

Dynamika poziomów przeciwciał anti-CCP oraz COMP u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych leflunomidem

Dynamics of anti-CCP antibodies and COMP level in sera of RA patients treated with leflunomide

Jakub Ząbek, Maria Rell-Bakalarska, Lidia Rutkowska-Sak, Janusz Jaworski, Bożena Wojciechowska

Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie, dyrektor Instytutu prof. dr hab. med. Sławomir Maśliński

Słowa kluczowe: reumatoidalne zapalenie stawów, leflunomid, przeciwciała anti-CCP, poziom COMP.

Key words: rheumatoid arthritis, leflunomid, anti-CCP antibodies, COMP level.

Streszczenie

Autorzy przeanalizowali zachowanie się w surowicy dwóch nowych parametrów serologicznych: poziomów przeciwciał anti-CCP (specyficzny marker RZS) oraz stężeń COMP (bardzo czuły wskaźnik degradacji chrząstki stawowej) w zestawieniu z RF-IgM oraz parametrami laboratoryjnymi (OB, CRP, erytrocyty, hemoglobina i płytki) i klinicznymi (sztywność poranna, liczba bolesnych i obrzękniętych stawów oraz VAS ból i DAS 28), w losowo dobranej grupie pacjentów z RZS o wysokiej aktywności choroby, leczonych leflunomidem (LFM), a niepoddającej się uprzedniemu leczeniu metotreksatem (MTX). Istotnie statystycznie różnice zaobserwowano między wynikami uzyskanymi przed leczeniem i po leczeniu dla następujących parametrów laboratoryjnych – OB i liczba płytek – i klinicznych – sztywność poranna, liczba bolesnych i obrzękniętych stawów, skala bólu (VAS) i wskaźnik aktywności choroby (DAS 28).

Spośród analizowanych parametrów serologicznych nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w poziomach RF-IgM oraz przeciwciał anti-CCP w grupie surowic pobranych od pacjentów przed i po leczeniu LFM. Co według autorów ważne, zaobserwowano istotnie statystycznie obniżenie stężeń COMP po leczeniu leflunomidem, które korelowało z parametrami klinicznymi.

Wstęp

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest chorobą o podłożu autoimmunologicznym o nieznanym etiopatogenezie, w której w wyniku zaburzeń w układzie odpornościowym pojawia się zapalenie i przerost błony maziowej, a w konsekwencji degradacja chrząstki stawo-

Summary

The usefulness of newly introduced laboratory parameters such as anti-CCP antibody level (specific „marker” autoantibody in RA) and cartilage oligomeric matrix protein (COMP) level (a very sensitive marker of cartilage degradation), in comparison with RF-IgM level, laboratory disease parameters (ESR, CRP, RBC, Hb and platelet count) and selected clinical parameters (morning stiffness, count of swollen and painful joints, VAS and DAS-28 score) were analyzed in a group of 34 (randomly selected) leflunomide (LFM) treated RA patients – formerly unsuccessfully treated with two DMARD-s (also with methotrexate).

Significant differences in ESR rate and platelet count, and also in the case of morning stiffness, count of swollen and painful joints, VAS and DAS-28 scores between the group of LFM treated and untreated were observed. Between analyzed serological parameters such as RF-IgM and anti-CCP antibody level no significant differences between groups (untreated vs LFM treated) were found. Of note, a statistically significant decrease in COMP level, correlated with improvement of the above analyzed clinical parameters, is observed.

wych i destrukcja stawów – prowadzące w znacznym odsetku przypadków do upośledzenia funkcji narządu ruchu i w konsekwencji do inwalidztwa [1].

Diagnostyka RZS jest oparta głównie na kryteriach ARA z 1987 r., obejmujących obok 5 kryteriów klinicznych, także 2 dodatkowe kryteria – serologiczne (obecność RF-IgM) oraz radiologiczne. Etiopatogeneza tego

Adres do korespondencji:

dr hab. med. Jakub Ząbek, Zakład Mikrobiologii i Serologii, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa

schorzenia nadal pozostaje niewyjaśniona i właśnie ta nieznaną etiopatogeneza zmusza nie tylko do poszukiwań czynnika etiologicznego tej choroby, ale także doskonalszych i czulszych metod diagnostycznych – klinicznych i laboratoryjnych (w tym także nowych autoprzeciwciał markerowych) [2].

Ważnym problemem w diagnostyce RZS (opartej na ww. zmodyfikowanych kryteriach ARA) jest konieczność wczesnego postawienia diagnozy, gdyż umożliwia to szybkie wkroczenie z agresywnym leczeniem lekami modyfikującymi jej przebieg (LMPCh, DMARD – *disease modifying antirheumatic drugs*) [3].

Niestety, rozpoznanie wczesnego okresu choroby, a zwłaszcza postaci o nietypowym przebiegu, przysparza wciąż wiele trudności, ponieważ objawy występujące wtedy są mało specyficzne, RF-IgM występuje w surowicach zaledwie 30% chorych, objawy radiologiczne występują stosunkowo późno, gdy zaawansowanie choroby i zmiany destrukcyjne są już na ogół nieodwracalne [4]. Dotyczy to szczególnie znacznego odsetka pacjentów z RZS z szybką progresją schorzenia [5], a zatem, co na ogół umyka diagnostom, w fazie przedklinicznej, w której obserwowane objawy nie pozwalają na jednoznaczne postawienie diagnozy, nie można wkroczyć ze zdecydowanym (agresywnym) leczeniem, gdyż stosowane leki na ogół wywołują skutki niepożądane i ich zastosowanie nie byłoby uzasadnione bez jednoznacznej diagnozy [6].

W celu uniknięcia sytuacji długiego okresu oczekiwania, gdy w zasadzie można określić schorzenie, z którym mamy do czynienia, jako co najwyżej nieznacznie różnicowaną chorobę tkanki łącznej, prowadzi się intensywne analizy (badania) danych klinicznych, laboratoryjnych, których celem jest poszukiwanie wczesnych i swoistych wskaźników schorzenia.

Kontynuowane są także poszukiwania nowych, wczesnych markerów serologicznych (autoprzeciwciał markerowych), ale większość z nich, np. przeciwciała dla kolagenów, elastyny, antygeny RA-33 i SA, nie spełniła – z różnych zresztą przyczyn – pokładanych nadziei [7].

Obecnie wydaje się, że bardzo dobrym kandydatem spełniającym kryteria wartościowego, tj. wcześniej wykrywanego i swoistego (czułego), przeciwciała markerowego dla RZS, są przeciwciała z grupy przeciwciał AKA (AKA, APF, filagryna).

Poznanie epitopu docelowego dla przeciwciał AKA, jakim okazała się cytrulina, pozwoliło na zsyntetyzowanie kolistego oktapeptydu, tzw. peptydu CCP (*cyclic citrulinated peptide*) i następnie zastosowanie go jako antygeny do metody ELISA [8].

Równie ważnymi, jak parametry kliniczne i serologiczne, są parametry „obrotu kostnego”, m.in. OH-prolina i OH-lizyna, pirydynolina i deoksypirydynolina, peptydy, produkty degradacji kolagenu [9], które mogą być ważnym dodatkowym wskaźnikiem szybkości procesów degradacji chrząstek i ewentualnego zatrzymania lub spowolnienia tych procesów w wyniku agresywnego leczenia lekami modyfikującymi przebieg choroby. Miałyby to szczególne znaczenie w przypadkach aktywnego RZS, u chorych niewykazujących poprawy po leczeniu DMARD-s (np. metotreksatem) [10].

Przykładem jest analizowana grupa chorych na RZS, u których z powodu braku poprawy parametrów klinicznych i laboratoryjnych zastosowano wprowadzony ostatnio nowy lek z grupy DMARD – leflunomid.

Cel pracy

Celem pracy jest ocena poziomów markera – serologicznego (anty-CCP) i wskaźnika degradacji chrząstek (COMP) jako wskaźników skuteczności klinicznej zastosowanego leku, u chorych na RZS, u których zastosowano leczenie leflunomidem z powodu braku skuteczności leczenia tradycyjnymi LMPCh, w tym metotreksatem.

Materiał i metody

Badania przeprowadzono w grupie 34 chorych na RZS, wybranej losowo spośród populacji 267 chorych, u których w Przychodni Przyklinikowej IR stosowano leflunomid w terapii aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów. Charakterystykę badanej grupy chorych przedstawiono w tab. I.

U wszystkich chorych stosowano wcześniej co najmniej 2 leki z grupy LMPCh, w tym metotreksat. Wszyscy chorzy, mimo stosowanej terapii metotreksatem, wykazywali bardzo dużą aktywność choroby.

Odsetki chorych z destrukcją stawów ocenianą w skali uszkodzeń stawów w przebiegu RZS mierzone wg skali RTG Larsena wynosiły odpowiednio – okres I–III – 61,7% i okres IV–V – 38,3%.

Tabela I. Charakterystyka badanej grupy chorych
Table I. Characteristic of the tested group of patients

Badana grupa chorych	Liczebność (n)	Wiek (lata)		Płeć (K/M)	Czas trwania choroby (lata)	
		x	ekstrema		x	ekstrema
chorzy na RZS	34	55,5	19–74	30/4	10,4	0,5–37

Tabela II. Wpływ terapii LFM na laboratoryjne parametry aktywności choroby
Table II. Influence of the LFM therapy on laboratory activity parameters of the disease

Analizowany parametr	Przed leczeniem	Po 6 mies. leczenia	Istotność statystyczna
OB (mm/godz.)	39,4	32,4	$p < 0,05$
CRP (mg/l)	23,1	24,3	NS
E x ($10^9/\mu$ l)	4,2	4,2	NS
Hb (g/l)	12,4	12,3	NS
płytki ($10^9 \mu$ /l)	277	235	$p < 0,05$

Przed rozpoczęciem leczenia leflunomidem i po 6 mies. terapii analizowano następujące parametry laboratoryjne i kliniczne aktywności choroby – OB, CRP, liczbę erytrocytów, stężenie Hb oraz liczbę płytek, ocenę bólu w skali VAS, czas sztywności porannej, liczbę bolesnych stawów, liczbę obrzękniętych stawów, wskaźnik aktywności choroby DAS 28. Ponadto w surowicach pacjentów oznaczano klasyczny czynnik reumatoidalny (RF-IgM) testem nefelometrycznym (wartość normy 34 j.m./l).

Oznaczanie przeciwciał dla cyklicznego cytrulinowanego peptydu (anty-CCP) wykonywano metodą ELISA na testach ELISA-CCP firmy Biomedica.

Oznaczanie poziomów oligomerycznego białka macierzy chrzęstnej (COMP) wykonywano testem immunoenzymatycznym (typ COMP® ELISA) firmy ANA-MAR Medical AB (Szwecja). Surowice pacjentów z oznaczonymi poziomami COMP zaliczono do trzech grup wg następującego schematu:

- poziom COMP < 12 j./l – niskie ryzyko uszkodzenia stawów,
- poziom COMP $12-15$ j./l – umiarkowane ryzyko uszkodzenia stawów,
- poziom COMP > 15 j./l – wysokie ryzyko uszkodzenia stawów.

Podział na trzy kategorie przyjęto na podstawie pracy Lindqvista i wsp. [18], w której wykazano korelację poziomów COMP w surowicach z natężeniem procesów destrukcji chrząstek stawowych.

Obliczenie istotności różnic analizowanych parametrów wykonano za pomocą testu t-Studenta.

Wyniki

Ocena skuteczności leflunomidu (leku z grupy DMARD-s), przeprowadzona u pacjentów z aktywną postacią choroby RZS długo chorujących, u których zaobserwowano niepowodzenia w leczeniu innymi lekami z grupy modyfikujących chorobę (np. metotreksatem), obejmowała oprócz tradycyjnie analizowanych paramet-

trów laboratoryjnych i klinicznych, ocenę porównawczą poziomu przeciwciał anti-CCP oraz poziomu COMP, który jest bardzo czułym wskaźnikiem procesów degradacji chrząstki.

W analizowanej grupie u większości z 34 pacjentów z RZS zaobserwowano obniżenie laboratoryjnych parametrów aktywności choroby. Wyniki zestawiono w tab. II.

Różnica między średnimi wartościami OB w grupie surowic pacjentów z RZS przed i po leczeniu leflunomidem była istotna statystycznie dla $p \leq 0,05$. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między poziomami (przed i po leczeniu) CRP, liczbą erytrocytów oraz stężeniem hemoglobiny. Stwierdzono natomiast nie znaczne obniżenie (choć istotne statystycznie) liczby płytek.

W przeciwieństwie do parametrów laboratoryjnych, analizowane parametry kliniczne, tj. sztywność poranna, liczba obrzękniętych i bolesnych stawów, skala bólu VAS i wskaźnik aktywności choroby DAS 28, wykazywały w każdym przypadku istotną statystycznie (dla $p \leq 0,05$) poprawę po leczeniu. Wyniki przedstawiono w tab. III-IV.

Wartości kombinowanego wskaźnika oceny aktywności choroby – DAS 28 wykazywały średnie obniżenie z 6,4 punktu (przed leczeniem) do 4,6 punktu (po 6 mies. leczenia), czyli o 1,8 punktu, co oznacza (wg wskaźnika oceny odpowiedzi na leczenie) dobrą odpowiedź, istotną statystycznie (dla $p \leq 0,05$).

Do kryteriów oceny lepszej skuteczności LFM niż np. MTX czy innych leków z grupy DMARD, obok ww. i omówionych kryteriów laboratoryjnych i klinicznych, dołączono analizę poziomów RF-IgM, przeciwciał anti-CCP oraz poziomy COMP (jako czułego i wczesnego markera degradacji kolagenu). Wyniki porównania tych trzech parametrów w surowicach pacjentów z RZS przed i po leczeniu LFM przedstawiono w tab. V.

Średnie poziomy RF-IgM oraz przeciwciał anti-CCP nie różniły się istotnie statystycznie między grupą

Tabela III. Wpływ terapii LFM na kliniczne parametry aktywności choroby*Table III. Influence of the LFM therapy on clinical parameters of the activity of the disease*

Analizowany parametr	Przed leczeniem (x)	Po 6 mies. leczenia (x)	Istotność statystyczna
sztywność poranna (godz.)	1,8	0,7	p<0,05
liczba bolesnych stawów	13,6	6,5	p<0,05
liczba obrzękniętych stawów	11,2	5,2	p<0,05
VAS skala bólu (mm)	67,8	41,8	p<0,01

Tabela IV. Wpływ terapii LFM na kliniczne parametry aktywności choroby – DAS 28 w ocenie skuteczności terapii*Table IV. Influence of the LFM therapy on clinical parameters of the activity of the disease – DAS28 in evaluation effects of therapy*

Analizowany parametr	Przed leczeniem (x)	Po 6 mies. leczenia (x)	Istotność statystyczna
DAS 28	6,4	4,6	p<0,01

Tabela V. Porównanie poziomów RF-IgM, anti-CCP i COMP w surowicach pacjentów z RZS przed i po leczeniu leflunomidem*Table V. Comparison of RF-IgM, anti-CCP and COMP levels in sera of RA patients before and after LFM treatment*

Analizowany parametr	Przed leczeniem		Po 6 mies. leczenia		Istotność statystyczna
	x	1 SD	x	1 SD	
RF-IgM (JM./ml)	340,3	450,3	355,7	588,0	nieistotna dla p≤0,05
anty-CCP	5,99	1,70	5,61	1,77	nieistotna dla p≤0,05
COMP (j./l)	13,3	2,80	9,90	3,80	istotna dla p≤0,05

przed leczeniem i po 6 mies. leczenia, a odsetek surowic, w których zaobserwowano istotny spadek poziomu (tj. powyżej 50% wartości wyjściowej) RF-IgM, wynosił tylko 17,6 i w przypadku przeciwciał anti-CCP 9% (plus trzy surowice z nieznacznym wzrostem poziomów anti-CCP). Co ważne, istotna statystycznie różnica (przy p≤0,05) została zaobserwowana dla poziomów COMP między grupą przed i po leczeniu LFM. Także odsetek surowic, w których zaobserwowano obniżenie poziomu COMP, był znacznie wyższy niż w przypadku RF-IgM oraz przeciwciał anti-CCP, gdyż w większości, tj. 88% (30/34), poziom się normalizował, czyli wracał do poziomu rzędu 10–12 j./l. Według 3-stopniowego kryterium Lindqvista i wsp. [11] nie wskazuje to na nasilenie procesów degradacji chrząstki stawowej.

Dyskusja

Reumatoidalne zapalenie stawów to układowa choroba o podłożu autoimmunizacyjnym, której istot-

nym elementem jest przewlekłe zapalenie błony maziowej (*synovitis*) oraz jej proliferacja. Przewlekły proces zapalny stawów prowadzi do uszkodzenia chrząstki stawowej i nadżerek kości, a w konsekwencji do inwalidztwa [12]. Mimo iż problem etiopatogenezy RZS jest nadal niewyjaśniony, to kluczowe znaczenie w propagacji i przetrwaniu procesu zapalnego przypisuje się obecnym lub naciekającym w jamie stawu komórkom układu odpornościowego, m.in. limfocytom T i B, makrofagom, komórkom NK i komórkom tuczny, ale też komórkom spoza tego układu, np. komórkom śródbłonna, a szczególnie synowiocytom fibroblastopodobnym [13]. Komórki te wydzielają liczne mediatory zapalenia – cytokiny, chemokiny oraz autoprzeciwciała. W RZS obserwowane są wysokie poziomy cytokin prozapalnych – TNF- α , IL-1, IL-6 zarówno w surowicach, jak i płynach stawowych [14].

Za destrukcję chrząstek bezpośrednio odpowiedzialne są metaloproteazy (MMP-s) wydzielane przez wiele ww. komórek – w odpowiedzi na stymulację przez cytokiny prozapalne [8, 15].

W terapii RZS podstawowym zadaniem jest zatrzymanie procesu degradacji chrząstek, co realizuje się przez zastosowanie leków hamujących proces zapalny oraz modyfikujących przebieg choroby. Najskuteczniejszą nową grupą preparatów są tzw. leki antycytokinowe, czyli hybrydowe przeciwciała składające się z monoklonalnego przeciwciała antycytokinowego (fragment Fab) oraz fragment Fc ludzkiej immunoglobuliny G [16]. Terapia antycytokinowa daje dobre efekty, ale jej stosowanie jest jeszcze ograniczone zbyt wysoką ceną preparatów.

Podstawową grupą leków są DMARD, których celem jest kontrolowanie przebiegu schorzenia i zatrzymanie procesu degradacji struktur tkanki łącznej [17]. Potrzeba nowych skuteczniejszych, a równocześnie bezpieczniejszych leków z grupy DMARD, zwłaszcza że w przypadku wielu preparatów z tej grupy odnotowuje się brak pozytywnego działania klinicznego, wynikającego m.in. z uwarunkowanej genetycznie niewrażliwości komórek docelowych na działanie leku – przykładem jest niewrażliwość ok. 30% pacjentów z RZS na działanie metotreksatu [10].

Lekiem tego typu jest wprowadzony do użytku kilka lat temu leflunomid, który jest inhibitorem wielu enzymów odpowiedzialnych za syntezę pirymidyn. Jednocześnie poszukuje się coraz czulszych i wykazujących dużą oraz szybką dynamikę zmiany poziomu wskaźników reakcji na zastosowany lek. Ważna jest szczególnie szybkość zmiany poziomu analizowanego czynnika, np. autoprzeciwciała markerowego, wybranej cytokiny, białka ostrej fazy czy produktu degradacji tkanki chrzęstnej, gdyż stosowanie DMARD jest nieobojętne dla organizmu i może wywoływać nierzadko groźne skutki niepożądane.

Przedstawiona praca jest próbą zastosowania dwóch nowo wprowadzonych markerów (wysoko swoistego dla RZS autoprzeciwciała, jakim jest przeciwciało dla CCP, oraz bardzo czułego i wczesnego wskaźnika uszkodzenia kolagenu chrząstki, jakim jest białko COMP) [11, 18] do śledzenia skuteczności leflunomidu w terapii aktywnego RZS – niepodającego się leczeniu metotreksatem. Analizowano też parametry aktywności choroby.

W analizowanej grupie pacjentów w większości przypadków nie zaobserwowano istotnej zmiany poziomów przeciwciał anti-CCP, gdyż w ponad 3/4 grupy różnica przed i po podaniu leflunomidu była mniejsza niż 1 odchylenie standardowe, co oznacza, że właściwie nie obserwuje się jakościowej i ilościowej różnicy, którą można by uznać za skutek działania leku. W literaturze światowej brak jest przekonujących danych, dotyczących naturalnej lub wymuszonej terapią dynamiki poziomów anti-CCP, a w literaturze polskiej takich danych nie ma wcale. Jedynym wyjątkiem jest praca Bąkowskiej [19], mówiąca o zaobserwowanych zmianach poziomów AKA-IIF po ciężkich zabiegach ortopedycznych. W sposób zupełnie analogiczny jak anti-CCP kształtują się poziomy RF-IgM,

gdzie też nie obserwuje się istotnych różnic przed i po leczeniu leflunomidem, ale opublikowano bardzo wiele prac na temat słabej dynamiki poziomów RF-IgM od czasu jego wykrycia [20, 21]. Dane plasowałyby przeciwciała anti-CCP w grupie wysoko swoistych autoprzeciwciał „markerowych”, ale o małej dynamice poziomów i w związku z tym mało przydatnych do śledzenia skuteczności stosowanej terapii.

Inaczej przedstawia się sytuacja w przypadku dynamiki poziomów COMP, gdzie w blisko 90% surowic zaobserwowano normalizację poziomów COMP [11] do takich, które są uważane za niewskazujące na aktywny proces degradacji. Wykrycie podwyższonych poziomów COMP w surowicy chorych jest wskaźnikiem przyspieszonej degradacji chrząstki [22], ale także zapalenia i przerostu błony maziowej, ponieważ synowocyty fibroblastopodobne są zdolne do syntezy COMP, a zatem partycypują one w całkowitej puli COMP w surowicach, a zwłaszcza w płynach stawowych [23]. Według Forslinda i wsp. [24] nie tylko wzrost poziomów COMP, ale także produkty jego degradacji są wskaźnikami szybkiej progresji uszkodzeń chrząstek.

Wyniki uzyskane w prezentowanej pracy są zgodne z wynikami Klicha i wsp. [23], dotyczącymi wzajemnej korelacji poziomów metaloproteazy 1 i 9, białka SAA i COMP z klinicznymi parametrami przebiegu RZS u leczonych leflunomidem. Zaobserwowano istotne statystycznie, średniej mocy, korelacje poziomów COMP z aktywnością MMP 1 i 9, białka SAA oraz kliniczną poprawą, a także brak korelacji z CRP [25], co również zaobserwowano w prezentowanej pracy. Obniżenie poziomów MMP 1 i 9 oraz normalizacja poziomów COMP, obserwowane po leczeniu leflunomidem, ma bezpośredni związek z degradacją chrząstki stawowej, gdyż właśnie te metaloproteazy głównie degradują chrzęstną macierz pozakomórkową [23].

Także w eksperymentalnych modelach zwierzęcych RZS obserwuje się wysokie poziomy COMP w surowicach [26, 27]. Dane z innych prac wskazują również na możliwość hamowania syntezy interleukin prozapalnych, w tym IL-1 β , TNF- α , a także cząsteczek adhezyjnych (ICAM-1, VCAM-1), co jest związane z redukcją nacieków zapalnych (w badaniach na bioptatach) w wyniku działania leflunomidu [28]. Wykazano, że leflunomid – w odróżnieniu od metotreksatu – powoduje przedłużoną w czasie zmianę proporcji MMP 1 do tkankowego inhibitora metaloproteaz (TIMP 1). Zaobserwowano także ochronne działanie leflunomidu na kultywowaną w hodowlach tkankowych chrząstkę przed czynnikami degradującymi indukowanymi IL-1 β [29].

Konkludując, należy stwierdzić, że obserwowana w większości przypadków ewidentna poprawa analizowanych parametrów klinicznych, uzyskana po 6 mies. leczenia leflunomidem, wynika z szerokiego zakresu

oddziaływania leflunomidu nie tylko na układ metalo-proteaz (czego wyrazem jest spowolnienie lub zahamowanie degradacji chrząstki), ale także na mediatory prozapalne (interleukiny, TNF- α , adhezyny) [26–29].

Efektem wczesnym działania leflunomidu jest normalizacja poziomów COMP, obserwowana w grupie chorych na RZS leczonych leflunomidem. Autorzy uważają, że COMP, w przeciwieństwie do przeciwciał anty-CCP, może być użyteczny w śledzeniu skuteczności leków z grupy DMARD wykazujących działanie chondroprotektoryjne, ale wymagałoby to jeszcze analizy zmian poziomów COMP w przypadkach niepowodzeń klinicznych w leczeniu innymi lekami z grupy DMARD.

Piśmiennictwo

1. Szechiński J, Wiland P. Wczesne reumatoidalne zapalenie stawów. Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2004.
2. Van Venrooij WJ. Autoantigens in connective tissue diseases. In: Immunology and medicine. Panayi GS (ed.). Kluwer Academic Publishers Dordrecht, Boston, London 1994; 22: 305-316.
3. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315.
4. Emery P, Symmons DPM. What is early rheumatoid arthritis?: definition and diagnosis. In: Baillière's Clinical Rheumatology. Woolf AD, van Riel PLCM (eds). Baillière Tindall, London, Philadelphia, Sydney, Tokyo, Toronto 1997; 1: 13-21.
5. Filipowicz-Sosnowska A, Przygodzka M, Ząbek J. Wczesne reumatoidalne zapalenie stawów w aspekcie diagnostyki różnicowej. *Reumatologia* 2001; 39: 3-12.
6. Wiland P. Metody rozpoznawania wczesnego reumatoidalnego zapalenia stawów. W: Wczesne reumatoidalne zapalenie stawów. Szechiński J, Wiland P (red.). Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2004; 17-37.
7. Smolen JS. Autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Autoantibody Manual* 1996; C1, 1: 18.
8. Lee DM, Schur PH. Clinical utility of the anti-CCP assay in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 870-875.
9. Łukaszewicz J, Marowska J, Kobylińska M, Lorenc RS. Metoda oznaczania w moczu pirydynoliny i dezoksyperydynoliny, specyficznych biochemicznych markerów resorpcji kości. *Diagn Lab* 1995; 31: 325-335.
10. Meissner M, Ząbek J, Chwalińska-Sadowska H. Mechanizm działania metotreksatu w reumatoidalnym zapaleniu stawów oraz przyczyny wrodzonej i nabytej oporności na lek. *Reumatologia* 1995; 33: 401-408.
11. Lindqvist EK, Eberhardt K, Saxne T, et al. Serum COMP for risk assessment of joint destruction in early rheumatoid arthritis. Presented at EULAR 2002.
12. Filipowicz-Sosnowska A, Przygodzka M. Wczesne reumatoidalne zapalenie stawów – implikacje kliniczne. *Terapia* 2001; 6: 3.
13. Kurki P, Aho K, Palosuo T, et al. Immunopathology of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 914-918.
14. Szechiński J. Etiopatogeneza reumatoidalnego zapalenia stawów. W: Wczesne reumatoidalne zapalenie stawów. Szechiński J, Wiland P (red.). Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2004; 7-15.
15. Mauviel A. Cytokine regulation of metalloproteinase gene expression. *J Cell Biochem* 1993; 53: 288-295.
16. Zumaby SB. Terapeutyczne przeciwciała monoklonalne. Doroba A (red.). Wydawnictwo MEDYK Sp. z o.o. 2007.
17. Szechiński J. Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów. W: Wczesne reumatoidalne zapalenie stawów. Szechiński J, Wiland P (red.). Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2004; 125-135.
18. Skoumal S, Kolarz G, Klinger A, et al. Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP). A predicting factor and a valuable parameter for disease management in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 (supl.): 93.
19. Bąkowska A, Klimiuk PA. Antikeratin antibodies in serum and in synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Central Eur J Immunol* 1999; 24: 25.
20. Shmerling RH, Thomas MD, Delbanco MD. The rheumatoid factor an analysis of clinical utility. *Am J Med* 1991; 91: 528.
21. Biernacka E, Ząbek J. Celowość oznaczania czynnika reumatoidalnego w zestawieniu z wartością wykrywania innych przeciwciał występujących w reumatoidalnym zapaleniu stawów. *Reumatologia* 2003; 41, 1: 55.
22. Recklies AD, Baillargeon L, White C. Regulation of cartilage oligomeric matrix protein synthesis in human synovial cells and articular chondrocytes. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 997-1006.
23. Kullich WC, Mur E, Aglas F, et al. Inhibitory effects of leflunomide therapy on the activity of matrix metalloproteinase-9 and the release of cartilage oligomeric matrix protein in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 155-160.
24. Forslind K, Eberhardt K, Jonsson A, Saxne T. Increased serum concentrations of cartilage oligomeric matrix protein. A prognostic marker in early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1992; 31: 593-598.
25. Roux-Lombard P, Eberhardt K, Saxne T, et al. Cytokines, metalloproteinases, their inhibitors and cartilage oligomeric matrix protein: relationship to radiological progression and inflammation in early rheumatoid arthritis. A prospective 5-year study. *Rheumatology* 2001; 40: 544-551.
26. Larsson E, Müssener A, Heinegård D, et al. Increased serum levels of cartilage oligomeric matrix protein and bone sialoprotein in rats with collagen arthritis. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 1258-1261.
27. Vingsbo-Lundberg C, Saxne T, Olsson H, Holmdahl R. Increased serum levels of cartilage oligomeric matrix protein in chronic erosive arthritis in rats. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 544-550.
28. Kraan MC, Reece RJ, Barg EC, et al. Modulation of inflammation and metalloproteinase expression in synovial tissue by leflunomide and methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1820-1830.
29. Panico A, Cardile V, Gentile B, et al. Effects of leflunomide on human cartilage. *Farmacologia* 2003; 58: 983-987.