

Características de los pacientes en tratamiento con abatacept en la Comunidad Valenciana: Registro SVR

ROSAS J¹, BELTRÁN E², TRENOR P³, SANTOS-SOLER G¹, BELMONTE M⁴, ALVAREZ-CIENFUEGOS A⁵, NEGUEROLES R⁶, LOZANO A⁷, CAMPOS C⁸, SENABRE JM¹, ROMÁN J², MARTÍNEZ-CRISTÓBAL A³, TEVAR MI⁵, SANTOS-RAMÍREZ C¹, GARCÍA-BORRÁS JJ⁶, CARRO A⁷, RUEDA A⁸, BARBER X⁹
Reumatología, Hospitales de: 1 Marina Baixa (Alicante), 2 Dr Peset (Valencia), 3 Alzira (Valencia), 4 General de Castellón, 5 Orihuela (Alicante), 6 La Fe (Valencia), 7 Villarreal (Castellón), 8 General de Valencia. 9 Centro de Investigación Operativa de la Universidad Miguel Hernández de Elche

Correspondencia: José Rosas - Sección Reumatología - Hospital Marina Baixa - Alcalde Jaime Botella Mayor, 7 - 03570 Villajoyosa Alicante

✉ j.rosas.gs@gmail.com

RESUMEN

Objetivos. Conocer las características de los pacientes tratados con abatacept (ABT) en las unidades de Reumatología de la Comunidad Valenciana (CV).

Material y método: Desde la Sociedad Valenciana de Reumatología (SVR), se invitó a todas las unidades de Reumatología de la CV a participar en un estudio transversal de los pacientes en tratamiento con ABT. Se recogió el diagnóstico de la enfermedad, motivo del tratamiento, datos epidemiológicos (edad, sexo, factores de riesgo cardiovascular -RCV-, nacionalidad), autoanticuerpos (FR, anti-PCC, ANA), DAS28-VSG y DAS28-PCR, tiempo de evolución de la enfermedad, tratamientos recibidos y complicaciones.

Resultados. De los 40 pacientes remitidos por 8 Unidades de Reumatología, el 87% eran mujeres (edad media: 53 años; rango: 20-78 años). El 90% tenían artritis reumatoide (AR. Evolución media de la enfermedad: 9 años) y el 10% estaban diagnosticados de artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJ. Rango de evolución: 13-64 años). El 80% eran españoles. El 30% de los pacientes tenían algún factor de RCV. La forma de presentación fue poliarticular en el 83% de los pacientes con

AR y en el 100% de los pacientes con AIJ. El FR fue positivo en el 72% y los anti-PCC en el 75%. Previo al inicio de ABT, la media de FAME no biológicos y biológicos recibidos fue 3 y 2 respectivamente: un FAME biológico: 41%, dos fármacos: 36%, tres: 21% y cuatro: 2%. El 59% de los pacientes recibió etanercept (ETN. Tiempo medio: 16.7 meses), infliximab el 56% (INF. 9.7 meses), adalimumab el 21% (ADA. 13.5 meses) y 1 paciente (2%) recibió rituximab (RTX. 8 meses). La causa de retirada del FAME biológico fue ineficacia en el 70% (ETN: 73%. INF: 32%. ADL: 64%. RTX: 100%) y efectos secundarios en el 30% (ETN: 27%. INF: 68%. ADA: 36%). Los pacientes habían recibido ABT una media de 8 meses (rango: 1-20 meses). El DAS28-VSG medio basal pasó de 5.9 a 3.4 en la última evaluación. El 30% presentaron efectos secundarios. Se retiró el tratamiento con ABT en el 25% de los pacientes, el 50% de ellos por ineficacia, el 30% por efectos secundarios y en el 20% restante por abandono del paciente.

Conclusiones. En un estudio transversal, con un contexto de práctica clínica real, en la Comunidad Valenciana, ABT se muestra como un fármaco eficaz y seguro en el tratamiento de pacientes con AR y AIJ.

Palabras clave: abatacept, artritis reumatoide, estudios de cohortes.

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica, de distribución universal, que afecta especialmente a las articulaciones. Provoca si no se controla de forma adecuada, deterioro de la capacidad funcional, disminución de la calidad de vida y un acortamiento medio de la supervivencia de unos 5 años¹.

La AR es una enfermedad frecuente en España, con una prevalencia del 0.5% de la población² y una incidencia anual de 8.3 casos/100.000 habitantes³. Si se tiene en cuenta que la población de la Comunidad Valenciana (CV) en la actualidad sobrepasa los 5.000.000 de habitantes, alrededor de 25.000 personas padecen AR y cada año se diagnostican en nuestra comunidad unos 400 casos nuevos de esta enfermedad.

El objetivo principal actual de la AR es intentar conseguir la remisión de la enfermedad, basado en el uso precoz en monoterapia o en combinación de fármacos modificadores de la enfermedad (FAME), principalmente los clásicos como metotrexato, leflunomida, salazopirina o hidroxiquina. En los casos refractarios se debe introducir fármacos biológicos asociados a los FAME clásicos, bien del grupo de los anti-TNF (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab) o el inhibidor del receptor de la IL6 (tocilizumab)⁴. Sin embargo, alrededor del 30% de los pacientes no alcanzan una respuesta suficiente con fármacos anti-TNF⁵. En estos casos, se ha demostrado la eficacia del llamado cambio de diana terapéutica con otros fármacos biológicos como tocilizumab⁶, rituximab (RTX)⁷ o el abatacept (ABT)^{8,9}, siendo esta la indicación de RTX y ABT en nuestro país, por el momento.

El ABT es una proteína de fusión recombinante totalmente humana que contiene el dominio CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4) y un fragmento Fc de la IgG1. Actúa modulando de forma selectiva la señal coestimuladora (CD80 o CD86-CD28) que se requiere para la activación de los linfocitos T (LT). El CD80 o el CD86 presente en la superficie celular de la célula presentadora de antígeno se une al CD28 presente en la superficie de los LT, facilitando la activación celular de los LT.

Sin embargo, ABT (CTLA4) tiene mayor afinidad sobre CD80 y CD86 que el CD28, compitiendo con él, modulando la activación de LT¹⁰⁻¹². En la actualidad, diversos ensayos clínicos han demostrado su eficacia y seguridad en pacientes con artritis idiopática juvenil¹³ y en las diversas situaciones clínicas en pacientes con AR: primera línea ante fracaso a FAME¹⁴ tradicionales o anti-TNF^{8,15}.

Los estudios observacionales, especialmente prospectivos, llevados a cabo en cohortes de pacientes con AR, han proporcionado en los últimos años información de gran valor, especialmente datos de seguridad de los registros de fármacos aprobados, como la terapia biológica, que al salir al mercado, se usan en todo tipo de pacientes y no solo en los seleccionados en

los ensayos clínicos. Realizados de forma adecuada y con rigor, pueden aportar información que complementa a la obtenida por ensayos clínicos¹⁶. Un gran número de estos estudios han sido promocionados por Sociedades científicas^{17,18,19,20}.

Uno de los objetivos principales de la SVR de los últimos años, ha sido estimular entre sus socios la investigación clínica. Para ello ha desarrollado una plataforma de bases de datos online con la que desde el año 2008 se recogen, entre otros, los datos de la Cohorte Valenciana de pacientes con AR precoz (CoAR-SVR)²⁰. A partir del año 2009, la SVR ha impulsado la realización de un registro de los pacientes tratados con ABT en la CV, para conocer sus características así como la eficacia y seguridad del fármaco en la práctica clínica real. En este artículo se exponen los resultados de los primeros 40 pacientes incluidos hasta octubre de 2009, procedentes de 8 centros que abarcan a cerca del 40% de la población de la CV.

MATERIAL Y MÉTODO

El registro ABT de la CV, es un proyecto longitudinal, prospectivo y multicéntrico de la SVR, de al menos 2 años de duración, con el objetivo de conocer las características y la evolución de los pacientes en tratamiento con ABT en seguimiento en Unidades de Reumatología de la CV.

Todas las Unidades de Reumatología de la CV, fueron invitadas en junio de 2009 a participar en el estudio, de las que finalmente 8 unidades remitieron sus pacientes (apéndice). El protocolo de recogida de datos se ajustó a los principios de la Declaración de Helsinki de 1975 y sus modificaciones posteriores.

Se incluyen pacientes que hubieran recibido ABT y estuvieran diagnosticados en alguna de las unidades participantes de AR según los aceptados por el American College of Rheumatology (ACR) de 1987²¹, o de AIJ²².

VARIABLES DEL ESTUDIO

Los datos de los pacientes se recogieron en un formulario que incluía características epidemiológicas: edad, sexo, nacionalidad, estudios, situación laboral, antecedentes familiares de AR y otras colagenopatías, índice de masa corporal, enferme-

TABLA 1	
CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES TRATADOS CON ABATACEPT	
	Población estudio N: 40
Edad (años)	53 (20-78)
Sexo femenino (%)	87
Tiempo evolución AR (años)	9
Nacionalidad española	80
Diagnóstico (%):	
AR	90
AIJ	10
DAS28-VSG	5,9
Nº previo FAME no biológico	3
Nº previo de FAME biológico	2
1 (%)	41
2 (%)	36
3 (%)	21
4 (%)	2
FAME biológico previo (%)	
ETN	59
INF	56
ADA	21
RTX	2

dades concomitantes, factores de riesgo cardiovascular, tabaquismo e ingesta de alcohol y fecha de menopausia. Se determinó la presencia de factor reumatoide (FR) en U/ml, anticuerpos antipéptidos citrulinados (anti-PCC), mediante técnica de ELISA de segunda generación, anticuerpos antinucleraes (ANA) y frente al virus de la hepatitis B y hepatitis C.

La actividad de la AR se determinó al inicio de recibir ABT y con periodicidad al menos semestral mediante el DAS (Disease activity index)²³ de 28 articulaciones, que incluye el recuento de articulaciones dolorosas e inflamadas, la velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR), valoración general de la enfermedad por el paciente mediante escala visual análoga (EVA). Además se recogió la forma de debut de la enfermedad, presencia de manifestaciones extrarticulares, tiempo de evolución de la enfermedad, y cuestionarios de calidad de vida (Euro-Qol)²⁴, productividad laboral (WPAI-AR)²⁵ y de capacidad funcional (HAQ)²⁶.

Con periodicidad anual cada unidad participante evalúa la aparición de erosiones radiológicas en manos y pies, definida como la existencia de interrupción o solución de continuidad en la superficie articular²⁷.

Previamente al inicio de ABT, se recogían los fármacos biológicos recibidos, tiempo de tratamiento y causa de su retirada. Al inicio (basal) y durante el tratamiento con ABT, se recogieron datos de eficacia y seguridad, con especial atención a la recogida de los datos de la actividad de la AR (DAS28) y a la posible aparición de efectos secundarios o de abandono del tratamiento.

Análisis estadístico

Se utilizó la t de student para comparar las medias y la χ^2 para comparar proporciones. Se utilizó el programa SPSS 17 para los análisis estadísticos. Las variables continuas se expresan como media \pm desviación estándar.

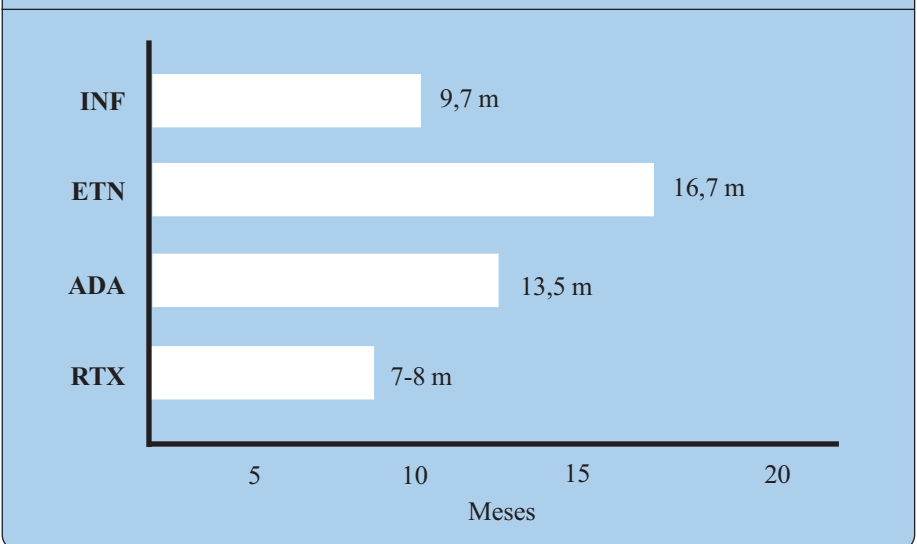
RESULTADOS

Datos epidemiológicos generales

De los 40 pacientes incluidos, el 87% son mujeres, con una edad media a la inclusión

FIGURA 1

TIEMPO MEDIO EN MESES DE TRATAMIENTO DE LOS DIVERSOS FÁRMACOS BIOLÓGICOS INCLUIDOS EN ESTA SERIE, ANTES DEL INICIO DE ABATACEPT



en el registro de 53 años (mediana: 54 años; rango: 20-78 años). El 80% de los pacientes eran españoles, el 15% de origen hispanoamericano y el 5% restante, de origen europeo.

El 30% presentaban algún factor de riesgo cardiovascular: el 25% hipertensión arterial y el 30% eran fumadores activos. El 7% consumían alcohol de forma regular. Previamente al inicio del tratamiento con ABT, el mantoux fue positivo en el 13% de los pacientes. En la Tabla 1, se muestran las características basales de la población del estudio.

Características de la enfermedad

En 36 pacientes (90%) el diagnóstico era AR y de artritis idiopática juvenil (AIJ) en los 4 (10%) restantes. En los pacientes con AR, el tiempo medio de la evolución de la enfermedad era de 9 años. El debut de la enfermedad fue poliarticular en el 83% de los casos, siendo oligoarticular en el 12% y de forma monoarticular en el 5%. El 72% de los pacientes tenían factor reumatoide (FR), el 75% anti-péptidos citrulinados cíclicos (PCC) y el 30% ANA.

En los 4 pacientes restantes (10%), con AIJ, el rango de evolución de la enfermedad oscilaba entre 13 y 64 años. La forma de presentación de la enfermedad fue

poliarticular en el 100% de los casos, todos ellos con FR y anti-PCC negativos.

Datos de los tratamientos recibidos previo al inicio de ABT

Previo al inicio del tratamiento con ABT, el número medio de FAME no biológicos recibidos fue de 3 y respecto a los fármacos biológicos fue de 2 (41%, dos fármacos: 36%, tres: 21% y cuatro: 2%, es decir 3 anti-TNF y RTX), con un tiempo medio de permanencia en tratamiento de 13 meses. En la Figura 1, se muestra el tiempo de tratamiento recibido de los FAME biológicos, previo al inicio de ABT. Respecto al tipo de fármaco biológico recibido previamente, el 59% de los pacientes habían recibido etanercept (ETN), el 56% infliximab (INF), el 21% adalimumab (ADA) y el 2% rituximab (RTX).

En el 70% de los casos, la causa de inicio de ABT se debía a ineficacia del tratamiento biológico previo y en el 30% por efectos secundarios de los mismos. En la Tabla 2, se muestran las causas de retirada del tratamiento biológico de cada fármaco biológico.

Resultados de eficacia y seguridad del tratamiento con ABT

En los 40 pacientes tratados con ABT, la dosis media administrada en cada perfu-

TABLA 2

PORCENTAJE DE SUSPENSIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTI-TNF Y ABATACEPT EN ESTA SERIE, POR INEFICACIA O EFECTOS SECUNDARIOS

Fármaco biológico	Ineficacia (%)	Efectos secundarios (%)
Abatacept*	50	30
Adalimumab	64	36
Etanercept	73	27
Infliximab	32	68

*El 20% restante de los pacientes tratados con ABT, suspendieron el tratamiento por decisión propia del paciente.

ción fue de 750 mg. La media de tiempo en tratamiento a la inclusión de los pacientes en el registro es de 8.2 meses (rango: 1-20 meses).

1. Eficacia

Respecto a la eficacia del tratamiento, el DAS28 con VSG, pasó de un resultado medio basal al inicio del tratamiento con ABT de 5.9 a 3.4 en el último recogido, con mejoría de 2.5 puntos (figura 2), alcanzando la remisión clínica (DAS28 <2.6) el 23% de los pacientes.

2. Seguridad

En 12 pacientes (30%) presentaron efectos secundarios durante el tratamiento. Las causas fueron diversas: infección respiratoria superior: 9 pacientes (75%); infección de prótesis, condilomas y neumopatía intersticial en 1 paciente respectivamente. Las infecciones fueron los efectos secundarios más frecuentes, con predominio de las origen de vía respiratoria superior (6 pacientes), aunque no fueron causa de abandono del tratamiento. Sin embargo, en 10 pacientes (25%), se retiró el tratamiento con ABT. Las causas se describen a continuación (Tabla 2); Ineficacia: 50%; Efectos secundarios: 30%: infección de prótesis (1 paciente), aparición de condilomas durante el seguimiento (1 paciente) y neumopatía intersticial (1 paciente); Abandono por decisión del paciente: 20%, por miedo al tratamiento.

DISCUSIÓN

En los últimos años ha habido verdaderos avances en el conocimiento de la AR, especialmente en el manejo terapéutico que ha mejorado el pronóstico y calidad de vida de estos pacientes. En gran parte, se debe al desarrollo de los múltiples ensayos clínicos que han evaluado la eficacia y seguridad de distintas pautas con fármacos inductores de remisión clásicos (FAME) y los modernos fármacos biológicos. Sin embargo, los estudios observacionales y longitudinales llevados a cabo en cohortes de pacientes con AR, al ser de duración superior a los ensayos clínicos y llevados a cabo en situación de practica clínica real, han proporcionado información de gran valor, acerca del curso de la enfermedad, evolución de variables clínicas y terapéuticas, así como de posibles marcadores predictivos para el diagnóstico y respuesta al tratamiento y seguridad de los diversos fármacos postcomercialización¹⁶.

Los resultados de este estudio transversal, muestran la eficacia y seguridad de ABT en 40 pacientes con AR o AIJ, en seguimiento por las unidades de Reumatología de la CV. Las características generales de la población del estudio son similares a otras series de pacientes con AR de alrededor de 10 años de evolución de la enfermedad. La tasa de población extranjera en esta serie es del 18%, similar a la que aparece en la Cohorte Valenciana de pacientes con AR precoz (CoAR-SVR),

del 20%, reflejando la realidad de la sociedad actual en la CV. En este estudio predomina en la población extranjera, la de origen hispanoamericano (75%) frente a la de origen europeo de la CoAR-SVR (78%). Los 4 pacientes con AIJ, son en la actualidad adultos, (edad: 20 a 75 años) con evolución prolongada de la enfermedad (entre 13 a 64 años).

Previo al inicio del tratamiento con ABT, los pacientes habían recibido una media 3 FAME no biológicos y de 2 FAME biológicos (41%, dos fármacos: 36%, tres: 21% y cuatro: 2%., es decir 3 anti-TNF y RTX). Los FAME biológicos más utilizados fueron ETN (59%) e INF (56%), seguidos por ADA (21%) y RTX con un paciente (2%). La supervivencia media del tratamiento con anti-TNF fue de 13 meses, siendo superior la de ETN (16.7 meses), respecto a ADA (13.5 meses) e INF (9.7 meses).

En general estos datos son similares a otras series de registros internacionales de biológicos y refleja la tendencia actual de cambiar de fármacos de diana terapéutica tras la utilización de 2 fármacos anti-TNF²⁸. En el registro danés de fármacos biológicos¹⁹ (DANBIO), el número de FAME no biológicos era de 3 y la supervivencia de ETN fue superior a la de ADA y este superior a la de INF, a lo largo de 4 años (56%, 52%, 41%, respectivamente). En el registro español BIOBADASER¹⁷, la supervivencia fue del 78%, sin diferencias respecto a ineficacia o a presencia de efectos secundarios.

Sin embargo, en cohortes de pacientes con mayor tiempo de evolución de la AR, como el registro británico (BSRBR)¹⁸ y la del grupo francés de Solau-Gervais²⁸, con una media de evolución de la AR de 13 años, habían recibido una media de 4 FAME no biológicos, aunque la supervivencia del primer FAME biológico era en ambas del 78%.

En nuestros pacientes las causas de retirada de anti-TNF fueron en un 70% la ineficacia del fármaco y en un 30% por efectos secundarios. Estos datos son muy similares a los obtenidos en el registro británico (67% vs 33%), para el primer y segundo anti-TNF, utilizado¹⁸ y en la serie italiana de Caporali (61% vs 32%)²⁹. Sin

embargo, en el registro español BIOBADASER, la tasa de abandono por ineficacia y por efectos secundarios es similar (41% vs 43%) en el primer anti-TNF¹⁷.

Como ocurre en la mayor parte de las series, al analizar la causa de retirada en cada uno de los anti-TNF, con INF predomina la presencia de efectos secundarios frente a la ineficacia (68% vs 32%). Sin embargo, en los casos de ETN (27% vs 73%) y ADA (36% vs 64%) con una supervivencia del tratamiento mayor, ocurre al contrario.

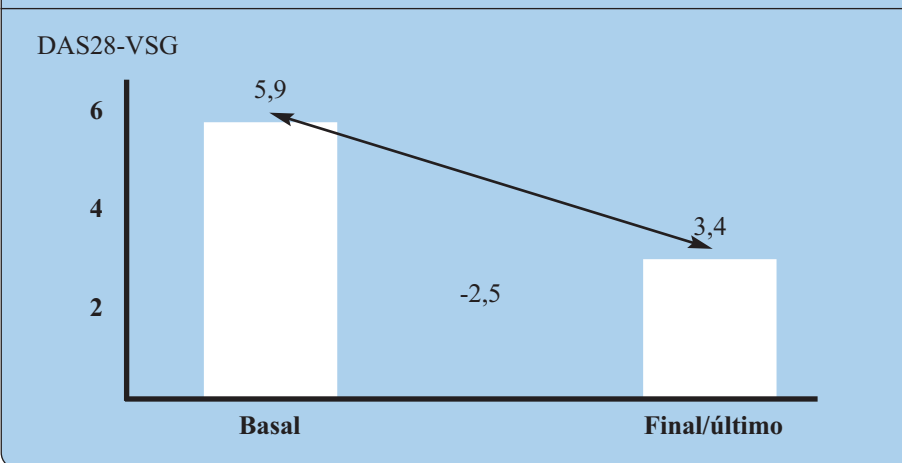
En este estudio se evaluó la eficacia y seguridad de ABT en una muestra de 40 pacientes. A los 8 meses de media de tratamiento, se consigue una clara respuesta en disminuir la actividad de la enfermedad, pasando de un DAS28-VSG basal de 5.9 a 3.4 (respuesta EULAR de 2.5) y en el 23% de los pacientes se alcanzó la remisión clínica (DAS28<2.6). Estos resultados de eficacia son superiores a los obtenidos en los estudios principales de ABT. Sin embargo, se deben tener en cuenta las propias limitaciones de nuestro estudio: carácter transversal, de inclusión voluntaria y por tanto expuesto a sesgos, no randomizado y el tamaño de la muestra.

El 30% de nuestros pacientes presentó algún efecto secundario durante el tratamiento. El efecto secundario más frecuente fue la infección (58%). La mayoría de ellas infecciones respiratorias de vías superiores, aunque 1 paciente presentó una infección sobre prótesis en el curso del estudio. En el 25% de los pacientes, se retiró el tratamiento con ABT, en el 50% por ineficacia, por efectos secundarios en el 30% y en el 20% por abandono del paciente. De forma global 1 paciente (2.5%) precisó ingreso por infección grave. Los resultados de ineficacia y efectos secundarios son similares a los estudios principales de ABT.

En el estudio ATTAIN (Abatacept Trial in Treatment of Anti-TNF Inadequate Responders) se randomizaron pacientes a ABT o placebo, tras respuesta inadecuada a anti-TNF, en una población de pacientes con AR, de 53 años de edad media y una evolución de la enfermedad de 12 años⁸. A los 6 meses, el 10% de los tratados con

FIGURA 1

TIEMPO MEDIO EN MESES DE TRATAMIENTO DE LOS DIVERSOS FÁRMACOS BIOLÓGICOS INCLUIDOS EN ESTA SERIE, ANTES DEL INICIO DE ABATACEPT



ABT frente al 0.8% del grupo placebo alcanzaron un DAS28 <2.6 ($p < 0.001$). Sin embargo, llama la atención que el 13.6% de los tratados con ABT retiraron el tratamiento frente al 25.6% del grupo placebo. En el grupo de ABT la causa de retirada fue ineficacia en el 40% y por efectos secundarios en el 20%. De forma global el 2.3% de los pacientes precisaron ingreso por infección grave.

En el estudio ARRIVE (Abatacept Researched in RA patients with an Inadequate anti-TNF response to Validate Effectiveness), con diseño abierto, se analizó la eficacia y seguridad de ABT al iniciarlo de forma directa o después de un período de lavado determinado para cada fármaco, en pacientes con AR activa y respuesta inadecuada a anti-TNF⁹. La edad media de los pacientes era de 54 años con una evolución de la enfermedad media de 11 años. El 46.7% había recibido un fármaco anti-TNF, el 32.5% 2 anti-TNF y el 19% 3 anti-TNF. A los 6 meses de tratamiento, el 22% de los pacientes habían alcanzado un nivel bajo de actividad (DAS28-PCR <3.2) y el 13% remisión clínica (DAS28-PCR <2.6). En cuanto a la seguridad, el 18% de los pacientes había retirado ABT, por ineficacia en el 56% y por efectos secundarios el 21% de los pacientes. El 39% de los pacientes presentaron infecciones, siendo el origen principal las de vías respiratorias superiores. De forma global, el 2.4% de los

pacientes presentaron infecciones graves que precisaron ingreso.

Se disponen de escasos registros de pacientes tratados con ABT. Recientemente, en el Congreso EULAR de este año se han presentado resultados del registro francés ORA, de los 920 pacientes tratados con ABT³⁰. La edad media de los pacientes era de 57.6 años, con 12 años de evolución media de la enfermedad. La media de FAME no biológicos recibidos era de 3. El 87% había recibido anti-TNF, pero el 19% había sido tratado previamente al inicio de ABT, con RTX. Por otra parte, el 33% de los pacientes recibía ABT como monoterapia. A los 6 meses de tratamiento con ABT, en 133 pacientes que se disponía de datos, el 66% había obtenido respuesta EULAR (buena: 23%; moderada: 43%). En 181 pacientes se retiró ABT: el 73.3% por ineficacia, el 10.6% por efectos secundarios y en el 16.1% por otras razones.

El mismo grupo, ha presentado los datos de seguridad de 179 pacientes que habían sido tratados previamente a ABT con RTX³¹. Los pacientes habían recibido la última dosis de RTX una media de 8 meses antes del inicio de ABT. En este caso la edad media de los pacientes era de 54 años, con una media de 14 años de evolución de la AR. El 37% de los pacientes recibían ABT en monoterapia. En 40 pacientes se retiró ABT: el 72% por ineficacia, en el 22% por efectos secundarios y en el 18% restante por otras causas.

En resumen, en un estudio transversal, con un contexto de práctica clínica real realizado en la Comunidad Valenciana, ABT se muestra como un fármaco eficaz y seguro en el tratamiento de pacientes con AR y AIJ. Está en marcha, auspiciado por la SVR, el incremento progresivo de centros y por tanto de pacientes que proporcionará más datos observacionales que pueden ayudar a la mejora de la atención de nuestros pacientes.

APÉNDICE	
HOSPITALES DE LA CV PARTICIPANTES EN ESTA SERIE	
Alicante	Hospital Marina Baixa Hospital de Orihuela
Castellón	Hospital General Hospital de Villarreal
Valencia	Hospital de Alzira Hospital Dr Peset Hospital General Hospital La Fe

BIBLIOGRAFÍA

- Gómez Reino JJ. Artritis reumatoide. En: Manual SER de las enfermedades reumáticas. 5ª ed. Madrid: Panamericana: 2008:190-198.
- Carmona L, Villaverde V, Hernández-García C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A and the EPI-SER Study Group. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology* 2002;41:88-95.
- Carbonell J, Cobo T, Balsa A, Descalzo MA, Carmona L and SERAP Study Group. The incidence of rheumatoid arthritis in Spain: results from a nationwide primary care registry. *Rheumatology* 2008;47:1088-1092.
- Tornero Molina J, Sanmartí Sala R, Rodríguez Valverde V, Martín Mola E, Marengo de la Fuente JL, González Alvaro I, et al. Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias bioológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin* 2010;6:23-36.
- Redlich K, Schett G, Steiner G, Hayer S, Wagner EF, Smolen JS. Rheumatoid arthritis therapy after tumor necrosis factor and interleukin-1 blockade. *Arthritis Rheum* 2003;48:3308-3319.
- Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A,

- van Vollenhoven R, Sanchez A, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1516-1523.
- Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, Möller B, Walker UA, Courvoisier D, et al. Which subgroup of patients with rheumatoid arthritis benefits from switching to rituximab versus alternative anti-tumour necrosis factor (TNF) agents after previous failure of an anti-TNF agent?. *Ann Rheum Dis* 2010;69:387-393.
- Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005, 353:1114-1123.
- Schiff M, Pritchard C, Huffstutter JE, Rodriguez-Valverde V, Durez P, Zhou X, et al. The 6 month safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis who underwent a washout after anti-TNF therapy or were directly switched to abatacept: the ARRIVE trial. *Ann Rheum Dis* 2009, 68:1708-1714.
- Moreland LW, Alten R, Van den Bosch F, et al. Costimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis: a pilot, dose-finding, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating CTLA-4Ig and LEA29Y eighty-five days after the first infusion. *Arthritis Rheum* 2002;46:1470-1479.
- Emery P. The therapeutic potential of costimulatory blockade with CTLA4Ig in rheumatoid arthritis. *Expert Opin Investig Drugs* 2003;12:673-681.
- Collins AV, Brodie DW, Gilbert RJ, et al. The interaction properties of costimulatory molecules revisited. *Immunity* 2002;17:201-210.
- Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Pérez N, Silva CA, et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet* 2008;372:383-391.
- Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, Nayiager S, Wollenhaupt J, Durez P, et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naive patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1870-1877
- Genovese MC, Schiff M, Luggen M, Becker JC, Aranda R, Teng J, et al. Efficacy and safety of the selective co-stimulation modulator abatacept following 2 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumour necrosis factor therapy. *Ann Rheum Dis* 2008;67:547-54.
- Young A. What have we learnt from early rheumatoid arthritis cohorts?. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:3-12.
- Carmona L y el Grupo de Estudio BIOBADASER. Actualización BIOBADASER. *Reumatol Clin* 2009;5(S1):66-70.
- Hyrich KL, Watson KD, Isenberg DA, Symmons DPM. The British Society for Rheumatology biologics register: 6 years on. *Rheumatology* 2008;47:1441-1443.
- Hetland ML, Christensen J, Tarp U, Dreyer L, Hansen A, Hansen IT, et al. Direct compari-

- son of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab. Results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide danish DANBIO Registry. *Arthritis Rheum* 2010;62:22-32.
- Rosas J, Santos G, Senabre JM, Fernández-Carballedo C, Barber X, Martínez-Cristóbal A, et al. Características iniciales de la cohorte de pacientes con artritis reumatoide precoz de la Comunidad Valenciana (CoAR-SVR). *Rev. Sociedad Val. Reuma.* 2009;3:5-11.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-324.
- Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004;31:390-392.
- van der Heijde DM, van't Hof M, van Riel PL, van de Putte LB. Validity of single variables and indices to measure disease activity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993;20:538-541.
- Cheung K, Oemar M, Oppe M, Rabin R, on behalf of the Euroqol Group. EuroQol User guide: basic information how to use EQ-5D. www.Euroqol.org.
- Reilly MC, Zbrozek AS, Duker EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics* 1993;4:353-365.
- Esteve-Vives J, Batlle-Gualda E, Reig A. Spanish version of the Health Assessment Questionnaire: reliability, validity and transcultural equivalency. Grupo para la Adaptación del HAQ a la Población Española. *J Rheumatol* 1993;20:2116-2122.
- van der Heijde D, Dankert T, Nieman F, Rau R, Boers M. Reliability and sensitivity to change of a simplification of the Sharp/van der Heijde radiological assessment in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:941-947.
- Solau-Gervais E, Laxenaire N, Cortet B, Dubucquoi S, Duquesnoy B, Flipo RM. Lack of efficacy of a third tumour necrosis factor antagonist after failure of a soluble receptor and a monoclonal antibody. *Rheumatology* 2006; 45:1121-1124.
- Caporali R, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Gorla R, Filippini M, Marchesoni A, et al. Switching TNF-alpha antagonists in rheumatoid arthritis: The experience of the LORHEN registry. *Autoimmunity Reviews* 2010;9: 465-469.
- Gottenberg JE, Ravaud P, Bardin T, Cacoub P, Cantagrel A, Combe B, et al. Prospective follow-up of abatacept treatment in 920 patients with refractory rheumatoid arthritis: tolerance and efficacy data from the French ORA (Orencia and Rheumatoid Arthritis) registry. *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl3):386.
- Gottenberg JE, Flipo RM, Cantagrel A, Schaeffer T, Houvenagel E, Legrand JL. Switching from rituximab to abatacept: tolerance data of 179 patients prospectively followed up in the " Orencia and Rheumatoid Arthritis" (ORA) Registry. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(Suppl3):385.