

# Επικαιροποίηση των συστάσεων για τη χρήση των βιολογικών παραγόντων στη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα και τις Σπονδυλαρθρίτιδες

Π. Ι. ΣΙΔΗΡΟΠΟΥΛΟΣ  
Ε. ΦΛΟΥΡΗ

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στο παρόν άρθρο αναφέρονται οι ενδείξεις, αλλά και οι αντενδείξεις των νεότερων βιολογικών παραγόντων στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, αλλά και άλλων μορφών σπονδυλαρθρίτιδας, όπως της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας και της ψωριασικής αρθρίτιδας.

Ελληνική Ρευματολογία 2008, 19(4):291-310

**Όροι ευρετηρίου:** βιολογικοί παράγοντες, anti-TNF, rituximab, abatacept, anakinra.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι αντι-TNFα παράγοντες (adalimumab, etanercept, infliximab) χρησιμοποιούνται συχνά στην αντιμετώπιση ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ), ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ) και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (ΑΣ). Ο ανταγωνιστής του υποδοχέα της ιντερλευκίνης (IL)-1 (anakinra) χρησιμοποιείται στη θεραπεία της ΡΑ και άλλων αρθριτίδων (νόσος Still ενηλίκων). Νεότεροι βιολογικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με ΡΑ είναι ο αναστολέας της συνδιέγερσης των Τ-λεμφοκυττάρων CTLA4-Ig (abatacept) και το αντι-CD20 αντίσωμα (rituximab). Οι παρακάτω συστάσεις βασίζονται σε δεδομένα των κλινικών μελετών, μελετών παρατήρησης, αρχείων καταγραφής ασθενών, καθώς και των συστάσεων (recommendations/ consensus) για τη θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες διαφόρων Αρχών<sup>1-3</sup>.

Δεδομένης της φύσης των βιολογικών παραγόντων, των δυναμικών παρενεργειών τους και του σημαντικού κόστους τους, συνιστάται:

α) η χορήγησή τους να γίνεται μόνο από ιατρούς με την απαραίτητη

εξειδίκευση στα νοσήματα και τις βιολογικές θεραπείες και

β) η τεκμηρίωση της ενδείξεως χορήγησής τους και της αποτελεσματικότητάς τους επί τη βάση αντικειμενικών κριτηρίων ενεργότητας.

Οι συστάσεις αποσκοπούν στο να ορίσουν τα γενικά πλαίσια χρήσης των βιολογικών θεραπειών, ενσωματώνοντας τα δεδομένα των κλινικών μελετών και τη γνώμη των ειδικών, με τελικό σκοπό να περιοριστούν οι αδικαιολόγητες διαφορές στην κλινική πράξη. Οι συστάσεις δεν περιορίζουν την αυτονομία, ούτε υποκαθιστούν την κρίση του θεράποντος ιατρού, ο οποίος έχει και την τελική ευθύνη της επιλογής.

Στο παρακάτω κείμενο δίνονται οι τελικές συστάσεις, όπως διαμορφώθηκαν κατά τη συναινετική συνεδρίαση των Ελλήνων ρευματολόγων στο 20ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ρευματολογίας (Νοέμβριος 2008).

## ΑΝΤΙ-TNF

### 1. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ-ΚΛΙΝΙΚΗ ΧΡΗΣΗ

#### 1.1. Ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ)

##### A. Ασθενείς με εγκατεστημένη ΡΑ, οι οποίοι:

- Έχουν ενεργό νόσο (Πίνακες 1, 2) ΚΑΙ
- Έχουν αποτύχει στη θεραπεία με  $\geq 1$  κλασικά DMARDs ή συνδυασμούς αυτών. Η μεθοτρεξάτη ή η λεφλουνομίδη θα πρέπει να έχει οπωσδήποτε χρησιμοποιηθεί, εκτός και αν υπάρχουν αντενδείξεις για τη χορήγησή τους.

Επαρκής θεραπευτική δοκιμή των DMARDs θεωρείται θεραπεία διάρκειας τουλάχιστον 3 μηνών στις παρακάτω δόσεις-στόχους:

- Μεθοτρεξάτη:  $\geq 15$ mg/εβδομάδα
- Λεφλουνομίδη: 20mg/ημέρα
- Σουλφασαλαζίνη: 3gr/ημέρα
- Υδροξυκλωροκίνη: 400mg/ημέρα
- Αζαθειοπρίνη: 2mg/kg/ημέρα
- Κυκλοσπορίνη: 3mg/kg/ημέρα

Πρώιμη ρευματοειδής αρθρίτιδα (διάρκεια συμπτωμάτων  $< 6-9$  μήνες<sup>4-7</sup>).

Ασθενείς με πρώιμη νόσο που αρχίζουν για πρώτη φορά αγωγή συνιστάται να λάβουν κλασικά DMARDs (μεθοτρεξάτη, λεφλουνομίδη, σουλφα-

σαλαζίνη, υδροξυκλωροκίνη, κυκλοσπορίνη). Οι αντι-TNFa παράγοντες μπορεί να χρησιμοποιηθούν ως πρώτη θεραπεία (σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη) σε περιπτώσεις με:

- υψηλή ενεργότητα νόσου (DAS28 $> 5.1$ , ή  $> 6$  αρθρώσεις με οίδημα και  $> 6$  με ευαισθησία) ΚΑΙ
- παρουσία 2/5 επιβαρυντικών προγνωστικών δεικτών (Πίνακας 2). Σε αυτόν τον πληθυσμό, μελέτες δείχνουν υπεροχή του συνδυασμού αντι-TNFa και MTX, συγκριτικά με τη μονοθεραπεία MTX στο ποσοστό των υφέσεων και της αναστολής των διαβρώσεων<sup>4-7</sup>.

##### • Δοσολογία και Θεραπευτικά Σχήματα

Αν και το infliximab έχει εγκριθεί ως συνδυαστική θεραπεία με MTX, δεδομένα από μελέτες παρατήρησης δείχνουν ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ως μονοθεραπεία<sup>8</sup>. Το adalimumab και το etanercept έχουν εγκριθεί και ως μονοθεραπεία, αλλά δεδομένα από τυχαιοποιημένες μελέτες, μελέτες παρατήρησης και μια μετα-ανάλυση δείχνουν ότι συνδυασμός τους με MTX δίνει καλύτερη κλινική απάντηση και μικρότερη ακτινολογική εξέλιξη<sup>9-11</sup>. Μελέτες παρατήρησης δείχνουν δυνατότητα συνδυασμού κάθε ενός εκ των 3 αντι-TNFa παραγόντων και με άλλα DMARDs εκτός της MTX (π.χ. λεφλουναμίδη, σουλφασαλαζίνη, κυκλοσπορίνη)<sup>10,12,13</sup>.

Το infliximab χορηγείται σε δόση 3mg/kg, στις εβδομάδες 0, 2, 6 και ανά 8 εβδομάδες. Σε περιπτώσεις με ανεπαρκή απάντηση στις 3 πρώτες εγχύσεις ή δευτερογενή αστοχία, υπάρχουν δεδομένα που δείχνουν πρόσθετο όφελος με κλιμάκωση της δόσης (αύξηση ανά 1.5mg/kg μέχρι δόσεως 7.5mg/kg κάθε 8 εβδομάδες ή εναλλακτικά δόση 3mg/kg και ελάττωση του μεσοδιαστήματος μέχρι και τις 4 εβδομάδες)<sup>14</sup>. Αύξηση (διπλασιασμός) της δόσης του etanercept δεν υπερέχει της κλασικής δοσολογίας του (25mg, 2 φορές/εβδομάδα ή 50mg/εβδομάδα) και δε συνιστάται<sup>15,16</sup>. Για το adalimumab, η δόση είναι 40mg κάθε 2 εβδομάδες. Στη μονοθεραπεία με adalimumab, μερικοί ασθενείς που παρουσιάζουν

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΔΕΙΚΤΗΣ DAS28 (DISEASE ACTIVITY SCORE)**

- Ο DAS28 είναι ένας σύνθετος δείκτης υπολογισμού της ενεργότητας της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Υπολογίζεται από τις εξής 4 μεταβλητές:
  - αριθμό ευαίσθητων αρθρώσεων (28)
  - αριθμό διογκωμένων αρθρώσεων (28)
  - ΤΚΕ
  - σφαιρική γνώμη του ασθενούς (κλίμακα 0-100)
- Οι 28 αρθρώσεις οι οποίες εκτιμώνται για οίδημα και ευαισθησία είναι: οι 2 ώμοι, οι 2 αγκώνες, οι 2 καρποί, οι 10 μετακάρπιο-φαλαγγικές, οι 10 εγγύς φαλαγγο-φαλαγγικές και τα 2 γόνατα.
- Όριο ενεργότητας ρευματοειδούς αρθρίτιδας με βάση την τιμή του DAS28:
  - >5,1: έντονα ενεργός νόσος
  - >3,2 και ≤5,1: μέτρια ενεργότητα
  - ≤3,2: ήπια ενεργός
  - <2,6: ύφεση
- \*DAS28 >5,1: Όριο υψηλής ενεργότητας. Ενδεικτικά αντιστοιχεί σε:
  - 10 αρθρώσεις με οίδημα και ευαισθησία, ΤΚΕ=25 και γνώμη ασθενούς=25
  - 6 αρθρώσεις με οίδημα και ευαισθησία, ΤΚΕ=40 και γνώμη ασθενούς=40
- \*DAS28 >3,2: Όριο μέτριας ενεργότητας. Ενδεικτικά αντιστοιχεί σε:
  - 3 αρθρώσεις με οίδημα και ευαισθησία, ΤΚΕ=10 και γνώμη ασθενούς=10

μειωμένη ανταπόκριση μπορεί να ωφεληθούν από μια αυξημένη δόση, της τάξεως των 40mg adalimumab κάθε εβδομάδα<sup>17</sup>.

Σε 3 μετα-αναλύσεις, η αποτελεσματικότητα των αντι-TNFα φαίνεται συγκρίσιμη μεταξύ τους και μεγαλύτερη σε σχέση με εκείνη του anakinra<sup>11,18,19</sup>. Δεν υπάρχουν δεδομένα φαρμακοοικονομικής ανάλυσης (κόστους/ωφέλειας) από την Ελλάδα που να συγκρίνουν τους αντι-TNFα παράγοντες μεταξύ τους ή με τα κλασικά DMARDs.

Προτείνεται οι αντι-TNFα παράγοντες να συνδυάζονται με DMARDs. Περισσότερα δεδομένα υπάρχουν για τη MTX.

Η αποτελεσματικότητα των αντί-TNFα παραγόντων είναι μεγαλύτερη του anakinra. Μεταξύ των αντί-TNFα παραγόντων υπάρχουν επιμέρους διαφορές στην αποτελεσματικότητα, ασφάλεια και τρόπο χορήγησης που πρέπει να συνεκτιμώνται κατά την επιλογή της θεραπείας.

**B. Πρώιμη Αδιαφοροποίητη Αρθρίτιδα:**

Οι περισσότεροι ασθενείς με προσφάτου ε-

νάρξεως φλεγμονώδη αρθρίτιδα δεν πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια για ΡΑ ή σπονδυλαρθρίτιδα (πρώιμη φλεγμονώδης αρθρίτιδα). Ωστόσο, έως και οι μισοί από αυτούς μπορεί να διαγνωσθούν με ΡΑ κατά την παρακολούθησή τους. Υπάρχουν μερικές κλινικές και εργαστηριακές παράμετροι που σχετίζονται με κίνδυνο ανάπτυξης εμμένουσας διαβρωτικής νόσου<sup>20</sup>. Στις οδηγίες της EULAR για την πρώιμη αρθρίτιδα, συνιστάται έναρξη αγωγής με MTX ή λεφλουνομίδη. Ωστόσο, σε περίπτωση ανεπαρκούς απάντησης (ύφεση ή χαμηλή ενεργότητα) με μεγιστοποίηση των δόσεων των DMARDs και τακτική παρακολούθηση, προτείνεται και σε αυτούς τους ασθενείς, ανεξάρτητα από την πλήρωση κριτηρίων για ΡΑ, έναρξη συνδυαστικής αγωγής με βιολογικά φάρμακα<sup>21</sup>.

**• Παρακολούθηση και Αποτυχία Αγωγής**

Ασθενείς που λαμβάνουν αντι-TNFα παράγοντες πρέπει να παρακολουθούνται με αντικειμενικούς δείκτες ενεργότητας κάθε 3 περίπου μήνες. Η αποτελεσματικότητα των αντι-TNF παραγόντων

## ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΟΡΙΑ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ ΝΟΣΟΥ ΠΟΥ ΚΑΘΟΡΙΖΟΥΝ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΑΓΩΓΗΣ ΜΕ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ Η ΤΗΝ ΑΣΤΟΧΙΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

- **Όριο ενεργότητας ικανό για έναρξη θεραπείας με βιολογικούς παράγοντες:**
  - DAS28 >5.1 (ή >6 αρθρώσεις με οίδημα και ευαισθησία)
  - DAS28 >3.2 (ή >3 αρθρώσεις με οίδημα και ευαισθησία) και παρουσία δυσμενών προγνωστικών παραγόντων ( $\geq 2$ )
- **Δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες:**
  - Ρευματοειδής παράγοντας
  - Αντί-CCP
  - Διαβρώσεις σε άκρα χέρια ή πόδια σε α/α
  - HAQ >1
  - Προσβολή μεγάλων αρθρώσεων
- **Κριτήρια διακοπής θεραπείας με βιολογικούς παράγοντες λόγω ελλείψεως αποτελεσματικότητας:**
  - Βελτίωση του DAS28 <1,2 & τρέχον DAS28 >5,1 ή
  - ' 30% βελτίωση του αριθμού των ενεργών αρθρώσεων & ενεργείς αρθρώσεις >6 με οίδημα και ευαισθησία

αναμένεται στις πρώτες 16-24 εβδομάδες αγωγής. Τότε, πρέπει να ποσοτικοποιείται με αντικειμενικά μέτρα (π.χ. αριθμό ενεργών αρθρώσεων, HAQ, κλίμακα γενικής κατάστασης, ΤΚΕ, CRP, αθροιστικούς δείκτες DAS28 και SDAI κ.ά.), ώστε να λαμβάνεται απόφαση για περαιτέρω χορήγηση ή τροποποίηση της αγωγής. Για το σκοπό αυτό, προτείνεται ο δείκτης DAS28 (Πίνακες 1, 2). Επίσης, προτείνεται να καταγράφεται ο δείκτης λειτουργικότητας HAQ, διότι εκτιμάται εύκολα και σχετίζεται με την πρόγνωση (Παράρτημα).

Είναι σύνηθες στην κλινική πράξη ασθενείς που διακόπτονται (λόγω αστοχίας ή παρενεργειών) τον πρώτο αντι-TNF παράγοντα να συνεχίζουν με δεύτερο αντι-TNF παράγοντα<sup>1,22-25</sup>. Μελέτες παρατήρησης δείχνουν ότι οι αιτίες διακοπής του δεύτερου αντι-TNF παράγοντα σχετίζονται με εκείνες της διακοπής του πρώτου<sup>25,26</sup>. Υπάρχει μόνο μια μελέτη παρατήρησης που δείχνει τάση για καλύτερη απάντηση με αλλαγή σε rituximab συγκριτικά με αλλαγή σε δεύτερο αντι-TNF<sup>27</sup>.

Ως κριτήρια διακοπής θεραπείας με βιολογικούς παράγοντες λόγω ελλείψεως αποτελεσματικότητας προτείνονται:

- Βελτίωση του DAS28 <1,2 και τρέχον DAS28 >5,1 ή

- $\leq 30\%$  βελτίωση του αριθμού των ενεργών αρθρώσεων και ενεργείς αρθρώσεις >6 με οίδημα και ευαισθησία.

Επί αποτυχίας του πρώτου αντι-TNF παράγοντα, θεωρούνται αποδεκτές πρακτικές η αλλαγή σε δεύτερο αντι-TNF ή η χορήγηση abatacept ή rituximab.

### 1.2. Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα (ΑΣ)

Το adalimumab, το etanercept και το infliximab έχουν εγκριθεί ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα DMARDs (MTX, SSA) για τη θεραπεία της σοβαρής ενεργού ΑΣ. Ως όριο ενεργότητας προτείνεται BASDAI >4 και η σύμφωνη γνώμη του ειδικού (Πίνακες 3, 4)<sup>28</sup>.

Μεταξύ των αντί-TNF παραγόντων υπάρχουν επιμέρους διαφορές στην αποτελεσματικότητα, ασφάλεια και τρόπο χορήγησης που πρέπει να συνεκτιμώνται κατά την επιλογή της θεραπείας. Η δόση του adalimumab είναι 40mg κάθε δύο εβδομάδες, του etanercept 25mg, 2 φορές/εβδομάδα ή 50mg/εβδομάδα και του infliximab 5mg/kg μετά την αρχική δόση φόρτισης. Δεν υπάρχουν μελέτες που να ελέγχουν την αποτελεσματικότητα αυξημένων δόσεων.

Η απάντηση στην αγωγή αναμένεται στις 16-24



#### ΠΙΝΑΚΑΣ 4. ΑΓΚΥΛΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΣΠΟΝΔΥΛΙΤΙΔΑ: ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΠΙΛΟΓΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΓΙΑ ΕΝΑΡΞΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΑΝΤΙ-TNF $\alpha$ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

- Ενεργός ΑΣ επί  $\geq 4$  εβδομάδες. Για να χαρακτηριστεί ενεργός η νόσος θα πρέπει:
  - ο δείκτης BASDAI να είναι  $\geq 4$  (σε κλίμακα 0-10) και
  - να υπάρχει η σύμφωνη γνώμη του ειδικού (συνήθως ρευματολόγου με εμπειρία στη φλεγμονώδη οσφυαλγία και στους βιολογικούς παράγοντες). Η εκτίμηση του ειδικού βασίζεται σε: κλινική εξέταση-ιστορικό ασθενούς, εργαστηριακά ευρήματα (δείκτες οξείας φλεγμονής ή ακτινολογικά ευρήματα)
- Αποτυχία επαρκούς θεραπευτικής δοκιμής με  $\geq 2$  ΜΣΑΦ. Επαρκής θεραπευτική δοκιμή με ΜΣΑΦ είναι η:
  - θεραπεία  $\geq 3$  μήνες στις μέγιστες συνιστώμενες ή ανεκτές δόσεις, εκτός εάν υπάρχει αντένδειξη
  - θεραπεία  $< 3$  μήνες λόγω δυσανεξίας, τοξικότητας ή αντενδείξεων
- Στους ασθενείς με περιφερική αρθρίτιδα θα πρέπει εκτός των ΜΣΑΦ να έχει αποτύχει και θεραπεία με 1 από τα 2:
  - Σουλφασαλαζίνη: επί 4 μήνες σε δόση 3gr/ημέρα ή στη μέγιστη ανεκτή δόση ή  $< 4$  μήνες λόγω δυσανεξίας, τοξικότητας ή αντενδείξεων
  - Μεθοτρεξάτη:  $\geq 7,5$  mg/εβδομάδα επί  $\geq 2$  μήνες
- Στους ασθενείς με συμπτωματική ενθεσίτιδα θα πρέπει να έχουν αποτύχει  $\geq 2$  τοπικές εγχύσεις κορτικοειδών (εάν δεν αντενδείκνυται).

- Ασθενείς με περιφερική προσβολή σε  $> 3$  διογκωμένες και  $> 3$  ευαίσθητες αρθρώσεις, παρά την επαρκή θεραπευτική δοκιμή με DMARDs, όπως αυτή αναφέρεται στην περίπτωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.
- Η παρουσία ιερολαγονίτιδας, ως μια ενεργός άρθρωση μπορεί να θεωρηθεί η ιερολαγονίτις. Τα κριτήρια διακοπής του βιολογικού παράγοντα λόγω αναποτελεσματικότητας βασίζονται στο δείκτη PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria) και δίνονται στον Πίνακα 7.

Για τους ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα ισχύουν οι προφυλάξεις και αντενδείξεις που αναφέρθηκαν για τους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Στα ακόλουθα νοσήματα, οι αντι-TNF $\alpha$  παράγοντες δεν έδειξαν υπεροχή συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο και ΔΕΝ προτείνεται η χορήγησή τους:

- Α. Σύνδρομο Sjögren (etanercept, infliximab)<sup>33,34</sup>
- Β. Νόσος Wegener (etanercept)<sup>35</sup>
- Γ. Αυτοάνοση νόσος έσω ωτός (AIED) (etanercept)<sup>36</sup>
- Δ. Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (infl-

ximab)<sup>37</sup>

- Ε. Κήλη μεσοσπονδυλίου δίσκου (infliximab)<sup>38</sup>
- ΣΤ. Κροταφική αρτηρίτιδα (infliximab)<sup>39</sup>
- Ζ. Ρευματική πολυμυαλγία (infliximab)<sup>40</sup>

## 2. Προφυλάξεις-Παρενέργειες

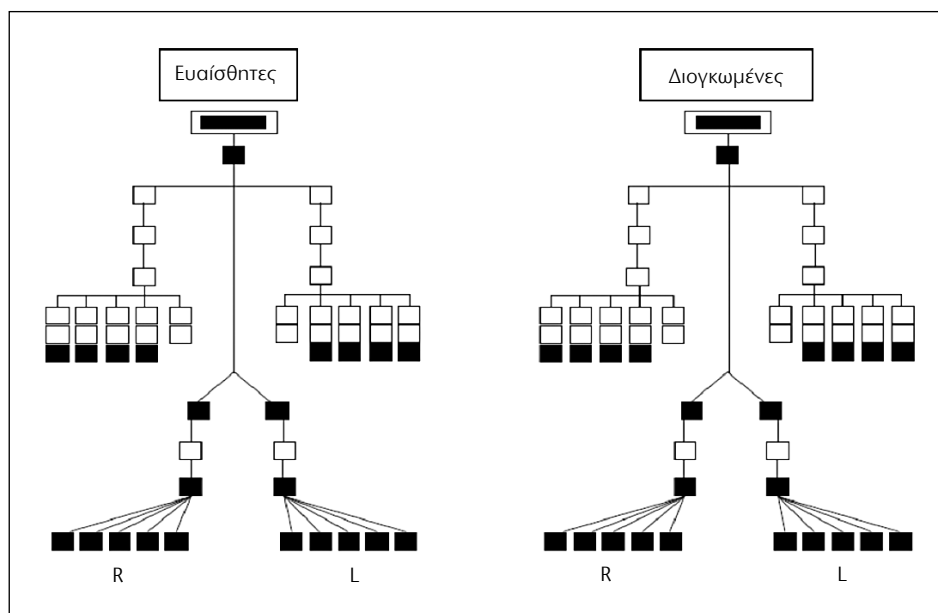
Αναφέρονται σε ασθενείς με ΡΑ, αλλά τα περισσότερα ισχύουν και για ασθενείς με ΑΣ και ΨΑ.

### 2.1. ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

#### Α. Φυματίωση

Οι αντι-TNF $\alpha$  παράγοντες αυξάνουν τον κίνδυνο αναζωπύρωσης λανθάνουσας φυματίωσης, ενώ λιγότερες είναι οι περιπτώσεις νέας λοίμωξης<sup>41</sup>. Η πιθανότητα άτυπης εκδήλωσης (εξωπνευμονική ή διάσπαρτη νόσος) είναι υψηλή<sup>42</sup>. Αν και ο κίνδυνος φαίνεται μεγαλύτερος με το infliximab συγκριτικά με το etanercept (για το adalimumab δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία), τα δεδομένα προέρχονται από μελέτες παρατήρησης και πρέπει να ερμηνεύονται προσεκτικά<sup>43</sup>.

Παρόμοια μέτρα προφύλαξης πρέπει να λαμβάνονται και για τους τρεις αντι-TNF $\alpha$  παράγοντες. Η



**Σχήμα 1.** Υπολογισμός των 28 ενεργών αρθρώσεων του δείκτη DAS28. Οι αρθρώσεις που αναπαριστούνται με λευκά τετράγωνα είναι εκείνες που εκτιμούνται και επισημαίνονται ως ευαίσθητες ή διογκωμένες στα αντίστοιχα πεδία.

ωφέλεια του ελέγχου λανθάνουσας φυματίωσης πριν την έναρξη των αντι-TNFα παραγόντων έχει αποδειχθεί<sup>44</sup>.

Οι παρακάτω οδηγίες βασίζονται στις οδηγίες ειδικών λοιμωξιολόγων και ρευματολόγων<sup>45-47</sup>:

- Σε κάθε ασθενή που αρχίζει θεραπεία με αντι-TNFα πρέπει να γίνεται έλεγχος με λήψη ιστορικού, απλή ακτινογραφία θώρακος και δερμοαντίδραση Mantoux (θετική  $\geq 5\text{mm}$ )<sup>48</sup>.
- Ενεργός φυματίωση: έναρξη αντιφυματικής αγωγής υπό την παρακολούθηση ιατρού με εμπειρία στις λοιμώξεις. Ιδανικά, έναρξη των αντι-TNF με την ολοκλήρωση της αντιφυματικής αγωγής<sup>45</sup>.
- Ασθενείς με ιστορικό TBC (π.χ. παθολογική ακτινογραφία) που έχουν λάβει επαρκή θεραπεία -κατά την κρίση ειδικού για φυματίωση ιατρού- μπορούν να λάβουν αντι-TNFα χωρίς πρόσθετη αγωγή. Πρέπει να παρακολουθούνται κλινικά ανά 3μηνο και να γίνονται απλή ακτινογραφία (α/α) θώρακος και καλλιέργεια (K/A) πτυέλων επί εμφάνισης συμπτωμάτων<sup>45</sup>. Αν η θεραπεία που είχαν λάβει δεν κρίνεται επαρκής και έχει αποκλεισθεί η ενεργός νόσος, πρέπει να λάβουν χημειοπροφύλαξη πριν την

έναρξη αντι-TNFα<sup>45</sup>.

- Ασθενείς με θετική mantoux πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία σύμφωνα με τις ενδεδειγμένες οδηγίες (1η εκλογή: ισονιαζίδη 300mg/ημέρα επί 9 μήνες, 2η: ριφαμπικίνη 600mg/ημ επί 4 μήνες)<sup>49</sup>. Η διάρκεια της αντιφυματικής αγωγής προ της έναρξης αντι-TNFα δεν είναι γνωστή. Δεδομένα από μελέτες παρατήρησης δείχνουν ότι η πρακτική της χορήγησης για ένα μήνα πριν την έναρξη του παράγοντα ελαττώνει σημαντικά τον κίνδυνο αναζωπύρωσης<sup>44</sup>.
- Οι περιπτώσεις ενεργού λοίμωξης από μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης σε ασθενείς υπό αντι-TNF είναι καλά τεκμηριωμένες, ακόμα και σε περιπτώσεις με αρνητικό αρχικό έλεγχο<sup>42,43</sup>. Η νόσος είναι συχνά εξωπνευμονική (λεμφαδένες, ουροποιητικό)<sup>42</sup>, μπορεί να είναι διάσπαρτη και με άτυπες εκδηλώσεις (πνευμονική νόσος με φυσιολογική ακτινογραφία και αμβλυκρή συμπτωματολογία)<sup>50</sup>. Η βιοψία μπορεί να μη δείχνει τα τυπικά κοκκιώματα, ενώ οι ειδικές χρώσεις μπορεί να είναι αρνητικές λόγω χαμηλού μικροβιακού φορτίου. Υψηλή πρέπει να είναι η υποψία για ενεργό λοίμωξη σε ασθενείς υπό

αντι-TNF και ύποπτη συμπτωματολογία (εμπύρετο, λεμφαδενοπάθεια, πνευμονικά διηθήματα, χρόνιο βήχα) και πρέπει να γίνεται διερεύνηση για αποκλεισμό της λοίμωξης με:

- Απλή ακτινογραφία θώρακος
- Αξονική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας. Η αυξημένη συχνότητα λεμφαδενοπάθειας και η ελαττωμένη ικανότητα σχηματισμού κοκκιωμάτων (εμφανών σε α/α) σε ασθενείς υπό αντι-TNFa καθιστά την HRCT θώρακος σημαντική.
- Δείγμα πτυέλων για καλλιέργεια και χρώση
- Καλλιέργεια αίματος<sup>51</sup>
- Βιοψικό υλικό (πνεύμονας, λεμφαδένας, υπεζωκότας) για K/A και χρώση

Σε ασθενείς με αρνητική Mantoux, ίσως είναι χρήσιμη η επαναληπτική Mantoux (booster) σε 2 εβδομάδες. Μελέτη παρατήρησης δείχνει ότι σε 8% των ασθενών με αρνητική πρώτη Mantoux, η επαναληπτική ήταν θετική<sup>43</sup>. Ο έλεγχος για λανθάνουσα φυματίωση με τις τεχνικές απελευθέρωσης ιντερφερόνης "Interferon-Gamma Release Assays-IGRAs" που περιλαμβάνουν τη δοκιμασία T-Spot.TB και QuantiFERON-TB Gold δεν έχει ελεγχθεί επαρκώς σε ασθενείς με ρευματολογικά νοσήματα που θα ξεκινήσουν ή ήδη λαμβάνουν αντι-TNFa αγωγή. Σε πρόσφατη μελέτη από την Ελλάδα, φάνηκε ότι 9,3% των ασθενών με αρνητική Mantoux είχαν θετική τη δοκιμασία T-Spot.TB<sup>52</sup>. Επίσης, δεν έχει ελεγχθεί μέχρι σήμερα ο ρόλος της επανάληψης των διαγνωστικών δοκιμασιών (Mantoux, IGRAs) σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χρόνια αγωγή με αντι-TNFa παράγοντες.

Σε κάθε ασθενή που αρχίζει θεραπεία με αντι-TNFa πρέπει να γίνεται έλεγχος με λήψη ιστορικού, απλή ακτινογραφία θώρακος και δερμοαντίδραση Mantoux (θετική  $\geq 5\text{mm}$ ). Παρόμοια μέτρα προφύλαξης πρέπει να λαμβάνονται και για τους τρεις αντι-TNFa παράγοντες.

### **B. Ευκαιριακές λοιμώξεις**

Αν και έχουν παρατηρηθεί και άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις σε ασθενείς υπό αντι-TNFa παράγοντες, η συχνότητά τους είναι πολύ χαμηλή<sup>46</sup>.

### **Γ. Σοβαρές βακτηριακές λοιμώξεις**

Οι ασθενείς με RA έχουν αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό<sup>53</sup>. Η μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών έδειξε αυξημένο κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς υπό αντι-TNFa παράγοντες (σχετικός κίνδυνος περίπου 2)<sup>54</sup>. Μέρος του αυξημένου κινδύνου οφείλεται στα χαρακτηριστικά των ασθενών (π.χ. βαρύτητα νόσου). Σε ελεγχόμενες μελέτες παρατήρησης, βρέθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων, ενώ σε άλλες ο κίνδυνος αφορούσε σε συγκεκριμένες λοιμώξεις (π.χ. δέρμα)<sup>55,56</sup>. Ίσως ο κίνδυνος είναι αυξημένος τους πρώτους μήνες αγωγής, ενώ αυξάνεται και με τη χρήση στεροειδών<sup>57-60</sup>.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν αντι-TNF παράγοντες πρέπει να παρακολουθούνται για την ανάπτυξη σοβαρών βακτηριδιακών λοιμώξεων. Αυξημένη είναι η συχνότητα των λοιμώξεων στις περιπτώσεις συνδυασμού δύο βιολογικών παραγόντων (etanercept & anakinra, abatacept & άλλου βιολογικού) και δεν πρέπει να συγχρονούνται<sup>61,62</sup>.

Δεν πρέπει να γίνεται έναρξη αγωγής με αντι-TNF παράγοντες σε ασθενείς με ενεργό:

- σοβαρή βακτηριακή λοίμωξη (σηπτική αρθρίτιδα, λοίμωξη προσθετικής άρθρωσης, οστεομυελίτιδα, απόστημα, σήψη)
- ευκαιριακή λοίμωξη
- συστηματική μπηκτιασική λοίμωξη
- λοίμωξη με ενδοκυττάριο μικροοργανισμό (π.χ. λιστέρια)

Η χορήγηση των αντι-TNFa παραγόντων θα γίνεται μετά τον έλεγχο των παραπάνω λοιμώξεων.

### **Δ. Ιογενείς Ηπατίτιδες**

Η μακροχρόνια επίδραση των αντι-TNFa παραγόντων στην εξέλιξη της ιογενούς ηπατίτιδας δεν είναι γνωστή. Για ασθενείς που ανευρίσκονται να πάσχουν από χρόνια HBV ή HCV λοίμωξη είναι αναγκαία η συνεργασία με ειδικό ηπατολόγο ή γαστρεντερολόγο για το καλύτερο σχεδιασμό της



διαγνωστικής και θεραπευτικής προσέγγισης αυτών των ασθενών (απόφαση για βιοψία ήπατος, αντιϊκή αγωγή κ.λπ.).

#### • *Λός της ηπατίτιδας Β (HBV)*

Σε ότι αφορά στη λοίμωξη με HBV, έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις αναζωπύρωσης χρόνιας λοίμωξης μετά από χορήγηση αντι-TNFα παραγόντων<sup>63</sup>. Όλοι οι ασθενείς που πρόκειται να αρχίσουν αγωγή με αντι-TNF παράγοντες πρέπει να ελέγχονται με ειδικές ορολογικές δοκιμασίες για υποκείμενη HBV λοίμωξη (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc) πριν την έναρξη της αγωγής. Ορισμένες αρχές συστήνουν να μη χορηγούνται αντι-TNFα παραγοντες σε ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη (Συστάσεις χρήσης βιολογικών παραγόντων 2007) ενώ, αντίθετα, σύμφωνα με τις πρόσφατες οδηγίες του ACR, επιτρέπεται η χορήγηση anti-TNFα παραγόντων σε ασθενείς με ήπια ηπατική νόσο (Child-Pugh στάδιο A)<sup>2</sup>. Στις περιπτώσεις που έχει αποφασιστεί η χορήγηση αντι-TNFα παραγόντων, συστήνεται η συγχορήγηση αντιϊκών φαρμάκων από το στόμα (νουκλεοσιδικά ανάλογα: lamivudine, adefovir, entecavir, telbivudine, tenofovir) που πρέπει να αρχίζουν 2 εβδομάδες πριν την έναρξη των αντι-TNFα παραγόντων<sup>64</sup>. Πρέπει να τονισθεί η ανάγκη για στενή παρακολούθηση ασθενών με ενεργό ή παλαιά HBV λοίμωξη (HBsAg-, anti-HBc+) για το ενδεχόμενο αναζωπύρωσης της HBV λοίμωξης (ALT/AST, HBV DNA κάθε 3-6 μήνες), ανάπτυξης αντοχής στη χορηγούμενη αντιϊκή αγωγή (HBV DNA κάθε 3-6 μήνες) ή εμφάνισης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (υπερπλογήματα ήπατος, α-φетоπρωτεΐνη κάθε 6-12 μήνες).

Ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη (HBsAg+) πρέπει να λαμβάνουν προφυλακτικά αντιϊκή αγωγή (μετά από γνωμάτευση ειδικού ηπατολόγου) που θα πρέπει να αρχίζει τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν την έναρξη του αντι-TNFα παράγοντα και να συνεχίζεται για 6 μήνες μετά τη διακοπή του. Για ασθενείς με ενδείξεις παλαιάς λοίμωξης (HBsAg-, anti-HBc+, αντι-HBs±), η χορήγηση προφύλαξης πρέπει να εξατομικεύεται (γνώμη

#### **ΠΙΝΑΚΑΣ 5. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΔΙΑΚΟΠΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΑΝΤΙ-TNF ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΕ ΔΣ ΛΟΓΩ ΕΛΛΕΙΨΕΩΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ**

- Η εκτίμηση της κλινικής αποτελεσματικότητας γίνεται 12-16 εβδομάδες μετά την έναρξη αγωγής.
- Ως αναποτελεσματική θεωρείται η θεραπεία όταν η βελτίωση του BASDAI είναι <50% ή <2 μονάδων σε κλίμακα 0-10.

#### **ΠΙΝΑΚΑΣ 6. ΨΩΡΙΑΣΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ: ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ ΝΟΣΟΥ ΓΙΑ ΕΝΑΡΞΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΑΝΤΙ-TNFα ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ**

- Σε ασθενείς με περιφερική προσβολή πρέπει να υπάρχουν >3 διογκωμένες και >3 ευαίσθητες αρθρώσεις, παρά την επαρκή θεραπευτική δοσική με DMARDs, όπως αυτή αναφέρεται στην περίπτωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.
- Επί παρουσίας ιερολαγονίτιδας, ως μια ενεργός άρθρωση μπορεί να θεωρηθεί η ιερολαγονία.

ειδικού ηπατολόγου). Για όλους τους ασθενείς συστήνεται περιοδική παρακολούθηση των αμινοτρανσφερασών (ALT-AST/3 μήνες) και του HBV DNA (/6 μήνες).

#### • *Λός της ηπατίτιδας C (HCV)*

Σε αντίθεση με τη χρόνια HBV λοίμωξη, η χορήγηση αντι-TNFα παραγόντων σε ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη (αντι-HCV+, HCV RNA+) για χρονικό διάστημα έως και 2 χρόνια δε συνοδεύτηκε από αύξηση των επιπέδων του HCV RNA, των αμινοτρανσφερασών (ALT/AST) ή επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας<sup>65-67</sup>. Σε μελέτες με περιορισμένο αριθμό ασθενών, η χορήγηση etanercept σε συνδυασμό με αντιϊκή θεραπεία, σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C, δε συνοδεύτηκε από αυξημένη ηπατοτοξικότητα<sup>68,69</sup>. Όπως και στην περίπτωση της χρόνιας HBV λοίμωξης, οι αντι-TNFα παράγοντες μπορούν να χορηγηθούν σε ασθενείς με ήπια ηπατική νόσο (στάδιο

## ΠΙΝΑΚΑΣ 7. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΔΙΑΚΟΠΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΑΝΤΙ-TNF ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΕ ΨΑ ΛΟΓΩ ΕΛΛΕΙΨΕΩΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

### Περιφερική αρθρίτιδα

Για την εκτίμηση της περιφερικής αρθρίτιδας προτείνεται ο δείκτης PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria).

- Ο δείκτης PsARC υπολογίζεται από τις εξής παραμέτρους:
  - γνώμη ασθενούς (0-5)
  - γνώμη ιατρού (0-5)
  - αριθμός των διογκωμένων αρθρώσεων
  - αριθμός των ευαίσθητων αρθρώσεων
- Κλινική απάντηση με βάση τον PsARC ορίζεται ως βελτίωση σε 2 από τις 4 εκτιμώμενες παραμέτρους (μια από τις οποίες πρέπει να είναι ο αριθμός των διογκωμένων ή ευαίσθητων αρθρώσεων) χωρίς επιδείνωση σε καμιά από αυτές.
- Στις παραμέτρους 1 και 2 βελτίωση είναι η ελάττωση κατά 1 και επιδείνωση η αύξηση κατά 1 σε κλίμακα (0-5). Στις παραμέτρους 3 & 4 βελτίωση είναι η μείωση κατά 30%.
- Για τους ασθενείς με προεξάρχουσα αξονική προσβολή αναποτελεσματική εκτιμάται η απάντηση όταν η βελτίωση του BASDAI είναι <50% ή <2 μονάδων σε κλίμακα 0-10.

Child-Pugh A), ενώ αντενδείκνυται σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική ίνωση/κίρρωση<sup>2</sup>. Σε ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη που πρόκειται να λάβουν αγωγή με αντι-TNFα παράγοντες δε συνιστάται η προφυλακτική χορήγηση αντιϊκής αγωγής (ιντερφερόνης  $\pm$ ριμπαβιρίνη). Η απόφαση για χορήγηση ή μη αντιϊκής αγωγής θα πρέπει να λαμβάνεται σε συνεννόηση με τον ειδικό ηπατολόγο ή γαστρεντερολόγο, εφόσον πληρούνται οι συγκεκριμένες ενδείξεις για τη χρόνια ηπατίτιδα C.

Συνιστάται έλεγχος όλων των ασθενών με HBsAg, anti-HBs, anti-HBc και anti-HCV προ της έναρξης θεραπείας με αντι-TNFα παράγοντα. Οι αντι-TNFα παράγοντες αντενδείκνυται σε ασθενείς με χρόνια HBV ή HCV λοίμωξη και προχωρημένη ηπατική ίνωση/κίρρωση.

## 2.2. ΝΕΟΠΛΑΣΙΕΣ

### A. Λεμφώματα

Ασθενείς με ΡΑ εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα λεμφωμάτων (2-5 φορές περισσότερο σε σχέση με το γενικό πληθυσμό). Ο κίνδυνος φαίνεται να σχετίζεται με την ενεργότητα-σοβαρότητα της νόσου και όχι με τη λαμβανόμενη αγωγή (μη βιολογικά DMARDs)<sup>70</sup>. Δυο μεγάλες ελεγχόμενες

μελέτες παρατήρησης δεν έδειξαν αυξημένο κίνδυνο με τη χρήση αντι-TNFα αγωγής, ενώ σε μία παρατηρήθηκε οριακή αύξηση<sup>71-73</sup>. Ωστόσο, χρειάζονται μεγαλύτερης διάρκειας μελέτες για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα.

Οι αντι-TNFα παράγοντες αντενδείκνυται σε ασθενείς με διάγνωση ή θεραπεία λεμφοϋπερπλαστικής νόσου εντός της τελευταίας πενταετίας.

### B. Μη αιματολογικές κακοήθειες

Μια μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών έδειξε αυξημένο σχετικό κίνδυνο 3,3 γενικά για νεοπλασία (95% CI: 1,2-9,1) με χρήση αντι-TNFα παραγόντων<sup>54</sup>. Από μελέτες παρατήρησης φάνηκε αυξημένος κίνδυνος για καρκίνο του δέρματος (RR: 1,5-2,3)<sup>71</sup>, όπως επίσης και για μη-μελανωματικό καρκίνο δέρματος<sup>74</sup>, ενώ δε διαπιστώθηκε αύξηση του κινδύνου καρκίνου συμπαγών οργάνων<sup>71,74</sup>. Οι ασθενείς που αρχίζουν ή λαμβάνουν βιολογικό παράγοντα ελέγχονται για νεοπλασία, σύμφωνα με τις οδηγίες για το φύλο και την ηλικία που ισχύουν και στο γενικό πληθυσμό.

Οι αντι-TNFα παράγοντες αντενδείκνυται σε ασθενείς με διάγνωση/θεραπεία νεοπλασίας συμπαγούς οργάνου την τελευταία πενταετία (εκτός

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ. ΔΕΙΚΤΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗΣ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑΣ (HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE-HAQ)**

Σημειώστε την απάντηση που περιγράφει καλύτερα τη συνήθη ικανότητά σας κατά την περασμένη εβδομάδα.

<b>Μπορείτε να:</b>	<b>Χωρίς ΚΑΜΙΑ δυσκολία (0)</b>	<b>Με ΜΙΚΡΗ δυσκολία (1)</b>	<b>Με ΜΕΓΑΛΗ δυσκολία (2)</b>	<b>ΑΝΙΚΑΝΟΣ να το κάνω (3)</b>	<b>Βαθμός δυσκολίας</b>
Ντυθείτε μόνος/η, να δέσετε τα κορδόνια σας και να κουμπωθείτε;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ξαπλώσετε και να σπκωθείτε από το κρεβάτι;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Σπκώσετε ένα γεμάτο φλιτζάνι στο στόμα σας;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Περπατήσετε σε επίπεδο έδαφος;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Πλύνετε και σκουπίσετε το σώμα σας;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Σκύψετε για να πάρετε ένα ρούχο από το πάτωμα;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ανοιξτε και να κλείσετε τις βρύσες;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Μπειτε και να βγείτε από το αυτοκίνητο;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
				<b>ΣΥΝΟΛΟ:</b>	<input type="checkbox"/>
				<b>HAQ:</b>	<input type="checkbox"/>

- Βοήθημα για τον υπολογισμό του HAQ ανάλογα της συνολικής βαθμολογίας:  
π.χ. αν σύνολο=10 → HAQ=1,25, αν σύνολο 21→ HAQ=2,63  
1/0,13 2/0,25 3/0,38 4/0,5 5/0,63 6/0,75 7/0,88 8/1,0 9/1,13 10/1,25 11/1,38 12/1,5 13/1,63  
14/1,75 15/1,88 16/2,0 17/2,13 18/2,25 19/2,38 20/2,5 21/2,63 22/2,75 23/2,88 24/3,0
- Όρια Λειτουργικότητας βάσει του δείκτη HAQ:  
0-0,25=φυσιολογική, 0,25-0,5=ήπια έκπτωση, 0,5-1=μέτρια έκπτωση, >1=σημαντική έκπτωση
- Κλινικά σημαντική βελτίωση HAQ: >0,22

από βασικοκυτταρικό καρκίνωμα δέρματος). Η θεραπεία με αντί-TNFα παράγοντες πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση εμφάνισης νεοπλασίας (πρώτη εκδήλωση ή υποτροπή).

**2.3. ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ**

Σε δύο αρχικές μελέτες ασθενών με καρδιακή

ανεπάρκεια σταδίου III & IV, το etanercept δε βελτίωσε τα συμπτώματα, ενώ η μεγάλη δόση του infliximab (10mg/kg) αύξησε τον κίνδυνο θανάτου ή νοσηλείας<sup>75</sup>. Ωστόσο, τα δεδομένα αυτά δεν επιβεβαιώθηκαν σε προοπτική ελεγχόμενη μελέτη παρατήρησης, όπου η χρήση αντι-TNFα παραγόντων δε σχετίστηκε με αυξημένο, αλλά

πιθανά με ελαττωμένο κίνδυνο Κ.Α.<sup>76</sup>. Δεν υπάρχουν δεδομένα που να στοιχειοθετούν αύξηση του κινδύνου επιδείνωσης καρδιακής ανεπάρκειας με τις συνηθισμένες δόσεις αντι-TNFα.

Σε ότι αφορά στη στεφανιαία νόσο, τα δεδομένα δε δείχνουν αύξηση του κινδύνου, αλλά πιθανά ελάττωση του κινδύνου για νοσηλεία ή θάνατο από καρδιαγγειακή νόσο και ιδιαίτερα σε εκείνους με πρώιμη απάντηση<sup>77,78</sup>. Η επίδρασή τους σε κλασικούς παράγοντες κινδύνου δεν είναι σαφής. Ορισμένες μελέτες δείχνουν ευεργετική επίδραση (αύξηση της HDL)<sup>79</sup>, ενώ άλλες δε δείχνουν τροποποίηση<sup>80</sup>.

Σε κάθε ασθενή και ιδιαίτερα σε εκείνους με προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο, πρέπει να συνηγορείται εξατομικευμένα η ωφέλεια και οι πιθανοί κίνδυνοι από τη χορήγηση αντι-TNFα παραγόντων. Η χορήγηση των αντι-TNFα παραγόντων αντενδείκνυται σε καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου III & IV κατά NYHA.

## 2.4. ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

Η συχνότητα εμφάνισης απομυελινωτικών νοσημάτων δε φαίνεται να αυξάνεται με τη χορήγηση αντι-TNFα παραγόντων<sup>1</sup>. Ωστόσο, έχουν περιγραφεί περιπτώσεις εμφάνισης απομυελινωτικών νοσημάτων που σχετίζονται χρονικά με τους αντι-TNFα παράγοντες<sup>81-83</sup>.

Οι αντι-TNFα παράγοντες αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό πολλαπλής σκλήρυνσης, απομυελινωτικού νοσήματος ή οπτικής νευρίτιδας. Ασθενείς, οι οποίοι αναπτύσσουν απομυελινωτικά νοσήματα ή οπτική νευρίτιδα ενώ λαμβάνουν αντι-TNFα παράγοντες, πρέπει να διακόπτουν την αγωγή.

## 2.5. ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα ασφάλειας για τη χρήση των αντι-TNFα παραγόντων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ωστόσο, από τα υπάρχοντα δεδομένα μελετών παρατήρησης δεν έχουν προκύψει ανησυχητικά στοιχεία για τις περιπτώσεις σύλληψης υπό αντι-TNFα<sup>68,84,85</sup>. Κατατάσσονται στην κατηγορία Β κατά FDA (α-

πουσία τεμηριωμένης αύξησης μορφολογικών βλαβών σε ανθρώπους)<sup>86</sup>. Σε πρόσφατη ανακοίνωση (ACR 2007) αναφέρεται ότι μέχρι το 12/2005 υπήρχαν 41 καταγραφές στον FDA για συγγενείς δυσπλασίες (congenital anomalies) σε μητέρες που έλαβαν etanercept ή infliximab και ότι το 60% των βλαβών είναι μέρος του συνδρόμου VACTERL<sup>87</sup>. Ωστόσο, η απουσία δεδομένων για το σχετικό κίνδυνο συγκριτικά με γυναίκες με RA που δε λαμβάνουν αντι-TNFα και των γυναικών χωρίς RA δεν επιτρέπει την οριστική συσχέτιση με την αγωγή.

Θέματα προγραμματισμού εγκυμοσύνης πρέπει να συζητιούνται και να τεκμηριώνονται πριν την έναρξη αγωγής με αντι-TNFα παράγοντες. Αν και δε στοιχειοθετείται απόλυτη ασφάλεια, με βάση την παρούσα εμπειρία, η συνέχιση της εγκυμοσύνης δε φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για το έμβρυο ή τη μητέρα. Χρειάζονται περισσότερα δεδομένα για τους άλλους βιολογικούς παράγοντες και μακροχρόνια παρακολούθηση για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

## RITUXIMAB

### 1. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ-ΚΛΙΝΙΚΗ ΧΡΗΣΗ

Το rituximab είναι χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του CD20 αντιγόνου των Β-κυττάρων και προκαλεί απαλοιφή των Β-κυττάρων από την περιφέρεια.

Προτείνεται σε συνδυασμό με MTX, για τη θεραπεία της RA ανθεκτικής σε μεθοτρεξάτη και τουλάχιστον έναν αντι-TNFα παράγοντα (έγκριση European Medicines Agency-EMA). Ως κριτήριο έναρξης αγωγής με rituximab προτείνεται το κριτήριο αστοχίας των αντι-TNFα παραγόντων (Πίνακας 2). Στις ακόλουθες περιπτώσεις, με αντένδειξη χρήσης αντι-TNFα παράγοντα, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως πρώτη βιολογική θεραπεία (πριν τους αντι-TNFα παράγοντες):

- Ιστορικό λεμφοϋπερπλαστικής νόσου
- Χρόνιας/υποτροπιάζουσας λοίμωξης με ενδοκυττάριο παθογόνο (HSV, HZV, λιστέριας)
- Απομυελινωτικής νόσου, οπτικής νευρίτιδας

Χορηγείται σε 2 δόσεις (1gr) ενδοφλεβίως στις ημέρες 0 και 15, συνοδευόμενες από 125mg μεθυλπρεδνιζολόνης, 600mg (1amp) παρακεταμόλης και 4mg (1amp) διμεθινδένης (Fenistil) ενδοφλεβίως σε κάθε έγχυση για την αποφυγή αντιδράσεων στο φάρμακο. Οι περισσότεροι ασθενείς ανταποκρίνονται στις 16-24 εβδομάδες αγωγής, οπότε και πρέπει να ποσοτικοποιείται η απάντηση με αντικειμενικούς δείκτες (όπως και για τους αντι-TNFa παράγοντες, Πίνακας 2) και να λαμβάνεται θεραπευτική απόφαση (επαναχορήγηση/διακοπή). Δεν είναι γνωστό το βέλτιστο θεραπευτικό σχήμα με rituximab, αναφορικά με: μονοθεραπεία/συνδυασμό με MTX, συνδυασμό με άλλα DMARDs (εκτός MTX), χρόνο επαναχορήγησης.

Προτείνεται να συνδυάζεται με MTX. Σε περίπτωση αντένδειξης χορήγησης MTX, μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με άλλο DMARD (π.χ. λεφλουνομίδη) ή ως μονοθεραπεία. Η θεραπεία σε περιπτώσεις υποτροπής της νόσου μετά από αρχική απάντηση μπορεί να επαναληφθεί σε 4-6 μήνες μετά τον προηγούμενο κύκλο<sup>88</sup>. Η απάντηση σε περιπτώσεις ασθενών που δεν απάντησαν στον πρώτο κύκλο rituximab είναι άγνωστη. Δεν υπάρχουν ισχυροί προγνωστικοί δείκτες απάντησης στο rituximab (RF, anti-CCP). Δεν υπάρχουν ισχυρά στοιχεία που να σχετίζουν επίπεδα ανοσοφαιρινών προ της έναρξης και επακόλουθη υπογαμμασφαιριναιμία ή τον αριθμό των B κυττάρων με λοιμώξεις και δεν προτείνεται ο έλεγχός τους<sup>89</sup>.

## 2. ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ-ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΣ

Το rituximab δε φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο λοιμώξεων (ευκαιριακών λοιμώξεων, ΗΖV), όπως προκύπτει από δεδομένα με ογκολογικούς ασθενείς<sup>90</sup>. Ωστόσο, στις μελέτες ασθενών με RA, παρατηρήθηκε μικρή αύξηση των σοβαρών λοιμώξεων<sup>91</sup>. Ουδετεροπενία οψίμου ενάρξεως (late-onset), ως και ένα έτος μετά τη θεραπεία, έχει εμφανισθεί σε 8% των ογκολογικών ασθενών<sup>92</sup>.

Αναφορικά με την PML (progressive multifocal leukoencephalopathy), έχει αναφερθεί μία

περίπτωση σε ασθενή με RA, 18 μήνες μετά την τελευταία δόση Rituximab. Επίσης, έχουν περιγραφεί 3 περιπτώσεις PML σε ασθενείς με ΣΕΛ που έλαβαν, μεταξύ άλλων ανοσοκατασταλτικών θεραπειών, και rituximab, σε σύνολο 33 περιπτώσεων PML σε ασθενείς με ρευματικά νοσήματα χωρίς έκθεση στο rituximab. Τα 2/3 των περιπτώσεων αφορούν σε ασθενείς με ΣΕΛ. Περισσότεροι από 10.000 ασθενείς με ΣΕΛ έχουν λάβει rituximab. Από τα μέχρι σήμερα δεδομένα, η εμφάνιση MPL φαίνεται να σχετίζεται με το νόσημα (ΣΕΛ) και το ιστορικό ανοσοκατασταλτικής αγωγής. Δε φαίνεται ισχυρή συσχέτιση με το rituximab<sup>93,94</sup>.

Παρά τα ενθαρυντικά αρχικά αποτελέσματα, οι θεράποντες ιατροί πρέπει να επαγρυπνούν για την εμφάνιση λοιμώξεων σε ασθενείς υπό rituximab. Το rituximab δεν έχει συσχετισθεί με περιπτώσεις αναζωπύρωσης φυματίωσης και δεν προτείνεται έλεγχος για λανθάνουσα φυματίωση προ της χορήγησής του<sup>3,90</sup>. Για τις ιογενείς ηπατίτιδες ισχύουν οι προφυλάξεις, όπως και για τους αντι-TNFa παράγοντες<sup>95,96</sup>. Δεν υπάρχουν δεδομένα για την ασφάλεια του rituximab κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και δεν πρέπει να χορηγείται σε εγκύους.

## ΑΒΑΤΑCEPT

### 1. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ-ΚΛΙΝΙΚΗ ΧΡΗΣΗ

Το abatacept είναι αναστολέας της συνδιέγερσης των T-λεμφοκυττάρων. Είναι πρωτεΐνη σύντηξης αποτελούμενη από το CTLA4 μόριο, συνδεδεμένο με το Fc τμήμα της IgG1 ανοσοσφαιρίνης.

Προτείνεται σε συνδυασμό με MTX για τη θεραπεία της RA, ανθεκτικής σε μεθοτρεξάτη και τουλάχιστον έναν αντι-TNFa παράγοντα (έγκριση European Medicines Agency-EMA). Ως κριτήριο έναρξης αγωγής με abatacept προτείνεται το κριτήριο αστοχίας των αντι-TNFa παραγόντων (Πίνακας 2).

Χορηγείται ενδοφλεβίως στις ημέρες 0, 15, 30 και στη συνέχεια ανά μήνα, σε δόση ανάλογη του βάρους σώματος: <60kg 500mg, 60-100kg 750mg, >100kg 1000mgr. Οι περισσότεροι

ασθενείς βελτιώνονται στις 16-24 εβδομάδες αγωγής. Τότε πρέπει να ποσοτικοποιείται η απάντηση με αντικειμενικούς δείκτες (όπως και για τους αντι-TNFα παράγοντες, Πίνακας 2) και να λαμβάνεται θεραπευτική απόφαση (συνέχιση αγωγής/διακοπή). Το βέλτιστο θεραπευτικό σχήμα (μονοθεραπεία/συνδυασμός με MTX, συνδυασμός με άλλα DMARDs, αύξηση της δόσης) δεν είναι γνωστό.

## 2. ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ-ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ενεργό λοίμωξη.

Όλοι οι ασθενείς που πρόκειται να ξεκινήσουν abatacept πρέπει να ελεγχθούν για ενεργό/λανθάνουσα φυματίωση (ισχύουν τα αντίστοιχα με τους αντι-TNFα).

Στις κλινικές μελέτες ασθενών με ΡΑ παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα σοβαρών λοιμώξεων των ασθενών υπό abatacept, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (3% vs 1.9%) και ήταν ακόμα μεγαλύτερη σε ασθενείς που λάμβαναν συνδυασμό του abatacept με άλλο βιολογικό παράγοντα<sup>61,97</sup>. Επίσης, η συχνότητα των παρενεργειών αναφέρεται αυξημένη σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)<sup>98</sup>.

Αντενδείκνυται η συγχορήγηση του abatacept με άλλο βιολογικό παράγοντα. Οι θεράποντες ιατροί πρέπει να επαγρυπνούν για την εμφάνιση λοιμώξεων σε ασθενείς υπό abatacept και ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχουσα χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ).

Σε ασθενείς που έλαβαν abatacept παρατηρήθηκαν 9 περιπτώσεις καρκίνου του πνεύμονα (13/4.134 ασθενείς), συχνότητα συγκρίσιμη με την αναμενόμενη για ΡΑ, αλλά μεγαλύτερη του γενικού πληθυσμού. Επίσης, παρατηρήθηκε μία περίπτωση λεμφώματος<sup>1</sup>. Αν και η μέχρι τώρα συχνότητα εμφάνισης νεοπλασιών είναι η αναμενόμενη για τη ΡΑ, χρειάζεται επαγρύπνηση για την εμφάνιση νεοπλασιών.

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την ασφάλεια του κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και δεν πρέπει να χορηγείται σε εγκύους.

## ΑΝΑΚΙΝΡΑ

### 1. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ-ΚΛΙΝΙΚΗ ΧΡΗΣΗ

Το anakinra έχει εγκριθεί σε συνδυασμό με MTX για τη θεραπεία της ανθεκτικής στα DMARDs ΡΑ (όριο ενεργότητας όπως και στους αντι-TNFα παράγοντες).

Η αποτελεσματικότητά του, όπως φαίνεται από τις κλινικές μελέτες και την κλινική πρακτική, είναι μικρότερη συγκριτικά με τους αντι-TNFα παράγοντες και δεν προτείνεται ως ο πρώτος βιολογικός παράγοντας για ασθενείς με ενεργό ΡΑ.

Σε περιπτώσεις ασθενών με νόσο Still ενηλίκων, η αποτελεσματικότητά του anakinra είναι σημαντική<sup>99,100</sup>. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ο πρώτος βιολογικός παράγοντας σε περιπτώσεις νόσου Still ενηλίκων ανθεκτικές στα στεροειδή και τα DMARDs.

### ABSTRACT

#### Guidelines for the use of biological agent in the treatment of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis

Sidiropoulos P.I., Flouri E.

Greek Registry of Biological Agents, Hellenic Society of Rheumatology (2009)

The indications and contra-indications of biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis, such as ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, are the subject of this review.

Hellenic Rheumatology 2008, 19(4):291-310

**Key words:** biological agents, anti-TNF, rituximab, abatacept, anakinra.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Furst DE, Gaylis N, Bray V, Olech E, Yocum D, Ritter J et al. Open-label, pilot protocol of patients with rheumatoid arthritis who switch to infliximab after an incomplete response to etanercept: the opposite study. *Ann Rheum Dis* 2007; 66[7]:893-899.
2. Saag KG, Teng GC, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C,

- Curtis JR et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 15-6-2008; 59[6]:762-784.
3. Smolen JS, Keystone EC, Emery P, Breedveld FC, Betteridge N, Burmester GR et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66[2]:143-150.
  4. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002; 46[6]:1443-1450.
  5. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, Vollenhoven R et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*. 2006; 54[1]:26-37.
  6. van der HD, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Codreanu C, Bolosiu H, Melo-Gomes J et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54[4]:1063-1074.
  7. Goekoop-Ruiterman YP, Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern.Med* 20-3-2007; 146[6]:406-415.
  8. Hyrich KL, Symmons DP, Watson KD, Silman AJ. Comparison of the response to infliximab or etanercept monotherapy with the response to cotherapy with methotrexate or another disease-modifying antirheumatic drug in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2006; 54[6]:1786-1794.
  9. Klareskog L, van der HD, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 28-2-2004; 363[9410]:675-681.
  10. Burmester GR, Mariette X, Montecucco C, Monteagudo-Saez I, Malaise M, Tzioufas AG et al. Adalimumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: the Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) trial. *Ann Rheum Dis* 2007; 66[6]:732-739.
  11. Nixon R, Bansback N, Brennan A. The efficacy of inhibiting tumour necrosis factor alpha and interleukin 1 in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis and adjusted indirect comparisons. *Rheumatology.(Oxford)* 2007; 46[7]:1140-1147.
  12. Perdriger A, Mariette X, Kuntz JL, Brocq O, Kara-Terki R, Loet XL et al. Safety of infliximab used in combination with leflunomide or azathioprine in daily clinical practice. *J.Rheumatol*2006; 33[5]:865-869.
  13. Temekonidis TI, Georgiadis AN, Alamanos Y, Bougias DV, Voulgari PV, Drosos AA. Infliximab treatment in combination with cyclosporin A in patients with severe refractory rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61[9]:822-825.
  14. Rahman MU, Strusberg I, Geusens P, Berman A, Yocum D, Baker D et al. Double-blinded infliximab dose escalation in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66[9]:1233-1238.
  15. Johnsen AK, Schiff MH, Mease PJ, Moreland LW, Maier AL, Coblyn JS et al. Comparison of 2 doses of etanercept (50 vs 100 mg) in active rheumatoid arthritis: a randomized double blind study. *J.Rheumatol* 2006; 33[4]:659-664.
  16. Ariza-Ariza R, Navarro-Sarabia F, Hernandez-Cruz B, Rodriguez-Arbolea L, Navarro-Compan V, Toyos J. Dose escalation of the anti-TNF-alpha agents in patients with rheumatoid arthritis. A systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46[3]:529-532.
  17. van de Putte LB, Atkins C, Malaise M, Sany J, Russell AS, van Riel PL et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis* 2004; 63[5]:508-516.
  18. Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, Thieda P,

- Lohr KN. The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J.Rheumatol* 2006; 33[12]:2398-2408.
19. Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, Lux LJ, Thieda P, Jonas BL et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern. Med* 15-1-2008; 148[2]:124-134.
  20. van der Helm-van Mil AH, le Cessie S, van Dongen H, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW. A prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: how to guide individual treatment decisions. *Arthritis Rheum* 2007; 56[2]:433-440.
  21. Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007; 66[1]:34-45.
  22. Haraoui B, Keystone EC, Thorne JC, Pope JE, Chen I, Asare CG et al. Clinical outcomes of patients with rheumatoid arthritis after switching from infliximab to etanercept. *J.Rheumatol* 2004; 31[12]:2356-2359.
  23. Cohen G, Courvoisier N, Cohen JD, Zaltini S, Sany J, Combe B. The efficiency of switching from infliximab to etanercept and vice-versa in patients with rheumatoid arthritis. *Clin.Exp.Rheumatol* 2005; 23[6]:795-800.
  24. Carmona L, Ortiz A, Abad MA. How good is to switch between biologics? A systematic review of the literature. *Acta Reumatol.Port* 2007; 32[2]:113-128.
  25. Karlsson JA, Kristensen LE, Kapetanovic MC, Gulfe A, Saxne T, Geborek P. Treatment response to a second or third TNF-inhibitor in RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47[4]:507-513.
  26. Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Silman AJ. 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: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum* 2007; 56[1]:13-20.
  27. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, Kyburz D, Moller B, Dehler S et al. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. *Arthritis Rheum* 2007; 56[5]:1417-1423.
  28. Braun J, Davis J, Dougados M, Sieper J, van der LS, van der HD. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65[3]:316-320.
  29. Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, Safdi M, Wolf DG, Baerg RD et al. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2001; 121[5]:1088-1094.
  30. Smith JA, Thompson DJ, Whitcup SM, Suhler E, Clarke G, Smith S et al. A randomized, placebo-controlled, double-masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 15-2-2005; 53[1]:18-23.
  31. Foster CS, Tufail F, Waheed NK, Chu D, Miserocchi E, Baltatzis S et al. Efficacy of etanercept in preventing relapse of uveitis controlled by methotrexate. *Arch. Ophthalmol* 2003; 121[4]:437-440.
  32. Guignard S, Gossec L, Salliot C, Ruysen-Witrand A, Luc M, Duclos M et al. Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondylarthropathy: a retrospective study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65[12]:1631-1634.
  33. Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, Baron G, Goetz J, Hachulla E et al. Inefficacy of infliximab in primary Sjogren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjogren's Syndrome (TRIPSS). *Arthritis Rheum* 2004; 50[4]:1270-1276.
  34. Sankar V, Brennan MT, Kok MR, Leakan RA, Smith JA, Manny J et al. Etanercept in Sjogren's syndrome: a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50[7]:2240-2245.
  35. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N.Engl.J.Med* 27-1-2005; 352[4]:351-361.
  36. Cohen S, Shoup A, Weisman MH, Harris J. Etanercept treatment for autoimmune inner ear disease: results of a pilot placebo-controlled study. *Otol. Neurotol* 2005; 26[5]:903-907.
  37. van d, V, Koeter GH, Postma DS, Kauffman HF, ten Hacken NH. First study of infliximab treatment



- in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am.J.Respir.Crit Care Med* 15-8-2005; 172[4]:465-469.
38. Korhonen T, Karppinen J, Paimela L, Malmivaara A, Lindgren KA, Bowman C et al. The treatment of disc-herniation-induced sciatica with infliximab: one-year follow-up results of FIRST II, a randomized controlled trial. *Spine* 15-11-2006; 31[24]:2759-2766.
  39. Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagar KE, Merkel PA, Weyand CM, Stone JH et al. Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis: a randomized trial. *Ann Intern.Med* 1-5-2007; 146[9]:621-630.
  40. Salvarani C, Macchioni P, Manzini C, Paolazzi G, Trotta A, Manganelli P et al. Infliximab plus prednisone or placebo plus prednisone for the initial treatment of polymyalgia rheumatica: a randomized trial. *Ann Intern.Med* 1-5-2007; 146[9]:631-639.
  41. Hamilton CD. Tuberculosis in the cytokine era: what rheumatologists need to know. *Arthritis Rheum* 2003; 48[8]:2085-2091.
  42. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwiertman WD et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N.Engl.J.Med* 11-10-2001; 345[15]:1098-1104.
  43. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Angel DM. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum* 15-6-2007; 57[5]:756-761.
  44. Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gomez E, Mola EM et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005; 52[6]:1766-1772.
  45. BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF-alpha treatment. *Thorax* 2005; 60[10]:800-805.
  46. Winthrop KL. Risk and prevention of tuberculosis and other serious opportunistic infections associated with the inhibition of tumor necrosis factor. *Nat. Clin.Pract.Rheumatol* 2006; 2[11]:602-610.
  47. Winthrop KL, Siegel JN, Jereb J, Taylor Z, Iademarco MF. Tuberculosis associated with therapy against tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum* 2005; 52[10]:2968-2974.
  48. Hamilton CD. Tuberculosis in the cytokine era: what rheumatologists need to know. *Arthritis Rheum* 2003; 48[8]:2085-2091.
  49. Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Clinical practice. Latent tuberculosis infection. *N.Engl.J.Med* 5-12-2002; 347[23]:1860-1866.
  50. Arend SM, Leyten EM, Franken WP, Huisman EM, van Dissel JT. A patient with de novo tuberculosis during anti-tumor necrosis factor-alpha therapy illustrating diagnostic pitfalls and paradoxical response to treatment. *Clin.Infect.Dis* 1-12-2007; 45[11]:1470-1475.
  51. Bouza E, Diaz-Lopez MD, Moreno S, Bernaldo de Quiros JC, Vicente T, Berenguer J. Mycobacterium tuberculosis bacteremia in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *Arch.Intern.Med* 22-2-1993; 153[4]:496-500.
  52. Vassilopoulos D, Stamoulis N, Hadziyannis E, Archimandritis AJ. Usefulness of enzyme-linked immunospot assay (elispot) compared to tuberculin skin testing for latent tuberculosis screening in rheumatic patients scheduled for anti-tumor necrosis factor treatment. *J.Rheumatol* 2008; 35[7]:1271-1276.
  53. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2002; 46[9]:2287-2293.
  54. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 17-5-2006; 295[19]:2275-2285.
  55. Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, von Hinueber U, Stoyanova-Scholz M et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2005; 52[11]:3403-3412.
  56. Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2006; 54[8]:2368-2376.

57. Askling J, Fored CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N et al. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis* 2007; 66[10]:1339-1344.
58. Dixon WG, Symmons DP, Lunt M, Watson KD, Hyrich KL, Silman AJ. Serious infection following anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis: lessons from interpreting data from observational studies. *Arthritis Rheum* 2007; 56[9]:2896-2904.
59. Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2006; 54[2]:628-634.
60. Schneeweiss S, Setoguchi S, Weinblatt ME, Katz JN, Avorn J, Sax PE et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy and the risk of serious bacterial infections in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56[6]:1754-1764.
61. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006; 54[9]:2807-2816.
62. Genovese MC, Cohen S, Moreland L, Lium D, Robbins S, Newmark R et al. Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004; 50[5]:1412-1419.
63. Esteve M, Saro C, Gonzalez-Huix F, Suarez F, Forne M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004; 53[9]:1363-1365.
64. Vassilopoulos D, Calabrese LH. Risks of immunosuppressive therapies including biologic agents in patients with rheumatic diseases and co-existing chronic viral infections. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19[6]:619-625.
65. Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euller-Ziegler L. Safety of anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis and spondylarthropathies with concurrent B or C chronic hepatitis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45[10]:1294-1297.
66. Parke FA, Reveille JD. Anti-tumor necrosis factor agents for rheumatoid arthritis in the setting of chronic hepatitis C infection. *Arthritis Rheum* 15-10-2004; 51[5]:800-804.
67. Ferri C, Ferraccioli G, Ferrari D, Galeazzi M, Lapadula G, Montecucco C et al. Safety of anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C virus infection. *J.Rheumatol* 2008; 35[10]:1944-1949.
68. Marotte H, Fontanges E, Bailly F, Zoulim F, Trepo C, Miossec P. Etanercept treatment for three months is safe in patients with rheumatological manifestations associated with hepatitis C virus. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46[1]:97-99.
69. Zein NN. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J.Hepatol* 2005; 42[3]:315-322.
70. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, Ekbom A, Backlin C, Granath F et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54[3]:692-701.
71. Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study. *Arthritis Rheum* 2007; 56[9]:2886-2895.
72. Askling J, Fored CM, Baecklund E, Brandt L, Backlin C, Ekbom A et al. Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005; 64[10]:1414-1420.
73. Geborek P, Bladstrom A, Turesson C, Gulfe A, Petersson IF, Saxne T et al. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis* 2005; 64[5]:699-703.
74. Askling J, Fored CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N et al. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005; 64[10]:1421-1426.
75. Anker SD, Coats AJ. How to RECOVER from RENAISSANCE? The significance of the results of RECOVER, RENAISSANCE, RENEWAL and ATTACH. *Int.J.Cardiol* 2002; 86[2-3]:123-130.

76. Wolfe F, Michaud K. Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *Am.J.Med* 1-3-2004; 116[5]:305-311.
77. Jacobsson LT, Turesson C, Gulfe A, Kapetanovic MC, Petersson IF, Saxne T et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J.Rheumatol* 2005; 32[7]:1213-1218.
78. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2007; 56[9]:2905-2912.
79. Spanakis E, Sidiropoulos P, Papadakis J, Ganotakis E, Katsikas G, Karvounaris S et al. Modest but sustained increase of serum high density lipoprotein cholesterol levels in patients with inflammatory arthritides treated with infliximab. *J.Rheumatol* 2006; 33[12]:2440-2446.
80. Peters MJ, Vis M, van Halm VP, Wolbink GJ, Voskuyl AE, Lems WF et al. Changes in lipid profile during infliximab and corticosteroid treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66[7]:958-961.
81. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Oliverio PJ, Sandberg G, Crayton H et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* 2001; 44[12]:2862-2869.
82. Shin IS, Baer AN, Kwon HJ, Papadopoulos EJ, Siegel JN. Guillain-Barre and Miller Fisher syndromes occurring with tumor necrosis factor alpha antagonist therapy. *Arthritis Rheum* 2006; 54[5]:1429-1434.
83. Jarand J, Zochodne DW, Martin LO, Voll C. Neurological complications of infliximab. *J.Rheumatol* 2006; 33[5]:1018-1020.
84. Hyrich KL, Symmons DP, Watson KD, Silman AJ. Pregnancy outcome in women who were exposed to anti-tumor necrosis factor agents: results from a national population register. *Arthritis Rheum* 2006; 54[8]:2701-2702.
85. Ostensen M, Lockshin M, Doria A, Valesini G, Meroni P, Gordon C et al. Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive anti-rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47 Suppl 3, iii28-iii31.
86. Chambers CD, Tutuncu ZN, Johnson D, Jones KL. Human pregnancy safety for agents used to treat rheumatoid arthritis: adequacy of available information and strategies for developing post-marketing data. *Arthritis Res.Ther* 2006; 8[4]:215.
87. Carter JD, Valeriano J, Vasey FB. Tumor necrosis factor-alpha inhibition and VATER association: a causal relationship. *J.Rheumatol* 2006; 33[5]:1014-1017.
88. Keystone E, Fleischmann R, Emery P, Furst DE, van Vollenhoven R, Bathon J et al. Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: an open-label extension analysis. *Arthritis Rheum* 2007; 56[12]:3896-3908.
89. 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: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006; 54[9]:2793-2806.
90. Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treat.Rev* 2005; 31[6]:456-473.
91. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54[5]:1390-1400.
92. Dunleavy K, Hakim F, Kim HK, Janik JE, Grant N, Nakayama T et al. B-cell recovery following rituximab-based therapy is associated with perturbations in stromal derived factor-1 and granulocyte homeostasis. *Blood* 1-8-2005; 106[3]:795-802.
93. Calabrese LH, Molloy ES, Huang D, Ransohoff RM. Progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatic diseases: evolving clinical and pathologic patterns of disease. *Arthritis Rheum* 2007; 56[7]:2116-2128.
94. Boren EJ, Cheema GS, Naguwa SM, Ansari AA, Gershwin ME. The emergence of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in

- rheumatic diseases. *J.Autoimmun* 2008; 30[1-2]:90-98.
95. Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology* 2006; 43[2]:209-220.
  96. Hamaki T, Kami M, Kusumi E, Ueyama J, Miyakoshi S, Morinaga S et al. Prophylaxis of hepatitis B reactivation using lamivudine in a patient receiving rituximab. *Am.J.Hematol* 2001; 68[4]:292-294.
  97. Genovese MC, Schiff M, Luggen M, Becker JC, Aranda R, Teng J et al. Efficacy and safety of the selective co-stimulation modulator abatacept following 2 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumour necrosis factor therapy. *Ann Rheum Dis* 2008; 67[4]:547-554.
  98. Rozelle AL, Genovese MC. Efficacy results from pivotal clinical trials with abatacept. *Clin.Exp. Rheumatol* 2007; 25[5 Suppl 46]:S30-S34.
  99. Fitzgerald AA, Leclercq SA, Yan A, Homik JE, Dinarello CA. Rapid responses to anakinra in patients with refractory adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 2005; 52[6]:1794-1803.
  100. Lequerre T, Quartier P, Rosellini D, Alaoui F, De Bandt M, Mejjad O et al. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. *Ann Rheum Dis* 2008; 67[3]:302-308.