

Rheumatoid arthritises betegek adalimumab kezelésével szerzett kezdeti tapasztalataink

Szántó Sándor dr., Szűcs Gabriella dr., Szamosi Szilvia dr., Besenyei Tímea dr.,
Szentpétery Ágnes dr., Szekanecz Zoltán dr.

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Debrecen

A tumor necrosis factor- α (TNF- α) központi szerepet játszik a rheumatoid arthritis (RA) pathogenesisében. Az elmúlt években kifejlesztett biológiai terápiák a TNF- α synoviumban és a porcban kifejtett károsító hatásainak blokkolásával fejtik ki hatásukat, ezáltal hatásosan csökkentik a RA tüneteit, és megakadályozzák az erozív ízületi elváltozások progresszióját.

Szerzők munkájuk során az első teljesen humán monoklonális TNF- α ellenes antitest, az adalimumab hatásait és mellékhatásait vizsgálták intézetükben kezelt RA-es betegek körében. Emellett elemezték az adalimumab kezelés hatékonysága és a kezelések előtti betegség paraméterek közötti összefüggéseket.

A DAS28-cal mért betegség aktivitás, az akut fázis paraméterek (a C-reaktív protein szérumkoncentrációja és a vörsejtsüllyedés) szignifikánsan csökkentek 3 hónapos kezelés után, és ezek a kedvező hatások 6 hónapos kezelés után is megmaradtak. Az adalimumabmal kezelt betegekben sem a rheumatoid faktor (RF) szérumszintje, sem az anti-ciklikus citrullinált peptid (anti-CCP) szintje nem változott jelentősen a kezelési időszak során. Megfigyeléseik szerint a magasabb anti-CCP szérum-koncentráció, a gyorsultabb vörsejtsüllyedés és a rövidebb betegség fennállási idő korrelált az adalimumab kezelésre adott kedvezőbb klinikai válasszal. A kezelés során a leggyakoribb mellékhatás a helyi injekciós reakció volt, és a 48 beteg közül csak egy esetben kellett félbeszakítani a terápiát tüdőgyulladás miatt.

Összefoglalva: intézetükben az adalimumab hatékonynak és biztonságosnak bizonyult RA-es betegek kezelésében, különösen azoknál, akiknek betegsége rövid ideje állt fenn és gyorsultabb vörsejtsüllyedéssel, magas anti-CCP koncentrációval társult.

EXPERIENCE WITH ADALIMUMAB THERAPY IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Tumor necrosis factor- α (TNF- α) plays a central role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA). In recent years biological therapies have been developed that work by blocking the damaging effects of TNF- α on synovium and cartilage, thus, effectively reduce the symptoms of rheumatoid arthritis and prevent the progression of erosive joint changes.

In this study the authors investigated the effects and side effects of adalimumab, the first fully human monoclonal anti-TNF- α antibody among rheumatoid arthritis (RA) patients treated at our department. Furthermore, authors analyzed the correlations between the efficacy of adalimumab therapy and the disease parameters observed before the treatment.

The activity of RA measured by DAS28, the acute phase parameters including the serum concentration of C-reactive protein (CRP), and the erythrocyte sedimentation rate significantly decreased after three months treatment and these favourable effects remained after six month' treatment, as well. In the patients treated with adalimumab, no significant changes in serum levels of rheumatoid factor (RF) and anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies were seen during the treatment period. According to author's observations, the higher anti-CCP serum concentration, the elevated erythrocyte sedimentation rate and the shorter disease duration correlated with better clinical response to the adalimumab therapy. The most frequent side effect was the local injection reaction during the treatment and only one of the 48 patients interrupted the treatment because of pneumonia.

In conclusion, at author's center adalimumab proved effective and safe in the treatment of patients with rheumatoid arthritis, especially among those patients whose disease had a short duration and associated with elevated erythrocyte sedimentation rate and was anti-CCP concentration.

KULCSSZAVAK: rheumatoid arthritis, tumor necrosis factor- α , adalimumab

KEY-WORDS: Rheumatoid arthritis, Tumor necrosis factor- α , Adalimumab

Bevezetés:

A gyulladásoos reumatológiai kórképek, ezen belül is a rheumatoid arthritis (RA) kezelésével kapcsolatos szemléletben az elmúlt évtizedben számos, jelentős változás történt. Mivel az erozív ízületi károsodások kialakulása már az első tünetek megjelenését követően néhány hónapon belül megkezdődik [1], nyilvánvalóvá vált, hogy csak a korán elkezdett, agreszív kezelés lehet igazán eredményes. A bázisterápiás szerek közül a methotrexate széleskörű elterjedése, hatékony dózisban való alkalmazása és a kezdeti aktív fázisban a corticosteroidok adása biztosíthatja a RA-es betegek számára a tünetek gyors enyhülését, és javíthatja a hosszú távú betegség kimenetelt [2, 3]. Azonban még a fent említett kezelési gyakorlat sem tekinthető minden esetben optimálisnak, mivel a betegek mintegy ötödénél az említett kezelés ellenére tartós aktivitás észlelhető, illetve esetenként a bázisterápiás szerek, vagy kombinációjuk tartós alkalmazásának toxicitásuk is határt szabhat [4].

A biológiai terápiás lehetőségek, ezen belül is elsősorban a tumor necrosis factor- α (TNF- α) gátlók létrehozása és elterjedése mérföldkövet jelentett a RA-es betegek kezelésében. A TNF- α -t elsősorban az aktivált monociták és macrofágok termelik, és részben önmagában, részben pedig más proinflammatorikus citokinek termelődését serkentve kulcsszerepet játszik az ízületi gyulladásban és destrukcióban [5]. Ennek alapján nem volt meglepő, hogy a TNF- α gátlás először állatkísérletekben, majd humán kipróbálások során is nagyon hatékonyan bizonyult az arthritisek kezelésében [6, 7]. A TNF- α gátló kezelésnek azon betegek túlnyomó többségénél is igen jó hatása volt, akiknek a RA-e korábban rezisztensnek bizonyult a methotrexate-ra vagy más hagyományos betegségmódosító kezelésre [8].

A TNF- α gátlók közül világszerte és hazánkban jelenleg három készítmény van törzskönyveztve: az infliximab, mely chimera (egér-humán) IgG1 monoklonális antitest, az etanercept, mely rekombináns solubilis p75TNF receptor-Fc fúziós protein és az adalimumab, mely rekombináns humanizált monoklonális antitest. A három, részben különböző hatásmechanizmusú szerrel közvetlen összehasonlító vizsgálatok ugyan nem állnak rendelkezésre, de számos multicentrikus, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat igazolta hatékonyságukat korai és kései RA-ben egyaránt [8-12]. Munkánkban a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum III. sz. Belgyógyászati Klinikájának Reumatológiai Tanszékén gondozott RA-es betegek adalimumabbal történő kezelésének kezdeti eredményéről számolunk be. Értékeljük a betegek javulását szubjektív és objektív szempontok szerint, és igyekeztünk összefüggést keresni a betegek állapotában bekövetkezett változás és a kiindulási betegség paraméterek között.

Betegek és módszerek:

A Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum III. számú Belgyógyászati Klinikájának Reumatológiai Tanszékén gondozott RA-es betegek közül 2005 márciusa és 2006 márciusa között 48-nál indult adalimumab kezelés kététhetente szubkután adott 40 mg-os dózisban. Valamennyi beteg megfelelt az Amerikai Reuma Társaság (ACR) RA kritériumainak [13]. A biológiai terápiás kezelést a RA tartós aktivitása esetén alkalmaztuk, mely az esetek túlnyomó többségében a hagyományos bázisterápiás szerek tartósan adott ajánlott dózisa ellenére állt fenn, a betegek kis százalékában pedig a bázisterápiás szerek toxicitása volt a megfelelő aktivitáscsökkenés akadálya.

A kezelést megelőzően, majd annak 3. és 6. hónapjában megvizsgáltuk a DAS28 értékeket, a laboratóriumi paraméterek közül pedig a vérséjsüllyedést (We), a C-reaktív protein (CRP), a rheumatoid faktor (RF) és az anti-ciklikus citrullinált peptid (anti-CCP) ellenes autoantitest szérumszintjét. A klinikai vizsgálatokat tanszékünk reumatológus rezidensei, a laboratóriumi vizsgálatokat a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrumának Immunológiai Laboratóriumában végezték, a CRP és RF mérése kvantitatív immun-nefelometriás módszerrel, míg az anti-CCP meghatározása második generációs ELISA módszerrel történt.

A betegség aktivitásának változását a DAS28 index meghatározásával, a kezelés hatását pedig a kezelőorvos 4 fokozatú skálán történő becslése (nincs vagy minimális, közepes, jó, kiváló) alapján határoztuk meg.

Eredmények:

Az adalimumabbal kezelt betegek átlagéletkora 50,5 év volt, a legfiatalabb beteg 32, a legidősebb 79 éves volt a kezelés kezdetén, a RA átlagos fennállási ideje pedig $10,7 \pm 9,2$ év volt. A nők aránya a kezelt betegek körében 94% volt. A betegek közül 39-en részesültek methotrexate, míg 5-en leflunomid betegségmódosító kezelésben, melyet a biológiai terápia során változatlan dózisban folytattunk. A betegek az adalimumab kezelés megkezdésekor átlagosan 5,1 mg/nap methylprednisolone-t szedtek, a dózis emelésére egyik beteg esetén sem volt szükség, sőt igyekeztünk lehetőség szerint a steroid adagját csökkenteni.

Az adalimumab kezelés hatására az akut fázis reakciót jelző paraméterek jelentős javulást mutattak, a vérséjsüllyedés már a 3. hónapra közel felére, a CRP érték pedig közel harmadára csökkent és ez a kedvező változás a 3. és 6. hónap között tartósan fennmaradt (I. táblázat). A Westergren érték a betegek kb. 75%-ában (36/47 és 35/47 a harmadik és a hatodik hónapban), míg a szérumszint CRP koncentráció a betegek kb. 60%-ában csökkent (30/47 és 29/47 a harmadik és a hatodik hónapban) abszolút értékben.

A RF és anti-CCP értékek szérumszintjének átlaga szignifikánsan nem változott a betegek kezelésének 3. és 6. hónapjában a kiindulási értékekkel összehasonlítva (I. táblázat).

A betegség aktivitását jelző DAS28 érték egyetlen beteg kivételével valamennyi adalimumabbal kezelt beteg esetében csökkent a kezelés 3. hónapjára, és ez is

	0. hónap	3. hónap	6. hónap
We (mm/h)	35,9 ± 3,3	19,0 ± 2,2 (p=0,0005)	20,6 ± 2,2 (p=0,001)
CRP (mg/l)	24,5 ± 3,7	7,9 ± 1,7 (p=0,0005)	10,2 ± 2,1 (p=0,002)
RF (IU/ml)	116 ± 19,8	146 ± 22,0 (p=N.S.)	136 ± 19,4 (p=N.S.)
Anti-CCP (U/ml)	665 ± 111	661 ± 82 (p= N.S.)	843 ± 92 (p= N.S.)
DAS28	5,7 ± 0,10	3,0 ± 0,12 (p= 0,001)	3,2 ± 0,13 (p=0,001)

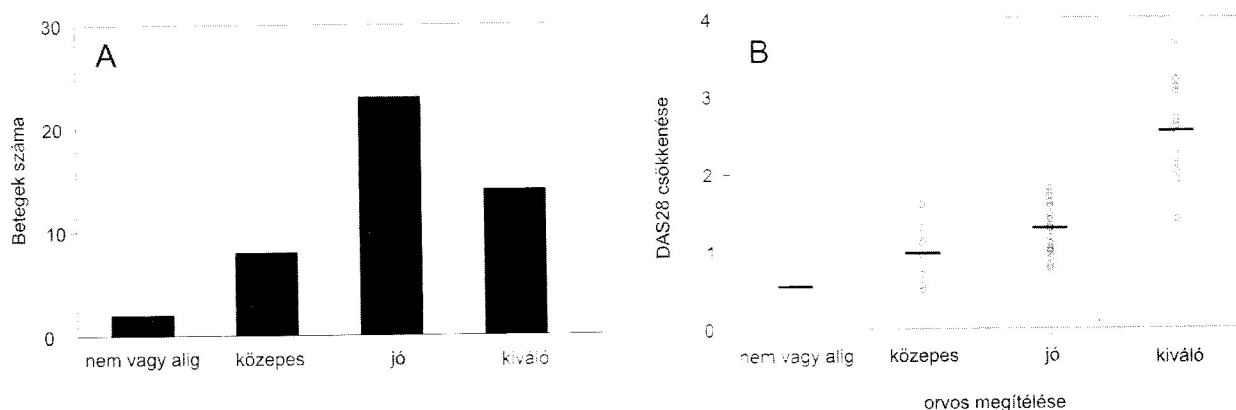
I. táblázat. Adalimumabbal kezelt rheumatoid arthritises betegek laboratóriumi leletei és betegség aktivitása (átlag ± SEM)

tartósan fennmaradt további 3 hónapos kezelés után. A DAS 28 érték átlagának csökkenése 2,7 volt (I. táblázat).

A kezelés 3. hónapja után a gondozó orvos szubjektív megítélése alapján négy-fokozatú skálán meghatároztuk a betegek javulásának mértékét. Ennek alapján a javulás teljes hiánya, vagy minimális mértéke csak két beteg esetén volt észlelhető, a betegek legnagyobb többségénél a javulás mértéke jónak, ennél valamivel kisebb arányban kiváló és közepes volt (I. A. ábra).

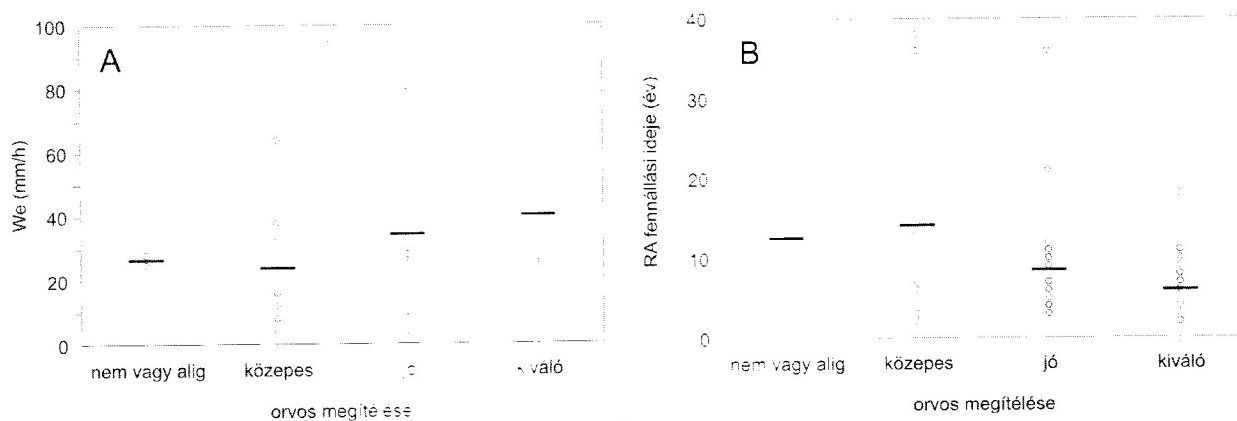
A DAS28 érték szerinti csökkenést a kezelőorvos által történő szubjektív megítéléssel összevetve megállapítható volt, hogy négy-fokozatú skálán megítélt javulás jól korrelált a DAS28 értékkel (I. B. ábra), bár a közepesnek és jónak ítélt javulás DAS28 értékei jelentős átfedést mutattak.

A munkánk következő szakaszában a javulás mértékének függvényében vizsgáltuk meg a kiindulási betegség-paramétereket, ezzel igyekeztünk a kezelés eredményessége szempontjából prediktív markereket



1. ábra.

- A) A betegek adalimumab kezelésre adott válasza 3 hónap után a kezelőorvos szubjektív megítélése alapján.
B) A kezelésre adott válaszok szubjektív megítélésének és a DAS28 csökkenésének összefüggése az egyes betegek esetén (n=47)



2. ábra.

- A) Az adalimumab kezelés megkezdése előtt mért véresejsüllyedésnek és
B) a rheumatoid arthritis fennállási idejének összefüggése a betegek kezelésre adott válaszával az egyes betegek esetén (n=47)

arra, hogy a RA-es betegek követése során, akár hagyományos betegségmódosító, akár biológiai terápiát alkalmazunk, nem szükséges sem a RF, sem az anti-CCP szérumszintjének rendszeres kontrollja, mivel a kezelési stratégiát befolyásoló értékkel ezen paraméterek változása nem rendelkezik.

További érdekes kérdésnek tűnt, hogy a RA-es betegek valamely demográfiai, klinikai vagy laboratóriumi paramétere befolyásolja-e az adalimumab kezelésre adott klinikai választ. Eredményeink alapján a kezelés kezdete előtt mért jelentősen emelkedett anti-CCP koncentráció, kisebb mértékben a betegség rövidebb fennállási ideje és a kezdeti vérszűlyedés értéke mutatott pozitív korrelációt a várható kezelési eredménnyel. Az anti-CCP szint kezelés előtti koncentrációjának prediktív értékével kapcsolatban igen kevés irodalmi adat áll rendelkezésre. Az általunk tapasztaltnak ellenkezőjét találva *Braun-Moscovici és mtsai* az emelkedett anti-CCP titert a gyengébb terápiás válasz előrejelzőjének találták infliximab kezelés során [21]. Munkájukban azonban a betegekben mért anti-CCP szint átlaga jóval, közel egy nagyságrenddel alacsonyabb volt, mint beteganyagunkban, ami arra utal, hogy több betegük anti-CCP értéke csak kevéssel volt a normálérték felett. Másrészt különböző TNF- α gátló kezelések során az anti-CCP és RF szérumszintjének változásában is különböző eredmények voltak észlelhetők [17-20], aminek alapján az sem zárható ki, hogy az infliximab és adalimumab esetében is különböző lehet a kezelés előtt mért anti-CCP szint prediktív értéke.

Munkánkban a kezelés előtt mért magasabb anti-CCP szint mellett a rövidebb ideje fennálló RA és a gyorsultabb vérszűlyedés is jó prediktív tényezőnek bizonyult az adalimumab várható hatása szempontjából. Ez a három tényező ráadásul gyakrabban fordul elő egyszerre egy beteg esetén, hiszen az anti-CCP antitestek a RA korai stádiumára jellemzőek, és ebben a stádiumban ezen antitest magasabb szérumszintje és a gyorsult vérszűlyedés független prognosztikai tényező a radiológiai progresszió szempontjából [22]. Ennek alapján tehát feltételezhető, hogy a kezelő orvos megítélése szerint ezekben a valóban aktív, korai stádiumban levő betegekben a legjelentősebb a synovitis csökkenése és a beteg általános állapotának a javulása, és nem a már előrehaladott, dominálónan destruktív ízületi elváltozásokkal bíró betegekben.

Az adalimumabmal kezelt RA-es betegek körében a kezelés általunk vizsgált első félévében lényeges mellékhatás nem fordult elő. Összhangban az irodalmi adatokkal [23], beteganyagunkban is az injekciók helyén jelentkező enyhe localis bőrreakciók voltak a leggyakoribbak, mely egyetlen betegnél sem indokolta a kezelés szüneteltetését vagy félbehagyását, mivel generalizáció nem volt észlelhető, és a tünetek spontán múltak. Fertőzőes szövődmények közül az egyetlen betegnél kialakult pneumonia esetén felmerül az adalimumab oki szerepe. Az adalimumabra vonatkozó

biztonságossági megfigyelések közül a Premier tanulmány szolgáltatott leginkább megbízható információt. Ebben nagyszámú betegen vizsgált mellékhatások során nem volt lényeges különbség az adalimumabmal és a methotrexate monoterápiával kezelt betegek súlyos infektív mellékhatásainak gyakoriságában, a methotrexate-adalimumab kombinált kezelés növelte csupán jelentősebben ezen szövődmények gyakoriságát [12]. Betegeink között az irodalmi adatoknál kisebb arányban észleltük antinukleáris antitestek előfordulását [24] és kettős szálú DNS elleni antitest nem jelent meg. Nem tapasztaltuk autoimmun betegség kialakulását sem, mely egyébként nagy betegszámú vizsgálatokban is csak elvétve fordult elő [25].

Összefoglalva tehát megállapítható, hogy a TNF- α gátló kezelés mind szélesebb körű elterjedése a methotrexate-ra és egyéb első vonalbeli betegségmódosító kezelésekre rezisztens betegek esetén jelentősen csökkenti a betegség aktivitását, és a Reumatológiai Szakmai Kollégium Módszertani levelében megfogalmazott ajánlások alapján végzett szűrési és betegkövetési eljárások biztosítják a súlyos mellékhatások kivédését.

Irodalom:

- [1] Lindqvist, E., Jonsson, K., Saxne, T., Eberhardt, K.: Course of radiographic damage over 10 years in a cohort with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003, 62, 7, 611-616.
- [2] Kremer, J. M.: Safety, efficacy, and mortality in a long-term cohort of patients with rheumatoid arthritis taking methotrexate: followup after a mean of 13.3 years. *Arthritis Rheum* 1997, 40, 5, 984-985.
- [3] Svensson, B., Boonen, A., Albertsson, K., van der H. D., Keller, C., Hafstrom, I.: Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: a two-year randomized trial. *Arthritis Rheum* 2005, 52, 11, 3360-3370.
- [4] Aletaha, D., Smolen, J. S.: Effectiveness profiles and dose dependent retention of traditional disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis. An observational study. *J Rheumatol* 2002, 29, 8, 1631-1638.
- [5] Choy, E. H., Panayi, G. S.: Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001, 344, 12, 907-916.
- [6] Williams, R.O., Feldmann, M., Maini, R. N.: Antitumor necrosis factor ameliorates joint disease in murine collagen-induced arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992, 89, 20, 9784-9788.
- [7] Elliott, M. J., Maini, R. N., Feldmann, M., Kalden, J.R., Antoni, C., Smolen, J.S., et al.: Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994, 344, 8930, 1105-1110.
- [8] Weinblatt, M. E., Keystone, E. C., Furst, D. E., Moreland, L. W., Weisman, M. H., Birbara, C. A., et al.: Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis

- factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003, 48, 1, 35-45.
- [9] St Clair, E. W., Wagner, C. L., Fasanmade, A. A., Wang, B., Schaible, T., Kavanaugh, A., et al.: The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002, 46, 6, 1451-1459.
- [10] Goekoop-Ruiterman, Y. P., Vries-Bouwstra, J. K., Allaart, C. F., van Zeben, D., Kerstens, P. J., Hazes, J. M., et al.: Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005, 52, 11, 3381-3390.
- [11] van der H. D., Klareskog, L., Rodriguez-Valverde, V., Codreanu, C., Bolosiu, H., Melo-Gomes, J., et al.: 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, 4, 1063-1074.
- [12] Breedveld, F. C., Weisman, M. H., Kavanaugh, A. F., Cohen, S. B., Pavelka, K., van Vollenhoven, R., 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, 1, 26-37.
- [13] Arnett, F. C., Edworthy, S. M., Bloch, D. A., McShane, D. J., Fries, J. F., Cooper, N. S., et al.: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988, 31, 3, 315-324.
- [14] Moreland, L. W., Baumgartner, S. W., Schiff, M. H., Tindall, E. A., Fleischmann, R. M., Weaver, A. L., et al.: Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997, 337, 3, 141-147.
- [15] Barrera, P., Joosten, L. A., den Broeder, A. A., van de Putte, L. B., van Riel, P. L., van den Berg, W. B.: Effects of treatment with a fully human anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody on the local and systemic homeostasis of interleukin 1 and TNFalpha in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001, 60, 7, 660-669.
- [16] Keystone, E. C., Kavanaugh, A. F., Sharp, J. T., Tannenbaum, H., Hua, Y., Teoh, L. S., 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, 5, 1400-1411.
- [17] Alessandri, C., Bombardieri, M., Papa, N., Cinquini, M., Magrini, L., Tincani, A., et al.: Decrease of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor following anti-TNFalpha therapy (infliximab) in rheumatoid arthritis is associated with clinical improvement. *Ann Rheum Dis* 2004, 63, 10, 1218-1221.
- [18] Bobbio-Pallavicini, F., Alpini, C., Caporali, R., Avalle, S., Bugatti, S., Montecucco, C.: Autoantibody profile in rheumatoid arthritis during long-term infliximab treatment. *Arthritis Res Ther* 2004, 6, 3, R264-R272.
- [19] De Rycke, L., Verhelst, X., Kruithof, E., Van den B. F., Hoffman, I. E., Veys, E. M., et al.: Rheumatoid factor, but not anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, is modulated by infliximab treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005, 64, 2, 299-302.
- [20] Yazdani-Biuki, B., Stadlmaier, E., Mulabecirovic, A., Brezinschek, R., Tilz, G., Demel, U., et al.: Blockade of tumour necrosis factor {alpha} significantly alters the serum level of IgG- and IgA-rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005, 64, 8, 1224-1226.
- [21] Braun-Moscovici, Y., Markovits, D., Zinder, O., Schapira, D., Rozin, A., Ehrenburg, M., et al.: Anti-cyclic citrullinated protein antibodies as a predictor of response to anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006, 33, 3, 497-500.
- [22] Sanmarti, R., Gomez-Centeno, A., Ercilla G, Larrosa, M., Vinas, O., Vazquez, I., et al.: Prognostic factors of radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a two year prospective study after a structured therapeutic strategy using DMARDs and very low doses of glucocorticoids. *Clin Rheumatol* 2006.
- [23] Scheinfeld, N.: Adalimumab: a review of side effects. *Expert Opin Drug Saf* 2005, 4, 4, 637-641.
- [24] Atzeni, F., Sarzi-Puttini, P., Dell'Acqua, D., de Portu, S., Cecchini, G., Cruini, C., et al.: Adalimumab clinical efficacy is associated with rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody titer reduction: a one-year prospective study. *Arthritis Res Ther* 2006, 8, 1, R3.
- [25] Haraoui, B., Keystone, E.: Musculoskeletal manifestations and autoimmune diseases related to new biologic agents. *Curr Opin Rheumatol* 2006, 18, 1, 96-100.

Levelezés: Szántó Sándor dr., DEOEC, 4032 Debrecen, Móricz Zs. krt. 22., tel.: 52/314-091, fax: 52/414-489, e-mail: szanto@iibel.dote.hu