. Drugim pod względem częstości działaniem niepożądanym były nowotwory (8/1175; 0,7%) (tab. IV). Nie stwierdzono różnicy w częstości poważnych działań niepożądanych pomiędzy pierwszym i drugim kursem terapii anti-TNF (6,1% vs 6,3%). Nie stwierdzono także różnicy w występowaniu pozostałych działań niepożądanych pomiędzy pierwszym a drugim kursem terapii anti-TNF (ryc. 5).

Table III. Comparison of efficacy parameters between “switchers” and the “non-switchers” during first anti-TNF treatment at individual time points (see: AS_srovnani_antiTNF.pptx; pgs.: 12–15)**Tabela III.** Porównanie parametrów skuteczności pomiędzy osobami „przestawianymi” i „nieprzestawianymi” w czasie pierwszego leczenia anty-TNF w poszczególnych punktach czasowych (patrz: AS_srovnani_antiTNF.pptx; pgs.: 12-15).

		Week 0 / Tydzień 0	Week 12 / Tydzień 12	Week 24 / Tydzień 24	Week 36 / Tydzień 36	Week 48 / Tydzień 48
CRP	“non-switchers” / osoby „nieprzestawiane”	22.0 (12.0–35.7)	2.1 (1.0–4.8)	2.1 (1.0–5.0)	2.3 (1.0–5.0)	2.1 (1.0–5.0)
	“switchers” / osoby „przestawiane”	22.4 (12.2–39.1)	3.1 (1.1–10.0)	3.6 (1.0–9.4)	4.0 (1.4–12.0)	4.2 (1.8–16.7)
	p value ^a / wartość p ^a	0.492	0.003	0.002	< 0.001	< 0.001
BASDAI	“non-switchers” / osoby „nieprzestawiane”	6.6 (5.4–7.7)	2.4 (1.1–3.9)	2.0 (0.8–3.4)	1.9 (0.7–3.3)	1.7 (0.6–3.3)
	“switchers” / osoby „przestawiane”	6.6 (5.5–7.6)	2.6 (1.0–4.1)	2.5 (1.0–4.8)	2.2 (0.9–4.3)	1.8 (0.6–3.5)
	p value ^a / wartość p ^a	0.943	0.471	0.030	0.067	0.427
HAQ	“non-switchers” / osoby „nieprzestawiane”	1.0 (0.8–1.4)	0.5 (0.1–1.0)	0.5 (0.1–0.9)	0.4 (0.0–0.9)	0.4 (0.0–0.9)
	“switchers” / osoby „przestawiane”	1.1 (0.8–1.5)	0.6 (0.3–1.2)	0.6 (0.3–1.1)	0.5 (0.0–1.0)	0.5 (0.0–0.9)
	p value ^a / wartość p ^a	0.135	0.019	0.006	0.503	0.710
Enthesitis index	“non-switchers” / osoby „nieprzestawiane”	2.0 (0.0–6.0)	–	–	–	0.0 (0.0–0.0)
	“switchers” / osoby „przestawiane”	3.0 (0.0–7.0)	–	–	–	0.0 (0.0–1.0)
	p value ^a / wartość p ^a	0.051	–	–	–	0.167

Median and quartile range were calculated (0.25–0.75 percentile). / Obliczono medianę i zakres kwartylowy (0,25–0,75 percentyli).

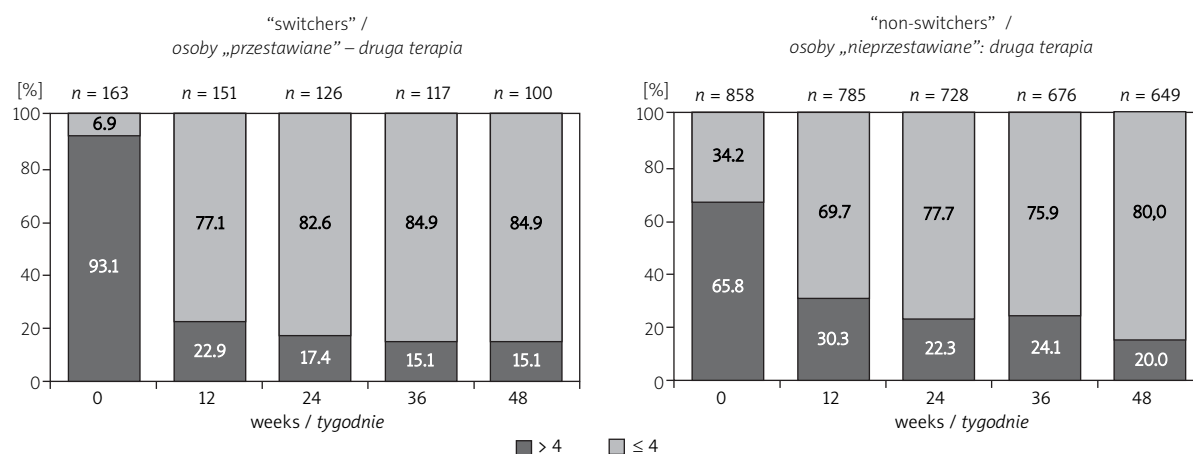
^ap Value of Mann-Whitney U test / ^awartość p testu Manna-Whitneya

line drug [15]. Efficacy in this trial was better in patients who discontinued the first anti-TNF due to adverse effects or due to secondary failure compared to those who did not respond to anti-TNF at all, a situation similar to that of rheumatoid arthritis. This finding was not confirmed in a study using data from the NOR-DMARD register [16], which is otherwise the best source of data regarding switching in AS and given a similar methodology enables comparison with our ATTRA register.

The primary parameter of efficacy and safety is survival on therapy. Overall survival on therapy in AS is good and we have shown ourselves that it is better compared to rheumatoid arthritis. Survival on therapy was better in the ATTRA register compared to NOR-DMARD data (for instance 91% vs. 76% after the first year of treatment). This fact might be partially attributable to a different AS treatment guidelines in both countries and to a more burdensome administrative process required to change anti-TNF therapy in the Czech Republic. However, both studies

Dyskusja

Informacje dotyczące zamiany jednego leku anty-TNF na drugi są bardzo ograniczone. RHAPSODY jest jedynym większym badaniem klinicznym, w którym podano dane dotyczące skuteczności drugiego kursu terapii anty-TNF. Do badania zakwalifikowano 1250 pacjentów, z których 326 otrzymało wcześniej terapię anty-TNF. Pacjentów tych leczono w przeszłości infliksymabem lub etanerceptem, a w terapii drugiego rzutu otrzymywali adalimumab [15]. Skuteczność w tym badaniu była lepsza u pacjentów, którzy przerwali pierwszą terapię anty-TNF z powodu działań niepożądanych lub z powodu wtórnej nieskuteczności leczenia, niż u osób, które wcale nie odpowiedziały na terapię anty-TNF, co jest obserwacją podobną do stwierdzonej w RZS. Wynik ten nie został potwierdzony w badaniu wykorzystującym dane z rejestru NOR-DMARD [16], który jest najlepszym źródłem danych dotyczących „przestawiania” na inną terapię w ZZSK i w którym stosowano podobną metodologię, co umożliwia porównanie z rejestrem ATTRA.



Comparison of proportion of patients with BASDAI ≤ 4 between “non-switchers” and the second anti-TNF course in “switchers” /
Porównanie odsetka pacjentów z wynikiem BASDAI ≤ 4 pomiędzy osobami „nieprzestawianymi” i osobami „przestawianymi” na drugim kursie terapii anti-TNF

Week / Tydzień	0	12	24	36	48
Fisher's exact test / Test dokładności Fishera	$p < 0.001$	$p = 0.220$	$p = 0.419$	$p = 0.056$	$p = 0.209$

Proportion of patients reaching BASDAI lower than 4 at given timepoints was compared between the first course in “non-switchers” ($n = 1012$) and second course of therapy in patients designated as “switchers” ($n = 163$). /

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wynik BASDAI niższy niż 4 w danych punktach czasowych porównywano pomiędzy pierwszym kursem terapii u osób „nieprzestawianych” ($n = 1012$) i drugim kursem terapii u pacjentów z grupy osób „przestawianych” ($n = 163$).

Fig. 3. Comparison of efficacy “switchers” and “non-switchers”-reaching BASDAI ≤ 4.

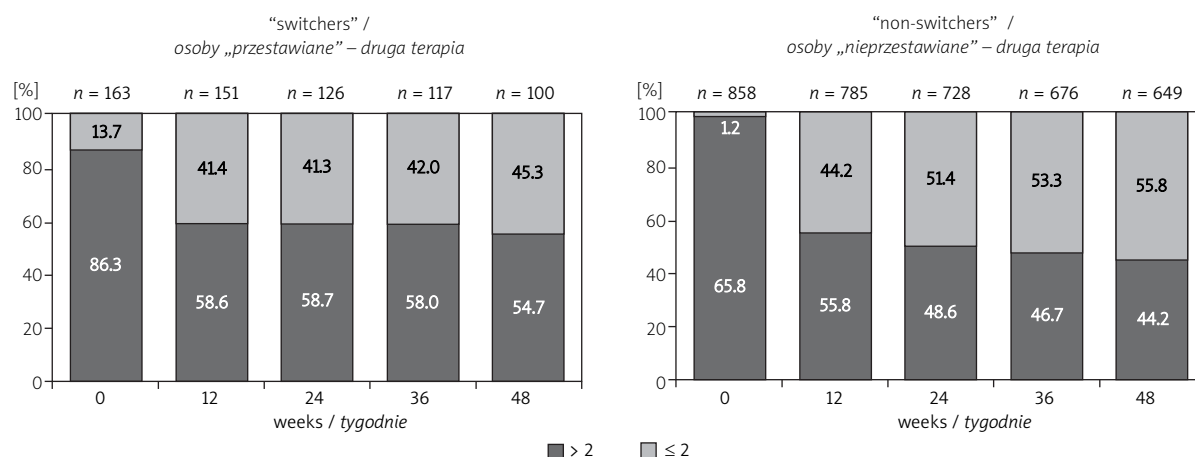
Ryc. 3. Porównanie skuteczności u osób „przestawianych” i „nieprzestawianych”, które osiągnęły wynik BASDAI ≤ 4.

have confirmed the same pattern, that survival on therapy is longer on the first (“non-switchers”) compared to the second anti-TNF (“switchers”).

We have also compared efficacy of the first anti-TNF in “non-switchers” with the second anti-TNF in “switchers”. The first anti-TNF therapy was more effective than the second in lowering CRP from week 12 until the end of the 1 year follow-up. When comparing BASDAI, the only significant difference was noted in week 24. Differences in HAQ scores were significant in weeks 12 and 24 only, but not at the end of the 1 year follow-up. There were no significant differences in enthesitis index results between the first and the second anti-TNF therapy. There was also no statistical difference in reaching BASDAI < 4 and BASDAI < 2 between the two groups. Overall it can be said that the first anti-TNF therapy was more effective than the second in suppressing laboratory activity; differences in subjective measures (BASDAI, HAQ) were at most time points minimal. However, in actual state assessment, the

Pierwszorzędowym parametrem skuteczności i bezpieczeństwa było przeżycie na terapii. Całkowite przeżycie na terapii w ZZSK było dobre oraz lepsze w porównaniu z RZS. Przeżycie na terapii było lepsze w rejestrze ATTRA w porównaniu z danymi NOR-DMARD (przykładowo 91% vs 76% po leczeniu w pierwszym roku). Fakt ten można częściowo przypisać różnym wytycznym terapii ZZSK w obu krajach i bardziej skomplikowanemu procesowi administracyjnemu, który jest wymagany w celu zmiany terapii anti-TNF w Czechach. Niemniej jednak oba badania potwierdziły ten sam wzorec, wskazujący że przeżycie na terapii jest dłuższe w czasie pierwszej (osoby „nieprzestawiane”) niż drugiej terapii anti-TNF (osoby „przestawiane”).

Porównywano także skuteczność pierwszej terapii anti-TNF u osób „nieprzestawianych” z drugą terapią anti-TNF u osób „przestawianych”. Pierwsza terapia anti-TNF była skuteczniejsza niż druga w obniżaniu poziomu CRP od 12. tygodnia do końca trwającej 1 rok obserwacji. Przy porównaniu wskaźnika BASDAI jedyną znaną różnicę zanotowano



Comparison of proportion of patients with BASDAI ≤ 2 between "non-switchers" and the second anti-TNF course in "switchers" /
Porównanie odsetka pacjentów z wynikiem BASDAI ≤ 2 pomiędzy osobami „nieprzestawianymi” i osobami „przestawianymi” na drugim kursie terapii anti-TNF

Week / Tydzień	0	12	24	36	48
Fisher's exact test / Test dokładności Fishera	$p < 0.001$	$p = 0.634$	$p = 0.079$	$p = 0.031$	$p = 0.066$

Proportion of patients reaching BASDAI lower than 2 at given timepoints was compared between the first course in "non-switchers" ($n = 1012$) and second course of therapy in patients designated as "switchers" ($n = 163$). /
Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wynik BASDAI niższy niż 2 w danych punktach czasowych porównywano pomiędzy pierwszym kursem terapii u osób „nieprzestawianych” ($n = 1012$) i drugim kursem terapii u pacjentów z grupy osób „przestawianych” ($n = 163$).

Fig. 4. Comparison of efficacy "switchers" and "non-switchers"-reaching BASDAI ≤ 2.

Ryc. 4. Porównanie skuteczności u osób „przestawianych” i „nieprzestawianych”, które osiągnęły wynik BASDAI ≤ 2.

first and the second course of anti-TNF were equally effective [17].

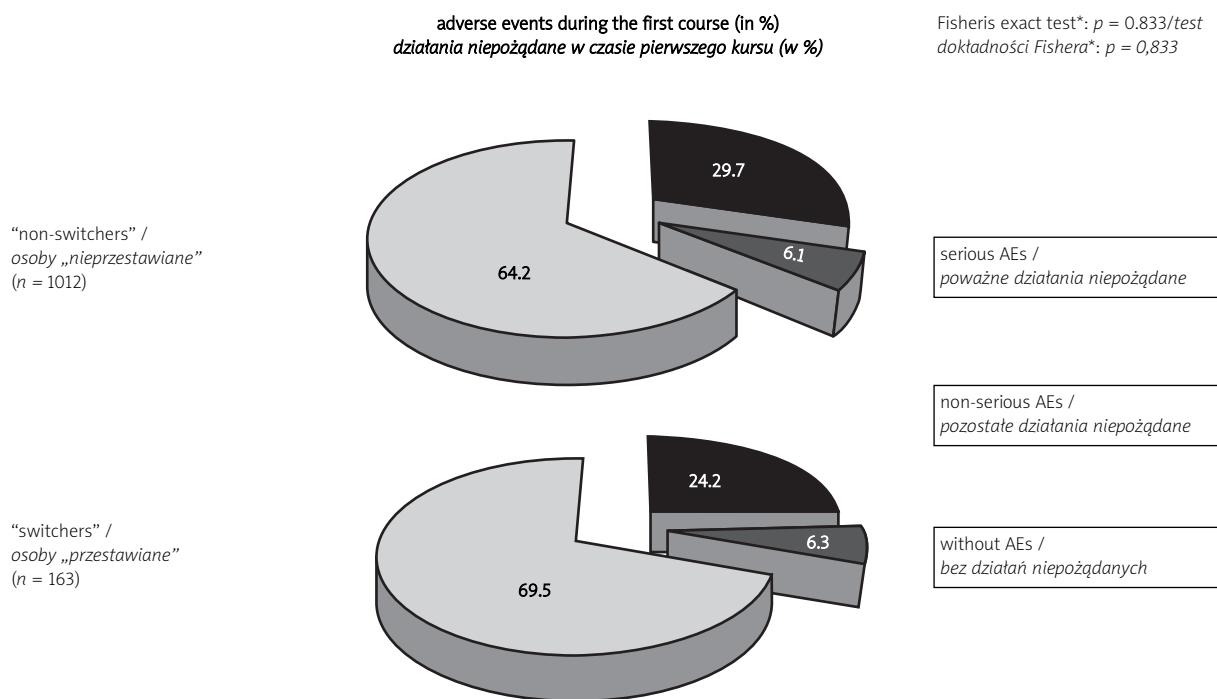
There are limitations to our study. The main issue was the fact that we did not have valid data in all patients regarding reasons leading to discontinuation of treatment. In some patients no reason was given, while in others two reasons were given at the same time. In some cases patients' access to therapy might have been affected, but this was not recorded in the documentation. Due to these reasons this analysis was not performed. Data from some RA registers suggest that patients who discontinued their first anti-TNF due to primary failure are more likely to discontinue the second course due to primary failure as well and patients who had to discontinue due to adverse effects are likely to discontinue the second course for the same reason. Similar data from registries regarding AS are not yet available. For instance in the NOR-DMARD register this was not shown, but the number of patients available for subanalysis was limited.

w 24. tygodniu. Różnice w wynikach HAQ były znamienne tylko w 12. i 24. tygodniu, ale nie na koniec rocznego okresu obserwacji. Nie stwierdzono znamienych różnic w wynikach wskaźnika zapalenia przyczepów ścięgniętych pomiędzy pierwszą i drugą terapią anti-TNF. Nie stwierdzono także statystycznej różnicy w osiągnięciu wskaźnika BASDAI < 4 i BASDAI < 2 pomiędzy dwiema grupami. Można powiedzieć, że pierwsza terapia anti-TNF była relatywnie bardziej skuteczna w porównaniu z drugą w hamowaniu aktywności choroby wyrażonej parametrami laboratoryjnymi; różnice w subiektywnych miarach (BASDAI, HAQ) były w większości punktów czasowych minimalne. Jednak w ocenie stanu rzeczywistego pierwszy i drugi kurs terapii anti-TNF był równie skuteczny.

Przeprowadzone badanie miało ograniczenia. Głównym problemem był fakt, że nie dysponowano u wszystkich pacjentów walidowanymi danymi dotyczącymi głównych przyczyn przerwania leczenia. W przypadku niektórych pacjentów nie podano żadnej przyczyny, w przypadku innych w tym samym punkcie czasowym podano dwie przyczyny.

Table IV. Adverse events (AEs). Number of occurrences of individual AEs (not number of patients)
Tabela IV. Działania niepożądane. Liczba przypadków wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych (nie liczba pacjentów)

Serious AEs / Poważne działania niepożądane	
Type / Rodzaj	Number of AEs / Liczba działań niepożądanych
infection / infekcja	20
malignancy / nowotwór złośliwy	8
gastrointestinal / z układu pokarmowego	7
cardiovascular / z układu krążenia	7
dermatological / dermatologiczne	6
laboratory abnormality / nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych	6
allergic infusion reaction / reakcja alergiczna po wlewie leku	4
ophthalmological / okulistyczne	4
renal / ze strony nerek	4
tuberculosis / gruźlica	3
allergic reaction / reakcja alergiczna	2
neurological / neurologiczne	2
haematological / hematologiczne	1
delayed infusion reaction / opóźniona reakcja na wlew leku	1
other / inne	24
total	99
Non-serious AEs / Inne działania niepożądane	
Type / Rodzaj	Number of AEs / Liczba działań niepożądanych
infection / infekcja	343
dermatological / dermatologiczne	48
ophthalmological / okulistyczne	40
latent tuberculosis / gruźlica utajona	31
local allergic reaction / miejscowa reakcja alergiczna	26
allergic reaction / reakcja alergiczna	18
liver abnormalities / nieprawidłowości dotyczące wątroby	17
allergic infusion reaction / reakcja alergiczna po wlewie leku	16
gastrointestinal / z układu pokarmowego	14
renal / ze strony nerek	14
cardiovascular / z układu krążenia	12
headache / ból głowy	10
laboratory abnormality / nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych	8
neurological / neurologiczne	8
delayed infusion reaction / opóźniona reakcja na wlew leku	4
central nervous system abnormalities / zaburzenia funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego	3
haematological / hematologiczne	2
tuberculosis / gruźlica	1
other / inne	85
total / ogółem	701



* Exact significance based on estimation using the Monte Carlo method (100 000 samples). / * Dokładna znamienność oparta na oszacowaniu za pomocą metody Monte Carlo (100 000 próbek).

Ryc. 5. Adverse events II.
Ryc. 5. Działania niepożądane II.

Finally we can say that this study shows that the second anti-TNF therapy in AS is only slightly less effective than the first anti-TNF and that switching of therapy is reasonable. 80% and 70% of the patients remain on the second anti-TNF after 1 and 2 years, 80% of patients are below the level of high activity (BASDAI < 4) and 50% are close to partial remission (BASDAI < 2).

The study was funded by a grant of the Czech Ministry of Health.
The authors declare no conflict of interest.

U niektórych pacjentów mogły istnieć ograniczenia w dostępie do terapii, ale nie odnotowano tego w dokumentacji. Z tych powodów nie przeprowadzono takiej analizy. Dane z niektórych rejestrów RZS sugerują, że chorzy, którzy przerwali pierwszą terapię anty-TNF z powodu jej pierwotnego niepowodzenia, z większym prawdopodobieństwem mogą przerwać drugi kurs terapii z powodu pierwotnego niepowodzenia, podobnie pacjenci, którzy musieli przerwać pierwszy kurs z powodu działań niepożądanych, z większym prawdopodobieństwem mogą przerwać drugi kurs leczenia z tego samego powodu. Podobne dane z rejestrów dotyczących ZZSK nie są jeszcze dostępne. Na przykład, w rejestrze NOR-DMARD nie zostało to pokazane, ale liczba pacjentów dostępnych do subanalizy była ograniczona.

Podsumowując, można powiedzieć, że przeprowadzone badanie pokazało, iż druga terapia anty-TNF w ZZSK jest tylko trochę mniej skuteczna niż pierwsza terapia i „prze-stawienie” na inny lek jest uzasadnione. Na drugiej terapii anty-TNF po 1 i 2 latach pozostało 80% i 70% pacjentów,

References

Piśmiennictwo

1. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, et al. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 (Suppl. 3): iii8-iii18.
2. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, et al.; "ASessment in AS" international working group; European League Against Rheumatism. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 442-452.
3. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 896-904.
4. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, et al. 2010 update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondylarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 905-908.
5. Braun J, Landewé R, Hermann KG, et al.; ASSERT Study Group. Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1646-1652.
6. Braun J, van der Horst-Bruinsma IE, Huang F, et al. Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 1543-1551.
7. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff HM, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2136-2146.
8. Inman RD, Davis JC Jr, Heijde D, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 3402-3412.
9. Cantini F, Nicooli L, Benucci M, et al. Switching from infliximab to once-weekly administration of 50 mg etanercept in resistant or intolerant patients with ankylosing spondylitis: results of a fifty-four-week study. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 812-816.
10. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, et al. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 157-163.
11. Conti F, Ceccarelli F, Marocchi E, et al. Switching tumour necrosis factor alpha antagonists in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: an observational study over a 5-year period. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1393-1397.
12. Paccou J, Solau-Gervais E, Houvenagel E, et al. Efficacy in current practice of switching between anti-tumour necrosis factor- α agents in spondyloarthropathies. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 714-20.
13. Pavelka K. Long-term efficacy and safety of anti-TNF therapies in ankylosing spondylitis, experiences from nation-wide registry ATTRA. *Hungarian Rheumatology* 2010; 51: 154 (O11).
14. Pavelka K. Guidelines of the Czech Rheumatological Society for treatment of ankylosing spondylitis in Czech. *Česká Revmatol* 2012; 1: 4-11.
15. Rudwaleit M, Claudepierre P, Wordsworth P, et al. Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2009; 36: 801-808.
16. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, et al. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 157-163.
17. Hyrich KL, Lunt M, Dixon WG, et al. Effects of switching between anti-TNF therapies on HAQ response in patients who do not respond to their first anti-TNF drug. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 1000-1005.

u 80% pacjentów stwierdzono aktywność choroby poniżej wysokiego poziomu (BASDAI < 4), a 50% badanych jest bliższa częściowej remisji (BASDAI < 2).

Badanie sfinansowane z grantu Ministerstwa Zdrowia Republiki Czeskiej.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.