

Lugar en terapéutica de los medicamentos antagonistas del factor de necrosis tumoral. Parte I: evaluación clínica

C. RODRÍGUEZ MORENO, P. LÓPEZ VÁZQUEZ, C. DURÁN PARRONDO, F. TATO HERRERO, F. LADO LADO¹

Servicios de Farmacología Clínica y ¹Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario. Santiago de Compostela. A Coruña

*TUMOR NECROSIS FACTOR BLOCKING AGENTS: A REVIEW.
PART I: CLINICAL EFFICACY EVALUATION*

RESUMEN

Los anticuerpos monoclonales que antagonizan el factor de necrosis tumoral (ATNF) son uno de los avances terapéuticos de mayor importancia de los últimos años. Han demostrado, no sólo poder controlar los síntomas de pacientes que no responden a fármacos modificadores de la enfermedad, sino también detener la progresión, en enfermedades con un componente autoinmune como la artritis reumatoide, la espondiloartritis, la artritis psoriásica y la enfermedad de Crohn. Sin embargo, los ATNF alteran el delicado y complejo equilibrio de las respuestas inflamatoria e inmune del organismo por lo que es de temer que su utilización conlleve efectos indeseados importantes y frecuentes. En este artículo hemos revisado la evaluación clínica publicada orientada a valorar su eficacia en las indicaciones donde su uso está autorizado, los datos existentes sobre su toxicidad y efectos indeseados en los pacientes que los han recibido y las recomendaciones sobre su utilización orientadas a mejorar su relación beneficio/riesgo.

PALABRAS CLAVE: Factor de necrosis tumoral. Artritis reumatoide. Enfermedad de Crohn. Infliximab. Etanercept. Adalimumab. Clinical trials. Eficacia.

ABSTRACT

Blockade of tumor necrosis factor with monoclonal antibodies, has emerged as one of the most promising therapies in some autoimmune conditions as rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and Crohn's disease. They have shown effectiveness on reducing symptoms and modifying the progression of the disease. However, they disrupt the balance of inflammatory and immune responses and some risks associated with TNF-blockers have become apparent. The purpose of this article is to review the evidence about benefits and risk associated with the use of TNF-blockers in approved indications and to provide practical recommendations for its use in the management of this conditions.

KEY WORDS: Tumor necrosis factor. Rheumatoid arthritis. Crohn's disease. Infliximab. Etanercept. Adalimumab. Clinical trial. Efficacy.

Rodríguez Moreno C, López Vázquez P, Durán Parrondo C, Tato Herrero F, Lado Lado F. Lugar en terapéutica de los medicamentos antagonistas del factor de necrosis tumoral. Parte I: evaluación clínica. An Med Interna (Madrid) 2006; 23: 37-45.

INTRODUCCIÓN

El factor de necrosis tumoral alfa (TNFA) es una citoquina proinflamatoria liberada por macrófagos y linfocitos T activados en respuesta a un antígeno o en procesos inflamatorios o autoinmunes. El TNFA interviene en procesos inflamatorios, en la permeabilidad capilar y en la cicatrización y lo hace mediante la unión a receptores específicos (p55 y p75 TNF-R) de muchas estirpes celulares del organismo. Por un lado favorece la inflamación induciendo activación de macrófagos y promoviendo la llegada de células a los focos inflamatorios mediante la activación de moléculas de adhesión endotelial y

la inducción de factores estimuladores de colonias de macrófagos y de granulocitos; por otro lado favorece la cicatrización al aumentar la síntesis de colágeno y metaloproteínas. También induce liberación de otros mediadores y la respuesta de la fase aguda; de hecho se considera que el TNFA está en el vértice de la cascada de citoquinas inflamatorias estimulando la liberación de Interleukina-1, 6 y 8 así como el factor estimulante de colonias de granulocitos-monocitos.

Los medicamentos antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (ATNFA) disponibles hasta el momento son anticuerpos monoclonales, es decir, inmunoglobulinas G obtenidas, mediante técnicas de recombinación, de líneas celulares

Trabajo aceptado: 8 de noviembre de 2005

Correspondencia: Carlos Rodríguez Moreno. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Clínico Universitario. Travesía Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela. A Coruña. e-mail: carlos.rodriguez.moreno@sergas.es

de linfocitos T sensibilizados a un determinado antígeno (en este caso el TNFA), que se unen y neutralizan específicamente el TNFA humano. Actualmente, se encuentran comercializados en España: infliximab, etanercept y adalimumab. Si bien todos ellos actúan de forma similar, cabe destacar que infliximab y adalimumab sólo actúan sobre el TNF-alfa mientras que etanercept actúa sobre el TNF-alfa y beta; además, infliximab y adalimumab, se fijan al TNF unido a las células lo que origina la lisis celular, inducen la apoptosis de las células T y fijan el complemento *in vitro*.

Otros medicamento antagonistas del TNF no comercializados todavía en España son:

—CDP870: presenta las mismas acciones que infliximab y adalimumab excepto que no fija el complemento *in vitro*. Se administra por vía s.c. y está siendo evaluado en la enfermedad de Crohn.

—CDP571: presenta las mismas acciones que infliximab y adalimumab excepto que no fija el complemento *in vitro*. Se administra por vía endovenosa y está siendo evaluado en la enfermedad de Crohn.

—Onercept: análogo recombinante del receptor soluble p55 para el TNF y con acciones similares a etanercept (tampoco fija el complemento) (1).

EVALUACIÓN CLÍNICA DE LOS MEDICAMENTOS ANTAGONISTAS DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL

En este apartado se expone una revisión sistemática de la evaluación clínica de infliximab, etanercept y adalimumab en las cuatro indicaciones aprobadas y donde mejor se conoce su aplicación: artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, espondiloartritis y artritis psoriásica.

ARTRITIS REUMATOIDE (AR)

Variables de medida

El instrumento de medida para la respuesta clínica en la AR es la escala o criterios de respuesta ACR (*American College of Rheumatologist*) que valora tres niveles: 20% (la mínima mejoría que detectaría el paciente), 50 y 70% (que puede considerarse remisión). Esta escala está basada en:

1. La valoración del número de articulaciones inflamadas y dolorosas (empleando el DAS28 o el DAS66 si es posible).
2. La valoración del dolor por parte del enfermo mediante una escala analógica-visual (EVA) del dolor con 10 categorías.
3. La evaluación global de la enfermedad por parte del médico y del enfermo mediante la escala EVA.
4. La evaluación de la capacidad funcional mediante un cuestionario validado, el HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) de 20 ítems, que permite crear una escala de 0 a 3 puntos con pasos de 0,125 puntos (es decir, 24 niveles) y considerando como clínicamente significativo las variaciones de dos pasos (0,25 puntos).
5. La valoración de la actividad de la enfermedad medida mediante la velocidad de sedimentación globular (VSG) y el nivel de proteína C reactiva.
6. La valoración de la progresión de la enfermedad que se realiza mediante la cuantificación radiográfica de las erosiones articulares y el adelgazamiento de la línea interarticular en

manos y pies con un método de cuantificación llamado método Sharp modificado o SENS (*Simple Erosion Narrowing Score*).

Ensayos clínicos en artritis reumatoide

Existen diferentes ensayos clínicos que han evaluado la eficacia de los ATNFA en la artritis reumatoide (Tabla I). En la mayor parte de ellos, los pacientes objeto del ensayo presentan AR activa y ha fracasado el tratamiento con al menos un fármaco modificador de la enfermedad (FAME) (casi siempre metotrexato (MTX)). Las variables principales de estudio suelen ser variables de eficacia, generalmente la escala ACR o componentes individuales de esta escala, como el número de articulaciones inflamadas o puntuación según el método modificado de Sharp. Se incluyen también en todos ellos variables de seguridad, como frecuencia de aparición de eventos adversos, aunque es importante recordar que un ensayo clínico diseñado para detectar eficacia no es una buena herramienta para detectar efectos adversos, puesto que el tamaño muestral es calculado siempre en función de la variable principal, y por lo tanto es insuficiente para detectar diferencias significativas en cuanto a la incidencia de eventos adversos.

Ensayos clínicos realizados con infliximab

EL ATTRACT

Infliximab cuenta con varios ensayos (C0168T07,T09, T14, T15/17, T18) en fase II con unos 230 pacientes donde se observó que el medicamento podría ser eficaz y donde se fue caracterizando el rango de dosis (2-4). Posteriormente, se realizó un ensayo clínico (el ATTRACT) (5), en el que se fundamentan las recomendaciones actuales sobre infliximab en AR. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado que incluyó 428 pacientes con AR activa a pesar de haber sido tratados con metotrexato (dosis mayores a 12,5 mg/semana). Los pacientes incluidos en el estudio continuaron con el tratamiento con MTX a la misma dosis que recibían antes de entrar en el ensayo, y además fueron asignados de forma aleatoria a 5 grupos: MTX y placebo y MTX e infliximab a distintas dosis (3 mg/kg peso cada 8 semanas, 3 mg/kg de peso cada 4 semanas, 10 mg/kg peso cada 8 semanas y 10 mg/kg peso cada 4 semanas). La variable principal fue la respuesta clínica evaluada según la escala ACR a las 54 semanas. También se evaluó la progresión radiográfica de la enfermedad (según el método modificado de Sharp), la capacidad funcional (según el HAQ cada 4 semanas) y el estado general del paciente (utilizando el cuestionario de salud SF-36).

En los resultados obtenidos en este ensayo se observó que el porcentaje de pacientes que mejoraban clínicamente, teniendo en cuenta la escala ACR para los tres niveles (ACR 20, 50 y 70%), fue significativamente mayor en los subgrupos tratados con MTX e Infliximab que en los tratados sólo con MTX (Tabla I). Además, los pacientes tratados con la combinación de MTX e Infliximab (excepto el tratado con las dosis más bajas de infliximab) obtuvieron puntuaciones significativamente mayores en el HAQ y SF-36 a partir de la semana 30 que los tratados sólo con MTX.

Por otra parte, a las 54 semanas de seguimiento, un 31% de los pacientes tratados con MTX y placebo tenían datos de progresión radiográfica, mientras que en los subgrupos tratados con MTX e infliximab el porcentaje varía del 13 al 0% (estas diferencias son estadísticamente significativas).

Los subanálisis del ATTRACT

Posteriormente, han sido publicados varios trabajos en los que se utilizan los datos obtenidos en el ATTRACT. Así, St Clair y cols. (6) llevaron a cabo un estudio de base farmacocinética que demostró una correlación positiva entre los niveles séricos de infliximab y la respuesta clínica. Como variable principal del estudio utilizaron una nueva variable basada en la escala de respuesta ACR, que consiste en determinar en cada paciente el grado de mejoría, por pequeño que sea, a lo largo del tiempo de seguimiento con respecto a la basal (ACR-N), y comparar las áreas bajo la curva obtenidas en los tres grupos del ensayo. En nuestra opinión esta variable está diseñada para ser capaz de detectar variaciones menores de la escala ACR.

Otro subanálisis(7), observó que en el subgrupo de pacientes con AR de evolución menor a tres años, la progresión radiológica es menor en los tratados con la combinación de MTX e infliximab a los dos años de seguimiento. También cabe destacar un estudio(8) centrado en la progresión radiológica de la AR, en los pacientes incluidos en el ATTRACT que no respondieron clínicamente al tratamiento. Los resultados fueron estadísticamente favorables para el subgrupo tratado con la combinación MTX-infliximab *versus* el tratado con MTX. Es importante reseñar que los resultados obtenidos en estos subanálisis del ATTRACT tienen que ser interpretados con cautela puesto que en el diseño del ensayo no se incluían. En todo caso, son útiles para proponer nuevas hipótesis de trabajo que solo podrán confirmarse con nuevos ensayos clínicos diseñados para dicho propósito.

La extensión del ATTRACT

La extensión del estudio ATTRACT (9), consistió en un ensayo clínico abierto (no enmascarado), con un total de 259 pacientes y que duró 54 semanas más que el ATTRACT. La variable principal fue la puntuación media obtenida en el HAQ a lo largo del tiempo de seguimiento. Las variables secundarias fueron: componente físico del SF 36, proporción de pacientes que alcanzan la ACR20, progresión radiológica. Los resultados fueron estadísticamente favorables para los grupos tratados con la combinación.

Por último, a este grupo de ensayos se debe añadir el realizado (10) con 149 pacientes con AR activa pero no tratados previamente con MTX (criterio de inclusión que lo diferencia del ATTRACT), con un seguimiento de 54 semanas y aleatorizados a recibir MTX o MTX + infliximab (3 mg/kg o 6 mg/kg). Este estudio intenta responder a la importante cuestión de si es necesario esperar a que fracase el MTX para empezar tratamiento con ATNFA. El análisis demostró diferencias estadísticamente significativas en la ACR-N en los pacientes tratados con MTX e infliximab respecto a los tratados sólo con MTX (no encontraron diferencias entre los subgrupos tratados con diferentes dosis de infliximab). Los auto-

res de este ensayo reconocen que, aunque los resultados son favorables a la utilización de la combinación infliximab-MTX inicialmente, no pueden ser generalizados a toda la población con AR, pues como en todo ensayo clínico los criterios de inclusión son estrictos y los pacientes no son iguales a la población general con AR. De hecho, existen datos publicados que demuestran que el porcentaje de pacientes de clínicas reumatológicas con AR que cumplen los criterios de inclusión para estos ensayos es muy bajo (11,12). Además, en nuestra opinión hay una gran mayoría de pacientes que encontrarían un beneficio muy sustancial con MTX y que no deberían verse expuestos a los riesgos de los ATNFA.

Ensayos clínicos realizados con etanercept

Moreland y cols. (13) llevaron a cabo un ensayo clínico fase II, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego que incluyó a un total de 180 pacientes con AR refractaria al tratamiento convencional con agentes modificadores de la enfermedad. Los pacientes fueron asignados a recibir tratamiento con placebo o etanercept (a dosis de 0,25 mg/m², 2 mg/m² o 16 mg/m²) dos veces por semana durante 3 meses. El número de articulaciones dolorosas e inflamadas (variable principal), la puntuación obtenida en el HAQ y la velocidad de sedimentación globular (VSG), evaluados a los 3 meses, fueron significativamente menores en los grupos tratados con etanercept que en el tratado con placebo. En cuanto a la respuesta según la escala ACR, el 57% de los pacientes tratados con las dosis mayores de etanercept consiguió una mejoría del 50% a los 3 meses, mientras que en el grupo placebo lo consiguieron el 7% (p < 0,001).

Estos mismos autores (14) publicaron un EC con un diseño igual al anterior pero de 6 meses de duración en el que los pacientes fueron aleatorizados a recibir placebo o etanercept (10 mg o 25 mg sc. dos veces a la semana). Los grupos tratados con ambas dosis de etanercept obtuvieron una mejoría significativa en ACR 20, 50 y 70, si bien las diferencias entre los dos grupos con etanercept no fueron significativas.

Por otra parte, Weinblatt y cols. (15) realizaron un ensayo clínico, aleatorizado y doble ciego, que incluyó a 89 pacientes con AR activa a pesar de haber seguido tratamiento con MTX durante los últimos 6 meses. Los pacientes fueron asignados a dos grupos: MTX + placebo o MTX + 25 mg de etanercept dos veces por semana. Como variable principal se utilizó el porcentaje de pacientes que alcanzaban la ACR 20 a las 24 semanas. Los resultados obtenidos mostraron diferencias significativas favorables al grupo tratado con etanercept en el porcentaje de pacientes que alcanzaban la ACR 20, 50, 70 tanto a las 12 como a las 24 semanas.

Sin tratamiento previo con MTX

Bathon y cols. (16) llevaron a cabo un ensayo clínico controlado, doble ciego y aleatorizado que incluyó a 632 pacientes con AR activa de menos de 3 años de evolución y que no hubiesen sido tratados previamente con MTX. Éstos fueron asignados a tres grupos: el primero se trató con MTX (dosis máximas de 20 mg a la semana), y los otros dos fueron tratados con etanercept 10 mg o 25 mg dos veces por semana. El tiempo de tratamiento fue de doce meses. Como variable prin-

TABLA I
ENSAYOS CLÍNICOS EN ARTRITIS REUMATOIDE CON ATNFA

Ensayos clínicos	n	Duración	Tipo de paciente	Tratamiento	ACR 20 (%)	ACR 50 (%)	ACR 70 (%)	Evaluación radiológica
Lipsky y cols. (ATTRACT) 2000	428	54 semanas	AR refractaria a MTX	MTX	17	8	2	Sí
				MTX + I (3 mg/kg) cada 8 semanas	42	21	10	
				MTX + I (3 mg/kg) cada 4 semanas	48	34	17	
				MTX + I (10 mg/kg) cada 8 semanas	59	39	25	
				MTX + I (10 mg/kg) cada 4 semanas	59	38	19	
St. Clair y cols. 2004	149	54 semanas	AR activa sin tratamiento previo con MTX	MTX	53,6	32,1	21,2	Sí
				MTX + I (3 mg/kg)	62,4	45,6	32,5	
				MTX + I (6 mg/kg)	66,2	50,4	37,2	
Moreland y cols. 1997 a FAME	180	3 meses ETA (0,25 mg/m ²)	AR refractaria 33	Placebo	14	7	No evaluada	No
				ETA (2 mg/m ²)	46	22		
				ETA (16 mg/m ²)	75	57		
Weinblatt y cols. 1999	89	24 semanas	AR refractaria a MTX	MTX	27	3	0	No
				MTX + ETA (25 mg, 2 veces a la semana)	71	39	15	
Moreland y cols. 1999	234	6 meses	AR activa refractaria a FAME	Placebo	11	5	0	No
				ETA (10 mg)	51	24	9	
				ETA (25 mg)	59	40	15	
Bathon y cols. 2000	632	12 meses	AR activa. No tto. previo con MTX	MTX	65	44	21	Sí
				ETA (10 mg)	58	30	16	
				ETA (25 mg)	72	50	25	
Klareskog y cols. (TEMPO) 2004	686	52 semanas	AR activa. No tto previo con MTX	MTX	75	43	19	Sí
				ETA	76	48	24	
				MTX + ETA	85	69	43	
Keystone y cols. 2004	420	16 semanas (8 semanas para variables de eficacia)	AR activa	ETA (50 mg/semana)	50	18	No evaluada	No
				ETA (25 mg/ 2 veces a la semana)	49	18		
				Placebo (8 semanas)	19	6		
Furst y cols. (STAR) 2003	636	24 semanas	AR activa refractaria a FAME	Placebo	34,9	11,3	3,5	No
				ADA	52,8	28,9	14,8	
Weinblatt y cols. 2003	271	24 semanas	AR refractaria a MTX	MTX	14,5	8,1	4,8	No
				MTX + ADA 20 mg	47,8	31,9	10,1	
				MTX + ADA 40 mg	67,2	55,2	26,9	
				MTX + ADA 80 mg	65,8	42,5	19,2	

(Continúa en la pág. siguiente)

TABLA I (CONTINUACIÓN)

ENSAYOS CLÍNICOS EN ARTRITIS REUMATOIDE CON ATNFA

Ensayos clínicos	n	Duración	Tipo de paciente	Tratamiento	ACR 20 (%)	ACR 50 (%)	ACR 70 (%)	Evaluación radiológica
Van de Putte y cols. 2004	544	26 semanas	AR refractaria a FAME	ADA (20 mg cada 2 semanas)	35,8	18,9	8,5	No
				ADA (20 mg cada semana)	39,3	20,5	9,8	
				ADA (40 mg cada 2 semanas)	46	22	12,4	
				ADA (40 mg cada semana)	53,4	35	18,4	
				Placebo	19,1	8,2	1,8	
Keystone y cols. 2004	619	52 semanas	AR refractaria a MTX	MTX	29,5	9,5	2,5	Sí
				MTX + ADA 20 mg/semana	60,8	41	17,5	
				MTX + ADA 40 mg/2 semanas	63,3	39,1	20,8	

(%): porcentaje de pacientes que alcanzan la respuesta clínica; AR: artritis reumatoide; MTX: metotrexate; FAME: fármacos modificadores de la enfermedad; I: infliximab; ETA: etanercept; ADA: adalimumab.

cial utilizaron la ACR-N a los 6 meses y la evolución radiológica según el método modificado de Sharp a los 12 meses. En el grupo tratado con 25 mg de etanercept el área bajo la curva para ACR-N fue significativamente mayor que para el grupo tratado con MTX. Sin embargo, si tenemos en cuenta el porcentaje de pacientes que alcanzan la ACR 20, 50, 70, las diferencias sólo son significativas a favor del grupo tratado con 25 mg de etanercept en los seis primeros meses de tratamiento pero no posteriormente.

En cuanto a la progresión radiológica, el grupo tratado con 25 mg de etanercept obtuvo a los 6 meses un incremento estadísticamente inferior al del grupo tratado con MTX (0,57 vs. 1,06, $p < 0,001$). Sin embargo, a los 12 meses estas diferencias dejaron de ser significativas (1,00 vs. 1,59, $p = 0,11$). A la vista de estos resultados, este ensayo parece sugerir que etanercept (25 mg) actúa más rápidamente que MTX pero que ambos tienen la misma eficacia sobre variables clínicas y radiográficas a los 12 meses. Por otra parte, ambos grupos son más eficaces que la dosis más baja de etanercept.

En el año 2002, se publicaron los resultados, tras dos años de seguimiento, de los pacientes que entraron a formar parte de este estudio y continuaron con el tratamiento que les fue asignado (un total de 512 de los 632 iniciales). Los resultados para la ACR 20 fueron favorables al grupo tratado con etanercept y el cambio medio en la puntuación obtenida en el índice de Sharp fue estadísticamente inferior en los grupos tratados con etanercept respecto a los tratados con MTX (17).

Recientemente se han publicado los resultados del seguimiento del subgrupo de pacientes que recibían 25 mg de etanercept dos veces por semana, tras 5 años de tratamiento (201 sujetos). En el 55% de los pacientes no hubo progresión radiológica (no cambio en el índice modificado de Sharp) (18).

Klareskog y cols. (19) publicaron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego que incluyó a 686 pacientes con AR activa que no hubiesen recibido tratamiento con MTX previamente. De éstos, 228 pacientes fueron tratados con MTX (dosis escalonadas hasta un máximo de 20 mg /semana), 223 con etanercept (25 mg sc dos veces a la semana), y 231 pacientes recibirían la combinación de ambos medicamentos. La variable principal fue el área bajo la curva de la ACR-N a

las 24 semanas. En el grupo tratado con la combinación de MTX y etanercept, el área bajo la curva para ACR-N a las 24 semanas, fue significativamente mayor que para el grupo tratado con MTX o etanercept solos. Además, el porcentaje de pacientes sin progresión radiológica a las 52 semanas fue mayor en el grupo tratado con la combinación de ambos medicamentos que en los tratados sólo con MTX o etanercept.

Estos dos ensayos clínicos han sido la base para autorizar por parte de la Agencia Europea del Medicamento la utilización de etanercept, en artritis reumatoide, como tratamiento en solitario y de inicio. En nuestra opinión, no está justificada esta ampliación de las indicaciones de etanercept dado que estos ensayos no han logrado probar de forma convincente la superioridad de etanercept frente a MTX. Además, hay suficiente evidencia que demuestra que la asociación de ATNFA con MTX es más eficaz que la utilización de estos medicamentos aislados. En cuanto a la utilización de los ATNFA de inicio parece más razonable, exponer a estos medicamentos sólo a la población que no responda a FAMES que son medicamentos mejor tolerados.

También cabe destacar el estudio realizado por Keystone y cols. (20) cuyo objetivo era comparar dos pautas de dosificación de etanercept: 25 mg/2 veces a la semana versus 50 mg /semana (seguimiento 16 semanas). No se hallaron diferencias significativas en el nivel plasmático de etanercept en el valle (CEEmín) ni en el porcentaje de pacientes que alcanzaron la ACR 20 a las 8 semanas. Por último, en el año 2004, fue publicado un EC aleatorizado (21), y doble ciego (244 pacientes con AR activa a pesar de MTX) que valoró la eficacia de la combinación de etanercept con anakinra. Se objetivó que la combinación no aportaba beneficios con respecto al uso de etanercept sólo, y si existían más problemas de seguridad (infecciones, reacciones locales en lugar de la inyección y neutropenia).

Ensayos clínicos realizados con adalimumab

La eficacia de adalimumab en artritis reumatoide ha sido puesta de manifiesto en distintos ensayos clínicos. Así, Van de

Putte y cols. (22) realizaron un ensayo clínico en fase III, aleatorizado y doble ciego, con 544 pacientes, con AR activa a pesar de haber sido tratados con al menos un FAME, repartidos en 5 grupos: adalimumab (20 mg/2 semanas, 20 mg/semana, 40 mg/2 semanas, 40 mg/semana) y placebo. La duración del estudio fue de 26 semanas y la variable principal el porcentaje de pacientes que alcanzaba la ACR 20. También, se evaluó la respuesta clínica utilizando la clasificación propuesta por la *European League Against Rheumatism* (EULAR). Los resultados obtenidos muestran que el porcentaje de pacientes que alcanzan la ACR20 para todas las dosis de Adalimumab es significativamente mayor que con placebo a las 26 semanas (Tabla I) y que los pacientes que tienen una respuesta moderada según la EULAR, es significativamente mayor en los grupos tratados con adalimumab que en el tratado con placebo.

En otro estudio (23) controlado y doble ciego, que incluyó a 271 pacientes con AR activa a pesar de haber sido tratados con MTX y donde los pacientes fueron asignados aleatoriamente a 4 grupos (en todos se continuó con MTX): placebo o adalimumab (20 mg, 40 mg, y 80 mg/semana), se observó que el porcentaje de pacientes que alcanzaban la ACR20 para todas las dosis de Adalimumab con MTX era significativamente mayor que con la combinación placebo-MTX (Tabla I). Además, el porcentaje de pacientes que alcanzaban la ACR 50 a las 24 semanas también fue significativamente mayor en todos los grupos tratados con Adalimumab, mientras que para la ACR 70 sólo lo fue en los tratados con las dosis de 40 mg y 80 mg. Resultados similares a los anteriores fueron obtenidos en un EC (24) multicéntrico, doble ciego y controlado que incluyó a 619 pacientes con AR activa y mal controlada a pesar de estar siendo tratados con MTX y en el que los pacientes fueron incluidos en tres grupos (todos continuaron con MTX): placebo, 40 mg de adalimumab/dos semanas, o 20 mg semanalmente. A las 24 semanas, el 59 y el 55% de los pacientes tratados con adalimumab 40 mg y 20 mg respectivamente alcanzaron la ACR 20, mientras que en el grupo placebo sólo el 30% ($p < 0,001$). Los cambios con respecto a la basal de la puntuación obtenida según el método de Sharp en los grupos tratados con adalimumab, fueron significativamente menores que en el grupo tratado con placebo. Estas diferencias no fueron significativas entre los dos grupos tratados con diferentes dosis del anti-TNF.

Finalmente, Furst y cols. (25) llevaron a cabo un ensayo clínico aleatorizado (STAR, *Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis*), doble ciego y controlado con placebo que incluyó un total de 736 pacientes con AR activa a pesar de estar a tratamiento con FAMES, y que fueron aleatorizados en dos grupos (ambos continuaron con el tratamiento previamente establecido): placebo o 40 mg de adalimumab/dos semanas. La variable principal en este estudio, fue una variable de seguridad: incidencia de eventos adversos. Tras 24 semanas de seguimiento, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. Sin embargo, hay que tener en cuenta que muchos de los problemas de seguridad que se cuestionan con los ATNFA son a largo plazo y que un ensayo clínico controlado con 736 pacientes no es el tipo de estudio más adecuado para evaluar la seguridad de los medicamentos.

ENFERMEDAD DE CROHN

El ATNFA más estudiado en esta indicación es infliximab. Inicialmente, los ensayos clínicos pretendían demostrar la efi-

cacia de este medicamento en la remisión de la enfermedad de Crohn (E. Crohn) moderada-severa y, posteriormente, los estudios se encaminaron a definir la dosis más efectiva de infliximab así como demostrar los beneficios de la terapia de mantenimiento en la remisión de esta enfermedad. Por último, se presentan una serie de ensayos clínicos cuyo estudio se centra en la eficacia de infliximab en la enfermedad de Crohn fistulizante.

Ensayos clínicos realizados con infliximab

Targan y cols. (26) publicaron en el 1997 un EC en fase II, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego en el que se basó la FDA para ampliar las indicaciones de infliximab en el tratamiento de la E. Crohn moderada-severa y resistente a otras opciones terapéuticas. Incluyó a 108 pacientes con una puntuación en la CDAI (*Crohn Disease Activity Index*- índice de actividad de la E. Crohn) entre 220 y 400. Los pacientes fueron tratados con placebo o infliximab (subgrupos de 5 mg, 10 mg o 20 mg /kg de peso en una única dosis).

Tras 12 semanas de seguimiento se observaron diferencias significativas en la respuesta clínica (definida como reducción en al menos 70 puntos en el CDAI) entre los grupos tratados con infliximab y el tratado con placebo. No obstante, el porcentaje de pacientes en el que se observó remisión de la enfermedad (CDAI < 150) fue estadísticamente mayor en los grupos tratados con infliximab en la semana 4, pero dejó de ser significativo a las 12 semanas.

Posteriormente, fue evaluada la respuesta clínica, cada 4 semanas, a la terapia de mantenimiento con Infliximab (cuatro dosis de 10 mg/kg peso cada 8 semanas) frente a placebo; siendo los sujetos del ensayo aquellos pacientes que respondieron adecuadamente a infliximab en el estudio anterior. Tras un periodo de seguimiento de 48 semanas, se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes con respuesta clínica a favor del grupo tratado (72 vs. 44%, $p = 0,018$) pero sólo en la semana 36. El porcentaje de pacientes con remisión fue estadísticamente mayor en el grupo tratado con infliximab (53 vs. 20%, $p = 0,013$) a las 44 semanas.

En el año 2002, se publicaron los resultados del ACCENT I (27), cuyo objetivo era demostrar los beneficios en la terapia de mantenimiento con infliximab en la E. Crohn severa y activa (CDAI entre 220 y 400), a pesar del tratamiento estándar, en aquellos sujetos que habían respondido favorablemente a una dosis inicial con Infliximab. Para ello, Todos los pacientes ($n = 573$) fueron tratados con un dosis inicial de 5 mg/kg peso de infliximab, y evaluados a las 2 semanas (se define respuesta clínica cuando hay una reducción en el CDAI de al menos 70 puntos). Posteriormente, los sujetos que respondieron a la terapia fueron aleatorizados a 3 grupos: placebo o 5 mg/kg de Infliximab en la semana 2, 6 seguido de 5 mg/kg (grupo II) o 10 mg/kg del fármaco cada 8 semanas (grupo III). En este estudio se observó que el porcentaje de remisiones clínicas en la semana 30 fue estadísticamente mayor en los grupos tratados con infliximab que en el tratado con placebo (21, 39 y 45% en los grupos placebo e infliximab respectivamente) si bien no hubo diferencias significativas entre los grupos tratados con infliximab. El tiempo medio de pérdida de la respuesta clínica en los dos grupos tratados con infliximab fue de 46 semanas versus 19 semanas en el tratado con placebo ($p = 0,002$).

Posteriormente, se realizó una extensión del ACCENT (28) en que se pretendía demostrar la superioridad de la terapia de mantenimiento con infliximab (a dosis e intervalos fijos) sobre el tratamiento con el fármaco sólo cuando el paciente presenta una reagudización de la enfermedad. Para ello, se realiza el seguimiento (durante 54 semanas) de los tres grupos de pacientes a tratamiento con infliximab del ACCENT: grupo control (placebo con tratamiento episódico de rescate con infliximab 5 mg/kg), infliximab 5 mg/kg cada 8 semanas, ó infliximab 10 mg/kg cada 8 semanas. Por otra parte, aquellos pacientes en los que se pierda la repuesta clínica pueden recibir tratamiento de rescate (a dosis diferentes en función de grupo al que pertenezcan) pero no antes de la semana 14. Además, se permite a los sujetos del ensayo cambiar de grupo a partir de la semana 14 si empeoran clínicamente. A las 54 semanas, sólo se observaron diferencias significativas en la puntuación media obtenida en el CDAI entre el grupo de 10 mg/kg de infliximab respecto al grupo de tratamiento episódico. En el grupo tratado con 5 mg/kg de infliximab las diferencias en el CDAI sólo fueron significativas desde la semana 10 hasta la 30. Además, existieron diferencias significativas en la proporción de pacientes con respuesta clínica en los grupos con tratamiento pautado respecto al grupo con tratamiento episódico (62 vs. 52%, $p = 0,024$) en la semana 30. Sin embargo, estas diferencias no fueron significativas en la semana 54; tampoco se observaron diferencias en este momento en el porcentaje de pacientes con remisión clínica. Otras variables del estudio como hospitalización y cirugía abdominal, fueron significativamente menos frecuentes en los grupos tratados de forma pautada con 5 mg/kg y 10 mg/kg de infliximab que el tratado de forma episódica (23-24 vs. 38%).

La interpretación de este estudio es compleja. En primer lugar, el intercambio de pacientes entre grupos dificulta el análisis; además parece que los mejores resultados se obtienen con la dosis de 10 mg/kg, cuando la dosis aprobada de infliximab en esta indicación es de 5 mg/kg de peso. Por otra parte, llama la atención que el grupo con tratamiento episódico recibe una dosis de carga menor que el de tratamiento pautado lo que puede explicar que los resultados hasta la semana 30 sean mejores para los grupos con tratamientos pautados. Sin embargo, no se puede descartar la existencia de diferencias reales entre los grupos y que el motivo de su desaparición en semanas posteriores sea debido al elevado trasvase intergrupar de pacientes. En definitiva, este ensayo no demuestra que una sola dosis de infliximab y tratamiento posterior a demanda sea peor que tres dosis de inducción mas una dosis del fármaco cada 8 semanas de mantenimiento.

Finalmente, cabe destacar el ensayo clínico realizado por D'Haens y cols. (29) en el se observó que la mejoría clínica detectada en los pacientes tratados con infliximab se acompañaba de mejoría histológica de la lesiones, con una aparente dosis-respuesta. Además, el índice de severidad endoscópica de la enfermedad de Crohn (CDEIS) decreció significativamente en el grupo tratado con infliximab respecto al placebo.

Ensayos clínicos en enfermedad de Crohn fistulizante

El primer ensayo que demostró la eficacia de infliximab en esta indicación fue publicado por Present y cols. (30) en 1999. Incluyó a 94 pacientes aleatorizados a 3 grupos: placebo, 5 mg/kg o 10 mg/kg de Infliximab (administrado en las

semanas 0,2,6). La reducción del número de fístulas respecto a la basal fue de al menos un 50% en los grupos tratados con infliximab; produciéndose el cierre total de las mismas en el 55% de los pacientes.

Posteriormente, se publicaron los resultados del ACCENT II (31), cuyo objetivo era demostrar la eficacia del tratamiento de mantenimiento con infliximab en esta indicación. Se incluyeron 306 pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante activa y se les administró 5 mg/kg de peso de infliximab (semanas 0,2, 6). Aquellos que respondieron en la semana 14 fueron aleatorizados a recibir placebo o 5 mg/kg de infliximab cada 8 semanas hasta la semana 46. En este estudio se observó que el tiempo en perder la respuesta clínica fue significativamente mayor en el grupo tratado que en el grupo placebo (40 semanas vs. 14 semanas, $p < 0,001$). Para otras variables como el porcentaje de pacientes con respuesta clínica o la respuesta clínica según la CDAI los resultados también fueron favorables al grupo tratado a las 54 semanas.

Varios análisis a posteriori de los resultados obtenidos en el ACCENT II (32,33), revelan que infliximab también es efectivo en el cierre de fístulas rectovaginales en mujeres, y que parece reducir el número de hospitalizaciones y procedimientos quirúrgicos. De nuevo, hay que recordar que estas conclusiones deben ser demostradas definitivamente en ensayos clínicos diseñados al efecto.

Otros ATNFA y enfermedad de Crohn

Adalimumab tiene un solo ensayo clínico en fase II (34) que incluye a 24 pacientes en los que el tratamiento con infliximab había fallado, bien por falta de eficacia bien por toxicidad. Los resultados son prometedores, con un porcentaje de respuesta clínica a las 12 semanas de un 59% y de remisión de un 29%. No obstante, son necesarios más estudios. Etanercept (35) dispone de un ensayo que demuestra peores resultados que placebo en inducir remisiones y onercept mostró similar eficacia que placebo en la misma indicación¹.

ESPONDILITIS ANQUILOPOYÉTICA

La variable de medida en esta indicación es el BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*). Es un cuestionario basado en valoraciones del grado de dolor y rigidez, junto con una valoración global de la enfermedad por parte del enfermo mediante una escala analógica visual (EVA), dolor raquídeo y número de articulaciones afectadas; y la medida de los marcadores de actividad (VSG y PCR). Se dispone de dos ensayos clínicos pequeños (36,37) ($n = 40$ y 68 pacientes) y a corto plazo (3-4 meses), uno con infliximab y otro con etanercept. En ambos, el ATNFA muestra mayor eficacia a los 3-4 meses que placebo en los índices de actividad de la enfermedad.

ARTRITIS PSORIÁSICA

Existen dos ensayos clínicos en esta indicación en los que entendemos que se basaron las agencias reguladoras para ampliar las indicaciones de los ATNFA a la artritis psoriásica. El primero de ellos, llevado a cabo por Mease y cols (38)

incluyó a 60 pacientes con psoriasis y artritis psoriásica y fueron aleatorizados a grupo placebo o a tratamiento con etanercept durante 12 semanas. El 73% de los pacientes tratados alcanzaron la ACR 20 frente a un 13% en el grupo placebo. El ensayo clínico IMPACT (*Infliximab Multinacional Psoriásica Arthritis Controlled Trial*) aleatorizó inicialmente a 104 pacientes en dos grupos: placebo vs. 5 mg/kg de infliximab (semana 0, 2, 6, y 14). Los resultados fueron favorables para el grupo tratado con Infliximab en cuanto a la mejoría clínica (medida según la ACR) a las 16 semanas. Posteriormente, se llevó a cabo una extensión de este estudio ampliando el tiempo de seguimiento a 50 semanas (39).

CONCLUSIONES

1. Los ATNFA parecen eficaces en mejorar variables clínicas, radiológicas y globales en pacientes con AR activa refractaria a tratamientos con FAME, y en pacientes sin tratamientos previos con FAMEs (a pesar de que en esta indicación hay pocos ensayos clínicos). Aunque algún ensayo sugiere que son eficaces en monoterapia (y es una indicación aprobada para etanercept y adalimumab) son bastante más eficaces en asociación con MTX. No contamos con ensayos clínicos comparativos entre los diferentes ATNFA.

2. Hay evidencias que demuestran que 5 mg/kg de infliximab induce mejoría e incluso remisión clínica en pacientes con enfermedad de Crohn resistente a tratamiento convencional en un porcentaje variable (35-48% para la remisión clínica, y de un 69% para la mejoría clínica), induce el cierre completo de fístulas (tres dosis en las semanas 0, 2 y 6) en un 55% (frente a 13% placebo) y es capaz de mantener remisiones a 1 año (1 dosis/8 semanas) en un 24% de pacientes (9% placebo y 32% infliximab 10 mg/kg).

3. En enfermedad de Crohn los ensayos clínicos con infliximab no esclarecen si presentan mayor eficacia: a) la dosis de 5 vs 10 mg/kg; b) la dosis de carga única frente a tres dosis de (semanas 0, 2 y 6); c) la pauta intermitente o fija cada 8 semanas; y d) el intervalo de 6, 8 ó 14 semanas.

De forma global podemos concluir que los ATNFA presentan una eficacia discreta pero sustancial principalmente en patologías como artritis reumatoide o enfermedad de Crohn. Pueden ser considerados como un avance terapéutico real pues da solución a algunos pacientes sin alternativas. No obstante, la evaluación clínica es muy incompleta, fragmentaria y escasa. En general es insatisfactoria, sin un plan global razonable, sin ensayos con variables a largo plazo ni adecuados ensayos frente a otros FAME, ni ensayos comparativos entre los diferentes ATNFA asociados o no con otros inmunosupresores.

Bibliografía

- Sandborn WJ. New concepts in anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease. *Rev Gastroenterol Disord* 2005; 10: 8.
- Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Kalden JR, Antoni C, Smolen JS, et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994; 344: 1105-10.
- Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, 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.
- 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.
- Lipsky PE, Van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. N Engl J Med* 2000; 343: 1594-602.
- St Clair EW, Wagner CL, Fasanmade AA, Wang B, Schaible T, Kavanaugh A, et al. The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1451-9.
- Breedveld FC, Emery P, Keystone E, Patel K, Furst DE, Kalden JR, et al. Infliximab in active early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 149-55.
- Smolen JS, Han C, Bala M, Maini RN, Kalden JR, Van der Heijde D, et al; ATTRACT Study Group. Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement: a detailed subanalysis of data from the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1020-30.
- Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Furst D, Weissman MH et al. Sustained Improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004; 4: 1051-65.
- St Clair EW, Van der Heijde M, Smolen J, Maini RN, Bathon P, Emery P, et al. Combination and infliximab and methotrexate therapy for early arthritis rheumatoid. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3432-43.
- Sokka T, Pincus T. Most patients receiving routine care for rheumatoid arthritis in 2001 did not meet inclusion criteria for most recent clinical trials or American college of Rheumatology criteria for remission. *J Rheumatol* 2003; 30: 1138-46.
- Roberts L. New drugs for Arthritis Rheumatoid. *N Engl J Med* 2004; 351: 2659.
- Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, Tindall EA, Fleischmann RM, Weaver AL, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997; 337: 141-7.
- Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130: 478-86.
- Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999; 340: 253-9.
- Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1586-93.
- 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: 1443-50.
- Genovese MC, Bathon JM, Fleischmann RM, Moreland LW, Martin RW, Whitmore JB, et al. Long term safety, efficacy, and radiographic outcome with etanercept treatment in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32: 1232-42.

19. Klareskog L, Van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al; TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) study investigators. 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* 2004; 363: 675-81.
20. Keystone EC, Schiff MH, Kremer JM, Kafka S, Lovy M, DeVries T, et al. Once-weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 353-63.
21. 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: 1412-9.
22. 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: 508-16.
23. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 35-45.
24. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1400-11.
25. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Compagnone D, et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol* 2003; 30: 2563-71.
26. Targan SR, Hanauer SB, Van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A short term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 1029-35.
27. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al; ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541-9.
28. Rutgeers P, Feagan BG, Lichtenstein G, Mayer L, Schreiber S, Colombel F et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 128: 402-13.
29. D'haens G, Van Deventer S, Van Hogezaand R, Chalmers D, Kotche C, Baert F et al. Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: A European multicenter trial. *Gastroenterology* 1999; 116: 1029-34.
30. Present D, Rutgeers P, Targan S, Hanauer S, Mayer L, Van Hogezaand RA. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398-405.
31. Sands B, Anderson F, Bernstein C, Chey W, Feagan B, Fedorak R et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-85.
32. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Blank M, Sands BE. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalisations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 128: 862-9.
33. Sands BE, Blank MA, Patel K, van Deventer SJ; ACCENT II study. Long term of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 912-20.
34. Sandborn WJ, Hanauer S, Loftus EV, Tremaine WJ, Kane S, Cohen R, et al. An open label study of the human anti-TNF monoclonal antibody adalimumab in subjects with prior loss of response or intolerance to infliximab for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1984-9.
35. Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S. Etanercept for active Crohn's disease: a randomised, double blind placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2001; 121: 1088-1094.
36. Gorman JD, Sack KE, Davis Jr, Zink A. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med* 2002; 346: 1349-56.
37. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golden W et al. treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab : a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002; 359: 1187-93.
38. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, Vanderstoep A, Fink B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 385-90.
39. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial 2005; 52: 1227-36.