

# Recomendaciones del comité de expertos de la Asociación Colombiana de Reumatología para el empleo de terapia bloqueadora del factor de necrosis tumoral en artritis reumatoide

John Darío Londoño<sup>1</sup>, Jorge Rueda Gutiérrez<sup>2</sup>, Mario Díaz Cortés<sup>3</sup>, Oscar Uribe Uribe<sup>4</sup>, Hermann González Buriticá<sup>5</sup>, Carlo Vinicio Caballero Uribe<sup>6</sup>, Juan José Jaller Raad<sup>7</sup>, Rafael Valle Oñate<sup>8</sup>, Renato Guzmán Moreno<sup>9</sup>, Clara Malagón Gutiérrez<sup>10</sup>, José Fernando Molina Restrepo<sup>11</sup>, Javier Molina López<sup>12</sup>, Luis Alberto Ramírez Gómez<sup>13</sup>, Gerardo Ramírez<sup>14</sup>, Nohemí Casas De Salamanca<sup>15</sup>, María José Jannaut Peña<sup>16</sup>, Monique Chalem Choueka<sup>17</sup>, Patricia Vélez Sánchez<sup>18</sup>, Elsa Reyes Sanmiguel<sup>19</sup>, William Otero Escalante<sup>20</sup>, Reinaldo Badillo Abril<sup>21</sup>, Álvaro Moreno Grau<sup>22</sup>, Orlando Villota Paredes<sup>23</sup>, Alfredo Barros Orozco, León Felipe Jaramillo, Beatriz Arana De Rengifo<sup>24</sup>

## Introducción

Tradicionalmente la artritis reumatoide (AR) ha sido considerada una enfermedad benigna; sin embargo en los últimos años el verdadero impacto de esta enfermedad ha sido determinado en diferentes estudios realizados en los EEUU, Canadá y Europa.

Aunque los pacientes con AR mueren por causas sustancialmente similares a las de la población general, los enfermos con artritis reumatoide fallecen

a una edad más temprana que controles sin esta enfermedad. De igual manera, a largo plazo se ha demostrado que la sobrevida de enfermos con AR severa es similar a la de pacientes con enfermedad coronaria o linfoma de Hodgkin<sup>1</sup>.

El tratamiento tradicional ha demostrado no ser efectivo en prevenir el deterioro funcional de los pacientes con AR; el uso de instrumentos multidimensionales como el HAQ ha confirmado que la mayoría de los pacientes con AR después de 15 o

1 Médico Internista – Reumatólogo. Hospital Militar Central – Bogotá.  
2 Médico Internista – Reumatólogo. Centro Médico Imbanaco – Cali.  
3 Médico Internista – Reumatólogo. Fundación Santa Fe de Bogotá.  
4 Médico Internista – Reumatólogo. Profesor Titular Universidad de Antioquia – Medellín.  
5 Médico Internista – Reumatólogo. Centro Médico Imbanaco – Cali.  
6 Médico Internista – Reumatólogo. Profesor Universidad del Norte – Barranquilla.  
7 Médico Internista – Reumatólogo.  
8 Médico Internista – Reumatólogo. Director Unidad de Reumatología. Hospital Militar Central – Bogotá.  
9 Médico Internista – Reumatólogo. Clínica Saludcoop-Bogotá.  
10 Médico Internista – Reumatólogo. Clínica del Niño –ISS.  
11 Médico Internista – Reumatólogo. Profesor Universidad Pontificia Bolivariana – Medellín.

12 Médico Internista – Reumatólogo. Profesor Honorario Universidad de Antioquia.  
13 Médico Internista – Reumatólogo. Profesor Universidad de Antioquia.  
14 Médico Internista – Reumatólogo. Profesor Universidad Industrial de Santander.  
15 Médico Internista – Reumatólogo. Clínica Reina Sofía.  
16 Médico Internista – Reumatólogo. Fundación Cardio-Infantil.  
17 Médico Internista – Reumatólogo. Fundación Santa Fe de Bogotá.  
18 Médico Internista – Reumatólogo. Profesora Hospital Militar Central.  
19 Médico Internista – Reumatólogo. Profesora Universidad de la Sabana.  
20 Reumatólogo. Profesor Universidad Industrial de Santander.  
21 Médico Internista – Reumatólogo. Profesor Universidad Industrial de Santander.  
22 Médico Internista – Reumatólogo. Profesor Universidad de Cartagena.  
23 Reumatólogo – Pasto.  
24 Médico Internista – Reumatólogo.

20 años tienen severas limitaciones para realizar las actividades de la vida diaria<sup>2</sup>. Aunque es difícil de cuantificar, el impacto psicológico y social de la artritis reumatoide no se puede desestimar.

El tratamiento clásico de la AR no detiene la destrucción, las deformidades y la pérdida de la función articular<sup>2-3</sup>. Un estudio publicado recientemente indica que después de 20 años de enfermedad el 25% de los pacientes con AR ha tenido alguna artroplastia<sup>4</sup>.

Los costos de esta enfermedad pueden ser directos, indirectos e intangibles. Dentro de los costos directos se incluyen los tratamientos, los procedimientos diagnósticos, las hospitalizaciones, la pensión temprana, etc. Dentro de los indirectos la pérdida de productividad, la disminución de ingresos, entre otros. Dentro de los costos intangibles se incluye todo aquello que reduce la calidad de vida de los pacientes. Un estudio reciente estimó los costos de la AR entre 12.100 y 15.238 dólares americanos por año<sup>5</sup>. Sin embargo otros estudios han estimado los costos anuales hasta en 50.000 dólares.

En conclusión la AR es una enfermedad con un alto costo económico, biológico, psicológico y social. Por esta razón las nuevas terapias y estrategias terapéuticas deben ser utilizadas tempranamente.

### **I. Del tratamiento convencional a la terapia bloqueadora del factor de necrosis tumoral (anti-TNF) en artritis reumatoide**

La AR es una enfermedad sistémica, crónica, caracterizada desde el punto de vista clínico por dolor e inflamación articular, y desde el punto de vista histológico por la presencia del pannus constituido por sinoviocitos hiperplásicos, células T y B, mastocitos, macrófagos y células endoteliales<sup>6</sup>.

Se ha propuesto que a nivel sinovial un antígeno artritogénico origina el proceso de activación inmunológico y la consecuente inflamación; sin embargo, la identidad del agente o agentes implicados sigue siendo motivo de investigación<sup>6</sup>.

La conversión del tejido sinovial en un tejido linfoide involucra a la célula T. El pannus puede

contener folículos linfoides, incluso con centros germinales constituidos por células TCD4<sup>+</sup>, TCD8<sup>+</sup> y B. Las células T son expuestas al antígeno y activadas, lo cual se manifiesta por la expresión celular de ciertos marcadores como el CD69<sup>+</sup> y la producción de citoquinas, IFN  $\gamma$  e interleuquina 17(IL 17)<sup>6</sup>.

Las células T no constituyen una población aislada, interactúan con células de origen mesenquimal (sinoviocitos), células B, células dendríticas y monocitos lo cual resulta en la amplificación del proceso inflamatorio mediante la producción y liberación de citoquinas (IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ ) y enzimas con la consiguiente destrucción articular.

El TNF $\alpha$  y la IL-1, principales citoquinas involucradas en la patogénesis de la AR, se incrementan bajo el influjo de la IL-17<sup>7</sup>.

Se han encontrado receptores del TNF $\alpha$  a nivel sinovial; su estimulación activa las células endoteliales, estimula la proliferación de fibroblastos, induce la producción de metaloproteínas, estimula la producción de citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-12) y activa osteoclastos vía IL-1<sup>8</sup>.

El principal objetivo del tratamiento es inducir la remisión de la enfermedad. Si ello no es posible, los esfuerzos terapéuticos van dirigidos a controlar la actividad de la enfermedad, aliviar el dolor, mantener un adecuado estado funcional, maximizar la calidad de vida y disminuir la progresión del daño estructural<sup>9</sup>.

Actualmente se recomienda el empleo precoz de "drogas modificadoras de la AR" (DMARD) o de acción lenta<sup>10-11</sup> en el primer año de evolución, antes de la presencia de daño articular estructural<sup>12-15</sup>. El uso temprano de las DMARD disminuye el número de articulaciones dolorosas e inflamadas, y en algunos casos puede retardar la progresión radiológica de las lesiones articulares<sup>16-18</sup>. La Colaboración Cochrane publicó una revisión sistemática de los artículos sobre DMARD, en la cual se evalúa el impacto terapéutico de estos medicamentos<sup>19</sup>. La terapia combinada con dos o más DMARD se ha venido utilizando con mayor frecuencia en los últimos 10 años, con el fin de potenciar sus efectos terapéuticos<sup>20-23</sup>. Varios estudios aleatorizados han demostrado la efectividad de la terapia combinada en AR temprana<sup>21-22</sup>. Sin embargo, a pesar de tratamientos

tempranos con DMARD o sus combinaciones, todos los estudios han tenido una tasa importante de fallas terapéuticas<sup>21-22, 24</sup>.

Como resultado de un mejor entendimiento de la patogenia de la AR y del papel del TNF $\alpha$ , se desarrollaron agentes que bloquean esta citoquina. En la actualidad están aprobados para su uso en AR dos de estos agentes: Etanercept e Infliximab.

El Etanercept es una proteína de fusión dimérica formada por la porción extracelular del receptor del TNF $\alpha$  p75 ligado a la fracción Fc de una Ig G1 humana, con lo cual se incrementa su vida media y afinidad; se liga al TNF $\alpha$  soluble o unido a su receptor celular y a la linfotoxina y los inactiva, no fija complemento<sup>25</sup>.

Los estudios de Fase III confirman su eficacia en AR y Artritis Reumatoide Juvenil (ARJ). Fue aprobado en Estados Unidos y Europa para utilizarse solo o en combinación con metotrexate en AR y ARJ refractarias a una o más DMARDS. En Estados Unidos se aprobó recientemente su uso como agente terapéutico de primera línea para disminuir la inflamación y prevenir el daño estructural en AR<sup>25</sup>.

Los estudios de Fase III con Etanercept en AR refractaria, utilizando dosis de 25 mg subcutáneos (SC) dos veces por semana, han demostrado un buen perfil de seguridad en lo que respecta a incidencia de infecciones por gérmenes oportunistas o TBC. Respecto a la eficacia, en el seguimiento a 24 meses se observó una respuesta ACR 20 en 76% de los pacientes, ACR 50 en el 44% y ACR 70 en el 26% de los casos, se pudo reducir la dosis de glucocorticoides en el 54% de los casos y discontinuarlos en el 17%<sup>25</sup>. En conclusión: el Etanercept a dosis de 25 mg SC dos veces por semana es eficaz en AR temprana y mejor que el metotrexate en reducir la progresión radiológica con pocos efectos secundarios<sup>25</sup>.

El Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que se liga al TNF $\alpha$  soluble o en la membrana, pero de alta especificidad, no se liga al TNF $\beta$  ni a la linfotoxina  $\alpha$ , por lo cual el riesgo potencial de efectos al bloquear su acción en otras vías biológicas es menor; su vida media es de 8 - 12 días<sup>26</sup>.

En el estudio ATTRACT (Fase III) se incluyeron pacientes con AR activa a pesar del tratamiento con

metotrexate durante mínimo tres meses, con dosis estable igual o mayor a 12.5 mg/semana. Todos continuaron con el metotrexate y eran aleatorizados en tres grupos: placebo, 3 mg/kg o 10 mg/kg de Infliximab que fueron administrados en infusión a las semanas 0,2,6 y luego cada 4 u 8 semanas<sup>26</sup>. El tiempo de evolución promedio de la enfermedad era de 8.4 años, los pacientes habían sido refractarios a tres agentes modificadores incluido metotrexate, 80% tenían factor reumatoideo positivo y 37% habían sido sometidos a cirugías ortopédicas, 50% de los pacientes tenían una Clase Funcional III<sup>26</sup>. A las 30 semanas 50-60% de los pacientes del grupo Infliximab presentaron una mejoría ACR 20 comparada con el 20% de los pacientes del grupo Metotrexate ( $p < 0.001$ ). En general la dosis de 3 mgrs/kg fue tan efectiva como la de 10 mg/kg. La tolerancia fue mejor en el grupo Infliximab: 5% de retiros por toxicidad contra 8% en el grupo metotrexate. Por ineficacia se retiraron 8% de los pacientes en el grupo Infliximab y 25% en el grupo metotrexate. Las infecciones del tracto respiratorio superior y la cefalea fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron Infliximab. El 16% de estos pacientes presentaron anticuerpos anti DNAn, la incidencia de lupus inducido fue menor del 0.5%<sup>26</sup>. En conclusión, el infliximab demostró ser una terapia efectiva y segura en pacientes con AR de difícil control.

Nota: la escala de evaluación ACR (20,50 y 70) se explica en el párrafo VI de este texto.

## II. Indicaciones para el uso de la terapia anti TNF $\alpha$ en pacientes con AR

El inicio de la terapia anti TNF debe estar precedido por una completa evaluación del paciente que incluya examen físico, exámenes de laboratorio y radiografía del tórax con el fin de descartar contraindicaciones. Deben realizarse anualmente radiografías de pies y manos para monitorear el impacto a nivel estructural<sup>27</sup>.

A continuación se enumeran las indicaciones para inicio de terapia anti TNF:

**1. Paciente con AR activa**, de acuerdo a los parámetros del consenso Europeo 27 sobre bloqueo de TNF que incluye:

Cinco o más articulaciones inflamadas o dolorosas.

Elevación de un reactante de fase aguda (VSG por Westergreen mayor de 28 mm/1 hora o PCR elevada).

**2. Clase funcional II a IV** de acuerdo a las siguientes definiciones:

- a. Clase I: paciente absolutamente capaz de realizar todas las actividades habituales de la vida diaria.
- b. Clase II: paciente capaz de realizar las actividades habituales de su cuidado personal y su labor profesional, pero limitado en las actividades de entretenimiento.
- c. Clase III: paciente capaz de realizar actividades usuales de su cuidado personal, pero limitado en las actividades profesionales y de entretenimiento.
- d. Clase IV: paciente con limitada capacidad para realizar las actividades usuales de su cuidado personal, profesional, y de entretenimiento.

**3. Estado anatómico recuperable:** no se recomienda esta terapia para pacientes que tengan una clase funcional IV con bajo grado de actividad de la enfermedad y daño poliarticular irreversible (anquilosis).

**4. Respuesta fallida** a tratamiento con metotrexate utilizado en combinación con uno o más DMARD, o con esteroides a dosis bajas durante un periodo de 3 a 6 meses.

**5. Contraindicación** para el uso de metotrexate u otros DMARDS.

Para que un paciente sea candidato a recibir tratamiento anti TNF debe reunir las primeras cuatro condiciones y/o presentar contraindicación para el uso de metotrexate y otros DMARD.

### III. Contraindicaciones de la terapia anti-TNF

1. Infección aguda o crónica: los bloqueadores del TNF no deben iniciarse o deben discontinuarse en situaciones específicas tales como artritis séptica,

infección protésica, neumonía, pielonefritis, osteomielitis, sepsis, infecciones micóticas sistémicas o por micobacterias. El tratamiento debe reiniciarse si la infección se ha resuelto completamente y el riesgo de recurrencia es bajo<sup>28</sup>.

2. Enfermedad desmielinizante del SNC.

3. Embarazo y lactancia.

### IV. Precauciones para el uso de la terapia anti-TNF

1. Antecedentes de neoplasias malignas.

2. Evitar vacunaciones con virus vivos durante la terapia anti-TNF.

3. Uso en pacientes con diabetes mellitus o con citopenias.

4. En casos de síndrome «lupus like» el tratamiento debe suspenderse<sup>28</sup>.

### V. Esquemas terapéuticos con anti-TNF

Etanercept: 25 mg SC dos veces por semana. Puede utilizarse en reemplazo de un DMARD o asociado a estos.

Infliximab: 3mg/kg en infusión IV de dos horas las semanas 0, 2 y 6. Luego igual dosis cada 8 semanas. Debe utilizarse en combinación con metotrexate u otro DMARD, en caso de contraindicación para utilizar metotrexate.

### VI. Evaluación y seguimiento del paciente en tratamiento con agentes bloqueadores del factor de necrosis tumoral

La evaluación inicial del paciente con AR ha sido previamente establecida por el Colegio Americano de Reumatología y la Organización Mundial de la Salud (OMS) mediante publicación de las medidas de actividad recomendadas por el Comité de Expertos reunidos en la Conferencia de Consenso denominada Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trial (OMERACT). Estas medidas son:

1. Número de articulaciones dolorosas y/ o sensibles sobre un total de 28 articulaciones examinadas (10 MCF, 10 IFP, 2 muñecas, 2 codos, 2 hombros y 2 rodillas).

2. Número de articulaciones inflamadas sobre un total de 28 articulaciones examinadas (10 MCF, 10 IFP, 2 muñecas, 2 codos, 2 hombros y 2 rodillas).

3. Evaluación del dolor en una escala visual análoga (EVA) de 0 a 100 mm.

4. Evaluación global de la actividad de la enfermedad dada por el paciente en una escala de 0 a 100 mm. Se puede utilizar la pregunta del Arthritis Impact Measurement Scale (AIMS): “Teniendo en cuenta todas las formas en que la artritis le afecta, ¿cómo se siente Usted hoy?”

5. Evaluación Global de la actividad de la enfermedad dada por el médico, mediante la utilización de una EVA de 0 a 100 mm.

6. Autoevaluación del estado funcional del paciente (HAQ).

7. Reactantes de fase aguda de inflamación: Velocidad de sedimentación globular por método de Westergreen en una hora o Proteína C Reactiva (PCR) cuantitativa.

Las anteriores medidas deben ser recolectadas en las 48 horas previas a la utilización de la terapia anti-TNF.

### Evaluación de laboratorio

Se recomienda realizar en todo paciente que vaya a ser tratado con bloqueadores del TNF $\alpha$  un estudio radiológico del tórax, un cuadro hemático

completo, un examen de orina, glicemia, creatinina y transaminasas.

En el pasado se han hecho muchos esfuerzos para estandarizar la evaluación de la AR con el objetivo de hacer comparables los resultados de los estudios clínicos. De hecho, se ha llegado a un consenso sobre las variables mínimas de actividad de la AR que deben ser evaluadas en los ensayos clínicos<sup>29-30</sup>. Tanto el Colegio Americano de Reumatología (ACR) como la Liga Europea de Lucha Contra el Reumatismo (EULAR) desarrollaron posteriormente criterios de respuesta al tratamiento, que fueron basados en las mediciones previamente acordadas<sup>31-32</sup>. La discrepancia entre estos instrumentos no es mayor al 5%, por lo que ambos son válidos y pueden ser utilizados indistintamente, o aún pueden ser usados como medición de respuesta primaria y secundaria.

Tanto el paciente con respuesta ACR 20, como el respondedor “bueno o moderado” de EULAR experimentan una respuesta clínica relevante.

Los porcentajes mayores de respuesta en el ACR 20, es decir 50, 70 o 90% tienen menos poder discriminativo y no han sido suficientemente evaluados.

El denominador común de los instrumentos más nuevos es la simplicidad conservando la validez de los más extensos.

De acuerdo con las recomendaciones acordadas y publicadas por ACR, EULAR, OMS e ILAR y el grupo internacional de OMERACT, el Comité designado por la Asociación Colombiana de Reumatología recomienda la utilización del instrumento diseñado por el ACR conocido como Definición Preliminar de Mejoría en la AR<sup>31</sup>:

Se requiere:	Mejoría mayor o igual al 20% en el conteo de articulaciones dolorosas
	Mejoría mayor o igual al 20% en el conteo de articulaciones inflamadas
	Mejoría mayor o igual al 20% en 3 de los siguientes:
	- Evaluación del dolor por el paciente
	- Evaluación global por el paciente
	- Evaluación global por el médico
	- Auto evaluación de la incapacidad por el paciente
	- Reactantes de fase aguda

Para el método de evaluación de cada variable se recomiendan las enumeradas en la evaluación inicial.

Se considera respondedor aquel paciente que logre como mínimo una mejoría del 20% según los criterios del ACR, en las evaluaciones de cada cuatro semanas. En aquel paciente que en la semana 16 no logre una respuesta ACR 20 se debe considerar un fracaso terapéutico y discontinuar el agente anti-TNF.

## Conclusiones

Los agentes bloqueadores del TNF $\alpha$  constituyen un avance importante para el tratamiento de la AR y son una alternativa eficaz en pacientes que no han tenido respuesta adecuada a otros DMARD. Es claro que no son la cura para esta enfermedad, y se requieren estudios para definir su real efectividad y seguridad a largo plazo. Los médicos que utilicen esta terapia deberán tener experiencia en el diagnóstico, tratamiento y evaluación de la AR. Estas recomendaciones pretenden ser una ayuda para el médico, pero en ningún caso reemplazan el juicio clínico del reumatólogo. Debe tenerse en cuenta que estas recomendaciones pueden cambiar o modificarse en un momento dado a la luz del conocimiento adquirido.

## Referencias

- Pincus T, Callahan LF. Reassessment of twelve traditional paradigms concerning the diagnosis, prevalence, morbidity and mortality of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* (suppl) 1989; 79: 67-95.
- Pincus T, Callahan LF. Rheumatology function tests: Grip strength, walking time, button test and questionnaires document predict longterm morbidity and mortality in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1992; 19:1051-1057.
- Scott DL, Coulton BL, Symmons DPM, Popert AJ. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: Results after 20 years. *Lancet* 1987; ii: 1108-1111.
- Wolfe F, Zwiilich SH. The long-term outcomes of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1072-1082.
- Pugner KM, Scott DI, Holmes JW, Hieke K. The costs of rheumatoid arthritis: An international long-term view. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29: 305-320.
- Weyand CM. New Insights into the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000; 39 (Supl 1): 3-8.
- Moissec P. Are T cells in rheumatoid synovium aggressors or bystanders? *Curr Op Rheum*. 2000; 12: 181-185.
- Muller – Lacher U, Gay RE, Gay S. Activation of synoviocytes. *Curr Op Rheum* 2000; 12: 186-194.
- Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: American College of Rheumatology ad hoc Committee on Clinical Guidelines. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 713-722.
- Wilske KR, Healey LA. Remodeling the pyramid- a concept whose time has come. *J. Rheumatol.* 1989; 16: 565-567.
- Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis: treatment now, not later! (editorial). *Ann. Intern. Med.* 1998; 124: 773-774.
- Emery P, Salmon M. Early rheumatoid arthritis: time to aim for remission? *Ann. Rheum. Dis.* 1995; 54: 944-947.
- Pincus T, Stein CM, Wolfe F. “No evidence of disease” in rheumatoid arthritis using methotrexate in combination with others drugs: a contemporary goal for rheumatology care? *Clin Exper. Rheumatol.* 1997; 15: 591-596.
- Wolfe F, Pincus T, Fries JE. US inception cohort group. Use of second line “disease modifying” anti-rheumatic drugs (DMARDs) within 5 months of disease onset by 64% of 750 rheumatoid arthritis patients under care of 142 US rheumatologists: an inception cohort study. *Arthritis Rheum.* 1997; 40: S 218.
- Pincus T, Marcum SB, Callahan LF. Long-term drug therapy for rheumatoid arthritis in seven rheumatology private practices: II. Second-line drugs and prednisone. *J. Rheumatol* 1192; 19: 1885-1894.
- Fries JF, Williams CA, Morfeld D, et al. Reduction in long-term disability in patients with rheumatoid arthritis by disease modifying antirheumatic drug. Based treatment strategies. *Arthritis Rheum.* 1996; 39: 616-692.
- van Riel PLCM, van der Heijde DMFM, Nuver-Zwart IH, et al. Radiographic progression in reumatoid arthritis: results of 3 comparative trials. *J. Rheumatol.* 1995; 22: 1797-1799.
- Pasero G, Priolo F, Marubini E, et al. Slow progression of joint damage in early rheumatoid arthritis treated with Cyclosporin A. *Arthritis Rheum.* 1996; 39:1006-1015.
- Tugwell P, Suarez – Almazor M, Shea B. Efficacy and toxicity of old and new disease modifyng antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: (sup I): 32-35.
- O’Dell J, Case L. Combination DMARD therapy for rheumatoid arthrits: an apparent universal acceptance (abstract). *Arthritis Rheum.* 1997; 40: S50.
- Tugwell P, Pincus T, Yocum D, et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 1995; 333: 137-141.
- O’Dell JR, Haire CE, Erickson N, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulphasalazine and hydroxychloroquine or a combination of all three medications. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 1287-1291.
- Pincus T, O’Dell J, Kremer J. Combination therapy with multiple disease modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Ann. Intern. Med.* 1999;131: 768-774.
- Boers M, Verhoeven AC, Markuse HM, et al. Ramdomised comparison of combined step-down prednisone, methotrexate and sulfasalazine with sulphasalazine in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997; 350: 309-318.
- Spencer. Green G. Etanercept (Enbrel): Up date on therapeutic use. *Ann Rheum Dis* 2000; 59 (supl I): 46-49.

26. Harriman G, Harper L, Schaible TF. Summary of clinical trials in rheumatoid arthritis using Infliximab, an anti TNF treatment. *Ann Rheum Dis* 1999; 58 (supl I): 61-64.
27. Smolen F, Breedveld FC, Burmerter GR et al. Consensus statement on the initiation and continuation of tumour necrosis factor blocking therapies in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 504-505.
28. Furst DE, Breedveld FC, Burmerter GR et al. Updated consensus statement on tumour necrosis factor blocking agents for the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: (supl I): 1-2.
29. Van Riel PLCM. Provisional guidelines for measuring disease activity in clinical trials on rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1992; 31: 793-796.
30. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 729-740.
31. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 727-735.
32. Van Gestel AM, Prevoo MLI, van't Hof MA, et al. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 34-40.

## ROSULFAN