

Profilo rischio-beneficio dei farmaci biologici nella pratica reumatologica. Da ANTARES a MonitorNet

*The risk/benefit profile of biologic drugs in real-world rheumatology practice.
From ANTARES to MonitorNet*

P. Sfriso¹, F. Salaffi², S. Bombardieri³, B. Canesi³, C.M. Montecucco⁴, S. Todesco^{1,3,5}

¹Cattedra di Reumatologia Università degli Studi di Padova;

²Clinica Reumatologica, Università Politecnica delle Marche, Ancona;

³Past President Società Italiana di Reumatologia;

⁴Presidente Società Italiana di Reumatologia;

⁵Responsabile Progetto AIFA

Le principali artriti croniche ad eziopatogenesi immunoflogistica, nelle quali trovano applicazione i farmaci “biologici” (v. oltre) sono la reumatoide e le sieronegative: artrite psoriasica, spondilite anchilosante, artriti reattive ed artriti “enteropatiche” (1-7).

L’artrite reumatoide (AR) è una malattia cronica progressiva delle articolazioni associata a significativa morbidità, deformità e riduzione della qualità di vita. La prevalenza nella popolazione, a livello mondiale, è compresa tra 0,3 ed 1%. Pur interessando in modo elettivo le articolazioni, l’AR è una malattia sistemica che può condurre a severa disabilità ed a complicanze talora fatali. La terapia farmacologica tradizionale si basa su varie combinazioni di farmaci definiti sintomatici, come gli anti-infiammatori non-steroidi (FANS), gli analgesici ed i corticosteroidi e quelli “di fondo” chiamati correntemente DMARDs (disease modifying anti-rheumatic drugs). Tuttavia la maggioranza dei pazienti non risponde in modo soddisfacente a questa strategia terapeutica, in particolare per l’inefficacia o la progressiva perdita di efficacia dei DMARDs.

L’artrite psoriasica (AP) è un’artropatia infiammatoria associata alla psoriasi (Ps). Pur non essendo nota l’esatta prevalenza dell’AP nella popolazione generale, si stima possa essere intorno al 1%. La progressiva distruzione delle articolazioni si verifica nel 50% dei pazienti, pertanto l’AP può comportare un significativo deterioramento della qualità della vita, ulteriormente aggravato dall’impatto emotivo delle manifestazioni cutanee. I pazienti vengono inizialmente trattati con FANS per l’impegno articolare e con terapie topiche per quello cutaneo. I farmaci di fondo vengono utilizzati, sia per il trattamento del dolore continuo, che nel tentativo di controllare la progressione della malattia. Tuttavia, nessuno dei DMARDs tradizionali si è dimostrato in grado di arrestare la progressione radiologica o di agire significativamente sulle manifestazioni assiali, sulla dattilite o sull’entesite.

La spondilite anchilosante (SA) è una malattia infiammatoria cronica con una prevalenza compresa tra 0,1 e 1% e che insorge, in circa l’80% dei casi, prima dei 30 anni di età. Si stima che in più del 30% dei casi i pazienti sviluppino, nel corso della malattia, una severa limitazione funzionale della mobilità del rachide. I soli trattamenti disponibili erano - prima dell’avvento dei farmaci biologici - la fisioterapia ed i FANS, in quanto i DMARDs tradizionali ed i corticosteroidi hanno dimostrato un effetto scarso o nullo. Inoltre, il 20-30% dei pazienti in trattamento con FANS continua a manifestare livelli di attività di malattia persistentemente elevati.

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Paolo Sfriso
Cattedra e UOC di Reumatologia
Università di Padova
Via Giustiniani 2
35128 Padova
E-mail: paolo.sfriso@unipd.it

Le recenti acquisizioni sui meccanismi fisiopatologici di tali malattie, hanno permesso di mettere a punto farmaci, cosiddetti biologici in quanto ottenuti mediante processi biotecnologici, selettivamente mirati ai meccanismi patogenetici. Tra questi gli agenti in grado di bloccare il tumor necrosis factor alpha (TNF α) (etanercept, infliximab, adalimumab), l'antagonista del recettore dell'interleuchina-1 (anakinra), gli anticorpi monoclonali anti-CD20 (rituximab) ed un modulatore selettivo della costimolazione (abatacept) sono quelli finora maggiormente sperimentati e gli unici ad essere attualmente autorizzati all'impiego clinico in Europa.

A differenza dei farmaci "di fondo" tradizionali questi agenti biologici hanno manifestato una rapida e marcata efficacia nel ridurre l'attività di malattia, specie se somministrati in associazione al methotrexate.

La struttura chimica, le proprietà farmacocinetiche e gli specifici meccanismi di azione di questi farmaci sono diversi (8). Tuttavia essi si sono dimostrati efficaci, non solo nel migliorare i sintomi ed i segni di malattia, ma anche nel rallentare o arrestare la progressione del danno strutturale, preservando la capacità funzionale e migliorando la qualità della vita.

Lo sviluppo di farmaci biologici, selettivamente mirati ed in grado di ridurre la progressione di malattia, rappresenta un avanzamento estremamente significativo nel trattamento delle artriti. Tuttavia, tali agenti biologici non sono privi di tossicità. Vi sono evidenze, dagli studi di registro internazionali, che gli anti-TNF α aumentino l'incidenza delle infezioni comuni ed opportunistiche, dato che il TNF α svolge un ruolo importante nei meccanismi di autodifesa immunitaria (9). Anche nei pazienti che assumono l'antagonista del recettore di IL-1 è stato osservato un incremento del rischio di infezioni serie rispetto ai DMARDs. Tuttavia, finora l'uso di IL-1ra non è stato associato con un significativo incremento delle infezioni opportunistiche (10).

Nei pazienti in trattamento con etanercept, infliximab, adalimumab ed anakinra le infezioni più frequenti comprendono sinusiti, infezioni urinarie, faringiti, polmoniti e celluliti. Inoltre, diverse infezioni opportunistiche sono state osservate incluse quelle da herpes zoster, infezioni fungine, herpes simplex e candida. Sono stati rilevati, altresì, casi di tubercolosi (TBC) polmonare ed extrapolmonare, polmoniti da pneumocystis carini, aspergillosi listeriosi e cryptococcosi. L'incrementato rischio di riattivazione di tubercolosi latente e la maggiore su-

scettibilità a contrarre una infezione tubercolare ex-novo, devono essere considerati una caratteristica di classe degli agenti biologici anti-TNF α (11-13).

La sicurezza della terapia con farmaci biologici non è stata ancora stabilita nelle infezioni virali croniche comprese le infezioni da virus HIV e virus dell'epatite B e C (14).

In corso di sperimentazioni cliniche degli agenti anti-TNF α è stato registrato un aumento da 2 a 6 volte del rischio di linfomi in pazienti affetti da AR o SA. Pur non essendo del tutto definita con ragionevole certezza l'associazione tra l'aumentata incidenza di linfomi ed il trattamento con farmaci anti-TNF, vi è, al riguardo, particolare attenzione (15-17). Preoccupazioni derivano dal fatto che:

- a) diverse malattie autoimmuni (tra le quali l'artrite reumatoide) si associano di per se ad una più elevata incidenza di neoplasie (in particolare di linfomi);
- b) i pazienti che ricevono farmaci anti-TNF, spesso, sono stati, in precedenza, trattati con altri farmaci potenzialmente induttori di neoplasie (azatioprina, ciclofosfamide, ciclosporina);
- c) il trattamento con farmaci anti-TNF è spesso di lunga durata;
- d) il TNF è una molecola chiave nelle sorveglianze immunitarie contro i tumori, ed in definitiva non sono del tutto noti gli effetti della sua soppressione a lungo termine;
- e) il blocco del TNF, alterando le difese immunitarie, può condurre alla riattivazione di infezioni virali latenti. Alcuni virus (EBV, HLTV, HPV) possono essere responsabili anche dell'insorgenza di linfomi e di altre neoplasie.

Va, peraltro, sottolineato che l'aumentato rischio di sviluppare linfomi potrebbe essere legato alla durata ed alla persistente fase di attività della malattia di per sé (18). Non vi sono, al momento, chiare evidenze che l'uso degli agenti anti-TNF α si associ ad una maggiore incidenza di tumori solidi, ad eccezione dei tumori del polmone legati al fumo. La limitata disponibilità di dati relativi alla sicurezza d'impiego a lungo termine non permette, al momento, di trarre conclusioni sul possibile aumento di rischio di neoplasie in seguito a terapie con farmaci biologici. L'aumentato utilizzo di questi farmaci ha, peraltro, comportato la segnalazione di un ampio spettro di eventi avversi tra cui si segnalano casi di vasculiti, sindrome lupus-like, malattie demielinizzanti, anormalità ematologiche tra cui l'anemia aplastica, insufficienza cardiaca acuta, reazioni allergiche severe, meningite asettica, ecc. (19-21). È, pertanto, emersa chiara la ne-

cessità di raccogliere dati longitudinali, a lungo termine, relativi alla reale pratica clinica (22).

Proprio per evitare l'uso improprio di tali agenti terapeutici con possibili effetti indesiderati e spreco di risorse, il Ministero della Salute, attraverso il Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza, e la Società Italiana di Reumatologia in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità, hanno predisposto, nel Maggio 2001, uno studio osservazionale, denominato ANTARES (*Anti TNFalfa nell'Artrite Reumatoide Severa*). Obiettivi specifici di questo studio erano la valutazione, diretta ed accurata, dell'impiego di questi farmaci sulla popolazione ("outcome post-trial") in termini di efficacia e di profilo di tollerabilità, nonché la valutazione dell'efficienza della rete assistenziale reumatologica costituita dai singoli centri individuati dalle Regioni. I principali risultati conseguiti dal progetto sono stati:

- 1) individuazione di una rete di centri specialistici a garanzia della corretta somministrazione dei farmaci biologici;
- 2) valutazione della sicurezza d'impiego;
- 3) esperienza di raccolta di dati on-line e costituzione di una base dati almeno in parte utilizzabile per l'analisi;
- 4) controllo della spesa da parte delle Regioni;
- 5) prosecuzione ed ampliamento del monitoraggio su base nazionale con il protocollo per la ricerca indipendente dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

Lo studio ANTARES, d'altra parte, ha messo in luce alcune importanti criticità tra cui:

- 1) mancanza di un sistema di raccolta dati "robusto" ed affidabile;
- 2) scarso coinvolgimento dei Centri;
- 3) assenza di monitoraggio.

Tabella I - Casi inseriti nel database ANTARES ma non valutabili.

Motivo esclusione	n. casi
Età <16	24
Con piano terapeutico mancante	4
Senza monitoraggi	1.487
Con data visita non valida	309
Già trattati	371
Totale non valutabili	2.195

Nel Marzo 2004, cessata l'obbligatorietà della compilazione delle schede di valutazione dei pazienti ammessi al trattamento, figuravano inseriti nel database ANTARES 3.902 pazienti, sebbene solo 1.707 risultavano analizzabili (Tab. I) (23-24). Dei 171 centri identificati dalle Regioni, solamente 140 centri avevano contribuito attivamente, con una media di 12 casi inseriti per centro. Il 74,2% dei casi, inoltre, era stato inserito da centri di Reumatologia (Fig. 1).

I dati demografici e clinici dei pazienti sono riportati in tabella II. La tabella III riporta il dettaglio delle comorbidità rilevate all'ingresso nello studio ANTARES

Per quanto concerne gli eventi avversi l'analisi della coorte di 1707 casi ha evidenziato che il 17,5% dei soggetti ha riportato almeno un evento avverso (Tab. IV).

Le reazioni avverse considerate severe/molto gravi ed attribuite al farmaco biologico con elevata probabilità o certezza sono state 60 (Tab. V). Nel corso dello studio sono inoltre stati registrati due casi di linfoma.

L'efficacia del trattamento, valutata sulla base dei criteri ACR 20%, 50% e 70%, si è rivelata anche superiore a quanto riportato nelle sperimentazioni cliniche controllate.

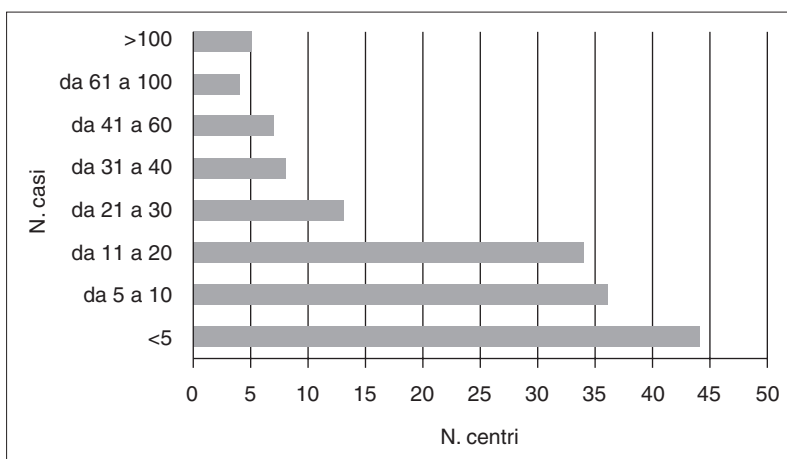


Figura 1 - Frequenza dell'arruolamento nei diversi centri ANTARES.

In definitiva, farmaci anti-TNF α e antagonista del recettore dell'interleuchina-1 hanno dimostrato una significativa efficacia clinica nell'AR, tale da giustificare una collocazione di rilievo nell'ambito della strategia terapeutica.

Data l'importanza epidemiologica di queste patologie e la loro gravità in termini di evoluzione disabilitante, prevedendo il ricorso sempre più frequente a farmaci biologici e l'estensione del loro utilizzo ad altre patologie infiammatorie e autoimmuni, la Cattedra di Reumatologia dell'Università di Padova con il contributo della Società Italiana di Reumatologia (SIR), il Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Dermatologia (GISED) e l'Istituto Superiore di Sanità hanno promosso l'estensione dello studio osservazionale ANTARES includendo i nuovi farmaci biologici e loro nuove indicazioni sia in ambito reumatologico che dermatologico. Il progetto dal titolo "The risk/benefit profile of biologic agents in real-world rheumatology and dermatology practice", è stato

Tabella II - Dati demografici e clinici dei pazienti arruolati nello studio ANTARES e considerati valutabili.

N. Pazienti	1.707
F/M	3,8
Età media (DS)	52,8 (13,5)
Durata AR media (DS)	10,3 (8)
Pazienti con patologie concomitanti (%)	36,2

Tabella III - Comorbidità rilevate all'ingresso nello studio ANTARES.

	Totale	%
Malattie Dismetaboliche	382	22,2
Coinvolgimento Extra Articolare	235	13,7
Recenti Interventi Chirurgici	95	5,5
Infezioni Croniche	37	2,2
Neoplasie	13	0,8
Insufficienza cardiaca	12	0,7
TBC	17	1,0
Insufficienza renale	14	0,8
Malattie Demielinizzante	4	0,2
Totale	622	36,2

Tabella IV - Frequenza degli eventi avversi registrata nei pazienti arruolati nello studio ANTARES e considerati valutabili.

Pazienti nella coorte	1707
Pazienti con almeno un evento avverso	296 (17,5%)
Numero di eventi avversi	595
Numero medio di eventi per paziente	2,0
Pazienti che interrompono per ADR (%)	4,3

pertanto presentato all'Agenzia Italiana del Farmaco nell'ambito del bando 2005 per la ricerca indipendente sui farmaci.

La sperimentazione clinica non profit - fondata sull'autonomia dei ricercatori nel disegnare e condurre gli studi clinici - rappresenta una componente importante dell'assistenza sanitaria e un'occasione per favorire, non solo nuove conoscenze relative ai bisogni dei pazienti, ma anche lo sviluppo della comprensione di problemi clinici più complessi. La promozione della ricerca indipendente è uno dei compiti e degli obiettivi strategici che vengo-

Tabella V - Reazioni avverse al farmaco severe/molto gravi (probabili o certe) nei pazienti arruolati nello studio ANTARES e considerati valutabili (coorte di 1.707 casi).

Rash eritematoso volto	7
Orticaria	5
Difficoltà respiratoria	4
Polmonite	3
Shock settico	3
Linfoma	2
Parestesie	2
Edema faringe	2
Crisi anafilattica	2
Brividi	2
Reazione nella sede di iniezione	2
Cellulite	2
Angioedema	1
Eritema nodoso	1
Rabdomiolisi	1
Borsite settica	1
Tremori	1
Meningite	1
Vomito	1
Intolleranza al farmaco	1
Iperensione	1
Ipotensione	1
Insufficienza mitralica	1
Bradycardia	1
Ipocinesia ventricolo sinistro	1
Pleurite essudativa	1
Edema al volto	1
Insufficienza renale	1
Colica renale	1
Lipotimia	1
Edema piede	1
Costrizione precordiale	1
Febbre	1
Malattia da siero	1
Ipertermia	1
Insufficienza multiorgano	1
Herpes zoster	1
Rachialgia	1

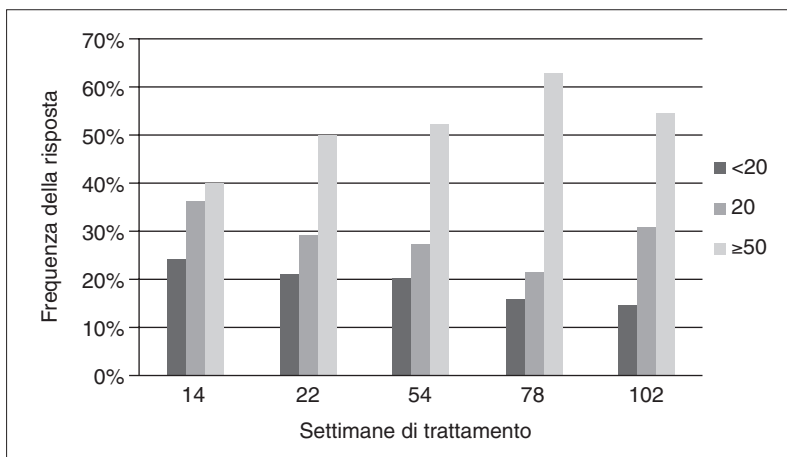


Figura 2 - Frequenza della risposta clinica ACR nelle diverse settimane di trattamento per i pazienti arruolati nello studio ANTARES e considerati valutabili (coorte di 1.707 casi).

no attribuiti all'AIFA dalla legge istitutiva, al fine di promuovere l'acquisizione di conoscenze che, per contenuti, obiettivi, metodologie, abbiano caratteristiche di "eccellenza" e siano capaci di contribuire a trovare risposte rilevanti per la salute pubblica in aree che, nell'attuale organizzazione della ricerca sui farmaci, appaiono destinate a rimanere marginali. Presupposto fondamentale è che la ricerca clinica deve essere considerata parte integrante dell'assistenza sanitaria. Ciò contribuisce in modo determinante sia nell'acquisizione di conoscenze che arricchiscono l'atto medico consentendo di valutare il valore terapeutico aggiunto di un nuovo farmaco rispetto a quelli già presenti sul mercato, sia nell'assunzione di una connotazione funzionale anche per le attività regolatorie che riguardano il rilascio delle autorizzazioni necessarie a immettere in commercio i nuovi farmaci.

La Direzione Generale dell'AIFA, sulla base degli indirizzi del Consiglio di Amministrazione e avvalendosi della Commissione per la Ricerca e Sviluppo, ha definito le linee di indirizzo programmatico per l'attivazione di una ricerca promossa direttamente dall'AIFA ed ha varato nel settembre 2005 il primo programma annuale di ricerca indipendente sul farmaco (G.U. N. 227 del 29/09/2005). Tale programma si basa sul Fondo alimentato dalle aziende farmaceutiche con contributi pari al 5% delle spese promozionali annuali (DL 269/2003, collegato alla Finanziaria 2004).

Il primo bando di concorso per la ricerca indipendente, promosso dall'AIFA, si è concluso con l'approvazione di 54 protocolli di studio, che rappresentano il 13% delle lettere di intenti inizialmente presentate.

Il progetto "The risk/benefit profile of biologic agents in real-world rheumatology and dermatol-

gy practice" è risultato tra i vincitori del bando 2005 nell'area "farmacovigilanza attiva e studi di valutazione e trasferibilità dei trattamenti farmacologici". Tale studio intende valutare e confrontare nella pratica clinica i farmaci biologici in termini di sicurezza, efficacia ed appropriatezza.

Questi farmaci presentano a lungo termine potenziali rischi, non definitivamente chiariti dalle sperimentazioni cliniche controllate. Vi è pertanto l'esigenza di duraturi sistemi di sorveglianza (registri) in grado di monitorarne il profilo rischio/beneficio e la finestra terapeutica.

Di questi farmaci rimangono tuttora da precisare: profilo di tossicità a lungo termine; tassi di reazioni avverse non frequenti ma clinicamente rilevanti; mantenimento dell'efficacia a lungo termine; frequenza di eventuali fenomeni di rebound alla sospensione del farmaco.

Lo studio prospettico, multicentrico, proposto viene svolto da due reti nazionali promosse dall'AIFA in campo reumatologico (ANTARES) e dermatologico (Psocare). Si tratta di uno studio epidemiologico non interventistico (osservazionale post-marketing) che intende valutare e confrontare nella pratica clinica i farmaci biologici sopra riportati, in termini di sicurezza d'impiego, efficacia ed appropriatezza.

Gli obiettivi specifici sono pertanto:

- costituire un sistema professionale per il monitoraggio della "effectiveness" (efficacia, tollerabilità, sicurezza e compliance del paziente) dei farmaci biologici nel trattamento di AR, AP, SA e Ps;
- valutare i profili di cura ed identificare i fattori determinanti le strategie decisionali sul loro impiego nelle diverse malattie in questione;
- descrivere gli esiti a lungo termine ed il profilo

di sicurezza confrontando i diversi schemi terapeutici;

- studiare i fattori prognostici per la risposta ed identificare gruppi specifici di pazienti con la migliore risposta e/o con rischio più elevato di cura inappropriata o di esiti sfavorevoli.

La popolazione da studiare è rappresentata da tutti i pazienti con AR, AP, SA e Ps, trattati con farmaci biologici presso i centri della rete, in condizioni di routine (real-world practice) seguendo nella prescrizione e nel follow-up le correnti raccomandazioni della SIR.

Dai dati epidemiologici e clinici è atteso un miglioramento delle conoscenze sul rapporto beneficio/rischio e sull'appropriatezza clinica ed organizzativa nell'uso pratico di questi farmaci nelle malattie infiammatorie croniche.

Il progetto ha preso il via nel settembre del 2006. La prima fase di realizzazione ha comportato l'istituzione di uno specifico comitato scientifico per la Reumatologia, comprendente il Presidente della Società Italiana di Reumatologia. Il comitato ha messo a punto le schede per la raccolta dati ed ha definito le relative procedure. In considerazione degli obiettivi da raggiungere si è deciso di realizzare un sistema informatico in grado di unire in rete (network informatizzato) tutti i centri partecipanti.

Si è tenuto conto di:

- 1) necessità di uno strumento moderno e flessibile per la raccolta dati orientata al progetto;
- 2) necessità di un sistema di verifica della congruità dei dati immessi;
- 3) necessità di un sistema di monitoraggio efficiente ed efficace;
- 4) necessità di un valido sistema di comunicazione ai centri e tra i centri;

- 5) opportunità di investire risorse nella realizzazione di infrastrutture informatiche su base nazionale che potessero persistere attuali e stabili.

Le decisioni prese si sono basate in parte sulle criticità emerse dallo studio ANTARES.

Se infatti dal punto di vista organizzativo ANTARES ha ottenuto i risultati attesi (monitoraggio della prescrizione, valutazione della rete assistenziale, standardizzazione dei criteri di screening e follow-up), la raccolta dati ha evidenziato limiti tali da non permettere di raggiungere gli obiettivi previsti.

Ai 37 centri reumatologici che hanno aderito allo studio sono state distribuite da gennaio 2007 le schede cartacee di raccolta dati, corredate dalle relative istruzioni per la compilazione. Da novembre 2007 è quindi entrato in funzione il database on-line. Ad oggi (maggio 2008) 20 centri hanno contribuito attivamente (Fig. 3) inserendo nel database 801 casi.

Prendendo avvio dallo studio "The risk/benefit profile of biologic agents in real-world rheumatology and dermatology practice" la Società Italiana di Reumatologia ha varato il progetto MonitorNet (www.monitornet.org/sito). Si tratta di un'iniziativa intesa a realizzare una collaborazione permanente tra le strutture reumatologiche italiane con il fine di migliorare l'assistenza ai pazienti attraverso la condivisione a distanza dei dati epidemiologici e clinici.

Tale studio intende valutare e confrontare nella pratica clinica i farmaci biologici, in termini di sicurezza, efficacia ed appropriatezza con gli obiettivi di:

- 1) migliorare la qualità di cura delle malattie reumatiche in Italia e quindi la qualità di vita dei pazienti che ne sono affetti;
- 2) migliorare il rapporto costo/beneficio nell'uti-

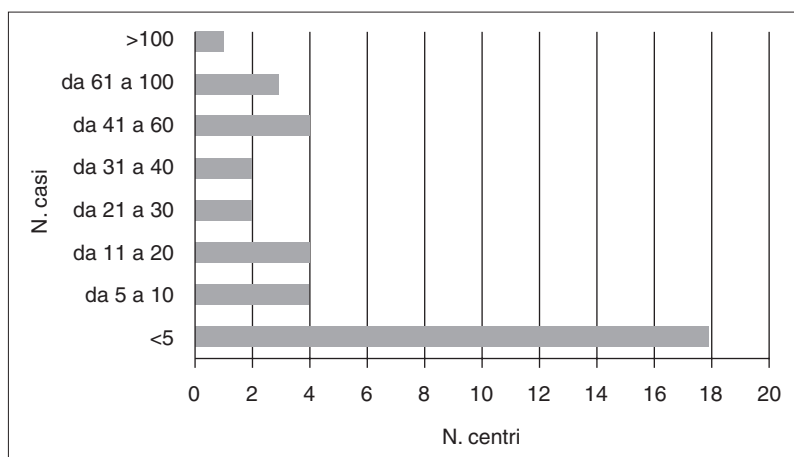


Figura 3 - Frequenza dell'arruolamento nei diversi centri che hanno aderito al progetto AIFA (maggio 2008).

lizzo dei farmaci nelle malattie reumatiche, nella prospettiva del sistema sanitario, della società e dei pazienti;

- 3) istituire una rete collaborativa con supporto telematico per la reumatologia clinica utilizzabile per progetti telematici di collaborazione sanitaria, ed in particolare per studi di tipo osservazionale e per la creazione di registri epidemiologici;
- 4) facilitare la ricerca clinica collaborativa sulle malattie reumatiche, quale autonomamente condotta da gruppi cooperatori e istituzioni;
- 5) diffondere l'informazione clinica sulle malattie reumatiche, verso l'ambito medico e verso il pubblico.

I progressi nella conoscenza circa i meccanismi fisiopatologici di base e la disponibilità, grazie all'innovazione nel campo delle biotecnologie, di numerosi farmaci biologici, rendono ragione del notevole fervore della ricerca clinica nell'ambito delle malattie autoimmuni. Per numerosi farmaci biologici, abbiamo assistito ad un progressivo ampliamento delle indicazioni terapeutiche. Molti nuovi farmaci biologici anti-citochine potenzialmente attivi nelle malattie reumatiche croniche ed autoimmuni sono attualmente in fase di studio. Numerosi di essi vengono attivamente testati nell'ambito di sperimentazioni cliniche. Vista la notevole efficacia è probabile che, almeno alcuni, possano presto ricevere l'approvazione per l'uso clinico.

Questa tendenza è indubbiamente destinata a proseguire per le malattie autoimmuni ma, con ogni probabilità, i farmaci biologici nei prossimi decenni troveranno applicazione in numerosi altri campi della medicina.

Solamente la raccolta rigorosa dei dati clinici in registri nazionali permetterà di stabilire la reale efficacia ed i rischi a lungo termine di queste nuove terapie.

BIBLIOGRAFIA

1. Scott DL, Kingsley GH. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2006; 355: 704-12.
2. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Sieper J, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 Suppl 3: iii2-22.
3. Valesini G, Montecucco C, Cutolo M. Recommendations for the use of biologic (TNF-alpha blocking) agents in the treatment of rheumatoid arthritis in Italy. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 413-23.
4. Braun J, Davis J, Dougados M, Sieper J, van der Linden S, van der Heijde D; ASAS Working Group. 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: 316-20.
5. Salvarani C, Olivieri I, Pipitone N, Cantini F, Marchesoni A, Punzi L et al. Italian Society for Rheumatology. Recommendations of the Italian Society for Rheumatology for the use of biologic (TNF-alpha blocking) agents in the treatment of psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 70-8.
6. Doria A, Sfriso P. Adalimumab in psoriatic arthritis: a viewpoint by andrea doria and paolo sfriso. *Drugs* 2006; 66: 1497-9.
7. Punzi L, Podswiadek M, Sfriso P, Oliviero F, Fiocco U, Todesco S. Pathogenetic and clinical rationale for TNF-blocking therapy in psoriatic arthritis. *Autoimmun Rev* 2007; 6: 524-8.
8. Rigby WF. Drug insight: different mechanisms of action of tumor necrosis factor antagonists-passive-aggressive behavior? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3: 227-33.
9. 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* 2006; 295: 2275-85.
10. Botsios C. Safety of tumour necrosis factor and interleukin-1 blocking agents in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2005; 4: 162-70.
11. Hochberg MC, Leibold MG, Plevy SE, Hobbs KF, Yocum DE. The benefit/risk profile of TNF-blocking agents: findings of a consensus panel. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34: 819-36.
12. Botsios C, Ostuni P, Todesco S. Incidence and management of infusion reactions to infliximab in 186 italian patients with rheumatoid arthritis: the Padua experience. *Reumatismo* 2005; 57: 44-51.
13. Crum NF, Lederman ER, Wallace MR. Infections associated with tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 291-302.
14. Ostuni P, Botsios C, Punzi L, Sfriso P, Todesco S. Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 686-7.
15. Askling J, Baecklund E, Granath F, Geborek P, Forged M, Backlin C et al. Anti-TNF therapy in RA and risk of malignant lymphomas Relative risks and time-trends in the Swedish Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2008 [Epub ahead of print]
16. Askling J, Bongartz T. Malignancy and biologic therapy in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 334-39.
17. Askling J, Klareskog L, Blomqvist P, Forged M, Felteus N. Risk for malignant lymphoma in ankylosing spondylitis: a nationwide Swedish case-control study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1184-7.
18. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, Ekblom 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: 692-701.
19. Hoxha A, Ruffatti A, Grypiotis P, Podswiadek M, Bot-sios C, Fiocco U, et al. Antinuclear, anti-dsDNA and anti-ENA antibodies in patients affected with rheumatoid arthritis or ankylosing spondylitis during treatment with infliximab. *Reumatismo* 2006; 58: 121-6.
 20. Atzeni F, Turiel M, Capsoni F, Doria A, Meroni P, Sarzi-Puttini P. Autoimmunity and anti-TNF-alpha agents. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1051: 559-69.
 21. Haraoui B, Keystone E. Musculoskeletal manifestations and autoimmune diseases related to new biologic agents. *Curr Opin Rheumatol.* 2006; 18(1): 96-100.
 22. Kievit W, Fransen J, Oerlemans AJ, Kuper HH, van der Laar MA, de Rooij DJ et al. The efficacy of anti-TNF in rheumatoid arthritis, a comparison between randomised controlled trials and clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1473-8.
 23. Cutolo M, Sulli A, Capellino S, Villaggio B, Montagna P, Pizzorni C et al. Anti-TNF and sex hormones. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1069: 391-400.
 24. Bobbio-Pallavicini F, Caporali R, Alpini C, Avalle S, Epis OM, Klersy C, Montecucco C. High IgA rheumatoid factor levels are associated with poor clinical response to tumour necrosis factor alpha inhibitors in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 302-7.