

Skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów TNF – wyniki randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych

Efficacy and safety of TNF inhibitors – results of randomized controlled clinical trials

Anna Filipowicz-Sosnowska

Klinika Reumatologii Instytutu Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie,
kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Anna Filipowicz-Sosnowska, dyrektor Instytutu prof. dr hab. med. Sławomir Maśliński

Słowa kluczowe: reumatoidalne zapalenie stawów, inhibitory TNF, randomizacja, kontrolowane badania kliniczne.

Key words: rheumatoid arthritis, TNF-inhibitors, randomization, controlled clinical trials.

Streszczenie

Inhibitory TNF zostały wprowadzone w 1998 r. do leczenia aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS). Od tego czasu przeprowadzono wiele wieloośrodkowych, randomizowanych badań klinicznych zarówno we wczesnym, jak i zaawansowanym RZS u chorych nieleczonych metotreksatem (Mtx) oraz z niesatysfakcjonującą odpowiedzią na leczenie tradycyjnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh), w tym również Mtx. W tych badaniach uczestniczyło ponad 6000 pacjentów. Odpowiedź kliniczna na leczenie i bezpieczeństwo terapii anty-TNF są dyskutowane. Ze względu na wysokie koszty leczenia inhibitorami TNF ich powszechne stosowanie nie jest możliwe. Zastosowanie inhibitorów TNF w leczeniu aktywnej postaci RZS powinno być rozważane w przypadku nieskuteczności stosowania tradycyjnych LMPCh, w tym również leczenia skojarzonego LMPCh.

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą, zapalną, autoimmunologiczną chorobą, prowadzącą do destrukcji stawów, upośledzenia wydolności funkcjonalnej oraz objawów pozastawowych. Postęp zmian radiologicznych koreluje z aktywnością choroby i upośledzeniem wydolności funkcjonalnej [1]. Zapobieganie destrukcji stawowej odgrywa zatem kluczową rolę w leczeniu RZS. Tradycyjne leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh) spowalniają, lecz nie hamują destrukcji stawowej.

Summary

TNF inhibitors were first approved for treatment of active rheumatoid arthritis (RA) in 1998. Since that time, a series of multicentre, randomized controlled trials have been evaluated in early and established RA, in patients who had not been treated with methotrexate (Mtx) as well as in those who had an inadequate response to traditional disease modifying antirheumatic drugs (DMARD), including Mtx. In these trials approximately 6000 RA patients have participated. Clinical response to treatment and adverse effects of anti-TNF agents are discussed. The relative expense of TNF inhibitors makes their universal use impractical. The use of TNF inhibitors in the treatment of active RA should be considered when traditional DMARD, including combination therapy of DMARD, are not effective.

W 1998 r. nastąpił istotny przełom w terapii RZS dzięki wprowadzeniu nowej klasy leków modyfikujących przebieg choroby – leków biologicznych. Leki biologiczne zostały wytworzone metodami inżynierii genetycznej i są skierowane docelowo do poszczególnych białek zarówno uczestniczących w wyzwoleniu procesu zapalnego, jak i wykazujących działanie prozapalne. Neutralizacja cytokin, głównie czynnika martwicy nowotworów (*tumor necrosis factor* – TNF) jest udokumentowaną, skuteczną formą modyfikacji leczenia RZS.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Anna Filipowicz-Sosnowska, Klinika Reumatologii, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. E. Reicher,
ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa

Dotychczas na polski rynek zostały wprowadzone 3 leki o działaniu neutralizującym TNF. Infliksimab jest chimeryzowanym mysio-ludzkim monoklonalnym przeciwciałem klasy IgG1 przeciw TNF. Etanercept jest białkiem fuzyjnym, składającym się z pozakomórkowej części ludzkiego receptora TNFp75 powiązanej z częścią Fc ludzkiej IgG1. Adalimumab jest całkowicie humanizowanym monoklonalnym przeciwciałem anty-TNF klasy IgG1 o budowie identycznej z naturalnymi ludzkimi przeciwciałami, co warunkuje jego małą immunogenność.

Blokery TNF różnią się budową, masą cząsteczkową, okresem biologicznego półtrwania, mechanizmem działania, farmakokinetyką, własnościami biofarmakologicznymi oraz schematem stosowania. Infliksimab neutralizuje biologiczną aktywność TNF- α , wiążąc rozpuszczalny (monomery i trimery) i związany z błoną komórkową TNF- α . Nie wiąże natomiast TNF- β [2, 3]. Etanercept wiąże dwie cząsteczki TNF- α , działając jako fałszywy receptor. Wiąże ponadto TNF- β [4, 5]. Infliksimab wykazuje zdolność do mediowania lizy komórek wykazujących ekspresję TNF- α (obwodowych monocytów, makrofagów, neutrofilów) na drodze cytotoksyczności zależnej od dopełniacza lub od przeciwciał. Adalimumab selektywnie neutralizuje TNF- α , hamując jego wiązanie do receptorów p55 i p75 [6]. Sposób stosowania leków neutralizujących TNF jest również inny. Infliksimab jest podawany w dawce 3 mg/kg masy ciała we wlewach dożylnych co 8 tyg. i jest stosowany z tradycyjnymi LMPCh, w tym głównie z metotreksatem (Mtx). Etanercept jest natomiast stosowany w dawce 25 mg w iniekcjach podskórnych 2 razy w tyg. i może być stosowany w skojarzeniu z tradycyjnymi LMPCh oraz w formie monoterapii. Adalimumab jest zarejestrowany do stosowania podskórnego raz na 2 tyg. w dawce 40 mg zarówno w formie monoterapii, jak i w skojarzeniu z LMPCh.

Ostatnie badania wykazały, że leczenie skojarzone blokerami TNF z LMPCh (w tym głównie Mtx) jest skuteczniejsze niż monoterapia.

Różnice w mechanizmie działania, właściwościach farmakologicznych oraz schemacie stosowania leków neutralizujących TNF mogą powodować różną częstość występowania infekcji oportunistycznych, np. gruźlicy [7]. Wyniki randomizowanych badań klinicznych wskazują ponadto na niewielkie różnice w skuteczności tych leków w odniesieniu do częstości uzyskanej remisji procesu zapalnego oraz hamowania nadżerek stawowych.

Dotychczas nie przeprowadzono jednak badań porównawczych *head to head* dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa blokerów TNF, częściowo dlatego, że wymagają one bardzo dużych grup chorych, aby wykazać różnice lub równoważność poszczególnych leków. W ogólnej opinii ta klasa leków jest porównywalna zarówno pod względem skuteczności, jak i tolerancji.

Ustalenie skuteczności terapii powinno zatem opierać się na wynikach randomizowanych badań klinicznych, które są raczej krótkotrwałe, jak również na wynikach długotrwałych badań obserwacyjnych pacjentów leczonych lekami anty-TNF w normalnej populacji chorych na RZS, włączonych do narodowych rejestrów chorych.

Wyniki randomizowanych badań klinicznych

Randomizowane, kontrolowane *placebo* lub z aktywnym lekiem, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby badania kliniczne są niewątpliwie najlepszą metodą na wykazanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowanej terapii. W ciągu ostatnich lat przeprowadzono liczne wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne z zastosowaniem leków neutralizujących TNF [8–13]. W badaniach tych uczestniczyło ponad 6000 chorych z aktywną postacią RZS z niesatysfakcjonującą odpowiedzią na leczenie tradycyjnymi LMPCh. Inhibitory TNF stosowano w monoterapii oraz z LMPCh, głównie w skojarzeniu z metotreksatem. W 6 badaniach klinicznych leczenie stosowano w zaawansowanym RZS u chorych, którzy nie zareagowali na uprzednio stosowane leczenie Mtx. W 5 próbach klinicznych inhibitory TNF były zastosowane we wczesnym RZS u chorych, u których czas trwania choroby nie przekraczał roku i którzy nie byli uprzednio leczeni Mtx.

Wszystkie badania wykazały, że infliksimab, etanercept i adalimumab w skojarzeniu z LMPCh, głównie z Mtx, prowadzą do znamiennej poprawy w zakresie dolegliwości i objawów klinicznych oraz parametrów laboratoryjnych w ciągu 12 tyg. stosowanego leczenia w porównaniu z tradycyjnymi LMCh.

U chorych na RZS leczonych tymi lekami przez co najmniej rok stwierdzono istotne zmniejszenie obrzęków i bolesności stawów, obniżenie wskaźników ostrej fazy, zahamowanie postępu zmian radiologicznych, znaczną poprawę wydolności funkcjonalnej i jakości życia, a w dużej grupie pacjentów uzyskano remisję choroby. Odpowiedź kliniczna na leczenie u chorych na RZS jest oceniana na podstawie określenia odsetka pacjentów, u których uzyskano stabilną poprawę kliniczną w wyniku stosowanej terapii. Najlepszym standardem jest określenie odsetka chorych, którzy wykazują 70-procentową (ACR 70) poprawę zgodnie z siedmioma klinicznymi i laboratoryjnymi parametrami aktywności choroby opracowanymi przez ACR (American College of Rheumatology).

W próbach klinicznych u chorych z wczesnym RZS ACR 70 wykazywało 19–21% chorych leczonych tylko Mtx i 33–45% chorych, u których stosowano inhibitory TNF w skojarzeniu z Mtx. W zaawansowanym RZS ACR 70 wykazywało ok. 5% chorych otrzymujących Mtx

Tabela I. Częstość spełnienia kryteriów odpowiedzi na leczenie ACR 20, 50, 70 w badaniach ASPIRE, TEMPO, PREMIER**Table I.** Frequency of achieved ACR 20, 50, 70 response criteria in ASPIRE, TEMPO, PREMIER trials

Kryteria ACR	ASPIRE infliksimab + Mtx	TEMPO etanercept + Mtx	PREMIER adalimumab + Mtx
ACR 20	<ul style="list-style-type: none"> • infliksimab 3 mg/kg masy ciała + MTX 62% • infliksimab 6 mg/kg masy ciała + MTX 66% 	86%	68%
ACR 50	<ul style="list-style-type: none"> • infliksimab 3 mg/kg masy ciała + MTX 45% • infliksimab 6 mg/kg masy ciała + MTX 50% 	71%	58%
ACR 70	<ul style="list-style-type: none"> • infliksimab 3 mg/kg masy ciała + MTX 32% • infliksimab 6 mg/kg masy ciała + MTX 37% 	49%	47%

Tabela II. Wyniki badań radiologicznych w badaniach ASPIRE, TEMPO, PREMIER**Table II.** Results of radiologic examinations in ASPIRE, TEMPO, PREMIER trials

ASPIRE (średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w vdH-S score*)	<ul style="list-style-type: none"> • infliksimab 3 mg/kg masy ciała + MTX 0,4
	<ul style="list-style-type: none"> • infliksimab 6 mg/kg masy ciała + MTX 0,5
TEMPO (średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w vdH-S score)	<ul style="list-style-type: none"> • etanercept + Mtx -0,56
PREMIER (średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w TSS**)	<ul style="list-style-type: none"> • adalimumab + Mtx 1,8

* vdH-S score – indeks Sharpa w modyfikacji van der Heijde

** TSS – całkowity zmodyfikowany indeks Sharpa

w monoterapii i 10–46% pacjentów leczonych inhibitorami TNF w skojarzeniu z Mtx. W ciągu ostatnich 2 lat opublikowano wyniki 3 dużych badań klinicznych z zastosowaniem infliksimabu (ASPIRE) [14], etanerceptu (TEMPO) [15] i adalimumabu (PREMIER) [16] u chorych na RZS. Wszystkie badania miały charakter badań randomizowanych z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, kontrolowanych za pomocą aktywnego leku. Wszystkie dotyczyły 3. fazy.

Różnice polegały na doborze populacji chorych z aktywnym RZS kwalifikowanych do badań, porównywanych grup w 3 ramionach badania oraz okresu prowadzonych obserwacji.

Badania ASPIRE i PREMIER obejmowały chorych z wczesną postacią RZS, u których czas trwania choroby wahał się od 3 mies. do 3 lat (średnio 0,8 roku) i którzy nie byli wcześniej leczeni Mtx. W badaniu TEMPO uczestniczyli chorzy z zaawansowaną chorobą, u których czas trwania choroby wahał się od 6 mies. do 10 lat (średnio 8 lat) i u których wcześniej stosowane LMPCh, inne niż Mtx, były nieskuteczne.

Ta grupa chorych, w odróżnieniu od chorych kwalifikowanych do badania ASPIRE i PREMIER, charakteryzowała się istotnie częstym niepowodzeniem stosowania LMPCh; średnio 2,5 LMPCh było nieskutecznych.

Okres obserwacji w badaniu ASPIRE wyniósł 54 tyg., a w badaniu TEMPO i PREMIER był 2-krotnie dłuższy i wyniósł 102 tyg.

W badaniu ASPIRE porównywano skuteczność i tolerancję 3 strategii terapeutycznych: infliksimabu stosowanego w dawce 3 mg/kg masy ciała w postaci wlewów na początku leczenia, w 2., 6. tyg. i co 8 tyg. + Mtx, infliksimabu stosowanego w dawce 6 mg/kg masy ciała w tym samym schemacie leczenia + Mtx oraz Mtx w monoterapii. Dawka Mtx wahała się od 10 do 20 mg/tydz. w zależności od tolerancji.

W badaniu TEMPO porównywano skuteczność i tolerancję etanerceptu stosowanego podskórnym 2 razy w tyg. w dawce 25 mg w skojarzeniu z Mtx, monoterapii etanerceptem zgodnie z przyjętym schematem dawkowania oraz monoterapii Mtx. W badaniu PREMIER porównywano skuteczność i bezpieczeństwo adalimu-

mabu stosowanego podskórnie w dawce 40 mg raz na 2 tyg. w kombinacji z Mtx, adalimumabu i Mtx stosowanych w monoterapii.

Założony cel był porównywalny we wszystkich 3 badaniach i dotyczył oceny odsetka chorych spełniających kryteria ACR: 20, 50, 70, odsetka chorych, u których uzyskano remisję ocenianą w DAS28 ($DAS28 \leq 2,6$) (Disease Activity Score), poprawy wydolności funkcjonalnej – zgodnie z kwestionariuszem HAQ (Health Assessment Questionnaire), tolerancji i bezpieczeństwa oraz oceny postępu zmian radiologicznych. W badaniu PREMIER oceniano średnią zmianę w postępie zmian radiologicznych w stosunku do wartości wyjściowej, zgodnie z całkowitym zmodyfikowanym indeksem Sharpa (TSS – Total Sharp Score), gdzie wartość $TSS \leq 0,5$ wskazuje na zatrzymanie progresji zmian radiologicznych.

W badaniu ASPIRE i TEMPO w ocenie zmian radiologicznych zastosowano indeks Sharpa w modyfikacji Van der Heijde (VdH-S) [17].

W badaniu ASPIRE liczba chorych spełniających kryteria ACR 20, 50, 70 była nieco większa w grupie otrzymującej infliksimab w dawce 6 mg/kg masy ciała + Mtx w porównaniu z chorymi leczonymi infliksimabem w dawce 3 mg/kg masy ciała + Mtx i statystycznie wyższa niż w grupie otrzymującej tylko Mtx.

Podobne wyniki uzyskano w badaniu TEMPO. W grupie chorych otrzymujących leczenie skojarzone etanerceptem + Mtx kryteria ACR 20 spełniało 86% chorych, ACR 50 – 71%, ACR 70 – 49% chorych. Wykazano statystycznie większą różnicę w częstości spełnienia kryteriów ACR w grupie chorych otrzymujących terapię skojarzoną etanerceptem i Mtx w porównaniu z chorymi, u których stosowano monoterapię etanerceptem lub Mtx.

W badaniu PREMIER wykazano również statystycznie istotnie wyższą częstość spełnienia kryteriów ACR 20, 50, 70 w grupie chorych otrzymujących leczenie skojarzone adalimumabem + Mtx w porównaniu z chorymi, u których leki te były stosowane w monoterapii. W grupie chorych leczonych adalimumabem + Mtx kryteria ACR 20 spełniało 68% chorych, ACR 50 – 58% i ACR 70 – 47% chorych (tab. I).

Maksymalną remisję kliniczną utrzymującą się przez co najmniej 6 mies. uzyskano w badaniu ASPIRE u 21,2% chorych leczonych infliksimabem w dawce 3 mg/kg masy ciała + Mtx, natomiast u chorych otrzymujących infliksimab w dawce 6 mg/kg masy ciała + Mtx remisję stwierdzono u 31% chorych. W badaniu TEMPO remisję obserwowano u 53% chorych w grupie leczonych etanerceptem + Mtx, a w badaniu PREMIER u 49% chorych leczonych adalimumabem + Mtx.

Radiologiczna ocena postępu zmian stawowych w badaniach ASPIRE, TEMPO i PREMIER wykazała przewagę leczenia skojarzonego blokerami TNF z Mtx w ha-

mowaniu destrukcji stawów nad stosowaniem tych leków w monoterapii. We wszystkich badaniach uzyskano istotne zahamowanie lub nawet zatrzymanie postępu zmian radiologicznych.

Zastosowanie różnych metod oceny radiologicznej w różnych populacjach chorych na RZS w analizowanych próbach klinicznych uniemożliwia porównanie wyników badań (tab. II).

Istotne jest zwrócenie uwagi, że tylko w badaniu TEMPO uzyskano statystycznie znamienne negatywny wynik wskaźnika progresji zmian radiologicznych zgodnie z całkowitym indeksem Sharpa. Negatywny wynik progresji zmian stawowych jest tłumaczony tendencjami reperacyjnymi i naprawą zmian strukturalnych w stawach.

Wytwarzanie autoprzeciwciał, w tym przeciwciał do inhibitorów TNF (HACA), stanowi istotny problem w odpowiedzi na leczenie. W badaniu ASPIRE przeciwciała HACA obserwowano u 14,3% chorych otrzymujących infliksimab w dawce 3 mg/kg masy ciała + Mtx oraz 6,7% chorych leczonych infliksimabem w dawce 6 mg/kg masy ciała + Mtx. W badaniu PREMIER poziom przeciwciał HACA wyniósł 6%, a w badaniu TEMPO częstość występowania przeciwciał HACA wyniósł 3%. Obecność przeciwciał przeciwko inhibitorom TNF może być przyczyną skrócenia czasu utrzymującej się odpowiedzi na leczenie. Przyczyny prowadzące do wystąpienia autoprzeciwciał przeciwko preparatom anty-TNF nie są znane, choć mogą być związane z częstością stosowania preparatu. Istnieją sugestie [11], że częstość występowania autoprzeciwciał do infliksimabu i wyższe ich stężenie jest obserwowane u chorych wymagających podwyższenia dawki w celu uzyskania odpowiedzi klinicznej. Jednocześnie wykazano, że u chorych z obecnymi autoprzeciwciałami przeciwko infliksimabowi jego stężenie w surowicy krwi ulegało znacznemu obniżeniu. Badania te wskazują, że wytwarzanie przeciwciał przeciwko infliksimabowi może się przyczynić do zmniejszenia odpowiedzi na leczenie [18].

Chorzy, u których stwierdza się autoprzeciwciała, częściej mają reakcje alergiczne w trakcie lub po przetoczeniu oraz częściej wykazują gorszą odpowiedź na leczenie. Nie ma obecnie dowodów, że autoprzeciwciała przeciwko infliksimabowi reagują krzyżowo z innymi inhibitorami TNF. Istnieje zatem możliwość zmiany preparatu neutralizującego TNF.

Częstość zdarzeń niepożądanych była porównywalna w badaniu ASPIRE, TEMPO i PREMIER. Do najczęstszych należały ostre reakcje w czasie wlewu przy stosowaniu infliksimabu oraz odczyny skórne po iniekcjach w przypadku stosowania etanerceptu i adalimumabu. Obserwowano podobną częstość infekcji u chorych otrzymujących infliksimab, etanercept i adalimumab.

Były to głównie infekcje górnych dróg oddechowych i układu moczowo-płciowego. Infekcje oportunistyczne, szczególnie dotyczące patogenów wewnątrzkomórkowych, takich jak gruźlica pierwotna i reaktywacja latentnej gruźlicy, częściej obserwowano przy stosowaniu monoklonalnych przeciwciał przeciwko TNF. Do bardzo rzadko obserwowanych powikłań należały: zapalenie nerwu wzrokowego, zaostrenie stwardnienia rozsianego, niedokrwistość aplastyczna, zespół toczniopodobny, hepatomegalia i śródmiąższowe włóknienie płuc. Ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej jest ciągle kontrowersyjne. W badaniach randomizowanych z infliksimabem i adalimumabem podkreśla się zależne od dawki zwiększenie ryzyka nowotworów. Jednak długotrwałe badania obserwacyjne oparte na rejestrach krajowych nie potwierdziły zwiększenia ryzyka nowotworów złośliwych po stosowaniu inhibitorów TNF. Ocena ryzyka zwiększenia wystąpienia chłoniaka u chorych leczonych terapią anti-TNF jest trudna. Wzrost częstości występowania chłoniaka jest także obserwowany w aktywnym RZS, szczególnie po leczeniu Mtx. Problem ten wymaga dalszych obserwacji, szczególnie w długotrwałych badaniach.

Zastosowanie infliksimabu w dużych dawkach u chorych z aktywną chorobą niedokrwinną serca prowadziło do zwiększenia śmiertelności. Stosowanie zatem inhibitorów TNF w przypadku nawet mało aktywnej choroby niedokrwiennej serca wymaga dużej ostrożności.

Podsumowanie

Wyniki randomizowanych badań klinicznych wskazują na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo dotychczas stosowanych inhibitorów TNF. Niewielkie różnice obserwowane między tymi lekami należy tłumaczyć innym doborem subpopulacji pacjentów, np. wczesne vs zaawansowane RZS, nieleczone Mtx vs niepowodzenie leczenia co najmniej dwoma tradycyjnymi LMPCh. Chorzy kwalifikowani do randomizowanych badań klinicznych charakteryzują się aktywną postacią RZS. Istnieją jednak pewne różnice w definicji aktywnej postaci RZS. Jedni badacze posługują się metodą opisową, określającą liczbę bolesnych i obrzękniętych stawów oraz wartość wskaźników ostrej fazy, inni zaś stosują opracowane indeksy oceniające aktywność choroby, takie jak DAS. W jednych badaniach oceniany jest całkowity DAS (ocena 44 stawów), w innych DAS28 (ocena 28 stawów). Podobne różnice są obserwowane w metodach oceny zmian radiologicznych oraz definicji braku odpowiedzi na leczenie. Metody te powinny być ujednolicone we wszystkich badaniach randomizowanych, co umożliwiłoby porównanie skuteczności leczenia w poszczególnych subpopulacjach pacjentów.

Redukcja dawki inhibitorów TNF u chorych, u których uzyskano remisję, wydaje się uzasadniona, lecz nie ma badań wskazujących na utrzymywanie się remisji lub na postęp choroby przy redukcji dawek zarówno we wczesnym, jak i zaawansowanym RZS.

Schematy monitorowania leczenia chorych stosujących inhibitory TNF są ciągle niewystarczające. Nie jest dokładnie określone, kiedy i jakie badania powinny być wykonywane. Istnieje ponadto niewyjaśnione pytanie, czy leczenie skojarzone inhibitorami TNF z Mtx jest skuteczniejsze od terapii skojarzonej z tradycyjnymi LMPCh. W jednym badaniu [19] na małej grupie chorych wykazano, że leczenie skojarzone inhibitorem TNF + Mtx daje poprawę ACR20 u 81% chorych, podczas gdy leczenie skojarzone Mtx + sulfasalazyna + prednizolon wykazuje poprawę ACR20 u 73%. Wymaga to dalszych porównawczych, randomizowanych badań wg jednego protokołu.

Biorąc pod uwagę wysokie koszty leczenia inhibitorami TNF, należy stwierdzić, że ich powszechne stosowanie nie jest możliwe i powinno być poprzedzone wyczerpującymi próbami modyfikacji leczenia RZS tradycyjnymi LMPCh, w tym przede wszystkim stosowaniem leczenia skojarzonego. W każdym przypadku należy ściśle przestrzegać rekomendacji stosowania leków neutralizujących TNF opracowanych przez gremia ekspertów i ściśle monitorować przebieg leczenia.

Stosowanie nowych terapii nie powinno prowadzić do zaniechania edukacji pacjenta, konsultacji z psychologiem, ćwiczeń i leczenia ortopedycznego.

Piśmiennictwo

1. Scott DL, Smith C, Kingsley G. Joint damage and disability in rheumatoid arthritis: an updated systemic review. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21 (Suppl. 31): s20-7.
2. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW et al. Infliximab and methotrexate in treatment of rheumatoid arthritis. Anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1594-602.
3. Markham A, Lamb HM. Infliximab: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs* 2000; 59: 1341-59.
4. Garrison L, McDonnell ND. Etanercept, therapeutic use in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 165-9.
5. Jarvis B, Fould D. Etanercept. A review of its use in rheumatoid arthritis. *Drugs* 1999; 57: 945-66.
6. Bang LM, Keating GM. Adalimumab: review of its use in rheumatoid arthritis. *BioDrugs* 2004; 18: 121-39.
7. Winthrop K, Siegel J. Tuberculosis cases associated with infliximab and etanercept. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1256-7.
8. Genovese MC, Bathon JM, Fleischmann RM, et al. Longterm safety, efficacy and radiographic outcome with etanercept treatment in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32: 1232-42.
9. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, et al. Radiographic, clinical and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in

- patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1400-11.
10. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 675-81.
 11. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, et al. For the ATTRACT Study Group. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor- α monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. *Lancet* 1999; 354: 1932-9.
 12. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130: 478-86.
 13. 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: 253-9.
 14. St Claire EW, van der Heijde DM, Smolen JS, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3432-43.
 15. Van der Heijde D, Klaseskog L, Rodrigues-Valverde V, et al. For the TEMPO study investigators. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1063-74.
 16. Breedveld FC, Weisman MM, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER Study. A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 26-37.
 17. Van der Heijde D, Lasseve M, Edmonds J, et al. the OMERACT imaging task force. Minimal clinical important difference in plain films in RA: group discussions, conclusions and recommendations. *J Rheumatol* 2001; 28: 914-7.
 18. Sidiropoulos PJ, Boumpas DT. Differential drug resistance to anti-tumor necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 701-3.
 19. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CP, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatments strategies in patient with early rheumatoid arthritis (the BeSt Study) a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3381-90.