

ERKEN ROMATOİD ARTRİT TEDAVİSİNDE BİYOLOJİK AJANLAR

Prof. Dr. İhsan Ertenli

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara

Romatoid artrit (RA) hastalarına yaklaşımda asıl amaç eklem hasarının korunması ve eklem fonksiyonlarının devam ettirilmesidir. Son yıllarda yapılan çok sayıda çalışma RA tedavisinde erken ve agresif tedavi ile daha iyi sonuçlar alınabileceğini göstermiştir. Birçok hastada geri dönüşsüz eklem hasarı ilk 2 yıl içerisinde gelişmektedir¹. Hastalık aktivitesinin yoğun biçimde izlenmesi, hastalık düzenleyici ilaçların gerekli şekilde kullanılmasıyla %65 RA hastasında remisyon elde edilebilmektedir². RA'nın erken döneminde verilen tedavinin ilaçtan bağımsız olarak radyolojik ilerlemede "reset" yapabileceği gösterilmiştir¹. Ayrıca hastalık düzenleyici tedaviye başlamada sadece 3-9 aylık gecikmenin 2 yıl sonraki radyolojik ilerlemeye olumsuz etkisi olduğu bilinmektedir¹. Tüm bu gözlemler RA'da bir "fırsat penceresi" dönemi olduğunu düşündürmektedir¹. Bu dönemde ne kadar uygun ve agresif tedavi verilirse eklem hasarının gelişmesi o kadar sıklıkla engelleneceği düşünülmüştür. Bu amaçla RA'in erken tanısı ve tedavisi konusunda remisyon sağlayıcı ilaçlar ile çalışmalar yapılmış, iyi sonuçlar elde edilmiş ve "erken RA" kavramı gündeme gelmiştir. Literatürde erken RA tanımı ile ilgili görüş birliği yoktur. Önceleri 5 yıl altı hastalar erken RA olarak kabul edilirken bu süre 3 yıl, 2 yıl, 1 yıl ve hatta 6 aylık hastaları kapsayacak şekilde değişiklik göstermiştir. Tümör Nekroz Faktörü α (TNF- α) antagonistlerinin RA tedavisinde çok etkin oldukları ortaya konduktan sonra bu ilaçların erken RA'de kullanımı ile çalışmalar yapılmıştır. Bu derlemede erken RA tedavisinde TNF- α antagonistleri ile yapılan çalışmalar özetlenmiştir α

İNFLİKSİMAB

ATTRACT çalışmasında infliksimab'ın metotreksat ile kombine kullanımın tek metotreksat kullanımına göre 54. haftada klinik ve radyolojik etkinliğini gösterilmiştir³. Bu çalışmada bulunan 428 hastanın 82'sinin hastalık süresi 3 yıldan azdır. ATTRACT çalışmasının alt grup analizinde 61 hastanın radyolojik değerlendirmesi yapılmıştır. Bunların 12'si sadece metotreksat, 49'u metotreksat ve infliksimab kullanmaktaydı. Sadece metotreksat kullanan grupta önemli radyolojik ilerleme görülürken (total Sharp skorunda değişme: 13) metotreksat ve infliksimab'ı kombine kullananlarda neredeyse tam olarak radyolojik ilerleme durmuştur (total Sharp skorunda değişme: 0.5).

ATTRACT çalışmasının alt grup analizinin olumlu etkileri görüldükten sonra 2004 yılında Aspire çalışmasıyla 3 yıldan daha az süreli hastalığı olan RA hastalarında çift kör, plasebo kontrolü bir çalışma yayınlanmıştır⁴. Bu çalışmada ortalama hastalık süresi 9 ay olan hastalarda metotreksat'ın tek başına kullanımıyla infliximab 3mg/kg + metotreksat, infliximab 6 mg/kg + metotreksat kombinasyonları karşılaştırılmıştır. Her ilaç grubunun ACR 50, 70 ve DAS-28'e göre remisyon oranları tablo 1'de gösterilmiştir. HAQ skorunda 0.22 birimlik iyileşme klinik olarak anlamlıdır. Metotreksatın yanına infliximab eklenmesi tek başına metotreksat kullananlara göre %11 hastada ek iyileşme sağlamıştır. Öte yandan ciddi enfeksiyon metotreksat kullananların %2.1'inde, metotreksat ve infliksimab 3mg/kg alanların %5. 6'sında ve infliksimab 6mg/kg+metotreksat alanların %5.

O'nde görülmüştür ve aradaki fark anlamlıdır. Bu çalışmada tek başına kullanılan metotreksatın da etkili olması, infliksimab eklenmesiyle oluşan ciddi enfeksiyöz yan etkiler nedeniyle erken RA'da infliksimabın metotreksata göre üstünlüğünü kesin kanıtlarla göstermemiştir.

4 çalışmanın ve 1467 hastanın verileri kullanılarak bir derleme hazırlanmıştır⁵. Bu derlemede infliksimab ve metotreksat kullanan hastalarda, sadece metotreksat kullananlara göre yılda TSS'unda 4. 1'lik bir azalma olduğu görülmüştür. Bu etkinlik 3 ve 6 mg/kg dozları için farklılık göstermemiştir. Benzer durum HAQ skorunda da saptanmıştır. Kombine ilaç kullanan grupta HAQ skorundaki 1 yıl sonraki klinik anlamlı düzelme %58-%80 hastada saptanırken, metotreksat alan grupta sadece %18-50 hastada anlamlı düzelme olmaktadır.

İnfliksimab remisyon indüksiyon tedavisinde de kullanılmıştır⁶. Çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada, daha önce DMARD kullanmamış, ortalama semptom süresi 6 ay olan RA hastalarına 1 yıl metotreksat+infliximab, kontrol grubuna da metotreksat verilmiş. Hastalar 1 yıllık tedavi sonrasında 1 yıl boyunca tedavisiz izlenmişler. Tedavi süresince klinik bulgularda iyileşme, daha az erozyon skoru ve daha iyi fonksiyonel kapasite sağlanmış. Önemli olarak tedavi sonunda ACR50 cevabına ulaşmış hiçbir hastada, 44 haftalık ilaçsız takipte hastalık alevlenmesi görülmemiştir.

Erken RA'da infliksimab ve metotreksat kombine kullanımının, metotreksatın tek başına kullanımına göre kemik kaybına etkisi 20 hastada çift kör randomize bir çalışmada gösterilmiştir⁷. Buna göre infliksimab kullanan grupta femur boynunda (-%0. 35 vs -%3. 43, p=0. 01) ve total kalçada (-%0. 23 vs -%2. 62, p=0. 03) kemik kaybı daha az görülürken omurga ve elde farklılık saptanmamıştır.

Dört farklı tedavi rejiminin karşılaştırıldığı BeST çalışması erken RA hastalarında tedavi seçeneklerini belirlemede önemli bir çalışmadır. Burada 508 hasta; monoterapi, step-up kombine DMARD grubu, başlangıçta kombine DMARD+prednizolon grubu ve başlangıçta infliksimab ve metotreksat grubu olmak üzere dörde ayrılmıştır. Grupların ortalama semptom süresi 23 haftadır. Birinci yıl takiplerinde 3. ve 4. grupta fonksiyonel düzelme daha hızlı olmuşken, 2. yılda tüm gruplarda fonksiyonel kapasite düzelmiştir. Birinci yılda klinik remisyon %31 hastada varken ikinci yılda %42 hastada klinik remisyon elde edilmiştir. 6. aydan 24. aya kadar DAS \leq 2. 4 olacak şekilde

kilde devam eden düşük hastalık aktivite skoru grup 1'den 4'e kadar sırasıyla %22, %21, %28 ve %40 hastada elde edilmiştir. Miks-model analizinde grup 3 ve 4'de daha iyi HAQ skoru ve TSS'da daha az ilerleme saptanmıştır.

İşviçre erken RA kohortunda (Swefot) ortalama semptom süresi 6 ay olan RA hastaları alınmıştır⁹. Metotreksat tedavisi almasına rağmen 3. ayda DAS28 > 3. 2 olan 130 hastaya metotreksat yanına sulfasalazin ve hidroksiklorokin eklenmiş, diğer grupta 128 hastaya infliksimab eklenmiştir ve hastalar 1 yıl takip edilmiştir. EULAR iyi cevap kriterine ulaşmanın infliksimab grubunda metotreksat, sulfasalazin ve hidroksiklorokin alanlara göre daha iyi olduğu saptanmış (%47 vs %32, p=0. 01).

ETANERSEPT

TEMPO 682 RA hastasında yapılan çift kör, randomize plasebo kontrollü bir çalışmadır¹⁰. Bu hastaların yaklaşık %30'u başlangıçta 3 yıl ve altında hastalık süresine sahiptir. Bu alt grupta etanersept ve metotreksat kombinasyonu alan hastalar metotreksat veya etanersept tek başına alan hastalara göre daha iyi klinik cevap ve fonksiyonel düzelme göstermişlerdir (tablo 1). Ancak erken RA ve tüm hastaların karşılaştırılmasında bu alt grupta ek yarar gösterilmemiştir.

TEMPO çalışmasından sonra erken RA hastalarında (ERA çalışması) etanerseptin etkinliği test edilmiştir¹¹. Ortalama hastalık süresi 1 yıl olan 632 hasta 25 mg, 10 mg etanersept veya oral metotreksat olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. 468 hasta daha sonra açık uçlu olarak uzatma çalışmasına dahil edilmiştir ve 5 yıl takip edilmiştir. 12 aylık izlem sonucunda klinik yanıt etanersept grubunda metotreksata göre daha iyi olduğu bulunmuştur (tablo 1). Metotreksat alan grupta %51, etanersept alan grupta %63 hastada TSS'unda artış görülmemiştir (p=0. 017). 1 yılın sonunda hem metotreksat hem de etanersept alan hastaların %55'inde klinik olarak anlamlı fonksiyonel kapasitede düzelme saptanmıştır (ϕ HAQ>0. 5), ancak 2. yıl takipte etanersept alan grupta HAQ iyileşmesi devam ederken metotreksat alan hastaların %37'sinde iyileşmenin devam etmekte olduğu görülmüştür (p<0. 001). Sonuç olarak ERA çalışmasında 2 yıllık takipte erken agresif RA hastalarında eklem hasarının ilerlemesini azaltmada ve fonksiyonel iyileşmenin devam etmesinde etanersept metotreksata üstün bulunmuştur.

Tablo 1. Erken RA hastalarında biyolojik ajanlarla yapılan çalışmalar

Çalışma	Takip süresi(ay)	Hasta sayısı	Hastalık süresi(ay)	Tedavi Rejimleri	ACR50	ACR70	Remisyon (DAS<2.6)	EULAR iyi cevap	TSS değişme (yıllık)
Aspire ⁴	54	1049	9	Mtxs Mtxs+Infliximab 3mg/kg Mtxs+Infliximab 6mg/kg	32 46 50	21 33 37	15 21 31	- - -	3.7 0.4 0.5
BeST ⁸	52	126 121 133 128	6 6 6 6	Monoterapi Step-up tedavi Kombine DMARD+steroid Mtx+Infliximab	- - - -	21 22 28 38	- - - -	- - - -	2.0 2.5 2.0 0.5
Svefol ⁹	52	128 130	6 6	Mtx+Szp+HQ Mtx+Infliximab 3mg/kg	34 48	15 28	- -	32 47	- -
TEMPO ¹⁰ (alt grup)	104	75 77 77	<3yıl	Mtx Etanercept 25mg Mtx+etanersept 25mg	43 58 69	23 33 44	19 34 43	- - -	- - -
ERA11	260	217 208 207	12	Mtx Etanercept 10mg Etanercept 25mg	52 57 49	37 32 33	- - -	- - -	1.7 1.4 0.6
Baumgartner SW ¹²	156	207 464	12 144	Etanercept 25 mg Etanercept 25 mg	56 50	33 28	- -	- -	- -
COMET ¹³	52	268 274	9	Mtx Mtx+etanersept 25mg	49 71	28 41	28 50	- -	2.4 0.3
PREMIER ¹⁶	104	240 222 216	7	Mtx Adalimumab Mtx+adalimumab	43 37 59	28 27 47	25 25 50	- - -	4.4 3.0 0.9
Jamal S ¹⁸	52	41	20 22 156	Mtx+adalimumab Mtx Mtx+adalimumab	46 5 37	24 3 20	- - -	- - -	0.4 5.7 0.1
Westhovens R1 ⁹	52	253 256	6 6	Mtx Mtx+Abatesept	42 57	27 43	- -	- -	1.1 0.6
Tak PP ²⁰	52	232 239 244	9	Mtx Mtx+2x500 mg Rituksimab Mtx+2x1000 mg Rituksimab	42 59 65	25 42 47	13 25 30	- - -	1.1 0.6 0.3

Mtx=Metodreksat

ERA çalışmasında 1 yıllık hastalık süresi olan 207 hastayla, etanerseptin güvenlik çalışmasına alınmış uzun süreli RA'sı olan 464 hastayı karşılaştıran bir çalışma 2006 yılında yayınlanmıştır¹². Uzun süreli RA'sı olan hastaların başlangıç HAQ skoru, erken RA'lı hastalara göre daha yüksektir (1. 64 vs 1. 45, $p=0.004$). 3 yıllık takip sonunda erken RA hastalarının %85'inde, geç RA hastalarının ise %75'inde klinik olarak anlamlı HAQ iyileşmesi görülmüş ($p=0.012$). Bu çalışma bir alt grup analizi olması nedeniyle sonuçları dikkatli yorumlamak gerekir ancak erken RA'da kullanılan etanersept ile daha iyi fonksiyonel kazanç oluşabilir.

COMET çalışması 24 aylık, çift kör, randomize, paralel gruplu çalışmadır¹³. Ortalama hastalık süresi 9 ay olan 542 hasta çalışmaya alınmıştır, 274 hasta etanersept ve metotreksat grubuna, 268 hasta ise metotreksat grubuna randomize edilmiştir. Etanersept ve metotreksat alan hastaların %50'si DAS-28'e göre remisyona girmiş ve metoteksata göre fark ilk iki haftadan itibaren görülmeye başlamış (tablo 1). Radyolojik olarak ilerleme görülmemesi metotreksat alanların %59'unda saptanırken kombine tedavi alanların %80'inde görülmüştür ($p<0.001$). Kombine tedavi alanların %55'de HAQ<0. 5 iken, metotreksat alanların %39'unda HAQ<0. 5'dir ($p=0.004$). Yakın dönemde yapılmış COMET çalışmalarında etanersept ve metoteksatın birlikte kullanımının çalışabilirlik oranını arttırdığı¹⁴ ve hasta perspektifinden bakıldığında da belirgin iyileşme olduğu gösterilmiştir¹⁵.

ADALİMUMAB

PREMIER çalışmasında ortalama hastalık süresi 7 ay olan 799 hastada adalimumab, metotreksat tek başlarına metotreksat ve adalimumab kombine kullanımıyla karşılaştırılmıştır¹⁶. Bu tedavilerin 2. haftadan başlayarak 2 yıl boyunca klinik olarak etkili olduğu görülmektedir (tablo 1). Radyolojik olarak ilerleme olamaması metotreksat alan grupta %46, adalimumab alan grupta %47 ve kombine kullanımda %66 hastada görülmüştür. HAQ skorunda 0. 22 birim artma kombinasyon grubunda %72 hastada varken metotreksat alanlarda %63, adalimumab alanlarda %58 hastada görülmüştür. PREMIER çalışmasının alt grup analizinde 2. yılda dijital radyografide elde metakarpal kortikal indekste azalma metotreksat alan hastalarda -4. 62, adalimumab alanlarda -4. 03 ve kombine alanlarda -3. 03 olarak saptandı ($p<0.001$)¹⁷.

Yakın dönemde erken RA ve geç RA'da adalimumab ve metotreksat ile tek başına adalimumabın kullanıldığı plasebo kontrollü, çift kör bir çalışma yayınlanmıştır¹⁸. Erken ve geç RA hastalarında etkinlik açısından fark bu çalışmada saptanmamıştır. Ancak sadece metotreksat kullanan erken RA hastalarında geç RA hastalarına göre daha ciddi bir radyolojik ilerleme görülmüştür. Adalimumabın metotreksat ile kombine edilmesiyle hem erken hem de geç RA'da radyolojik ilerlemeyi durduğu saptanmıştır.

ABATASEPT

Abataseptin erken RA'da etkinliğini göstermek için yapılmış yeni bir çalışmada ortalama hastalık süresi 6 ay olan 509 hastanın 256'sı abatasept ve metotreksat, 253'ü metotreksat kullanmak üzere randomize edilmiş ve 1 yıl takip edilmiştir¹⁹. Abatasept ve metoteksatın birlikte kullanılması, metoteksatın tek başına kullanılmasına göre daha etkili olduğu görülmüştür (tablo 1). Radyolojik ilerlemenin olmaması abatasept kullanan grupta %61, sadece metotreksat kullanan grupta %53 hastada saptanmıştır. HAQ'da başlangıca göre 0. 3 birim artış abatasept kullanan grupta %72, metotreksat grubunda %62 hastada görülmüştür.

RİTUKSİMAB

EULAR'da 2009 yılında sunulan bir bildiri özetinde hastalık süresi ortalama 9 ay olan 755 hastanın, 232'si metotreksat, 239'u metotreksat ve 2x500 mg rituksimab ve 244'ü metotreksat ve 2x1000 mg rituksimab olarak randomize edilmiş. Rituksimabın her iki dozunda da metoteksata göre etkinlik saptanırken, TSS'da değişme rituksimabın 2x1000 mg olarak kullanıldığı grupta, tek başına metoteksata göre anlamlı olarak azaldığı saptandı. HAQ skorunda minimal klinik anlamlı iyileşme metotreksat grubunda %77 hastada saptanırken, rituksimab grubunda %87 hastada saptandı, benzer iyileşmeler SF-36 skorunda da görüldü.

TNF- α antagonistleri ile yapılan erken RA çalışmalarına genel olarak baktığımızda her üç TNF- α antagonistinin erken RA tedavisinde etkili oldukları, MTX ile birlikte kullanımlarının ise tek başına kullanımlarından daha etkili oldukları görülmektedir. Bu iyi sonuçlara karşın elimizde henüz erken

RA hastalarına en baştan itibaren TNF- α antagonisti başlamak için yeterli bilgi birikimi ve uzun dönem sonuçlara ilişkin yeterli veri yoktur. Bu nedenle günümüzde amaç RA'ın erken tanısı, erken dönemde etkili tedavisi için hastanın yakın izleme remisyonu veya en azından minimal hastalık aktivitesini amaçlayarak tedavi edilmesidir. TNF- α antagonistlerinin Metotreksat yeterli cevap vermeyen hastalarda erken dönemde eklenmesi ile iyi sonuçlar elde edilmektedir.

REFERANSLAR

1. de Vries-Bouwstra JK, Dijkmans BA, Breedveld FC. Biologics in early rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2005; 31: 745-62.
2. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, Kincaid W, Porter D. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004 17-23; 364: 263-9.
3. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Weisman M, Emery P, Feldmann M, Harriman GR, Maini RN; Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med.* 2000 30; 343: 1594-602.
4. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, Keystone E, Schiff M, Kalden JR, Wang B, Dewoody K, Weiss R, Baker D. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 3432-43.
5. Du Pan SM, Gabay C, Finckh A. A systematic review of infliximab in the treatment of early rheumatoid arthritis. *Ther Clin Risk Manag.* 2007; 3: 905-11.
6. Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ, Karim Z, Greenstein A, Brown A, Brown C, Fraser A, Jarret S, Emery P. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 27-35.
7. Haugeberg G, Conaghan PG, Quinn M, Emery P. Bone loss in active early rheumatoid arthritis patients treated with infliximab and methotrexate compared with methotrexate treatment alone. Explorative analysis from a twelve-month randomized, double blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2009; 21. [Epub ahead of print]
8. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, Zwinderman AH, Ronday HK, Han KH, Westedt ML, Gerards AH, van Groenendael JH, Lems WF, van Krugten MV, Breedveld FC, Dijkmans BA. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: S126-35.
9. van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P, Petersson IF, Cöster L, Waltbrand E, Zickert A, Theander J, Thörner A, Hellström H, Teleman A, Dackhammar C, Akre F, Forslind K, Ljung L, Oding R, Chatzidionysiou A, Wörnert M, Bratt J. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. *Lancet.* 2009 Aug 8; 374(9688): 459-66.
10. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, Martín Mola E, Pavelka K, Sany J, Settas L, Wajdula J, Pedersen R, Fatenejad S, Sanda M; TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) study investigators. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004; 363: 675-81.
11. Genovese MC, Bathon JM, Fleischmann RM, Moreland LW, Martin RW, Whitmore JB, Tsuji WH, Leff JA. Long-term safety, efficacy, and radiographic outcome with etanercept treatment in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32: 1232-42.
12. Baumgartner SW, Fleischmann RM, Moreland LW, Schiff MH, Markenson J, Whitmore JB. Etanercept (Enbrel) in patients with rheumatoid arthritis with recent onset versus established disease: improvement in disability. *J Rheumatol* 2004; 31: 1532-7.
13. Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, Singh A, Pedersen RD, Koenig AS, Freundlich B. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet.* 2008; 372: 375-82.
14. Anis A, Zhang W, Emery P, Sun H, Singh A, Freundlich B, Sato R. The effect of etanercept on work productivity in patients with early active rheumatoid arthritis: results from the COMET study. *Rheumatology* 2009; 48: 1283-9.
15. Kekow J, Moots RJ, Emery P, Durez P, Koenig A, Singh A, Pedersen R, Robertson D, Freundlich B, Sato R. Patient-reported outcomes improve with etanercept plus methotrexate in active early rheumatoid arthritis and the improvement is strongly associated with remission: The COMET trial. *Ann Rheum Dis.* 2009 Mar 16. [Epub ahead of print]
16. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, Sharp J, Perez JL,

- Spencer-Green GT. 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. Hoff M, Kvien TK, Kälvesten J, Elden A, Haugeberg G. Adalimumab therapy reduces hand bone loss in early rheumatoid arthritis: explorative analyses from the PREMIER study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1171-6.
 18. Jamal S, Patra K, Keystone EC. Adalimumab response in patients with early versus established rheumatoid arthritis: DE019 randomized controlled trial subanalysis. *Clin Rheumatol*. 2009; 28: 413-9.
 19. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, Nayiager S, Wollenhaupt J, Durez P, Gomez-Reino J, Grassi W, Haraoui B, Shergy W, Park SH, Genant H, Peterfy C, Becker JC, Covucci A, Helfrick R, Bathon J. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naive patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis*. 2009; 5. [Epub ahead of print]
 20. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with a combination of rituximab and methotrexate in patients with early active rheumatoid arthritis who are naive to metotrexate: A randomised active comparator placebo-controlled trial. P. P. Tak, W. Rigby, A. Rubbert, C. Peterfy, R. F. van Vollenhoven, W. Stohl, E. Hesse, A. Chen, H. Tyrrell, T. Shaw. *Eular* 2009. OP-0022