

DE LA PRENSA MÉDICA EXTRANJERA

NUEVOS TRATAMIENTOS PARA LA ARTRITIS REUMATOIDEA DROGAS ANTIRREUMÁTICAS DE ACCIÓN LENTA DISPONIBLES Y PROMETEDORAS*

Kenneth H, Fye, MD

OBJETIVOS

- Comprender los efectos farmacológicos de varios agentes en la artritis reumatoidea.
- Reconocer los importantes efectos sinérgicos de las combinaciones de drogas en la artritis reumatoidea.
- Conocer las nuevas drogas que surgen para la artritis reumatoidea.

Este es el primero de 4 artículos sobre las enfermedades reumáticas.

RESUMEN INTRODUCTORIO

Hasta hoy no se ha encontrado ningún agente terapéutico simple que resulte universalmente efectivo para la artritis reumatoidea por lo que se ha convertido en una regla aplicar un régimen de combinación de drogas. Recientemente se han introducido varios agentes nuevos con mecanismos únicos de acción y se ha descubierto que producen diferentes grados de beneficio clínico. Entre estos agentes están: los antagonistas de los folatos y de la purina, los agentes alquilantes y antipiridaminas. Tanto el anticuerpo monoclonal quimérico factor alfa de necrosis tumoral (ratas/seres humanos) como la interleukina-1 recombinante humana antagonista- del receptor, esperan por su aprobación para uso general, pero ya han sido sometidos a considerable estudio.

La artritis reumatoidea es una enfermedad crónica, poliarticular y simétrica que afecta alrededor de 2,5 000 000 de personas en los Estados Unidos de América. La enfermedad parece tener una predilección especial por las pequeñas articulaciones proximales, aunque virtualmente todas las articulaciones periféricas en nuestro cuerpo pueden estar involucradas. La artritis reumatoidea golpea a las mujeres usualmente en la edad fértil, 3 veces más que a los hombres. Su principal manifestación es la inflamación en las

* Tomado de: Postgraduate Medicine 1999;106(4):82-92.

articulaciones, pero muchos sistemas orgánicos extrarticulares pueden ser afectados. Por la naturaleza sistémica crónica de la enfermedad, la calidad de vida de los pacientes decrece significativamente.¹ Es por ello que el tratamiento se ha vuelto más agresivo y complejo. En este simposio se discutirá sobre 2 inhibidores selectivos de la cyclooxygenasa-2.² Este artículo habla sobre las nuevas drogas antirreumáticas de acción lenta que poseemos o estarán pronto disponibles.

EVOLUCIÓN DE LA TERAPIA ANTIRREUMÁTICA DE ACCIÓN LENTA

Durante la pasada década, las perspectivas de la naturaleza y tratamiento de la artritis reumatoidea cambiaron dramáticamente. Ahora se entiende que la artritis reumatoidea es un desorden sistémico serio, con una supervivencia a los 5 años similar a la del estado IV de la enfermedad de Hodgkin o a la enfermedad coronaria de 3 vasos.³ Los investigadores han aprendido que en la mayoría de los pacientes ocurre un daño significativo de los tejidos blandos y erosiones óseas en los primeros 2 años de la enfermedad.⁴

Las drogas antiinflamatorias no esteroideas (NSAIDs), que han sido tradicionalmente de primera línea en el tratamiento de la artritis reumatoidea, no alteran el curso de la enfermedad y han demostrado ser tan tóxicas como muchos de los agentes antirreumáticos de acción lenta, que sí pudieran modificar la enfermedad.⁵ Sin embargo, las combinaciones de agentes de acción lenta son bien toleradas y resultan más eficaces que la terapia de agentes simples.⁶ Por ello, la terapia combinada en etapas tempranas de la enfermedad se han convertido en la aproximación estándar.

El sulfato de hidroxiquina así como la sulfasalazina (azulfidina EN-tabs), a los que se considera los agentes más efectivos como monoterapia en la enfermedad leve a moderada, son a menudo usados en combinaciones con drogas más potentes como methotrexato (*Rheumatrex Dose Pack*) y agentes citotóxicos. Estas drogas antiinflamatorias e inmunosupresoras han probado ser más predeciblemente efectivas que los agentes más antiguos (ej. los compuestos parenterales de oro y la *penicillamine-Cuprimine*, *Depen*) por lo que han suplantado casi totalmente a éstos.

METHOTREXATO

El methotrexato ha devenido la terapia por excelencia en la artritis reumatoidea, es el agente de acción lenta contra el que son medidos todos los otros agentes de este tipo (tabla). El methotrexato inhibe la dihidrofolato reductasa previniendo la conversión del dihidrofolato a tetrahidrofolato. El tetrahidrofolato es crucial en la formación de timidilato y para sintetizar las purinas, por lo que al inhibir la producción de tetrahidrofolato, disminuye la síntesis del DNA. Además, al bloquear la conversión de glicina a serina y de homocisteína a metionina, inhibe la síntesis de proteínas. El resultado de este efecto farmacológico es el deterioro de las células inflamatorias que median en el proceso reumatoideo.

Tabla. Drogas antirreumáticas inmunosupresivas y de acción lenta usadas en el tratamiento de la artritis reumatoidea

Droga	Tipo de agente o mecanismo de acción	Método usual de administración	Dosis	Efectos adversos potenciales
Methotrexato (Rheumatrex dose pack)	Folato antagonista	PO o SC	5-20 mg/kg	Supresión de médula Mucositis Hepatotoxicidad Enfermedad pulmonar Susceptibilidad a la infección
Ciclosporina (Neoral)	Inhibe interferón gamma y TNF-alfa	PO	2-4 mg/kg diarios	Supresión de médula Toxicidad renal Hiperuricemia Susceptibilidad a la infección
Azathioprina (Imurán)	Purina antagonista	PO	50-250 mg/d	Supresión de médula Intolerancia GI Hepatotoxicidad Tumores Susceptibilidad a la infección
Chlorambucil (Leukeran)	Agente alquilante	PO	2-8 mg/d	Supresión medular (particularmente trombocitopenia) Tumores Susceptibilidad a la infección
Ciclofosfamida (Citoxán, neosar)	Agente alquilante	PO	25-150 mg/d	Supresión de médula Cistitis hemorrágica Carcinoma celular transicional y otros tumores Susceptibilidad a la infección
Leflunomida (Arava)	Pirimidina antagonista	PO	100 mg/d por 3 d entonces 20 mg/d	Diarrea, dispepsia, rash, alopecia, hepatotoxicidad. Supresión de médula
Infliximab* (Remicade)	Anticuerpo TNF-alfa (Rata-humano) quimérico	IV	Infusiones esporádicas 10 mg/kg	Susceptibilidad a la infección Fenómeno autoinmune Diarrea Rash Reacciones a la infusión
Etanercept (Enbrel)	TNFR-Fc proteína fusión que inhibe TNF-alfa	SC	25 mg 2 veces a la semana	Reacciones locales a la inyección Infecciones del tracto respiratorio Teóricamente, sepsis o tumores

GI: Gastrointestinal, IV: Intravenoso. PO: Oral. SC: Subcutánea. TNF-alfa: Tumor necrosis factor alfa. TNFR: Receptor de necrosis tumoral.

* Espera por aprobación para su uso en la artritis reumatoidea por la administración de los Estados Unidos para Drogas y Alimentos.

Además de ser eficaz, el methotrexato es sorprendentemente bien tolerado. Es relativamente poco caro, un factor importante en estos tiempos de conciencia de costos.

Sin embargo, sus efectos tóxicos potencialmente son preocupantes e incluyen supresión de la médula ósea, hepatotoxicidad, neumonitis intersticial, fibrosis pulmonar, susceptibilidad incrementada a las infecciones y hasta seudosenibilidad al sol. La absorción intestinal de la droga puede decrecer, por lo que la dosis oral tiene que ser incrementada a menudo, cuando se emplea a largo plazo para mantener el control de la enfermedad.

AGENTES INMUNOSUPRESIVOS

La ciclosporina (Neoral) es un inmunosupresor anticélulas T, que en los Estados Unidos ha sido usado ampliamente en la medicina de trasplante. Sin embargo en Europa ha sido usado por más de una década para tratar la artritis reumatoidea.⁷ La droga ejerce sus efectos antiinflamatorios e inhiben la producción de interferón-gamma por las células CD4 + y disminuye el factor alfa de necrosis tumoral (TNF-alfa) en las células T colaboradoras tipo 1 en las articulaciones artríticas.⁸ A pesar de la evidencia de su eficacia en los estudios europeos,^{9,10} la ciclosporina es raramente usada por los reumatólogos canadienses y estadounidenses.¹¹ Es cara, bastante tóxica (especialmente para los riñones) y se le considera de moderado beneficio clínico. Su uso típico es en combinación con el methotrexato en pacientes que no responden adecuadamente al methotrexato sólo.

AGENTES CITOTÓXICOS

Un número de drogas citotóxicas, incluyendo azathioprine (imurán), chlorambucil (leukerán) y ciclofosfamida (citoxán, neosar) han sido identificadas como beneficiosas en el tratamiento de la artritis reumatoidea recalcitrante, particularmente cuando existen manifestaciones sistémicas. Sin embargo, la utilidad de estos agentes está limitada por la severidad de sus efectos tóxicos.

AGENTES PARA EL NUEVO MILENIO

Las drogas para la artritis reumatoidea que están surgiendo se han vuelto tremendamente importantes por los efectos adversos de las actualmente disponibles y que, por demás, no tienen una respuesta adecuada en algunos pacientes.

LEFLUNOMIDA

La leflunomida (arava) es el primer agente antipirimidina que se ha usado en el tratamiento de la artritis reumatoidea. Los mecanismos exactos por los cuales ejerce sus efectos antiinflamatorios aún se desconocen, pero el metabolito activo de la droga claramente inhibe la capacidad del dihydroorotato dehydrogenasa para convertir el dihydroorotato en

orotato.¹² Este paso es crucial en la producción de uridina monofosfato, el sustrato para la producción de todas las pirimidinas. La disminución en la uridina monofosfato provoca la depleción de las pirimidinas intracelulares, lo cual disminuye la síntesis de los ácidos-nucleicos con lo que bloquean la síntesis y proliferación de inmunocitos. A altas concentraciones, el metabolito activo de la leflunomida también inhibe la activación de la proteína tirosina kinasa en las células T.¹³ Cualquiera que sea su mecanismo de acción, la droga parece comparable al methotrexato, en eficacia.¹⁴ El metabolito activo tiene una vida media muy larga (alrededor de 2 sem), probablemente por la circulación enterohepática. La mitad de la droga es eliminada por las heces y un poco menos de la mitad, por la orina.

Una dosis “de carga” de 100 mg/d durante 3 d facilita la estabilidad del metabolito activo. Puede comenzarse en el día 4 con una dosis de mantenimiento de 20 mg/d. Con el uso de la dosis “de carga”, el comienzo de la acción de la leflunomida es bastante rápido; la mayoría de los pacientes que responden a la droga tienen significativos beneficios después de sólo 1 mes de terapia.

La larga vida-media de la leflunomida plantea un problema para las mujeres en edad fértil. Por que su uso es teratogénico en los animales, se contraindica para mujeres embarazadas y aquellas en edad fértil que no estén usando algún método contraceptivo. Si una mujer que esté tomando la droga quedara embarazada de forma imprevista o quisiera embarazarse, debe discontinuar la leflunomida y seguir un régimen por 11 d de al menos 8 g de colestiramina (LoCholest, Prevalite, Questran) 3 veces al día. La colestiramina mantiene al metabolito activo de la leflunomida en el intestino bloqueando la circulación enterohepática, responsable de la larga vida-media de la droga. Sin la administración de colestiramina, puede demorar hasta 2 años para que decrezca el metabolito activo de la leflunomida a un nivel que resulte seguro para el embarazo.

Estudios de eficacia han demostrado que el 60 % de los pacientes mejoran con la terapia de leflunomida, lo cual comprueba por el decrecimiento en el número de articulaciones inflamadas y adoloridas y por la influencia positiva en el estado físico general del paciente.¹⁵ Los estudios han probado también un mejoramiento evidente de las actividades funcionales y de la calidad de vida en lo que a salud se refiere.¹⁶ Existe incluso alguna evidencia de que la leflunomida puede decrecer radiológicamente la progresión detectable de la enfermedad reumatoidea.¹⁷

Hasta el 15 % de los pacientes experimentan algún problema gastrointestinal (ej: dolor abdominal, anorexia, diarreas, dispepsia, gastritis, gastroenteritis). Otros efectos menos comunes incluyen *rash*, pérdida de peso, alopecia reversible y empeoramiento de la hipertensión. La elevación de los niveles de enzimas hepáticas también puede aparecer en un número significativo de pacientes, aunque la elevación de menos de 2 veces el nivel de base tiende a resolverse sin la discontinuación de la terapia. Durante la iniciación del tratamiento de leflunomida, la función del hígado debe vigilarse mediante pruebas mensuales, por los efectos potencialmente tóxicos de la droga para ese órgano.

El uso concomitante del methotrexato y la leflunomida deben ser vigilados estrechamente pues ambos están asociados con la toxicidad del hígado, sin embargo, los estudios sobre el uso combinado de estas drogas continúan. La leflunomida probablemente pueda ser usada de modo seguro en combinaciones con otros agentes antiinflamatorios, como la hidroxiquina, la sulfasalazina y bajas dosis de prednisona. La leflunomida es improbable que reemplace al methotrexato por la simple razón de la enorme diferencia de precio

que existe entre ambas drogas. No obstante, este agente ofrece una alternativa oral efectiva para pacientes que no respondan o no puedan tolerar la terapia de methotrexato.

INHIBIDORES DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA (TNF-ALFA)

Los procesos inflamatorios y destructivos característicos de la artritis reumatoidea están mediados en parte, por las citoquinas provenientes de los macrófagos y los linfocitos, TNF-alfa es uno de los más importantes de estos mediadores humorales. Dos receptores bien nítidos TNF-alfa en células de superficie, el p55 y el p75, han sido identificados en fibroblastos, linfocitos, macrófagos y células endoteliales del tejido sinovial reumatoideo.¹⁸ La unión de los TNF-alfa con cualquiera de estas células de superficie (TNFRs) pueden estimular la liberación de metaloproteinasas matrices desde las células inflamatorias, inducir la migración de células inflamatorias hacia las áreas activas de la enfermedad, activar la apoptosis en ciertas instancias y promover la producción de otras citoquinas proinflamatorias, como interleukina 1 (IL-1), interleukina 6 (IL-6) y el factor colonoestimulante de los granulocitos-macrófagos.¹⁹

Por consiguiente, la inhibición de la actividad TNF-alfa debe resultar beneficiosa en el tratamiento de la artritis reumatoidea. De hecho, se han desarrollado 2 técnicas para la inhibición de TNF-alfa, las cuales están siendo empleadas en pacientes con la enfermedad.

INFLIXIMAB (REMICADE)

Esta droga espera por su aprobación final para ser usada en la artritis reumatoidea. Sin embargo, los pacientes en que ha sido probada han mostrado una indudable mejoría clínica tras la administración intravenosa del agente, el cual contiene anticuerpos monoclonales (ratas, seres humanos) para TNF α .²⁰ Estos anticuerpos se unen al TNF-alfa circulante, con lo cual inhiben los efectos proinflamatorios de las linfocinas circulantes. Además, son citotóxicos para las células del fluido sinovial reumatoideo que expresa TNF-alfa de superficie. Se ha demostrado que mejora la inflamación y el dolor de las articulaciones, la rigidez de éstas, el entumecimiento matutino, el nivel de la proteína reactiva-C en el suero, la tasa de eritrosedimentación, la concentración del amiloide A en el suero y, en general, las capacidades de los pacientes.

Sin embargo, son comunes las reacciones adversas como el dolor de cabeza, diarrea, *rash*, infección (faringitis, rinitis, alto comprometimiento de los tractos respiratorios y urinario). También se ha reportado urticaria, prurito y escalofríos.²¹ Además, los investigadores que han utilizado el infliximab como monoterapia para la artritis reumatoidea han descubierto que la duración de la respuesta terapéutica decrece con cada ciclo de administración de la droga.²² Este fenómeno puede deberse al desarrollo de anticuerpos antiquméricos humanos por las repetidas exposiciones al infliximab.

La inmunogenicidad del infliximab puede ser disminuída (como se determinó por el decrecimiento de anticuerpos, antiquméricos) y la duración de la respuesta clínica puede mantenerse o incluso prolongarse con el uso de altas dosis de infliximab o por su coadministración con methotrexato.²¹ Sin embargo se han reportado serias infecciones como endoftalmítis y septicemia por estafilococos en pacientes que han recibido esta combinación.

En varios pacientes que han recibido infliximab se han desarrollado anticuerpos de modo asintomático IgM de doble cadena anti DNA y al menos un paciente experimentó *lupus* reversible inducido por la droga y asociado con estos anticuerpos.²¹ Aunque la formación de anticuerpos anti quiméricos humanos es claramente efectiva a corto plazo, la frecuencia y severidad de estos efectos pueden limitarse con un uso a largo plazo de esta forma de terapia.

ETANERCEPT (ENBREL)

Las células de superficie TNFRs pueden ser desprendidas de la superficie para circular como TNFRs soluble. En concentraciones fisiológicas, se considera que este suero TNFRs está involucrado en la regulación de la actividad TNF. En altas concentraciones, los TNFRs solubles pueden competir con los receptores de células de superficie y con ello bloquear la activación de las células inflamatorias por TNF-alfa.²³ Un recombinante humano TNFR p75 –Fc proteína fusión llamado etanercept fue desarrollado para el tratamiento de la artritis reumatoidea y ha sido recientemente llevado al mercado.

Etanercept es el primer agente terapéutico antirreumático biológico eficaz que puede estar disponible para uso clínico. En los pacientes que lo han recibido para el tratamiento de la artritis reumatoidea mejoró significativamente la inflamación y el dolor en las articulaciones, el entumecimiento matutino, la tasa de eritrosedimentación, el nivel en suero de la proteína C-reactiva, el nivel general de dolor y las funciones generales.²⁴ Además, combinado con metotrexato produce un efecto sinérgico que resulta en beneficio clínico, sin significativos efectos adversos.²⁵

Los efectos adversos del etanercept son sorprendentemente modestos e incluyen reacciones autolimitadas en el sitio de la inyección y ligeras infecciones del tracto respiratorio (tos, rinitis, sinusitis, faringitis). Teóricamente, la inhibición de TNF-alfa podría provocar un incremento en la susceptibilidad a la sepsis o incluso una degeneración maligna, pero la probabilidad de tal problema potencial es desconocida hasta el presente. De hecho, no se han observado efectos tóxicos que limiten las dosis y ha sido innecesaria la rutina de un monitoreo de laboratorio.

Sin embargo, el uso general del etanercept está limitado por 2 grandes inconvenientes. Primero: tiene que ser administrado parenteralmente. El régimen terapéutico es inyecciones subcutáneas de 2,5 mg 2 veces a la semana. Segundo: la droga es prohibitivamente cara, con un costo de 1 100 a 1 400 USD al mes. Si sólo el 10 % de los 2,5 000 000 de americanos que padecen de artritis reumatoidea recibieran terapia de etanercept, el costo anual del sistema médico excedería los 4,2 billones de dólares, una cifra que asusta en el presente clima de decrecimiento en los reembolsos para servicios médicos.

INHIBIDORES IL-1

IL-1 es un potente mediador de degradación de cartílago y hueso en modelos animales y se encuentra en altas concentraciones en los tejidos humanos reumatoideos.¹⁹ De hecho, la concentración de IL-1 en el fluido sinovial tiene correlación directa con la actividad de

la enfermedad clínica en la artritis reumatoidea. Aunque ciertos agentes antiinflamatorios (ej. metotrexato) hacen decrecer la concentración de IL-1 en los tejidos reumatoideos, el inhibidor IL-1 más efectivo es un recombinante humano IL-antagonista receptor que se encuentra ahora bajo investigación.

Cualquiera de las 2 formas de IL-1 (IL-1a e IL-1b) pueden activar las células inflamatorias al acoplarse al receptor IL-1 de superficie, por tanto, la regulación de la actividad IL-1 depende en parte, de la producción de una antagonista del receptor de IL-1 que se acopla competitivamente a los IL-1 receptores de superficie con lo que previene que IL-1 medie en la función inflamatoria de las células. Aunque se requiere del 10 al 100 de exceso del antagonista receptor de IL-1 para inhibir el 50 % de la actividad IL-1, la tasa del antagonista receptor a IL-1 en las células sinoviales en cultivo tiene un rango de sólo 1,2 a 3,6.²⁶

Sin embargo, la administración parenteral del antagonista del receptor de IL-1 recombinante humano puede incrementar el nivel del antagonista del receptor de IL-1 circulante hasta un valor con significación clínica. Los estudios que han empleado una inyección subcutánea simple diaria de antagonista receptor IL-1 durante 6 meses en pacientes con artritis reumatoidea han probado estadísticamente una mejoría significativa en lo concerniente al dolor e inflamación de las articulaciones, en el nivel de proteína reactiva-C, en la tasa de eritrosedimentación, en el estado físico del paciente, en el entumecimiento matinal, en el índice de dolor y en lo que concierne a sus funciones.²⁷ Además, hay progreso comprobado radiográficamente, el cual se midió por el grado de erosión (por un serial Larsen) que demostró un decrecimiento de éste en los pacientes que estaban recibiendo un antagonista del receptor IL-1. A pesar de la significación estadística de estos descubrimientos, los investigadores notaron que las respuestas clínicas fueron relativamente modestas. De hecho, aún incluso siendo el antagonista receptor IL-1 un inhibidor confiable de la ruptura de los cartílagos produjo efectos antiinflamatorios inconsistentes en ciertos modelos animales de artritis.

El mayor beneficio del antagonista receptor IL-1 puede ser la habilidad para decrecer la producción y liberación de inhibidores de matrices metaloproteinasas y prevenir la degradación del proteoglicano con lo que se inhibe la ruptura del cartílago en condiciones de inflamación artrítica. Sus efectos beneficiosos en la integridad del cartílago pudiera ciertamente explicar el decrecimiento en la tasa de destrucción de las articulaciones demostrada en seres humanos radiográficamente. También es posible que los efectos antiinflamatorios del antagonista receptor IL-1 visto en seres humanos resulten menos óptimos porque la droga sólo puede ser dada intermitentemente. En modelos animales, los efectos antiinflamatorios fueron mayores con infusiones continuas.

Los efectos adversos son medios e incluyen reacciones locales en el lugar de la inyección, infección moderada y, raramente, neutropenia.

Aunque el antagonista receptor IL-1 no ha sido aún aprobado para uso general, está sujeto a investigación en todo el mundo y es probable que se convierta en el próximo agente biológico antirreumático demandado por el mercado.

CONCLUSIÓN

A pesar de la reciente e inminente introducción de nuevas y poderosas drogas para la artritis reumatoidea todavía no existe una cura. Sin embargo, continuarán apareciendo

nuevos tratamientos. Los investigadores al menos ya saben desde hace algún tiempo que las metaloproteinasas matrices desempeñan un papel principal en la destrucción de las articulaciones en la artritis reumatoidea. De hecho, los beneficios (aunque modestos) del hidrocliclorido de minociclina (minocín) se considera que se deben, en parte, a los efectos inhibitorios de la droga en la metaloproteinasas matriz y el desarrollo de inhibidores más efectivos está en camino.

La importancia de la adhesión de las moléculas en las reacciones inflamatorias es cada vez más y más aparente. Estas moléculas desempeñan un papel crítico en la diapedesis y migración de las células inflamatorias. Un inhibidor efectivo de la función de adhesión molecular, por tanto, puede resultar útil en el tratamiento de la artritis reumatoidea.

La función de los genes controla cada acción de un inmunocito o una célula inflamatoria. Estudios en animales, que se realizan actualmente, están usando agentes virales para introducir genes específicos en los tejidos afectados. Teóricamente, estos genes podrían ser los que controlaran todas las funciones, incluyendo la producción de citoquina, la división celular y angiogénesis. Aunque a la terapia de genes le son inherentes algunos problemas obvios, estas aproximaciones ofrecen excitantes nuevos caminos en la investigación para nuevos tratamientos de la artritis reumatoidea.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vandenbroucke JP, Hazebroek HM, Cats A. Survival and cause of death in rheumatoid arthritis: a 25-year prospective followup. *J Rheumatol* 1984;11(2):158-61.
2. Simon LS, Lanza FL, Lipsky PE, et al. Preliminary study of the safety and efficacy of SC-58635, a novel cyclooxygenase 2 inhibitor: efficacy and safety in two placebo-controlled trials in osteoarthritis and rheumatoid arthritis, and studies of gastrointestinal and platelet effects. *Arthritis Rheum* 1998;41(9):1591-602.
3. Pincus T, Callahan LF. Taking mortality in rheumatoid arthritis seriously: predictive markers, socioeconomic status and comorbidity. *J Rheumatol* 1986;13(5):841-5.
4. Harris ED. Rheumatoid arthritis: pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med* 1990;322(18):1277-89.
5. Fries JF. Safety issues related to DMARD therapy. *J Rheumatol (Suppl)* 1990;25:14-7.
6. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996;334(20):1287-91.
7. Van Rijnthoven AW, Dijkmans BA, Goei The HS, et al. Cyclosporine treatment for rheumatoid arthritis: a placebo controlled, double blind, multicentre study. *Ann Rheum Dis* 1986;45(9):726-31.
8. Williams RO, Mauri C, Mason LJ, et al. Therapeutic actions of cyclosporine and anti-tumor necrosis factor alpha in collagen-induced arthritis and the effect of combined therapy. *Arthritis Rheum* 1998;41(10):1806-12.
9. Van Rijnthoven AW, Dijkmans BA, The HS, et al. Comparison of cyclosporine and D-penicillamine for rheumatoid arthritis: a randomized, double blind, multicenter study. *J Rheumatol* 1991;18(6):815-20.
10. Landewe RB, Goei The HS, van Rijnthoven AW, et al. A randomized, double-blind, 24-week controlled study of low-dose cyclosporine versus chloroquine for early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37(5):637-43.
11. Maetzel A, Bombardier C, Strand V, et al. How Canadian and US rheumatologist treat moderate or aggressive rheumatoid arthritis: a survey. *J Rheumatol* 1998;25(12):2331-8.
12. Fox RI. Mechanism of action of leflunomide in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol (Suppl)* 1998;53:20-6.
13. Xu X, William JW, Gong H, et al. Two activities of the immunosuppressive metabolite of leflunomide, A77 1726: inhibition of pyrimidine nucleotide synthesis and protein tyrosine phosphorylation. *Biochem Pharmacol* 1996;52(4):527-34.
14. Furst D, Cannon GW, Fox R. Onset of effect and duration of response to leflunomide treatment of active rheumatoid arthritis: (RA) compared to placebo or methotrexate. (Abstr) *Arthritis Rheum* 1998;41(Suppl):155S.

15. Rozman B. Clinical experience with leflunomide in rheumatoid arthritis: Leflunomide Investigators' Group. *J Rheumatol (Suppl)* 1998;53:27-32.
16. Tugwell P, Bombardier C, Strand V, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide improves functional activities and health related quality of life (HRQOL): Leflunomide Investigators Group. (Abstr) *Arthritis Rheum* 1998;41(Suppl):154S.
17. Schiff M, Kaine J, for the Leflunomide Investigators Group. X-ray analysis of 12 months treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared to placebo or methotrexate. (Abstr) *Arthritis Rheum* 1998;41(Suppl):155S.
18. Deleuran BW, Chu CQ, Field M, et al. Localization of tumor necrosis factor receptors in the synovial tissue and cartilage-pannus junction in patients with rheumatoid arthritis: implications for local actions of tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum* 1992;35(10):1170-8.
19. Arend WP, Dayer JM. Inhibition of the production and effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38(2):151-60.
20. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum* 1993;36(12):1681-90.
21. Maini RN, Breedveld FAC, Kalden JR, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41(9):1552-63.
22. Elliot MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Repeated therapy with monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994;344(8930):1125-7.
23. Cope AP, Aderka D, Doherty M, et al. Increased levels of soluble tumor necrosis factor receptors in the sera and synovial fluid of patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1992;35(10):1160-9.
24. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997;337(3):141-7.
25. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, 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(4):253-9.
26. Firestein GS, Boyle DL, Yu C, et al. Synovial interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1 balance in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37(5):644-52.
27. Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 1998;41(12):2196-204.

Dr Fye is clinical professor of medicine, University of California, San Francisco, School of Medicine. Correspondence: Kenneth H. Fye, MD, Division of Rheumatology, UCSF, 5th Floor, Room A555, 400 Parnassus Ave, San Francisco, CA 94143-0326.