

Terapia biológica en el tratamiento de las enfermedades reumáticas

Dra. Marilú Mestanza-Peralta^a

Dr. Camilo Zurita Salinas^b

Dra. Olga Quimbita^c

RESUMEN

El desarrollo de la terapia biológica en el tratamiento de las enfermedades reumáticas, ha progresado rápidamente en los últimos años, especialmente aquellos dirigidos contra citocinas, que juegan un papel importante tanto en la iniciación como en el mantenimiento de la inflamación. El presente es una revisión de los agentes bloqueadores de citocinas, utilizados en la práctica clínica reumatológica.

Palabras clave: Terapia biológica, factor de necrosis tumoral.

INTRODUCCIÓN

Anti-Factor de necrosis tumoral (TNF)

El Factor de necrosis tumoral es una citocina que es principalmente producida por monocitos y macrófagos y en menor grado por las células T. Su mecanismo de acción in vivo, es complejo y probablemente incluye la supresión de otras citocinas pro-inflamatorias, disminución de la infiltración celular en la sinovial, interferencia con la activación de osteoclastos y disminución de la angiogénesis.¹ Además actúa promoviendo la regulación de las moléculas de adhesión y la migración trans-endothelial de los leucocitos.² El conocimiento previo de que el TNF-alfa (TNF α) tiene un papel clave en la inflamación y en la resorción ósea en la artritis reumatoide (AR) ha llevado al desarrollo de alternativas terapéuticas que bloqueen la interacción entre el TNF α y su receptor.³ El TNF-alfa tiene dos receptores de superficie a los cuáles puede unirse, el tipo 1 (p55) y el receptor tipo 2 (p75) que se expresan sobre la membrana celular de diferentes tipos de células.⁴ Estos receptores parecen tener efectos diferentes: el p55 estimula la proliferación de células T y suprime la respuesta inflamatoria mediada por el TNF; mientras que, el p75 estimula los mecanismos de defensa del

huésped y la respuesta inflamatoria,⁵ interesante-mente, el dominio trans-membrana de estos receptores, es especialmente sensible al efecto de las proteasas, que los rompen y liberan las formas solubles de los receptores (receptor soluble) que circulan en el suero y en el líquido sinovial de los pacientes.⁶

Actualmente existen para uso clínico tres drogas que bloquean la interacción entre el TNF-alfa y su receptor: etarnecept, infliximab y adalimumab.

ETARNECEPT

Es el receptor soluble del factor de necrosis tumoral alfa, está unido a la porción Fc de la IgG1 humana. Está compuesto por dos dímeros del p75, lo cual incrementa hasta 1000 veces su capacidad de neutralizar al TNF-alfa⁷

En ensayos clínicos de fase III, en pacientes con artritis reumatoide, el uso de etarnecept resultó en mejoría en el número de articulaciones inflamadas, 50 % a los 6 meses⁸ y la efectividad se mantiene en el uso continuo hasta por 33 meses.⁹ La combinación con metotrexate (MTX) mejora la eficacia por tiempo superior a 45 meses e interesantemente la disminución o suspensión del MTX o del corticoide no altera la eficacia del medicamento.¹⁰ Por otro lado, se ha demostrado que como monoterapia es seguro y superior a MTX, en cuanto a la re-

a: Servicio de Reumatología, Hospital Vozandes Quito.

b: Zurita & Zurita Laboratorios.

c: Postgradista de Medicina Familiar, Hospital Vozandes Quito.

Abstract

The development of biological therapy in the treatment of rheumatic diseases has progressed rapidly in the last few years, especially therapy against cytokines, which play a key role in both initiating and maintaining inflammation. Cytokine blocking agents used in the clinical practice of rheumatology are reviewed here.

Key words: Biological therapy, tumor necrosis factor.

ducción de la actividad de la enfermedad, la detección del daño radiológico y la disminución de la discapacidad durante los 2 años de seguimiento en pacientes con artritis reumatoide temprana, definida en el estudio de menos de 3 años de inicio de los síntomas.¹¹ Recientemente Etarnecept fue aprobado para su uso en la artritis reumatoide juvenil.¹²

En las espondiloartropatías parece tener efecto disminuyendo la actividad de la enfermedad en pacientes con artritis reactivas, espondilitis anquilosante y artritis psoriásica.¹³

PRESENTACIÓN Y FORMA DE APLICACIÓN

El etarnecept (Enbrel) se expende en un paquete individual que contiene, el polvo liofilizado estéril, blanco; un ampolla con 1ml de agua estéril con bacteriostático (0.9% de bencil alcohol), para diluir el liofilizado. La dosis es 25 mg, dos veces por semana, subcutáneo, alrededor del ombligo o en el muslo, se puede aplicar el mismo paciente.

INFLIXIMAB

Es un anticuerpo monoclonal quimérico (humano y de ratón), dirigido contra el TNF-alfa, está

compuesto de una región humana constante (75%) y de una región murina variable. El infliximab se une específicamente al TNF-alfa (no al TNF-beta) con alta afinidad y neutraliza la actividad biológica del TNF-alfa impidiendo la unión con su receptor. Algunos estudios han demostrado la efectividad del infliximab como monoterapia para control de la actividad de la artritis, sin embargo la mejoría en el número de articulaciones inflamadas es mayor en aquellos pacientes con terapia combinada, además la combinación con metotrexate (MTX) disminuye la posibilidad de desarrollar anticuerpos anti-infliximab.^{14,15} Se ha demostrado que las dosis repetidas de infliximab en combinación con metotrexate es eficaz en la AR persistentemente activa y evita la progresión de la enfermedad¹⁶

Por otro lado el disminuir los niveles de proteína C reactiva y de interleukina-6 (IL6), parece mejorar el riesgo cardiovascular de los pacientes con artritis reumatoide.¹⁷

Mejoría significativa y respuesta sostenida se ha observado en espondilitis anquilosante.¹⁸

PRESENTACIÓN Y FORMA DE APLICACIÓN

El infliximab (Remicade) se presenta en frascos que contienen 100 mg en liofilizado, para su aplicación cada 100 mg debe diluirse con 10ml de agua destilada, posteriormente se transfunde en S/S 0.9% completando una solución de 250 ml. La dosis de Infliximab se calcula entre 3 a 5 mg /Kg de peso corporal (hasta 10 mg/Kg). Por la probabilidad de reacciones de anafilaxia los autores recomiendan premedicar a los pacientes con antihistamínico y un analgésico (acetaminofen). Además de monitoreo constante y control de signos vitales cada 30 minutos.

ADALIMUMAB

Es el primer anticuerpo monoclonal recombinante totalmente humano producido mediante cultivos celulares, tiene aproximadamente 148 kDa y es específico para el TNF-alfa humano. Al igual que el infliximab, el adalimumab no neutraliza al TNF-beta.

Este medicamento está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide con respuesta insuficiente a otros antirreumáticos. Como monoterapia 40 mg cada 15 días fue efectivo comparado con placebo, incrementándose el porcentaje de efectividad, reduciendo los intervalos de administración¹⁹, la combinación con cualquier otro antirreumático incrementa significativamente la respuesta ACR 20, ACR 50 y ACR 70 a las 24 semanas de tratamiento.²⁰

PRESENTACIÓN Y FORMA DE APLICACIÓN

El adalimumab (Humira) viene en forma de solución en jeringas prellenadas para la administración subcutánea (debajo de la piel), que puede ser en el abdomen o en los muslos. Cada jeringa contiene 40 mg del medicamento y se administra cada dos semanas o con el intervalo que el médico indique.

OTROS BLANCOS TERAPÉUTICOS INTERLEUKINA-1

La interleukina -1 (IL1) juega un papel importante en la patofisiología de la AR, el gen de la familia de IL1 incluye el IL1 alfa, IL1 beta, y el antagonista del receptor de IL1 (IL1ra).

Esta citoquina tiene dos receptores tipo I y tipo II, la unión de interleukina-1 con su receptor conduce a activación celular y a la propagación de señales de transducción.²¹

ANAKINRA

Es el antagonista recombinante del receptor de la interleukina 1 (IL1ra) en consecuencia bloquea la actividad biológica de la IL1; disminuyendo la inflamación articular, la destrucción del cartílago y la resorción ósea en la artritis.²² Estudios en animales con artritis experimental han demostrado que disminuye el daño articular.²³

En un estudio clínico con dosis de 150 mg/día se demostró una respuesta de ACR 20 en el 43% de pacientes comparado con placebo,²⁴ un inicio rápido de acción se observó en el estudio de terapia combinada con metotrexate.²⁵

En reportes de casos en pacientes con lupus eritematoso sistémico con actividad articular persistente, el uso de anakinra 100mg diarios durante 3 meses, demostró ser seguro y bien tolerado. En un ensayo clínico abierto de 3 meses de duración, en pacientes con espondilitis anquilosante, evaluados con resonancia magnética nuclear (RMN), se observó mejoría en las mediciones clínicas, en reactantes de fase aguda y el 61% de las lesiones encontradas por RMN desaparecieron o mejoraron.²⁶

ANTI CÉLULA B (ANTI-CD20) RITUXIMAB

El CD20 es una proteína localizada en la membrana celular de linfocito pre-B y de linfocito maduro. El rituximab es un anticuerpo quimérico anti-CD20. La unión del rituximab al CD20 interfiere con la activación y diferenciación de la célula B.²⁷ El medicamento ha sido usado ampliamente para el tratamiento de linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica y otras neoplasias asociadas a la célula B, hasta la fecha existen más de 300.000 pacientes tratados con rituximab, solo o en combinación con otros quimioterápicos.²⁸

Considerando que los linfocitos B están implicados en la sobreproducción de anticuerpos específicos observados en la artritis reumatoide, el Rituximab ha emergido como una opción importante en el tratamiento de esta patología. Un estudio clínico controlado con placebo demostró que el rituximab era efectivo para el control de la actividad de la enfermedad, siendo mayor en el grupo combinado con metotrexate,²⁹ además observaron disminución importante en los niveles de factor reumatoide IgG e IgM y de los anticuerpos anti-péptido citrulinado cíclico.³⁰

Se ha postulado la efectividad de este medicamento en la crioglobulinemia mixta,³¹ en el lupus eritematoso sistémico refractario y en la dermatomiositis refractaria.³² Actualmente se están realizando ensayos clínicos fase III en artritis reumatoide y hasta el momento de escribir este artículo el rituximab no ha sido aprobado por la FDA para su uso en las enfermedades reumáticas.

CONSENSO PARA EL USO DE LOS AGENTES BIOLÓGICOS

De acuerdo al consenso para el uso de agentes biológicos y considerando las diferencias entre los pacientes, en la agresividad de la enfermedad, en el efecto sobre la calidad de vida y en la susceptibilidad individual a presentar los efectos adversos; recomienda su uso para el tratamiento de la AR persistentemente activa, a pesar del uso adecuado (en dosis y tiempo), del metotrexate u otro antirreumático (DMARD), los biológicos pueden ser añadidos o reemplazar al tratamiento pre-existente con el DMARD. Existe evidencia de que los bloqueadores son útiles en pacientes con AR vírgenes de tratamiento.³³

RIESGOS ASOCIADOS AL USO DE LA TERAPIA BIOLÓGICA

Los datos referentes a la frecuencia de eventos adversos asociados a las nuevas terapias se obtienen de tres diferentes fuentes:

1. Seguimiento de los participantes en ensayos clínicos
2. Vigilancia de los pacientes tratados en la práctica clínica y finalmente
3. El reporte espontáneo a los sistemas de farmacovigilancia nacionales. Actualmente la principal fuente de la seguridad de la terapia biológica es lo informado en los ensayos clínicos.

INFECCIONES

Teóricamente un incremento en el riesgo de infecciones, esta relacionado con el bloque del TNF alfa, debido a su papel crucial en la defensa del cuerpo contra la invasión de bacterias y virus; básicamente en el reclutamiento de neutrófilos, eosinófilos y macrófagos a los sitios de infección.

Sin embargo el riesgo otorgado por el tratamiento en pacientes con AR, no se incrementa significativamente. Las infecciones leves del tracto respiratorio superior son las más frecuentemente reportadas, aunque se han informado eventos serios incluyendo sepsis que han requerido tratamiento intra-hospitalario.

En pacientes con infecciones activas no debe iniciarse la terapia biológica, a diferencia de las infecciones crónicas o recurrentes que son contraindicacio-

nes relativas.³⁴ Por otro lado, es importante alertar al paciente ante la posibilidad de infecciones y del aviso inmediato a su médico para que sus signos y síntomas sean monitoreados y tratados oportunamente. Una consideración especial merece el riesgo de tuberculosis (TB). El número de casos de tuberculosis en los ensayos clínicos ha sido variable, con tasa de 24.4 casos/100.000 en pacientes con infliximab y 20.7 casos/100.000 en aquellos tratados con etanercept.^{35,36} En Europa la tasa de tuberculosis en los pacientes tratados con etanercept es de 173 casos/100.000, cifra que sobrepasa las expectativas de las ciudades europeas.³⁷ Con adalimumab se han reportado 13 casos de 2468 pacientes.³⁸

La tuberculosis en pacientes con terapia biológica puede reactivarse desde una TB latente y usualmente ocurre en los primeros 2 a 5 meses de tratamiento.³⁹ Se recomienda que antes del inicio el tratamiento con terapia biológica, se descarte tuberculosis latente e iniciarse tratamiento antifímico si ellos son positivos.⁴⁰

Otras enfermedades granulomatosas como histoplasmosis también se han reportado en pacientes tratados con estas terapias.⁴¹

ENFERMEDADES MALIGNAS

Es conocido que los pacientes con artritis reumatoide tienen alta incidencia de linfoma comparados con la población general. En pacientes con tratamiento estándar se ha informado un riesgo relativo de 1.98, 2.4 y 2.0 con diferentes intervalos de confianza al 95%, para el desarrollo de linfoma.^{42,43}

En los reportes de los ensayos clínicos de terapia biológica, no se han observado un incremento en el riesgo para las malignidades en general, sin embargo el riesgo para linfoma entre los participantes se ha estimado en 2.3 a 6.4 veces más que la población general, que según los investigadores se atribuye a la gravedad de la artritis o al tratamiento previo.⁴⁴ El tipo de linfoma es similar al que ocurre entre los pacientes con artritis reumatoide, sin terapia biológica.⁴⁵

ENFERMEDAD DESMIELINIZANTE

La asociación con diferentes problemas neurológicos, se ha observado básicamente con etanercept e incluyen parestesias, neuritis óptica, y

confusión.⁴⁶ En pacientes con esclerosis múltiple tratados con lenercept se ha observado recaída de la enfermedad.⁴⁷

OTRO EVENTOS

El uso de los bloqueadores del TNF, se ha asociado al desarrollo o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva.⁴⁸

Reacciones durante la infusión se han reportado con infliximab, cefalea y náusea, ocurren en 20% de pacientes; el rash generalizado e hipotensión amerita la disminución de la velocidad de la infusión o su suspensión temporal además del uso de un antihistamínico. Reacciones anafilácticas serias son infrecuentes. Enrojecimiento y prurito en el sitio de inyección de etanercept y adalimumab se ha reportado.⁴⁹

CONCLUSIÓN

La disponibilidad de este nuevo tipo de terapia, ha modificado de manera importante las alternativas de tratamiento para los pacientes con artritis reumatoide, sobre todo aquellos con AR agresivas y de difícil control. Sin embargo su costo es una limitante. Por otro lado el riesgo para tuberculosis es países con alta prevalencia, debería siempre ser considerado antes del inicio del tratamiento.

AGRADECIMIENTO

Este trabajo fue realizado con el apoyo de la Fundación para las Enfermedades Reumáticas "Artritis y Vida" (FUNDARVI).

Bibliografía

- Feldman M, Maini R. Anti-TNF therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned?
- Beutler BA: The role of tumor necrosis factor in health and disease. *J Rheumatol* 1999;57 (Suppl):16-21
- Maini RN, Taylor PC. Anticytoquine therapy for rheumatoid arthritis. *Annu Rev Med* 2000;51:207-29
- Bazzoni F, Beutler B. The tumor necrosis factor ligand and receptor families. *N Engl J Med* 1996;334:1717-25.
- Peschon JJ, Torrance DS, Stocking KL, et al. TNF receptor-deficient mice reveal divergent roles for p55 and p75 in several models of inflammation. *J Immunol* 1998; 160:943-52
- Cope AP, Aderka D, Doherty M, et al. Increased levels of soluble tumor necrosis factor receptors in the sera and synovial fluid of patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1992;35:
- Mohler KM, Torrance DS, Smith CA, et al. Soluble tumor necrosis factor (TNF) receptors are effective therapeutic agents in lethal endotoxemia and function simultaneously as both TNF carriers and TNF antagonist. *J Immunol* 1993;151:1548-61
- Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997;337:141-7
- Moreland LW, Cohen SB, Baumgartner S, Schiff M, Tindall EA, Burge DJ. Long-term use of etanercept in patients with DMARD-refractory rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:Suppl:S401. abstract
- Brudge D, Kremer JM, Weinblatt ME, Fleischman RM, Bankhurst AD. Etanercept (Enbrel) in addition to methotrexate in rheumatoid arthritis: long-term observations. *J Clin Rheum XIII PANLAR Congress Abstracts* 2002;8:S47
- Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischman RM, Tesser JR, Schiff MH, et al. Etanercept frente a metotrexato en pacientes con artritis reumatoide temprana. *Arthritis Rheum* 2002;46:1443-1450
- Novell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;342:763-9
- Calin A, Dijkmans BAC, Emery P, Hakala M, Leirisalo-Repo M, Mola EM, et al. Outcome of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1594-1600
- Elliott MJ, Maini RN, Feldman M, et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (Ca2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994;344:1105-10
- Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1552-63
- Lipsky P, Van der Heijde D, St Clair W, Furst D, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1594-602
- Influence of anti-tumour necrosis factor therapy on cardiovascular risk factors in patients with active rheumatoid arthritis. Popa C, Netea MG, Radstake T, Van der Meer J, et al. *Ann Rheum Dis* 2005;64:303-305
- Braun J, Brandt J, Linsting J, Zink A, Alten G, et al. Long-Term efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis. An open, observational, extension study of a three-month, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:2224-33
- Van de Putte LBA, Atkins C, Malaise M, Sany J, et al. Efficacy and safety of adalimumab (D2E7), the first fully human anti-TNF

- monoclonal antibody in patients with rheumatoid arthritis who failed previous CMARD therapy: 6-month results from a phase III study. *Am Rheum Dis* 2002;61:168
20. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard anti-rheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (safety trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol* 2003;30:2563-71
 21. Bresnihan B. Effects of anakinra on clinical and radiological outcomes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61 (Suppl II):ii74-ii77
 22. Bresnihan B, Cunnane G. Interleukin-1 receptor antagonist. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;24:615-28
 23. Benedele A, McAbee T, Sennello G, Frazier J, Chlipala E, McCabe D. Efficacy of sustained blood levels of interleukin-1 receptor antagonist in animal models of arthritis: comparison of efficacy in animal models with human clinical data. *Arthritis Rheum* 1999;42:498-506
 24. Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, lobby M, Doherty M, Emery P et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 1998;41:296-204
 25. Cohen S, Hurd J, Schiff M, Weimblatt ME, Moreland LW, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), in combination with methotrexate. *Arthritis Rheum* 2002;46:614-24
 26. Tan AL, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Fraser A, Emery P, McGonagle D. Efficacy of anakinra in active ankylosing spondylitis: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1041-45
 27. B cells, Be gone-B-cell Depletion in the treatment of rheumatoid arthritis. Tsokos G. *N Engl J Med* 2004;350:2546-48.
 28. Plosker GL, Figgitt DP. Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs* 2003, 63:803-843
 29. Edwards JCW, Szczepanski L, Filipowicz-Sosnowska A, Close D, et al. Efficacy and safety of rituximab, a B cell targeted chimeric monoclonal antibody: a randomized, placebo-controlled trial in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2002 Sep;46 (9):S197. Abstract 446
 30. Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JCW, Ehrenstein MR, Salden M, Webster D. B lymphocyte depletion in patients with rheumatoid arthritis: serial studies of immunological parameters. *Arthritis Rheum*, 2002 Sep;46(9): S506. Abstract 1350.
 31. De Vita S, Zaja F, Sacco S, Michelutti A, et al. Efficacy and safety of rituximab treatment in Type II Mixed Cryoglobulinemia Category. *Arthritis Rheum* 2002, Sep 46 (9): S506
 32. Levine T. A Pilot study of rituximab therapy for refractory dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2002, Sep 46 (9): S506
 33. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Bijlsma JW, et al. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor alfa (TNF- α) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2004. *Ann Rheum Dis* 2004;63 (Suppl II):ii2-12.
 34. Kavanaugh A, St Clair EW, McCune WJ, Braakman T, Lipsky P. Chimeric anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody treatment of patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate therapy. *J Rheumatol* 2000;27:841-50
 35. Gardam M, Keystone E, Menzie R, Manners S, et al. Anti tumor necrosis agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003;3:
 36. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weismann M, et al. Infliximab (chimeric anti tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999;354:1932-9
 37. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor α -neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345:1098-104
 38. Ellerin T, Rubin RH, Weinblatt ME. Infections and anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Arthritis Rheum* 2003;48:617-21.
 39. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor α -neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345:1098-104.
 40. Furst DE, Kauffman S, Siegel J, Kurth R. Preliminary guidelines for diagnosing and treating tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis in immunosuppressive trials or being treated with biological agents. *Ann Rheum Dis* 2002;61:Suppl 2:ii62-ii63
 41. Lee JH, Slifman NR, Gershon SK, et al. Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor alpha antagonist infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2002;46:2565-70
 42. Gridley G, McLaughlin JK, Ekbon A, Klareskog L, et al. Incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:307-11
 43. Møller-Jørgensen L, Linet MS, Gridley G, Frisch m, Møller H, Olsen JH. Rheumatoid arthritis and cancer risk. *Eur J Cancer* 1996;32a:1753-7
 44. Olsen N, Stein M. New drugs for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 2004;350:2167-79
 45. Brown SL, Greene MH, Gershon SK, Edwards ET, Braun MM. Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development: twenty-six cases reported to the food and drug administration. *Arthritis Rheum* 2001;44:2862-9
 46. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Oliveiro PJ, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* 2001;44:2862-96
 47. the Lenercept Multiple Sclerosis study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. TNF neutralization in MS: results of a randomized, placebo-controlled multicenter study. *Neurology* 1999;53:457-65
 48. Bozkurt B, Torre-Amione G, Warren MS, et al. Results of targeted anti-tumor necrosis factor therapy with etanercept (ENBREL) in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2001;103:1044-7.
 49. Day R. Adverse reactions to TNF-alpha inhibitors in rheumatoid arthritis. *Lancet* 2002;359:540-1