

Tratamiento de la artritis reumatoide con anakinra: revisión sistemática

José de La Mata Llord^a, Rosa González Crespo^b y Jesús Maese Manzano^c

^aServicio de Reumatología y Metabolismo Óseo. Hospital de la Zarzuela. Madrid. España.

^bServicio de Reumatología. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España.

^cGrupo de Medicina Basada en la Evidencia. Sociedad Española de Reumatología. Madrid. España.

Objetivo: Evaluar la eficacia y la seguridad del anakinra en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) mediante una revisión sistemática de la evidencia científica.

Material y método: Búsqueda en MEDLINE, EMBASE y el registro de estudios Cochrane desde el año 2000 hasta febrero de 2006 según una estrategia prediseñada de perfil sensible que incluyó todos los estudios controlados y aleatorizados (ECA) que evaluaron la eficacia o la seguridad del anakinra en el tratamiento de la AR.

Resultados: Se incluyó 4 estudios para evaluar la eficacia del anakinra y un estudio para evaluar su seguridad. En todas las mediciones de eficacia analizadas, se observó un efecto beneficioso del anakinra respecto a placebo y del anakinra + metotrexato (MTX) respecto a la monoterapia con MTX. La combinación de anakinra y etanercept no fue más eficaz que el etanercept en monoterapia y, en cambio, incrementó la incidencia de infecciones graves. La tasa de suspensiones por reacciones adversas al anakinra fue discretamente superior a la del placebo, si bien se puede considerar que el anakinra es un fármaco bien tolerado y seguro a corto plazo cuyo efecto adverso más frecuente es la inflamación local en el punto de inyección.

Conclusiones: El anakinra es una alternativa eficaz y segura para tratar a corto plazo la AR. Esta revisión no permite extraer conclusiones sobre la eficacia y la seguridad de este fármaco a largo plazo.

Palabras clave: Anakinra. Antagonista del receptor de la interleucina 1. Artritis reumatoide. Tratamiento farmacológico. Revisión sistemática.

Treatment of Rheumatoid Arthritis With Anakinra: A Systematic Review

Objective: To perform a systematic review for evaluating efficacy and safety of anakinra in the treatment of rheumatoid arthritis (RA).

Material and method: The MedLine, Embase, and Cochrane Library databases were searched from January 2000 to February 2006 by using a high sensitive search that included every randomised controlled trial (RCTs) or controlled trial (CTs) that evaluated either efficacy or safety of Anakinra for the treatment of RA.

Results: The search identified four relevant studies to evaluate efficacy. Patients treated with anakinra achieved significantly better clinical responses than those treated with placebo. Anakinra combined with methotrexate provided significantly greater clinical benefit than methotrexate alone. Combination therapy with etanercept and anakinra provides no added benefit and an increased safety risk compared with etanercept alone. Results from a large, placebo-controlled safety study demonstrate that anakinra is safe and well tolerated. The most common adverse effect was a mild local inflammation over the puncture area.

Conclusions: This review confirmed both the efficacy and the safety of anakinra in the short term for the treatment of RA. Anakinra provides adequate clinical responses without major safety problems. This systematic review does not allow us to conclude on Anakinra responses in the long term.

Key words: Anakinra. Interleukin-1 receptor antagonist. Rheumatoid arthritis. Pharmacologic treatment. Systematic review.

Correspondencia: Dr. J. de La Mata.
Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo. Hospital de la Zarzuela.
28023 Madrid. España.
Correo electrónico: reumatologia.hlz@sanitas.es

Manuscrito recibido el 28-12-2006 y aceptado el 28-3-2007.

Introducción

Las terapias biológicas han modificado radicalmente el abanico de posibilidades terapéuticas de la artritis reumatoide (AR), y se ha incrementado notablemente la eficacia sin aumentar aparentemente la toxicidad. El antagonista

del receptor de la interleucina 1 (IL-1Ra) es un glucoproteína naturalmente secretada por monocitos y macrófagos tisulares que se une selectivamente al receptor de la IL-1 y modula su actividad. El bloqueo de la IL-1 conlleva la inhibición de la inflamación y de la activación osteoclástica articular en modelos animales con AR. El IL-1Ra recombinante humano se conoce con el nombre de anakinra y se viene empleándolo en el tratamiento de la AR desde 1998. El objetivo de este trabajo es analizar la evidencia científica acerca de la eficacia y la seguridad del anakinra en el tratamiento de la AR a fin de posicionarlo en el panorama actual del tratamiento de esta enfermedad.

Material y método

Se realizó una búsqueda en MEDLINE desde 1999 a febrero de 2006 y en EMBASE y el registro de estudios Cochrane desde el año 2000 hasta febrero de 2006. En la búsqueda se empleó una estrategia prediseñada compuesta por identificadores de alta sensibilidad. Se consideró para el análisis sólo los trabajos con calidad de evidencia más alta; por lo tanto, todos los ensayos controlados y aleatorizados (ECA) en los que se comparaba la eficacia o la seguridad de anakinra (en monoterapia o en combinación) con placebo u otro fármaco modificador de enfermedad (FME) de la AR. Se excluyó los estudios sin enmascaramiento y, en consecuencia, los estudios abiertos o las extensiones en abierto de los ECA analizados previamente. También se excluyó los artículos redundantes y no publicados en inglés (tabla 1). Todos los participantes analizados debían tener AR de más de 6 meses y menos de 12 años. Como grupo de intervención se consideró: anakinra con o sin FME (clásico o biológico). El grupo control pudo ser placebo o FME (clásico o biológico). Para analizar la eficacia clínica se emplearon los criterios ACR (índice compuesto, ACR 20, ACR 50, ACR 70) o los criterios de Paulus. Para analizar la eficacia radiológica se utilizó el método de Larsen. La seguridad del anakinra se determinó mediante el recuento de las tasas de suspensiones totales por efectos adversos, reacciones medicamentosas serias, infecciones y muertes. Los resultados de eficacia de los ensayos se combinaron mediante modelos de efectos aleatorios para calcular la diferencia de medias en variables cuantitativas (MD) o la razón de riesgos para variables cualitativas (RR), con sus intervalos de confianza (IC) del 95%. En los estudios que emplearon distintas dosis de Anakinra, el análisis de eficacia se realizó utilizando la dosis más aproximada a la empleada en la práctica clínica (100 mg/día). La calidad metodológica de los estudios se evaluó por la asignación al azar, el adecuado ocultamiento de la asignación, el grado de enmascaramiento, el uso de análisis por intención de tratar (*intention to treat analysis*) y la descripción de los abandonos y las suspensiones del tratamiento. Para cali-

TABLA 1. Estudios excluidos y causas de exclusión

Estudio	Causa de exclusión
Bresnihan et al ² , 2004	Extensión en abierto del ECA de Bresnihan, 1998
Campion et al ³ , 1996	No es un ECA
Clark et al ⁴ , 2004	No es un ECA. Revisión sistemática que incluye ECA ya evaluados independientemente en este trabajo y 1 estudio piloto no publicado
Cohen et al ⁸ , 2003	Mismo ECA de Cohen 2002, con otra medida de desenlace
Cohen et al ⁷ , 2004	No es un ECA. Metaanálisis cuya medida de desenlace principal no está relacionada con eficacia o seguridad de anakinra
Dayer et al ⁹ , 2002	No es un ECA. Comentario editorial
Fleischmann et al ¹² , 2006	Extensión en abierto del ECA de Fleischmann, 2003
Fleischmann ¹⁰ , 2003	No es un ECA
Jiang et al ⁴ , 2000	Extensión en abierto del ECA de Bresnihan, 1998
Nuki et al ¹⁵ , 2002	Extensión en abierto de 52 semanas del ECA de Bresnihan, 1998
Schiff et al ¹⁶ , 2004	Mismo ECA de Fleischmann, 2003
Tesser et al ¹⁷ , 2004	Extensión en abierto del ECA de Fleischmann, 2003

ECA: estudio controlado y aleatorizado.

ficar la calidad de cada estudio se usó el instrumento validado de Jadad (Jadad, 1996), cuya puntuación varía entre 0 (peor) y 5 (mejor).

Resultados

La búsqueda identificó 17 estudios potencialmente relevantes; 5 ECA cumplieron los criterios de inclusión (Bresnihan, 1998; Cohen, 2002; Fleischmann, 2003; Cohen, 2004, y Genovese, 2004) (tabla 2). En el más antiguo, se comparó la eficacia de distintas dosis de anakinra con la del placebo (Bresnihan, 1998). En otros 3, se evaluó la eficacia de la combinación de anakinra y metotrexato (MTX) (Cohen, 2002, y Cohen, 2004) o etanercept (Genovese, 2004). Sólo hubo un ECA de seguridad (Fleischmann, 2003). Todos ellos tuvieron la misma duración y fueron evaluados a su conclusión (24 semanas). Sólo uno incluyó datos de eficacia radiológica (Bresnihan, 1998). Todos los pacientes incluidos tenían una AR establecida (de más de 3 años), ya habían sido tratados con FME (excepto biológicos) y a todos se les permitió el uso concomitante de corticoides. En los ECA de eficacia se emplearon como medidas de desen-

TABLA 2. Características de los estudios incluidos

Estudio	Métodos	Participantes	Intervención	Diseñe	Conclusiones
Bresnihan et al ¹ , 1998	ECA; duración: 24 semanas; tamaño muestral: Ak 30: n = 119, Ak 75: n = 116, Ak 150: n = 116 y Pl: n = 121	n = 472 AR establecida; media de edad, 53 años; 75% mujeres; FAME previos y corticoides: permitidos	Ak 30 mg sc, Ak 75 mg sc, Ak 150 mg sc	Eficacia clínica: índice ACR compuesto, criterios de Paulus; eficacia radiológica: método de Larsen; seguridad: recuento de efectos adversos y alteraciones analíticas	Conclusión del estudio: Ak es eficaz y seguro para el tratamiento de una cohorte amplia de pacientes con AR activa y severa; calidad de la evidencia: Jada 3, aleatorización inadecuada o mal descrita
Cohen et al ⁶ , 2004	ECA; duración: 24 semanas; tamaño muestral: Ak + MTX, n = 250, Pl + MTX, n = 251	n = 501 AR establecida tratados al menos 6 meses consecutivos con MTX; media de edad, 56 años; 77% mujeres; FAME previos: no se especifica; permitido uso de corticoides	Ak 100 mg sc + MTX 10-25 mg/semata vo	Eficacia clínica: ACR 20	Conclusión del estudio: Ak + MTX es un tratamiento efectivo y seguro para pacientes con AR establecida que tienen una respuesta insuficiente a MTX; calidad del estudio: Jada 3, aleatorización inadecuada o mal descrita (estudio financiado por AMGEN, Thousand Oaks)
Cohen et al ⁵ , 2002	ECA; duración: 24 semanas; tamaño muestral: Ak 0,04 + MTX, n = 63; Ak 0,1 + MTX, n = 74; Ak 0,4 + MTX, n = 77; Ak 1 + MTX, n = 59; Ak 2 + MTX, n = 72; Pl + MTX, n = 74	n = 419 AR establecida tratados al menos 6 meses consecutivos con MTX; media de edad, 52,4 años; 73-5% mujeres; 78% FR + FAME y corticoides permitidos	Ak 0,04 + MTX; Ak 0,1 + MTX; Ak 0,4 + MTX; Ak 1 + MTX; Ak 2 + MTX; Pl + MTX (Ak: mg/kg/día; MTX 10-25 mg/semata)	Eficacia clínica: ACR 20	Conclusión del estudio: Ak + MTX es seguro, se tolera bien y aporta mayor beneficio clínico que MTX en monoterapia; calidad de la evidencia: Jada 3, aleatorización inadecuada o mal descrita (estudio financiado por AMGEN Inc.; ECA inicialmente diseñado a 12 semanas)
Fleischmann et al ¹¹ , 2003	ECA; duración: 24 semanas; tamaño muestral: Ak, n = 1.116; Pl, n = 283	n = 1.414 AR establecida; dosis estables de FME al menos 8 semanas previas; media de edad, 55 años; 74,7% mujeres; condiciones de "mundo real": permitidos FME (excepto biológicos), AINE y corticoides	Ak 100 mg/día sc	Seguridad: recuento de efectos adversos, reacciones medicamentosas serias, infecciones y suspensiones por toxicidad o muerte	Conclusión del estudio: Ak 100 mg/día es seguro y lo toleran bien incluso pacientes con comorbilidades o polimedicados; hay una ligera tendencia a infecciones serias aunque no por gérmenes oportunistas; calidad de la evidencia: Jada 5 (estudio financiado por AMGEN Inc.)
Genovese et al ¹³ , 2004	ECA; duración: 24 semanas; tamaño muestral: ETCPT 2 veces/semana + Pl, n = 80; ETCPT 1 vez/semana + Ak, n = 81; ETCPT 2 veces/semana + Ak, n = 81	n = 242 AR establecida tratados MTX > 16 semanas; media de edad, 54,6 años; 77,3% mujeres; 69% FR + FAME previos permitidos; excluidos los tratados antes con biológicos	Ak + ETCPT 1 vez/semana; Ak + ETCPT 2 veces/semana (ETCPT, 25 mg sc; Ak, 100 mg/día sc)	Eficacia clínica: ACR 20, 50, 70; DAS; seguridad: recuento de efectos adversos	Conclusión del estudio: Ak no aporta ningún beneficio añadido al ETCPT y si incrementa el riesgo de infecciones graves. No se recomienda combinarlos; calidad de la evidencia: Jada 5 (estudio financiado por AMGEN Inc.)

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; Ak: anakinra; ECA: estudio multicéntrico, controlado, aleatorizado y a doble ciego; ETCPT: etanercept; MTX: metotrexato; Pl: placebo.

lace los criterios de la ACR, de los que el ACR 20 fue la medida de desenlace principal en la mayoría de ellos. El único ECA que aporta datos radiológicos empleó el método de Larsen. Cuatro de los 5 ECA fueron financiados por la misma firma farmacéutica: AMGEN Inc.

Resultados de eficacia

Anakinra en monoterapia. La eficacia del anakinra en monoterapia fue evaluada en 116 pacientes con AR establecida severa (Bresnham, 1998). El análisis de eficacia favorece al anakinra respecto a placebo, tanto en el índice ACR compuesto (RR = 0,61; IC del 95%, 0,42-0,88) como utilizando los criterios de Paulus (RR = 0,48; IC del 95%, 0,32-0,72). Radiológicamente, la media de progresión de la enfermedad es menor en pacientes tratados con anakinra que con placebo (MD = -2,4; IC del 95%, -5,25 a 0,45). Por consiguiente, el anakinra es un fármaco eficaz clínica y radiológicamente para el tratamiento de la AR. En estos pacientes, no hay diferencias significativas en las tasas de suspensión por efectos adversos con respecto a placebo.

Anakinra + MTX. La eficacia clínica del anakinra combinado con MTX fue evaluada en 296 pacientes con AR establecida (Cohen, 2002; Cohen, 2004). No pudo realizarse metaanálisis al no coincidir las dosis de anakinra en los dos ensayos. Para el análisis de eficacia en el ECA de Cohen, 2002, se eligió la dosis de anakinra que se consideró más aproximada a la empleada en la práctica clínica y se analizó su efecto en el número total de pacientes por intención de tratar al final del estudio. En ese ECA, el tratamiento con anakinra 2 mg/kg/día más MTX 10-25 mg/semana (n = 46) es más eficaz que el MTX en monoterapia (ACR 20, RR = 0,66; IC del 95%, 0,34-1,27). Con respecto a los abandonos por efectos adversos, se produjeron 11 en el grupo del tratamiento combinado y 3 en el de los tratados con MTX, cuya causa más frecuente de suspensión fue la reacción local en el punto de inyección del anakinra (n = 7). En el ECA de Cohen 2004 con anakinra 100 mg/día combinado con 10-25 mg/semana de MTX (n = 250), también se demostró una mayor eficacia del tratamiento combinado (ACR 20, RR = 0,58; IC del 95%, 0,43-0,76). En cuanto a los abandonos por efectos adversos, los autores describen un 14% de suspensiones con tratamiento combinado (el 60% por reacción local en el punto de inyección) frente a un 13% con MTX en monoterapia. Del análisis de ambos estudios se puede afirmar que la combinación de anakinra con MTX durante 24 semanas es un régimen de tratamiento más eficaz que el MTX en monoterapia. Esta combinación, en general, se tolera bien, y cuando se suspende es mayormente por una reacción local originada por el anakinra en el punto de inyección.

Anakinra + etanercept. La eficacia clínica del anakinra en combinación con etanercept se evaluó en 81 pacientes con AR establecida tratados durante 24 semanas (Genovese, 2004). El análisis de la eficacia favorece a etanercept (ACR 20, RR = 0,91; IC del 95%, 0,73-1,15). No hubo ningún abandono por efectos adversos entre los pacientes tratados exclusivamente con etanercept. Por el contrario, el tratamiento combinado motivó abandonos en aproximadamente el 8% de los casos, y las infecciones serias fueron el motivo de suspenderlo en el 2,5% de ellos. Por consiguiente, la anakinra + etanercept no es más eficaz que el etanercept en monoterapia y, además, incrementa significativamente el riesgo de infecciones serias.

Resultados de toxicidad

La seguridad del anakinra se evaluó en el ECA de Fleischmann, 2003. En ese estudio 1.116 pacientes con AR establecida, comorbilidades y tratamientos concomitantes con FME y corticoides a dosis bajas (< 10 mg de prednisona) fueron tratados con 100 mg/día de anakinra subcutáneo durante 24 semanas. La cohorte de la intervención no presentaba diferencias basales significativas con la cohorte control. La tasa general de suspensiones por efectos adversos fue discretamente mayor en los pacientes tratados con anakinra (RR = 0,68; IC del 95%, 0,46-1,02). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en las tasas de infecciones, toxicidades graves y muertes. Los pacientes tratados con anakinra tuvieron un incremento significativo de las inflamaciones locales en el punto de inyección (RR = 0,45; IC del 95%, 0,38-0,53). Por consiguiente, el empleo de anakinra a 100 mg/día tiene relación con un discreto incremento de la tasa de suspensiones por efectos adversos. Se produce un incremento significativo de las inflamaciones locales en el punto de inyección, que generalmente no obligan a suspender del tratamiento. Cabe destacar una ligera tendencia a infecciones serias, aunque no por gérmenes oportunistas. En general, el anakinra se puede considerar seguro y bien tolerado, incluso por pacientes con comorbilidades o polimedicados.

Discusión

Las conclusiones de esta revisión permiten considerar al anakinra como un fármaco eficaz y seguro a corto plazo para el tratamiento de la AR. Sin embargo, es oportuno realizar una serie de consideraciones acerca de la evidencia analizada que, de algún modo, pueden contribuir a definir con más precisión el perfil de este fármaco. En primer lugar, si se analiza detenidamente la evidencia disponible sobre la eficacia del anakinra,

una de las conclusiones que se puede extraer es que la calidad de su evidencia se ve debilitada por sesgos de ejecución, principalmente por defectos en la aleatorización o en los enmascaramientos, y está penalizada por un alto grado de patrocinios. A esto hay que sumar que los ensayos analizados apenas aportan información o ésta no muestra diferencias significativas sobre medidas de corte clínico exigentes, como ACR 50, ACR 70 o tasa de remisión, y, por tanto, no aclaran si el anakinra podría tener mayor eficacia de la que demuestra. Hubiera sido deseable para completar el perfil de eficacia del anakinra, disponer de datos a largo plazo con suficiente calidad de evidencia. Los únicos datos disponibles concluyen la misma eficacia clínica de anakinra al cabo de 1 año que de 6 meses¹⁵. Esta información proviene de extensiones “en abierto” de ECA previos y se las excluyó de este análisis por considerar que aportaban una evidencia débil. El bloqueo terapéutico de la IL-1 en modelos animales de artritis, más allá de una ostensible mejoría de la inflamación articular, produce una notable y eficaz inhibición del daño subcondral. El papel del anakinra en la prevención de la erosión subcondral, lamentablemente, tampoco se puede perfilar en este trabajo. La única información disponible acerca de la eficacia radiológica, con buenas cantidad y calidad de la evidencia, hace mención de un seguimiento tan sólo de 6 meses, que se antoja demasiado corto para una enfermedad que puede llegar a tardar 3 años en presentar cambios radiológicos subcondrales. No obstante, hay datos disponibles de eficacia radiológica a largo plazo que apuntan a mayor eficacia del anakinra en tratamientos prolongados que en tratamientos más cortos^{2,14}. Sin embargo, esos datos, desafortunadamente, no estaban enmascarados. Por lo tanto, los resultados sobre eficacia clínica del anakinra, en cuanto a la ejecución metodológica, ofrecen cierto grado de vulnerabilidad y, en cuanto a su diseño, apuntan a un fármaco con un perfil de eficacia discreto. La evidencia disponible no permite aclarar su eficacia clínica y radiológica a largo plazo (más de 6 meses), lo que siembra dudas razonables acerca de si éste podría ser un fármaco más eficaz y útil de lo que aparenta ser.

La seguridad a corto plazo queda bien perfilada en un ensayo que, por ejecución, diseño y tamaño poblacional, aporta una evidencia firme que perfila al anakinra como un fármaco seguro (Fleischmann, 2003¹⁰). Los datos sobre seguridad a largo plazo del anakinra proceden de la extensión, sin enmascarar, a 3 años del ECA anterior (Fleischmann et al¹², 2006). En ese seguimiento de 1.346 pacientes tratados con anakinra 100 mg/día, se confirma un buen perfil de seguridad tras 36 meses de tratamiento, aunque con ciertos matices. Si bien el principal efecto secundario y motivo de suspensión sigue siendo la reacción local en el punto de inyección (122,26 casos/100 pacientes-años), se advierte un sensi-

ble incremento en la incidencia de infecciones serias que duplica el observado en la cohorte control.

A modo de resumen, la evidencia analizada permite considerar al anakinra como una alternativa para el tratamiento de la AR que, a corto plazo, tiene un perfil de eficacia discreto y un perfil de toxicidad aceptable, y a largo plazo podría seguir siendo seguro, aunque la calidad de la evidencia a este respecto no es suficiente para juzgar definitivamente ni su seguridad ni su eficacia. La evidencia disponible sobre la eficacia radiológica del anakinra no permite extraer conclusiones sobre sus posibles beneficios. El potencial interés clínico de esta información debería ser analizado en futuros ensayos clínicos.

Agradecimientos

Agradecemos a la Dra. Loreto Carmona su comprometido apoyo y su admirable entrega al grupo de trabajo de Medicina Basada en la Evidencia gracias al cual ha visto la luz este trabajo.

Bibliografía

- Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, Doherty M, Domljan Z, Emery P, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum.* 1998;41:2196-204.
- Bresnihan B, Newmark R, Robbins S, Genant HK. Effects of anakinra monotherapy on joint damage in patients with rheumatoid arthritis. Extension of a 24-week randomized, placebo-controlled trial. *J Rheumatol.* 2004;31:1103-11.
- Campion GV, Lebsack ME, Lookabaugh J, Gordon G, Catalano M. Dose-range and dose-frequency study of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis. The IL-1Ra Arthritis Study Group. *Arthritis Rheum.* 1996;39:1092-101.
- Clark W, Jobanputra P, Barton P, Burls A. The clinical and cost-effectiveness of anakinra for the treatment of rheumatoid arthritis in adults: a systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess.* 2004;8:iii-iv,ix-x,1-105.
- Cohen S, Hurd E, Cush J, Schiff M, Weinblatt ME, Moveland LW, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2002;46:614-24.
- Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, Greenwald MW, Block S, Shergy WJ, et al. A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1062-8.
- Cohen SB, Strand V, Aguilar D, Ofman JJ. Patient- versus physician-reported outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with recombinant interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) therapy. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43:704-11.
- Cohen SB, Woolley JM, Chan W. Interleukin 1 receptor antagonist anakinra improves functional status in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2003;30:225-31.
- Dayer JM, Bresnihan B. Targeting interleukin-1 in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46:574-8.
- Fleischmann RM. Addressing the safety of anakinra in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42 Suppl 2:ii29-35.
- Fleischmann RM, Schechtman J, Bennett R, Handel ML, Burmester GR, Tesser J, et al. Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist (r-metHuIL-1ra), in patients with rheumatoid arthritis: A large, international, multicenter, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48:927-34.

12. Fleischmann RM, Tesser J, Schiff M, Schechtman J, Burmester GR, Bennett R, et al. Safety of extended treatment with anakinra in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1006-12.
13. 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.
14. Jiang Y, Genant HK, Watt I, Cobby M, Bresnihan B, Aitchison R, et al. A multicenter, double-blind, dose-ranging, randomized, placebo-controlled study of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis: radiologic progression and correlation of genant and larsen scores. *Arthritis Rheum*. 2000;43:1001-9.
15. Nuki G, Bresnihan B, Bear MB, McCabe D. Long-term safety and maintenance of clinical improvement following treatment with anakinra (recombinant human interleukin-1 receptor antagonist) in patients with rheumatoid arthritis: extension phase of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2002;46:2838-46.
16. Schiff MH, DiVittorio G, Tesser J, Fleischmann R, Schechtman J, Hartman S, et al. The safety of anakinra in high-risk patients with active rheumatoid arthritis: six-month observations of patients with comorbid conditions. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1752-60.
17. Tesser J, Fleischmann R, Dore R, Bennett R, Solinger A, Joh T, et al. Concomitant medication use in a large, international, multicenter, placebo controlled trial of anakinra, a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31:649-54.