

Agentes Biológicos en el tratamiento de la Artritis Reumatoide (Biological Agents in the Treatment of Rheumatoid Arthritis)

José Francisco Díaz-Coto, Pablo Monge-Zeledón, Francisco Brenes-Silesky, Christian Arias-Howlett

Resumen

El mayor conocimiento inmuno-patológico de la artritis reumatoide permitió mediante una sofisticada tecnología molecular elaborar antagonistas contra blancos específicos en diversos pasos de la inmuno patogenia de la enfermedad. Existe una amplia evidencia sobre la eficacia, tolerabilidad y seguridad de estos agentes en diferentes escenarios clínicos de la artritis reumatoide. La introducción de estos agentes biológicos en el arsenal terapéutico de la artritis reumatoide ha marcado un hito en su evolución y pronóstico artritis reumatoide.

Descriptores: artritis reumatoide, pacientes, enfermedad, terapia

Abstract

A better understanding of the immuno-pathological rheumatoid arthritis enabled by sophisticated molecular technology to develop antagonists against specific targets in various steps of the immune pathogenesis of the disease. There is ample evidence on the efficacy, tolerability and safety of these agents in different clinical scenarios of rheumatoid arthritis. The introduction of biological agents in the armamentarium of rheumatoid arthritis has marked a milestone in its evolution and prognosis rheumatoid arthritis.

Keywords: rheumatoid arthritis, patients, disease, therapy

Al considerar el alto grado de respuesta obtenido con las DMAR tradicionales y los altos costos que representa el uso de los agentes biológicos en pacientes con artritis temprana o pacientes con AR establecida de reciente evolución consideramos el empleo de los agentes biológicos solo en pacientes con AR refractaria. Con el fin de determinar cual de los agentes disponibles en Costa Rica tiene el mejor grado de eficacia en el escenario descrito se revisaron los estudios clínicos con agentes biológicos en pacientes con falla al tratamiento con DMAR. Se analizaron dichos estudios en cuanto a eficacia. Los criterios de eficacia evaluados fueron la respuesta ACR y el porcentaje de remisión.

Lipsky y colaboradores en el año 2000 evaluaron la capacidad de la combinación del infliximab con metotrexate en el control de las manifestaciones clínicas de la AR por un periodo de un año. Se incluyeron pacientes con AR activa a pesar de tratamiento con metotrexate a dosis de 12.5mg x semana. Se evaluaron 172 pacientes con dos diferentes esquemas de tratamiento (infliximab a 3 mg x Kg x infusión cada 8 semanas más metotrexate e infliximab a 3 mg x Kg x infusión cada 4 semanas más metotrexate).

¹ Servicio de Reumatología,
Hospital México

Abreviaturas: AR, artritis reumatoidea; GLADAR, Grupo Latinoamericano de Estudio de Artritis Reumatoide; TOWARD, Tocilizumab in Combination With tradicional DMARD therapy; REFLEX; Randomized Evaluation of Long-Term Efficacy of Rituximab in RA; ReAct (Research in Active Rheumatoid Arthritis); RADIATE Research on Actemra Determining Efficacy After Anti-TNF Failures)

Correspondencia:
jfdiaz@racsa.co.cr

La edad promedio fue de 53 años, con una duración de la enfermedad de 10 años. El 17% de los pacientes obtuvieron una respuesta ACR 70.

Van Riel y colaboradores en el 2006 publican el estudio ADORE (Add Enbrel or Replace Methotrexate). El propósito del estudio fue evaluar la eficacia y la seguridad de etanercept en pacientes con respuesta inadecuada a la monoterapia con metotrexate. Es un estudio prospectivo, abierto, con distribución aleatoria en dos grupos paralelos. Un grupo recibió el etanercept en forma de monoterapia y el otro lo recibió en forma combinada con metotrexate. El estudio tuvo una duración de 16 semanas y se llevó a cabo en 60 centros de ocho países por un año.

En el grupo de Etanercept se asignaron 160 pacientes, mientras que en el grupo de Etanercept con metotrexate se asignaron 155 pacientes. Aproximadamente el 80% eran mujeres, con una edad promedio de 54 años y con una duración promedio de la enfermedad de 10 años. Los pacientes tenían una actividad basal de enfermedad de la enfermedad según el DAS₂₈ de 6.2, con un HAQ basal de 1.6. La respuesta EULAR con ambas estrategias fue de 15%.

Weinblatt y colaboradores publican en el 2003 el estudio ARMADA (anti-TNF Research Study Program of the Monoclonal Antibody Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia y seguridad del Adalimumab en combinación con metotrexate en pacientes con AR activa a pesar de haber recibido tratamiento con metotrexate al menos por 24 semanas. Es un estudio aleatorizado, doble ciego, placebo controlado con adalimumab con metotrexate. Fue realizado en 35 sitios a través de Estados Unidos y Canadá. Un total de 271 pacientes fueron distribuidos en cuatro grupos de tratamiento. El 75% de los pacientes eran mujeres con una edad promedio de 57 años. La duración promedio fue de 12 años. El estudio no consideró el valor del DAS. El estudio demostró que el empleo de adalimumab a 40 mg cada 15 días logró una respuesta ACR 70 en el 27% de los casos.

En el 2006 se publica el estudio de extensión abierta del estudio ARMADA a 4 años. Los objetivos de este estudio fueron: a) evaluar la eficacia sostenida del Adalimumab en combinación con metotrexat; b) confirmar la seguridad a largo plazo y la tolerabilidad del régimen y c) determinar si la eficacia clínica se mantiene al reducir los corticoesteroides y la dosis de metotrexate. Una vez que los pacientes completaron las 24 semanas del estudio cerrado, se invitó a todos los pacientes, incluyendo aquellos que habían recibido placebo, a participar en el estudio de extensión, en donde los pacientes recibieron adalimumab a 40 mg cada 15 días subcutáneo en combinación con metotrexate. Se encontró que el 24% de los pacientes alcanzaron remisión según EULAR.

Emery y colaboradores publicaron en 2006 el estudio DANCER (The Efficacy and Safety of Rituximab in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Despite Methotrexate Treatment). El objetivo de este estudio fue examinar la eficacia y tolerabilidad del Rituximab en pacientes con AR activa que han respondido inadecuadamente a DMARs. Es un estudio aleatorizado, doble ciego, placebo controlado. Los pacientes tenían que haber fallado al menos a un DMAR aparte del metotrexate y no más de 5 DMAR. El 80% de los pacientes eran mujeres, con una edad promedio de 51 años, con una duración de la enfermedad de 11 años. Los pacientes tenían una enfermedad muy activa (DAS promedio de 6.8). Se reportó que con una dosis de 1000 mg se obtuvo una respuesta ACR 70 en el 20% de los casos.

McGonagle y colaboradores analizaron en el 2008 la utilidad del rituximab en pacientes con falla a DMAR en la práctica clínica diaria. Identificaron 39 pacientes en el periodo entre 2004 y 2007 que recibieron rituximab como primer agente biológico ante la falla al menos a un DMAR, debido a que no se contaba con algún agente anti TNF o por alguna contraindicación al uso de un agente anti TNF. Los pacientes recibieron dos infusiones de rituximab con un lapso de 2 semanas entre cada una de las infusiones, 17 pacientes recibieron dos dosis de 1000 mg y 22 pacientes recibieron dos infusiones de 500 mg. La actividad de la enfermedad se evaluó con el valor del DAS₂₈, a nivel basal, a los 3, 6, 9 y 12 meses. En la evaluación de los 12 meses se encontró que el 76.7% tuvo una respuesta EULAR. Hubo una diferencia estadísticamente no significativa entre los esquemas de 500 mg y 1000 mg. los autores concluyen que el estudio sugiere que el rituximab es muy efectivo como agente biológico de primera línea en la práctica clínica diaria y que se puede administrar con seguridad en pacientes que tienen contraindicaciones relativas a los agentes anti TNF.⁶

GLADAR (Grupo Latinoamericano de Estudio de Artritis Reumatoide) publica en el año 2008 las guías del uso de rituximab en el tratamiento de la AR en el contexto latinoamericano.

Se dan dos indicaciones para pacientes con AR, con enfermedad activa (DAS₂₈ > 3.2):

1. Respuesta incompleta o intolerancia a agentes anti TNF.
2. Respuesta incompleta o intolerancia a más de un DMAR convencional y que no pueda recibir agentes anti TNF.

En el año 2008 Genovese y colaboradores publican el estudio TOWARD (Tocilizumab in Combination With traditional DMARD therapy). El estudio examinó la eficacia y seguridad del Tocilizumab en combinación con un rango de DMAR en pacientes con actividad de la enfermedad de moderada a severa en quienes la respuesta a estos agentes había sido inadecuada.

Es un estudio de 24 semanas fase III, aleatorizado, doble ciego, placebo controlado, internacional, multicéntrico llevado a cabo en 18 países. El 81% de los pacientes eran mujeres, con una edad promedio de 53 años, con una duración de la enfermedad de 10 años. Los pacientes tenían en promedio un DAS basal de 6.7 con un valor de HAQ basal de 1.8. El porcentaje de remisión fue del 30%.

No existen estudios comparativos entre los diferentes agentes biológicos. No es posible comparar los resultados de los estudios de los diferentes medicamentos entre si, ya que las características demográficas de las poblaciones estudiadas, los instrumentos de valoración y los métodos de análisis son diferentes. Por el momento no existe evidencia de superioridad en cuanto a eficacia o seguridad en ninguno de ellos.

Ante un paciente con artritis refractaria se puede recomendar cualquier agente biológico. Sin embargo, en el momento de elegir el agente biológico se pueden tomar varias consideraciones basadas los reportes de las cohortes de pacientes con agentes anti TNF – α . El análisis de estos resultados ha permitido identificar factores predictores de remisión para los agentes anti - TNF.

Listing y colaboradores publicaron en 2006 el estudio RABBIT. Es un estudio de cohortes prospectivo a largo plazo, en proceso, de pacientes con AR tratados con biológicos o DMAR convencionales en la práctica reumatológica diaria. Con el objetivo de determinar tanto el porcentaje de pacientes que alcanzan la remisión como el porcentaje de pacientes que logra independencia funcional. Los pacientes se eligieron como casos si un nuevo tratamiento con infliximab, etanercept, anakinra o adalimumab se instauraba y como controles si una nueva terapia con DMAR se iniciaba luego de la falla al menos de otro DMAR. Se incluyeron 764 pacientes en tratamiento con biológicos y 256 pacientes con DMAR. Se excluyeron aquellos pacientes que habían fallado a un solo DMAR, que no habían utilizado metotrexate o que tuvieran un valor del DAS₂₈ basal menor de 2.6. El 24.9% de los pacientes con biológicos logró al año un DAS₂₈ menor de 2.6. Mientras que los pacientes con DMAR el 12.4% alcanzó remisión según el DAS₂₈. Diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.004$). Como parte del objetivo secundario encontraron que el valor del DAS basal fue el predictor más fuerte para alcanzar la remisión. El índice de remisión más elevado (30.6%) se encontró en aquellos pacientes con una actividad moderada de la enfermedad a nivel basal (DAS entre 3.2 y 5.1). Este índice se redujo a 8.5% en aquellos pacientes con un DAS mayor de 6.0. Una menor capacidad funcional y una mayor edad redujeron significativamente la posibilidad de remisión. También tuvieron menos probabilidad de remisión aquellos pacientes con más de tres fallas a DMAR o con osteoporosis. En cuanto a la duración de la enfermedad, describieron que una duración menor de 2 años se asociaba con una mayor probabilidad de remisión, esta asociación no fue estadísticamente significativa.

Hyrich y colaboradores argumentan que la terapia con agentes anti-TNF α representa un importante avance en el tratamiento de la AR. Ante el hecho de que un significativo porcentaje de pacientes no responde a dicho esquema terapéutico y porque estos medicamentos son muy costosos y con efectos adversos potencialmente serios, procuran identificar predictores de respuesta a los agentes anti-TNF α para optimizar su uso. Analizan del Registro de Biológicos de la Sociedad Británica de Reumatología. Se estudiaron todos los pacientes con AR que fueron tratados con Etanercept e Infliximab por un mínimo de 6 meses a partir de octubre del 2004. La actividad de la enfermedad fue valorada utilizando el DAS₂₈ a nivel basal y a los 6 meses de tratamiento. El efecto de las características basales sobre la respuesta se estudió con el método de regresión logística multivariable. Se incluyeron en el análisis 2879 pacientes. La edad promedio de la población fue de 55 años, con una duración de la enfermedad promedio de 14 años, con un DAS₂₈ de 6.7 y un HAQ de 2.1. Después de 6 meses de tratamiento el 9% se consideraron en remisión según el valor del DAS₂₈. De las características analizadas encontramos que el menor valor del HAQ basal, el empleo asociado de metotrexate y el uso concomitante de anti-inflamatorios no esteroideos fueron predictores significativos de remisión. Por el contrario fueron predictores de un bajo índice de remisión; el sexo femenino y el mayor número de DMAR utilizados previos al uso del agente anti TNF- α . Para acumular fuerza de los factores predictivos independientes según el método de regresión logística multivariable generaron una fórmula de predicción de remisión. De acuerdo al puntaje total obtenido de esta fórmula se establece un posible porcentaje de alcanzar la remisión (Cuadro 1). La utilidad de dicha fórmula debe ser validada.

En el 2009 se analizó la eficacia del tratamiento con agentes anti TNF- α en pacientes con AR refractarios a los DMAR tradicionales en nuestro país. Se les solicitó a todos los reumatólogos que incluyeran a todos los pacientes con AR con dicha terapia. Se incluyeron 65 pacientes para el análisis. La edad media fue de 44.3 años, 76.9% eran mujeres. La duración media de la enfermedad fue de 8.6 años. La severidad media de la enfermedad a nivel basal según el DAS₂₈ fue de 5.73 ± 1.24 . El 40% de los pacientes lograron la remisión según el DAS₂₈. El estudio de regresión logística univariable detectó como predictores de no remisión un DAS₂₈ > 6.0, una edad mayor de 50 años y una duración de la enfermedad mayor de 5 años.¹¹

Cuadro 1. Fórmula de predicción de remisión para los agentes anti – TNF

Puntaje	Porcentaje de Remisión
0–2	2.5 – 3.9
3–4	3.3 - 6.7
5–6	13.6 – 20.1
>6	33.3 - 35.8

La aplicación de la fórmula de predicción de remisión de Hyrich en un paciente con artritis refractaria nos puede orientar a decidir si se inicia un agente anti – TNF. Sin embargo, no existe evidencia de que aquellos pacientes con un posible bajo porcentaje de remisión a los agentes anti – TNF, vayan a tener una mejor respuesta con otros agentes biológicos. Por otra parte se debe considerar que no existe evidencia clínica sobre la conducta a seguir ante la falla a Rituximab y a Tocilizumab.

No existe un criterio en relación al tiempo que se requiere para definir la ineficacia de un agente anti TNF- α . Existe controversia en relación a esperar tres o seis meses. Pocock y colaboradores analizaron a 244 pacientes. A los tres meses de tratamiento con un agente anti TNF- α , 149 pacientes habían tenido una buena respuesta (definida como una mejoría en 1.2 del DAS basal). De los 40 pacientes que no respondieron, solo 21 continuaron la terapia con el biológicos por tres meses más. El 57% de estos pacientes tuvieron una buena respuesta a la terapia. Los autores argumentan que este porcentaje justifica esperar hasta los 6 meses para definir si hay falla o no a los anti TNF- α . Los mismos autores aclaran que esta es la única evidencia para dicha conducta.

La eficacia definitiva al agente biológico no se hará hasta los 6 meses de tratamiento. Se revisan los estudios que evidencia la efectividad de las estrategias a seguir ante la falla a un agente biológico.

Cohen y colaboradores publican en 2006, el estudio Randomized Evaluation of Long-Term Efficacy of Rituximab in RA (REFLEX) para determinar la eficacia y seguridad del tratamiento con rituximab más metotrexate en pacientes con AR activa que habían respondido inadecuadamente a la terapia con agentes anti TNF. Era un estudio aleatorizado, placebo controlado por dos años. Se enrolaron 520 pacientes, 209 en el grupo placebo y 311 en el grupo de rituximab. Las variables de edad, duración de la enfermedad y el valor del DAS₂₈ no mostraron diferencias significativas. El 60% de los pacientes en ambos grupos habían tenido falla a un anti TNF, el 31% habían fallado a dos y 9% a tres. A las 24 semanas, la respuesta ACR20 en el grupo con rituximab fue del 51%, mientras que en el grupo placebo la respuesta fue del 18% (P<0.0001). La respuesta ACR70 fue del 12% en el grupo con rituximab y del 1% en el grupo de placebo (P<0.0001).¹³ El estudio ReAct (Research in Active Rheumatoid Arthritis) es el estudio más grande de inhibidores anti TNF que valora la seguridad y efectividad de adalimumab, en la práctica clínica diaria. De los 6610 pacientes que participaron en el ReAct, el análisis actual evalúa la efectividad de adalimumab en 899 pacientes que habían sido tratados previamente con etanercept o infliximab. Es un estudio abierto diseñado para reflejar el tratamiento de la AR en la práctica clínica diaria. La efectividad del adalimumab se evaluó a las 2, 6, 12 y cada 8 semanas en la

fase de extensión utilizando el ACR20, ACR50, ACR70 y los criterios de respuesta del EULAR. De los 899 pacientes el 80% eran mujeres con una edad promedio de 52 años con una duración de la enfermedad de 11 años. 591 pacientes fueron tratados previamente con Infliximab y 118 con Etanercept y 120 con ambos anti TNF. De los 507 pacientes tratados previamente con Infliximab, en el 22% de los casos se discontinuó la terapia por ineficacia, 51% por pérdida de la respuesta y 27% por intolerancia. Las causas de discontinuar el etanercept fueron falta de respuesta en el 42%, pérdida de la respuesta en el 32% y 26% por intolerancia. A la 12 semana de tratamiento con Adalimumab hubo una importante mejoría clínica, estadísticamente significativa en todas las mediciones de actividad de la enfermedad. La respuesta ACR20 fue del 60% en los pacientes tratados previamente con un agente anti TNF. El 13% logró un HAQ < 0.5 y el 12% alcanzaron un DAS₂₈ < 2.6. Al final del periodo de observación el 16% de los pacientes lograron un HAQ < 0.5 un DAS₂₈ < 2.6. La efectividad del adalimumab varió dependiendo del motivo por el cual se había discontinuado el primer agente anti-TNF. Los pacientes que discontinuaron el primer agente anti-TNF por intolerancia alcanzaron una respuesta similar a la de los pacientes que reciben por primera vez un agente anti-TNF. En los pacientes que habían perdido eficacia al primer agente anti-TNF, las respuestas ACR20 y ACR70 fueron de 67% y 14% respectivamente. Las respuestas ACR20 en los pacientes que mostraron ineficacia al primer agente anti-TNF fueron 59% (infliximab) y 41% (etanercept) y las respuestas ACR70 fueron 7% (infliximab) y 11% (etanercept). El adalimumab como tercer agente anti TNF fue efectivo medido por la respuesta ACR20 a la semana 12 en la mitad de los pacientes. Aun en el subgrupo de pacientes que no habían respondido a ninguno de los dos anti TNF, el 33% alcanzó una respuesta ACR20 y más de la mitad una moderada respuesta EULAR a las 12 semanas. Se concluye que los resultados de este estudio indican que el adalimumab es un tratamiento efectivo en pacientes con AR que no han respondido o que hayan presentado intolerancia a otro agentes anti-TNF con una buena relación riesgo beneficio en esta población.

Hyrich compara los índices de continuación de la terapia con agentes anti-TNF entre los pacientes que los reciben por primera vez y los que lo reciben luego de haber fallado a un primer curso con agentes anti-TNF. Es un estudio prospectivo de la cohorte de pacientes del registro nacional del Reino Unido de pacientes que reciben agentes anti-TNF. Hasta finales de abril del 2005 habían 6739 pacientes con AR que tenían por lo menos 6 meses con algún agente anti-TNF. El promedio de duración con el agente anti-TNF fue de 15 meses 2360 pacientes (35%) discontinuaron el tratamiento, 841 (12%) suspendieron el tratamiento por falta de eficacia y 1023 (15%) lo suspendieron por efectos adversos. Un total de 856 pacientes (46%) recibieron un segundo agente anti-TNF, el 60% de los pacientes que habían discontinuado la

terapia por ineficacia recibieron un segundo anti-TNF, mientras que el 35% de los pacientes que habían suspendido la terapia por efectos secundarios recibieron un segundo anti-TNF. Al final del estudio se encontró que el 73% de los pacientes continuaban con el segundo anti-TNF. El 13% de los pacientes suspendieron el segundo anti-TNF por ineficacia y 14% por efectos adversos. Se concluye que existe evidencia sólida de cambiar a un segundo anti-TNF luego de falla a un primer anti-TNF.

En 2008 se publica el estudio Research on Actemra Determining efficacy after Anti-TNF failure (RADIATE), cuyo objetivo es valorar la eficacia y seguridad del tocilizumab en pacientes con AR refractaria a la terapia con agentes anti TNF. Se enrolaron 489 pacientes que se distribuyeron en tres grupos, 170 en el grupo uno (tocilizumab a 8mg/Kg), 161 en el grupo 2 (tocilizumab a 4mg/Kg) y 158 en el grupo 3 (placebo). Las edades promedio variaron entre 50.9– 53.4 – 53.9 años. La duración promedio de la enfermedad fue de 11.0 – 11.4 – 12.6 años. El DAS₂₈ promedio fue de 6.8. El 50% de los pacientes en grupo uno habían tenido falla a un anti TNF, el 32% había falla a dos y 18% falla a uno. A las 24 semanas, la respuesta ACR20 en el grupo uno fue del 50%, mientras que en el grupo placebo la respuesta fue del 10% (P<0.0001). La respuesta ACR70 fue del 12.4 % en el grupo de tocilizumab a 8mg/kg y del 1.3% en el grupo de placebo (P<0.0001).¹⁶ No existen estudios comparativos entre los diferentes agentes biológicos en pacientes con falla a los agentes anti – TNF. No existe evidencia que los pacientes con falla al primer anti – TNF por ineficacia tengan una mejor respuesta con Rituximab o con Tocilizumab con respecto a otro anti- TNF.

Lecturas recomendadas

- Lipsky PE, Van Der Heijde D, St Clair WF, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343:1594–602.
- Van Riel PLCM, Taggart AJ, Sany J, Gaubitz M, Nab H W, Pedersen R, et al. for the ADORE (Add Enbrel or Replace Methotrexate). Efficacy and safety of combination etanercept and methotrexate versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: the ADORE study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1478-1483.
- Weinblatt M, Keystone E, Furst D, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor a monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:35–45.
- Weinblatt M, Keystone E, Furst D, Kavanaugh AF, Chartash EK, Segurado OG. Long term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: ARMADA 4 year extended study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:753–759.
- Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, Racewicz AJ et al for the DANCER Study Group. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006; 54:1390-1400.
- McGonagle D, Tan A.L., Madden J., Taylor L., Emery P. Rituximab use in everyday clinical practice as a first-line biologic therapy for the treatment of DMARD-resistant rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2008; 47:865–867.
- Soriano E, Galarza-Maldonado C, Cardiel MH, Pons-Estel BA, Massardo L, Caballero-Urbe CV, et al. Use of rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis: the Latin American context. *Rheumatology* 2008;47:1097–1099.
- Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, Da Silva NA, Alecock et al. E. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum* 2008; 58:2968–2980.
- Listing J, Strangfeld A, Rau R, Kekow J, Gromnica-Ihle E, Klopsch T, et al. Clinical and functional remission: even though biologics are superior to conventional DMARDs overall success rates remain low results from RABBIT, the German biologics register.
- Hyrich KL, Watson KD, Silman AJ, Symmons D.P.M. and the BSR Biologics Register. Predictors of response to anti-TNF therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology* 2006;45:1558–1565.
- Díaz-Coto, JF, Brenes-Silesky, F. Eficacia de los agentes anti – TNF-alfa en una cohorte de pacientes con Artritis Reumatoide. (en prensa)
- Pockock JM, Vasconcelos JC, Ostör AJ. Assessment of anti-TNF-alpha efficacy in rheumatoid arthritis: is 3 months sufficient? *Rheumatology* 2008; 47:1073-6.
- Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2793–2806.
- Bombardieri S, Ruiz AA, P. Fardellone P, Geusens P, McKenna F, Unnebrink K et al. On behalf of the Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) study group. effectiveness of adalimumab for rheumatoid arthritis in patients with a history of TNF-antagonist therapy in clinical practice. *Rheumatology* 2007; 46: 1191–1199.
- Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DPM, Silman AJ. For the British Society for Rheumatology Biologics Register. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis rheum* 2007; 56: 13–20.
- Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, Van Vollenhoven R, Sanchez A, et al. IL-6 Receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF biologics: results from a 24-week multicentre Randomised Placebo Controlled Trial.