

Ενδιαφέροντα Άρθρα Βιβλιογραφίας

The relationship between synovial lymphocyte aggregates and the clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis: A prospective study

Klaasen R, Thurlings RM, Wijbrandts CA, Van Kuijk AW, Baeten D, Gerlag DM, Tak PP. *Arthritis Rheum* 2009; 60:3217-24.

OBJECTIVE: Some patients with rheumatoid arthritis (RA) exhibit lymphocyte aggregates in the synovium. This study was undertaken to address whether the presence of lymphocyte aggregates before treatment could serve as a biomarker for the clinical response to tumor necrosis factor (TNF) blockade, and to confirm whether the aggregation of synovial lymphocytes is reversible after anti-TNF treatment.

METHODS: Synovial tissue biopsy samples were obtained from 97 patients with active RA before the initiation of infliximab treatment. Lymphocyte aggregates in the synovial tissue were counted and also graded for size. Logistic regression analysis was performed to identify whether the presence of lymphocyte aggregates could be a predictor of the clinical response at week 16. Furthermore, the effects of TNF blockade on lymphocyte aggregates were compared between patients with RA and patients with psoriatic arthritis (PsA).

RESULTS: Fifty-seven percent of RA synovial tissue samples contained lymphocyte aggregates, and 32% of the patients had large aggregates. Aggregates were found in 67% of clinical responders compared with 38% of nonresponders.

The presence of aggregates at baseline was a highly significant predictor of the clinical response to anti-TNF treatment ($R^2 = 0.10$, $P = 0.008$). Positivity for lymphocyte aggregates increased the power to predict the clinical response ($R^2 = 0.29$), when analyzed in a prediction model that included baseline disease activity evaluated by the Disease Activity Score in 28 joints, anti-cyclic citrullinated peptide antibody positivity, and synovial TNF α expression. There was a reduction in lymphocyte aggregates after anti-TNF antibody therapy in both RA and PsA.

CONCLUSION: RA patients with synovial lymphocyte aggregates have, on average, a better response to infliximab treatment than those with only diffuse leukocyte infiltration. Moreover, the aggregation of synovial lymphocytes is reversible after anti-TNF antibody treatment.

Η σχέση μεταξύ των αθροισμάτων λεμφοκυττάρων του αρθρικού υμένα και της κλινικής απάντησης στο infliximab στη ρευματοειδή αρθρίτιδα: μια προοπτική μελέτη

ΣΚΟΠΟΣ: Μερικοί ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ) παρουσιάζουν αθροίσματα λεμφοκυττάρων στον αρθρικό υμένα. Αυτή η μελέτη είχε ως σκοπό να ελέγξει αν η παρουσία των αθροισμάτων λεμφοκυττάρων πριν από τη θεραπεία θα μπορούσε να χρησιμεύσει σαν βιολογικός δείκτης κλινικής απάντησης στον αναστολέα παράγοντα νέκρωσης όγκων (αντι-TNF) και να επιβεβαιώσει αν η άθροιση των αρθρικών λεμφοκυττάρων είναι αναστρέψιμη μετά τη θεραπεία με αντι-TNF.

ΜΕΘΟΔΟΣ: Δείγματα βιοψίας από τον αρθρικό υμένα ελήφθησαν από 97 ασθενείς με ενεργό ΡΑ πριν την έναρξη της θεραπείας με infliximab. Οι ομάδες των λεμφοκυττάρων μετρήθηκαν και σταδιοποιήθηκαν ως προς το μέγεθος. Αναδρομική λογιστική ανάλυση έγινε για να ανιχνεύσει αν η παρουσία των ομάδων λεμφοκυττάρων θα μπορούσε να είναι παράγοντας πρόβλεψης της κλινικής απάντησης τη 16η εβδομάδα. Επιπρόσθετα, τα αποτελέσματα δράσης του αντι-TNF παράγοντα στις ομάδες λεμφοκυττάρων συγκρίθηκαν ανάμεσα σε ασθενείς με ΡΑ και σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: 57% των δειγμάτων αρθρικού υμένα ασθενών με ΡΑ περιείχαν αθροίσματα λεμφοκυττάρων και 32% των ασθενών είχαν μεγάλα αθροίσματα. Αθροίσματα βρέθηκαν στο 67% των ασθενών που ανταποκρίθηκαν και στο 38% των ασθενών που δεν ανταποκρίθηκαν. Η παρουσία λεμφοκυττάρων ήταν ένας αξιόλογος παράγοντας πρόβλεψης της κλινικής απάντησης στη θεραπεία με αντι-TNF ($R^2 = 0.10$, $P = 0.008$). Το θετικό δείγμα για αθροίσματα λεμφοκυττάρων αύξησε τη δυνατότητα της πρόβλεψης της κλινικής απάντησης ($R^2 = 0.29$), όταν αναλύθηκε σε ένα μοντέλο πρόβλεψης που λάμβανε υπόψη τη δραστηριότητα της νόσου, που αξιολογήθηκε από τη βαθμολογία ενεργότητας νόσου σε 28 αρθρώσεις, τη θετική παρουσία αντισωμάτων για το ACP και την έκφραση του TNFα στον αρθρικό υμένα. Υπήρξε μείωση των αθροισμάτων λεμφοκυττάρων μετά τη θεραπεία με αντι-TNF και στη ρευματοειδή όσο και στην ψωριασική αρθρίτιδα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα με αθροίσματα αρθρικών λεμφοκυττάρων έχουν κατά μέσον όρο καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία με infliximab σε σχέση με αυτούς με διάχυτη διήθηση λευκοκυττάρων. Επιπλέον, η συνάθροιση λεμφοκυττάρων είναι αναστρέψιμη μετά τη θεραπεία με αντι-TNF αντίσωμα.

Cancer risk in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumor necrosis factor a therapies: Does the risk change with the time since start of treatment?

Asklings J, Van Vollenhoven RF, Granath F, Raaschou P, Forede CM, Baecklund E, et al.
Arthritis Rheum 2009; 60:3180-89.

OBJECTIVE: To determine the short-term and medium-term risks of cancer in patients receiving anti-tumor necrosis factor a (anti-TNFa) therapies that have proven effective in the treatment of chronic inflammatory conditions.

METHODS: By linking together data from the Swedish Biologics Register, Swedish registers of RA, and the Swedish Cancer Register, we identified and analyzed for cancer occurrence a national cohort of 6,366 patients with RA who first started anti-TNF therapy between January 1999 and July 2006. As comparators, we used a national biologics-naive RA cohort ($n = 61,160$), a cohort of RA patients newly starting methotrexate ($n = 5,989$), a cohort of RA patients newly starting disease-modifying antirheumatic drug combination therapy ($n = 1,838$), and the general population of Sweden. Relative risks (RRs) were estimated using Cox regression analyses, examining overall RR as well as RR by time since the first start of anti-TNF therapy, by the duration of active anti-TNF therapy, and by the anti-TNF agent received.

RESULTS: During 25,693 person-years of follow-up in 6,366 patients newly starting anti-TNF, 240 first cancers occurred, yielding an RR of 1.00 (95% confidence interval 0.86-1.15) versus the biologics-naive RA cohort, and similar RRs versus the other 2 RA comparators. RRs did not increase with increasing time since the start of anti-TNF therapy, nor with the cumulative duration of active anti-TNF therapy. During the first year following the first treatment start, but not thereafter, dissimilar cancer risks for adalimumab, etanercept, and infliximab were observed.

CONCLUSION: During the first 6 years after the start of anti-TNF therapy in routine care, no overall

elevation of cancer risk and no increase with follow-up time were observed.

Ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που αντιμετωπίζονται με θεραπείες με αντι-TNFα: Αλλάζει ο κίνδυνος ανάλογα με το χρόνο από την έναρξη της θεραπείας;

ΣΚΟΠΟΣ: Να καθοριστούν οι βραχυπρόθεσμοι και μεσοπρόθεσμοι κίνδυνοι εμφάνισης καρκίνου σε ασθενείς που λαμβάνουν αντι-TNFα θεραπεία που έχει αποδειχτεί αποτελεσματική στη θεραπεία των χρόνιων φλεγμονωδών καταστάσεων.

ΜΕΘΟΔΟΣ: Ενώνοντας μαζί στοιχεία από σουηδικά κέντρα καταγραφής (Swedish Biologics Register, Swedish registers of RA, Swedish Cancer Register), ανιχνεύσαμε και αναλύσαμε για τη συχνότητα του καρκίνου μια διεθνή ομάδα 6.366 ασθενών με PA που άρχισαν τη θεραπεία με αντι-TNF για πρώτη φορά μεταξύ Ιανουαρίου 1999 και Ιουλίου 2006. Για σύγκριση, χρησιμοποιήσαμε μια διεθνή ομάδα ελέγχου με PA (n = 61.160), μια ομάδα ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα που ξεκίνησαν νέα θεραπεία με DMARDs (n = 1838) και το γενικό πληθυσμό της Σουηδίας. Οι σχετικοί κίνδυνοι (ΣΚ) εκτιμήθηκαν χρησιμοποιώντας αναδρομική ανάλυση Cox, εξετάζοντας το σύνολο των ΣΚ και τους ΣΚ με βάση τη στιγμή της πρώτης έναρξης αντι-TNF θεραπείας, τη διάρκεια της ενεργού αντι-TNF θεραπείας και τον παράγοντα αντι-TNF που χορηγήθηκε.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Με διάρκεια 25.693 άτομα/έτη παρακολούθησης 6.366 ασθενών που ξεκίνησαν νέα θεραπεία με αντι-TNF, προέκυψαν 240 νεοδιαγνωσθέντες καρκίνοι, με σχετικό κίνδυνο 1,00 (95% περιθώριο βεβαιότητας 0,86-1,15), σε σχέση με την ομάδα ελέγχου με PA, και με παρόμοιους σχετικούς κινδύνους, σε σχέση με τις άλλες δύο ομάδες σύγκρισης με PA. Οι ΣΚ δεν αυξήθηκαν αυξάνοντας το διάστημα από την έναρξη της θεραπείας με αντι-TNF ούτε με τη συνολική διάρκεια της ενεργού θεραπείας με αντι-TNF. Κατά τη διάρκεια του 1ου έτους θεραπείας, αλλά όχι αργότερα, διαφορετικοί κίνδυνοι για εμφάνιση

καρκίνου παρατηρήθηκαν για το adalimumab, το etanercept και το infliximab.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 ετών από την έναρξη της θεραπείας με αντι-TNF παράγοντα, δεν παρατηρείται αύξηση του κινδύνου για εμφάνιση καρκίνου ούτε συνολικά ούτε και ανάλογα με το χρόνο παρακολούθησης.

Long-term outcome of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension treated with bosentan as first-line monotherapy followed or not by the addition of prostanoids or sildenafil.

Le Pavec J, Savale L, Tchérakian C, Yaïci A, Achouh L, Parent F, et al.

Rheumatology 2009. Epub ahead of print.

OBJECTIVE: We aimed to describe the long-term outcome of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension (SSc-PAH) treated with first-line monotherapy bosentan, a dual ET receptor antagonist, followed or not by the addition of prostanoids or sildenafil.

METHODS: A prospective analysis of 49 consecutive SSc-PAH patients treated with first-line bosentan was performed. New York Heart Association (NYHA) functional class, 6-min walk distance (6MWD) and haemodynamics were assessed at baseline and after 4 and 12 months.

RESULTS: At 4 months, significant improvements in NYHA functional class and haemodynamics were observed with stabilization at 1 year. There was no significant improvement in 6MWD. Overall survival estimates were 80, 56 and 51% at 1, 2 and 3 years, respectively, and were significantly worse than those in a cohort of patients with idiopathic PAH (92, 89 and 79% at 1, 2 and 3 years, respectively; P<0.0001). Twenty-three patients (47%) died after a mean follow-up of 23 (18) months. In multivariate analysis, baseline and 4-month NYHA functional class and 4-month cardiac index were independent factors associated with overall survival.

CONCLUSIONS: In our cohort of consecutive

SSc-PAH patients treated with first-line bosentan, improvement in NYHA functional class and haemodynamics was significant after 4 months of treatment and stabilized afterwards. One-year overall survival rate was higher than previously reported in historical series. However, long-term prognosis remains poor. Our study underlines the importance of haemodynamic evaluation 4 months after the start of treatment to provide strong parameters associated with survival-like cardiac index.

Μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της θεραπείας της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης που σχετίζεται με συστηματική σκληροδερμία με μποσεντάνη ως πρώτης γραμμής μονοθεραπεία, που ακολουθείται ή όχι από την προσθήκη προστανοειδών ή σιλδεναφίλης

ΣΚΟΠΟΣ: Στοχεύσαμε να περιγράψουμε το μακροπρόθεσμο αποτέλεσμα της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης που σχετίζεται με συστηματική σκληροδερμία (ΣΣ-ΠΑΥ) που αντιμετωπίζεται με χορήγηση πρώτης γραμμής μονοθεραπείας με μποσεντάνη, ένα διπλό ανταγωνιστή υποδοχέων ενδοθηλίνης, που ακολουθείται ή όχι από την προσθήκη προστανοειδών ή σιλδεναφίλης.

ΜΕΘΟΔΟΣ: Διενεργήθηκε μια προοπτική έρευνα με 49 ασθενείς με ΣΣ-ΠΑΥ που θεραπεύονται με μποσεντάνη. Αξιολογήθηκαν η λειτουργική τάξη κατά New York Heart Association, η απόσταση που διανύεται σε περίπατο 6 λεπτών και αιμοδυναμικές παράμετροι, σε χρόνο μηδέν και μετά από 4 και 12 μήνες.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Στους 4 μήνες παρατηρήθηκαν αξιοσημείωτες βελτιώσεις της λειτουργικής τάξης NYHA και των αιμοδυναμικών παραμέτρων, με σταθεροποίηση στον 1 χρόνο. Δεν υπήρχε καμία βελτίωση στην απόσταση περιπάτου 6 λεπτών. Η επιβίωση στο σύνολο εκτιμήθηκε 80, 56 και 51% στα 1, 2 και 3 χρόνια αντίστοιχα και ήταν πολύ χειρότερη από εκείνη της ομάδας ασθενών με ιδιοπαθή πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (92, 89 και 79% στα 1,2 και 3 χρόνια αντίστοιχα, $P < 0,0001$). 23 ασθενείς (47%) απεβίωσαν μετά από μέσο χρόνο παρακολούθησης 23 (18) μηνών.

Σε ανάλυση πολλών μεταβλητών, η λειτουργική τάξη NYHA σε χρόνο μηδέν και στους 4 μήνες, καθώς και το κλάσμα εξώθησης στους 4 μήνες ήταν ανεξάρτητοι παράγοντες που σχετίζονται με τη συνολική επιβίωση.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Στην ομάδα των ασθενών με ΣΣ-ΠΑΥ που λαμβάνουν ως πρώτης γραμμής θεραπεία μποσεντάνη, η βελτίωση στη λειτουργική τάξη κατά NYHA και στις αιμοδυναμικές παραμέτρους ήταν αξιοσημείωτη μετά τους 4 μήνες θεραπείας και σταθεροποιήθηκε αργότερα. Το ποσοστό επιβίωσης τον 1ο χρόνο ήταν υψηλότερο από άλλα που αναφέρονταν παλαιότερα στη βιβλιογραφία. Παρ' όλα αυτά, η μακροπρόθεσμη επιβίωση παραμένει πτωχή. Η μελέτη μας υπογραμμίζει τη σημασία της αιμοδυναμικής εκτίμησης 4 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας, προκειμένου να παράχονται ισχυρές παράμετροι που να σχετίζονται με την επιβίωση, όπως το κλάσμα εξώθησης.

Observational Study of Treatment Outcome in Early Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis

Herrick AL, Lund M, Whidby N, Ennis H, Silman A, Machugh N, Denton CP.

J Rheumatol 2009 Dec.

OBJECTIVE: Randomized clinical trials in early diffuse cutaneous systemic sclerosis (dcSSc) are challenging. We used an observational approach to estimate the relative effectiveness of different current treatment approaches, capturing entry and outcome data in a standardized way.

METHODS: Patients with dcSSc within 3 years of the onset of skin thickening were included. Standardized entry and followup data were collected in relation to the first disease-modifying treatment at baseline and 4-6 weeks, then 3, 6, 12, 18, 24, 30, and 36 months. The 5 different protocols were (1) intravenous cyclophosphamide followed by mycophenolate mofetil (MMF); (2) anti-thymocyte globulin followed by MMF; (3) MMF alone; (4) no disease-modifying treatment; (5)

other immunosuppressant treatment. The primary outcome measure was the modified Rodnan skin score (mRSS). Inverse probability of treatment weights were used to allow for differing patient characteristics between groups.

RESULTS: The study included 147 patients from 12 centers. Numbers of patients starting on Protocols 1 to 5 were 29, 25, 61, 19, and 13, respectively. mRSS decreased over time from 24 (IQ 19-32) at baseline to 15.5 (IQ 9-24.5) at 3 years. Although there were differences in the magnitude of the change for different protocols, there were no significant differences between protocols in the rate of change of mRSS over time ($p = 0.43$). When inverse probability weights were applied, the results remained non-significant ($p = 0.41$).

CONCLUSION: Using this observational approach, there were no obvious differences in outcome between groups after allowing as far as possible for baseline differences in treatment allocations.

Μελέτη παρατήρησης του οφέλους της θεραπείας στις πρώιμες δερματικές διηθήσεις συστηματικής σκληροδερμίας

ΣΚΟΠΟΣ: Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες έγιναν σε πρώιμες δερματικές διηθήσεις ΣΣ (ΔΔΣΣ). Χρησιμοποιήσαμε μια προσέγγιση παρατήρησης προκειμένου να εκτιμήσουμε τη σχετική αποτελεσματικότητα των διαφορετικών τρεχουσών θεραπειών, λαμβάνοντας στοιχεία με πρότυπο τρόπο.

ΜΕΘΟΔΟΣ: Συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με ΔΔΣΣ με έναρξη της πάχυνσης του δέρματος μέσα σε 3 χρόνια. Πρότυπα στοιχεία εισαγωγής των ασθενών και παρακολούθησής τους συνελέγησαν σε σχέση με το πρώτο DMARD που δόθηκε, σε χρόνο μηδέν και στις 4-6 εβδομάδες, μετά στους 3, 6, 12, 18, 24, 30, και 36 μήνες. Τα 5 διαφορετικά πρωτόκολλα ήταν: 1) ενδοφλέβια κυκλοφωσφαμίδη ακολουθούμενη από mycophenolate mofetil (MMF) 2) αντιθυμοκυτταρική ανοσοσφαιρίνη ακολουθούμενη από MMF 3) MMF ως μονοθεραπεία 4) καθόλου DMARD 5) θεραπεία με άλλο ανοσοκατασταλτικό φάρμακο. Η κύρια μέτρηση που προέκυψε ως

αποτέλεσμα είναι η τροποποιημένη βαθμολογία Rodnan. Η αντίστροφη πιθανότητα των μεγεθών θεραπείας χρησιμοποιήθηκε για να διαφοροποιήσει χαρακτηριστικά ασθενών ανάμεσα σε ομάδες.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η μελέτη συμπεριλάμβανε 147 ασθενείς από 12 κέντρα. Ο αριθμός των ασθενών που ξεκίνησαν τα πρωτόκολλα 1 ως 5 ήταν 29, 25, 61, 19 και 13 αντίστοιχα. Η βαθμολογία Rodnan μειώθηκε από 24 (IQ 19-32) τη στιγμή της έναρξης σε 15,5 (IQ 9-24,5) στα 3 χρόνια. Παρόλο που υπήρχαν διαφορές στο μέγεθος της αλλαγής για τα διαφορετικά πρωτόκολλα, δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα πρωτόκολλα στο ποσοστό της αλλαγής της βαθμολογίας Rodnan ($p = 0,43$). Όταν ζητήθηκε αντίστροφη πιθανότητα μεγεθών, τα αποτελέσματα ήταν αδιάφορα ($p = 0,41$).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Χρησιμοποιώντας την προσέγγιση της παρατήρησης, δεν υπήρχαν προφανείς διαφορές στα συμπεράσματα μεταξύ των ομάδων, επιτρέποντας βέβαια τις διαφορές τη στιγμή της έναρξης της μελέτης στην κατανομή της θεραπείας.

Rapamycin versus methotrexate in early diffuse systemic sclerosis: Results from a randomized, single-blind pilot study

Su TI, Khanna D, Furst DE, Danovitch G, Burger C, Maranian P, Clements PJ. *Arthritis Rheum* 2009; 60:3821-30.

OBJECTIVE: To assess the safety and efficacy of rapamycin in the treatment of diffuse systemic sclerosis (SSc: scleroderma).

METHODS: Eighteen patients with diffuse SSc of ≤ 5 years duration were randomized to receive rapamycin or methotrexate (MTX) in a single-blind, 48-week study. Abnormalities in clinical and laboratory parameters were compared between the 2 treatment groups. The potential efficacy of the study drugs was evaluated by comparing results of the baseline and 48-week assessments, including the modified Rodnan skin thickness score (MRSS) and the Health Assessment

Questionnaire disability index.

RESULTS: The baseline characteristics of the patients were similar in both groups (n=9 in each). One patient in the rapamycin group who never received the study drug was excluded from the analysis. Three patients in each group withdrew from the study; 2 of the withdrawals were treatment-related (severe hypertriglyceridemia associated with rapamycin, and pancytopenia associated with MTX), and 4 were SSc-related. Hypertriglyceridemia was the most notable side effect associated with rapamycin, but it was generally well tolerated and treatable. The incidence and severity of other adverse drug reactions were comparable between the 2 groups. Within each group, the MRSS improved significantly from baseline. In the rapamycin group, the patient's global assessment showed a significant improvement from baseline, while forced vital capacity values declined from baseline. The disease activity scores at 48 weeks and the changes in these scores from baseline were not significantly different between the 2 groups.

CONCLUSION: Rapamycin has a reasonable safety profile in a select group of patients with scleroderma. Larger trials are needed to assess the efficacy of rapamycin in patients with early diffuse SSc.

Η ραπαμυκίνη σε αντιδιαστολή με τη μεθοτρεξάτη στην πρώιμη διήθηση στη συστηματική σκληροδερμία: αποτελέσματα από μια τυχαίοποιημένη, μονή-τυφλή πιλοτική μελέτη

ΣΚΟΠΟΣ: Να εξακριβωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ραπαμυκίνης στη θεραπεία της διήθησης από ΣΣ.

ΜΕΘΟΔΟΣ: 18 ασθενείς με διήθηση ΣΣ διάρκειας ≤ 5 χρόνια τυχαίοποιήθηκαν ώστε να λάβουν ραπαμυκίνη ή μεθοτρεξάτη σε μια μονή τυφλή μελέτη 48 εβδομάδων. Διαταραχές σε κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους συγκρίθηκαν μεταξύ των 2 θεραπευτικών ομάδων. Η ενδεχόμενη αποτελεσματικότητα των φαρμάκων της μελέτης εκτιμήθηκε συγκρίνοντας αποτελέσματα τη στιγμή της έναρξης και στις 48 εβδομάδες, περιλαμβάνοντας τη βαθμολογία πάχους Rodnan και το κλάσμα

ανικανότητας του ερωτηματολογίου εκτίμησης της υγείας (Health Assessment Questionnaire disability index).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Τα χαρακτηριστικά των ασθενών τη στιγμή έναρξης της μελέτης ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες (n = 9 σε καθεμία). Ένας ασθενής στην ομάδα της ραπαμυκίνης, που δεν πήρε ποτέ το φάρμακο εξαιρέθηκε από την ανάλυση. 3 ασθενείς σε κάθε ομάδα αποσύρθηκαν από τη μελέτη. 2 από αυτούς λόγω της θεραπείας (Υπερτριγλυκεριδαιμία λόγω της ραπαμυκίνης και πανκυτταροπενία λόγω της μεθοτρεξάτης) και 4 λόγω της νόσου. Η υπερτριγλυκεριδαιμία ήταν η πιο σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια που σχετίζεται με τη ραπαμυκίνη, αλλά σε γενικές γραμμές ήταν καλά ανεκτή. Η συχνότητα εμφάνισης και η σοβαρότητα των δυσμενών αντιδράσεων στα φάρμακα ήταν συγκρίσιμες στις δύο ομάδες. Σε κάθε ομάδα, η βαθμολογία Rodnan βελτιώθηκε σημαντικά σε σχέση με την έναρξη της μελέτης. Στην ομάδα της ραπαμυκίνης, η γενική εκτίμηση του ασθενούς βελτιώθηκε σημαντικά σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, ενώ η ζωτική ικανότητα μειώθηκε από την έναρξη της μελέτης. Οι βαθμολογίες της ενεργότητας της νόσου στις 48 εβδομάδες και οι αλλαγές σε αυτές τις βαθμολογίες από την έναρξη της νόσου δεν ήταν σημαντικά διαφορετικές ανάμεσα στις 2 ομάδες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Η ραπαμυκίνη έχει ένα σημαντικό προφίλ ασφάλειας σε μεμονωμένες ομάδες με σκληροδερμία. Μεγαλύτερες μελέτες χρειάζονται για να εκτιμήσουν την αποτελεσματικότητα της ραπαμυκίνης σε ασθενείς με πρώιμη διήθηση ΣΣ.

Genotype at the sIL-6R A358C polymorphism does not influence response to anti-TNF therapy in patients with rheumatoid arthritis

Hassan B, Maxwell JR, Hyrich KL et al. *Rheumatology* 2010; 49:43-7.

OBJECTIVE: To investigate the association between genotype at the soluble interleukin 6 receptor (sIL-6R) A358C single nucleotide polymor-

phism (SNP, rs8192284), previously reported to correlate with soluble receptor levels, and response to anti-TNF therapy in subjects with RA.

METHODS: In a large cohort of Caucasian RA patients treated with anti-TNF medications (total, n = 1050; etanercept, n = 455; infliximab, n = 450; and adalimumab, n = 142), the sIL-6R A358C polymorphism was genotyped using a Taqman 5'-allelic discrimination assay. Linear regression analysis adjusted for baseline 28 joint disease activity score (DAS28), baseline HAQ score, gender and use of concurrent DMARDs was used to assess the association of genotype at this polymorphism with response to anti-TNF therapy, defined by change in DAS28 after 6 months of treatment. Analyses were performed in the entire cohort, and also stratified by an anti-TNF agent. Additional analysis according to the EULAR response criteria was also performed, with the chi-squared test used to compare genotype groups.

RESULTS: No association between genotype at sIL-6R A358C and response to anti-TNF treatment was detected either in the cohort as a whole or after stratification by anti-TNF agent, in either the linear regression analysis or with response segregated according to EULAR criteria.

CONCLUSION: This study shows that genotype at the functional sIL-6R A358C SNP is not associated with response to anti-TNF treatment in patients with RA.

Ο γονότυπος στον sIL-6R A358C πολυμορφισμό δεν επηρεάζει την απάντηση στη θεραπεία με αντι-TNF σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα

ΣΚΟΠΟΣ: Να διερευνηθεί η σχέση μεταξύ γονότυπου στον πολυμορφισμό ενός νουκλεοτιδίου του διαλυτού υποδοχέα ιντερλευκίνης 6, που αναφέρθηκε πως σχετίζεται με τα επίπεδα του διαλυτού υποδοχέα και την απάντηση στη θεραπεία με αντι-TNF ασθενών με ΡΑ.

ΜΕΘΟΔΟΣ: Σε μια μεγάλη ομάδα Καυκάσιων ασθενών με ΡΑ που θεραπεύονται με αντι-TNF (n

= 1050, etanercept n = 455, infliximab n = 450, adalimumab n = 142), ο παραπάνω πολυμορφισμός γονοτυποποιήθηκε με επιλογή ακρίβειας Taqman. Η αναδρομική μελέτη που προσαρμόστηκε με τη βαθμολογία ενεργότητας νόσου 28 αρθρώσεων (DAS28), η HAQ βαθμολογία τη στιγμή της έναρξης, το είδος και η χρήση των ανταγωνιστικών DMARDs χρησιμοποιήθηκαν για να εκτιμήσουν τη σχέση του γονότυπου σε αυτόν τον πολυμορφισμό με την απάντηση στη θεραπεία με αντι-TNF, καθοριζόμενα από την αλλαγή στη βαθμολογία DAS28 μετά από 6 μήνες θεραπείας. Αναλύσεις διενεργήθηκαν σε όλο το σύνολο της ομάδας, και επίσης χωρίστηκαν με βάση έναν αντι-TNF παράγοντα. Επίπρόσθετη ανάλυση σύμφωνα με τα κριτήρια απάντησης του EULAR έγινε με το Χ² τεστ, για να συγκριθούν ομάδες γονοτύπων.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Δεν παρατηρήθηκε καμία σχέση ανάμεσα στο γονότυπο αυτό και την απάντηση στη θεραπεία με αντι-TNF, ούτε στην ομάδα στο σύνολό της ούτε με βάση το χωρισμό της ομάδας ανάλογα με τον παράγοντα αντι-TNF που δόθηκε, τόσο στην αναδρομική ανάλυση όσο και στην απάντηση με βάση τα κριτήρια του EULAR.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Αυτή η μελέτη δείχνει ότι ο γονότυπος στο λειτουργικό sIL-6R A358C SNP δε συνδέεται με την αντι-TNF θεραπεία σε ασθενείς με ΡΑ.

The impact of T-cell co-stimulation modulation in patients with undifferentiated inflammatory arthritis or very early rheumatoid arthritis: a clinical and imaging study of abatacept

Emery P, Durez P, Dougados M, Legerton CW, Becker JC, Vratsanos G, et al.
Ann Rheum Dis 2009. *Epub ahead of print.*

OBJECTIVE: Several agents provide treatment for established RA, but a crucial therapeutic goal is to delay/prevent progression of undifferentiated arthritis (UA) or very early RA.

METHODS: In this double-blind, Phase II, placebo-controlled 2-year study, anti-CCP2-positive

patients with UA (not fulfilling the ACR criteria for RA) and clinical synovitis of ≥ 2 joints were randomized to abatacept (~10 mg/kg) or placebo for 6 months, then study drug was terminated. The primary endpoint was development of RA (by ACR criteria) at Year 1. Patients were monitored by radiography, MRI, CCP2, RF, DAS28 and 28-joint count over 2 years.

RESULTS: At Year 1, 12/26 (46%) abatacept-treated versus 16/24 (67%) placebo-treated patients developed RA (difference [95% CI] -20.5% [-47.4, 7.8]). Adjusted mean changes from baseline to Year 1 in Genant-modified Sharp radiographic scores for abatacept- versus placebo-treated patients, respectively, were: 0 versus 1.1 for TS, and 0 versus 0.9 for ES. Mean changes from baseline to Year 1 in MRI erosion, osteitis and synovitis scores were 0, 0.2 and 0.2, respectively, versus 5.0, 6.7 and 2.3 in the abatacept versus placebo groups. Safety was comparable between groups; serious AEs occurred in one patient (3.6%) in each group.

CONCLUSION: Abatacept delayed progression of UA/very early RA in some patients. An impact on radiographic and MRI inhibition was observed, which was maintained for 6 months after therapy cessation. This suggests that it is possible to alter the progression of RA by modulating T-cell responses at a very early stage of disease.

Η επίπτωση της συντονισμένης διέγερσης από T-κύτταρα σε ασθενείς με αδιαφοροποίητη φλεγμονώδη αρθρίτιδα: μια κλινική και εικονική μελέτη του παράγοντα abatacept

ΣΚΟΠΟΣ: Αρκετοί παράγοντες παρέχουν ίαση για την εγκατεστημένη ΡΑ, αλλά ο κρίσιμος θεραπευτικός στόχος είναι να καθυστερήσει/εμποδίσει την πρόοδο της αδιαφοροποίητης αρθρίτιδας (ΑΑ) ή της πολύ πρώιμης ΡΑ.

ΜΕΘΟΔΟΣ: Σε αυτή τη διπλή τυφλή, φάσης II, με ομάδα ελέγχου placebo και διάρκειας 2 ετών μελέτη, με θετικό αντι-CCP2 σε ασθενείς με ΑΑ (δεν πληρεί τα κριτήρια ACR για τη ΡΑ) και με αρθροϋμενίτιδα

≥ 2 αρθρώσεων τυχαιοποιήθηκαν με abatacept (περίπου 10mg/kg) ή με placebo για 6 μήνες, και μετά η μελέτη του φαρμάκου διακόπηκε. Το πρώτο σημείο διακοπής αφορούσε την ανάπτυξη ΡΑ (με βάση τα κριτήρια ACR) στο 1ο έτος. Οι ασθενείς μελετήθηκαν με ακτινογραφία, MRI, CCP2, RF, DAS28, και μέτρηση 28 αρθρώσεων για 2 χρόνια.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Τον 1ο χρόνο, 12/26 (46%) των ασθενών που έλαβαν abatacept σε αντιδιαστολή με τους 16/24 (67%) της ομάδας placebo ανέπτυξαν ΡΑ. Προσαρμοσμένες αδρές αλλαγές από τη στιγμή έναρξης της μελέτης στον 1ο χρόνο στη βαθμολογία με βάση την ακτινολογική απεικόνιση (Genant-modified Sharp radiographic scores) για τις ομάδες abatacept και placebo αντίστοιχα ήταν: 0 έναντι 1,1 και 0 ως 0,9. Οι αλλαγές από τη στιγμή έναρξης ως τον 1ο χρόνο για την ομάδα της abatacept και την ομάδα placebo στη φθορά στην MRI, στις βαθμολογίες για την οστεΐτιδα και την αρθροϋμενίτιδα ήταν 0,0.2 και 0.2 αντίστοιχα, σε αντίθεση με την ομάδα ελέγχου που ήταν 5, 6.7 και 2.3 αντίστοιχα. Η ασφάλεια ήταν συγκρίσιμη και στις 2 ομάδες. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες προέκυψαν σε έναν ασθενή σε κάθε ομάδα (3,6%).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Ο παράγοντας abatacept επιβράδυνε την εξέλιξη της αδιαφοροποίητης αρθρίτιδας και της πρώιμης ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε κάποιους ασθενείς. Επίπτωση είχε και στην ακτινολογική εικόνα και στην MRI, η οποία διατηρήθηκε για 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Αυτό υπονοεί ότι είναι πιθανό να αλλάξει η εξέλιξη της ΡΑ συντονίζοντας τις απαντήσεις των T-κυττάρων σε πολύ πρώιμο στάδιο της νόσου.

Depletion of functionally active CD20+ T cells by rituximab treatment

Wilk E, Witte T, Marquardt N, Horvath T, Kalippke K, Scholz K, et al.

Arthritis Rheum 2009; 60:3563-71.

OBJECTIVE: Rituximab is a therapeutic anti-CD20 antibody used for in vivo depletion of B cells in

proliferative and autoimmune diseases. However, the mechanisms of action are not fully understood, since not all of the therapy-mediated effects can be explained by the depletion of antibody-secreting cells. In addition to B cells, there is also a small population of T cells coexpressing CD20 in all individuals. This study was conducted to examine the phenotype and function of CD3+CD20+ T cells in patients with rheumatoid arthritis (RA) and healthy controls.

METHODS: The phenotype and apoptosis of peripheral blood mononuclear cells from healthy donors and RA patients were examined by 4-color fluorescence-activated cell sorting analyses. Cytokine production was determined by intracellular staining and measurement of cytokines in the supernatants. Proliferation of sorted T cell populations was analyzed using (3) H-thymidine uptake assays.

RESULTS: In healthy individuals, 0.1-6.8% of peripheral blood T cells (mean 1.6%; n = 142) co-expressed CD20, which was not significantly different from that in the peripheral blood of RA patients, in whom 0.4-2.6% of T cells (mean 1.2%; n = 27) were CD20+. During rituximab therapy, the CD20+ T cells along with the B cells were eliminated from the RA peripheral blood. Among the CD20+ T cells, 45% co-expressed CD8 and 55% co-expressed CD4. Polyclonal CD3+CD20+ cells were functionally characterized by constitutive cytokine production (i.e., interleukin-1beta and tumor necrosis factor alpha), a low proliferative capacity, a high activation state, and enhanced susceptibility to apoptosis.

CONCLUSION: These findings suggest that CD20+ T cells represent a terminally differentiated cell type with immune-regulatory and pro-inflammatory capacities. Depletion of CD20+ T cells may be an additional mechanism by which anti-CD20 therapy functions in patients with RA.

Ελάττωση των λειτουργικών CD20+ T-κυττάρων από τη θεραπεία με rituximab

ΣΚΟΠΟΣ: Ο παράγοντας rituximab είναι ένα αντίσωμα αντι-CD20 κυττάρων που χρησιμοποιείται in vivo για τη μείωση των B-κυττάρων σε αυτοάνοσα

νοσήματα και νοσήματα με ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό. Ωστόσο, οι μηχανισμοί δράσης δεν είναι πλήρως κατανοητοί, αφού δεν είναι δυνατό να εξηγηθούν όλες οι θεραπευτικές δράσεις από την ελάττωση των κυττάρων που εκκρίνουν αντισώματα. Εκτός από τα B κύτταρα, υπάρχει και ένα μικρός πληθυσμός T κυττάρων που επίσης εκφράζουν CD20 σε όλα τα άτομα. Αυτή η μελέτη προορίστηκε να εξετάσει το φαινότυπο και τη λειτουργία των CD3+CD20+ T κυττάρων σε ασθενείς με ΡΑ και σε υγιή άτομα της ομάδας ελέγχου.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Ο φαινότυπος και η απόπτωση των μονοκύρηνων του περιφερικού αίματος από υγιείς δότες και ασθενείς με ΡΑ εξετάστηκαν με ανάλυση κυττάρων σημασμένων με 4-color fluorescence. Η παραγωγή κυτοκινών μετρήθηκε. Ο πολλαπλασιασμός των πληθυσμών των T κυττάρων αναλύθηκε χρησιμοποιώντας μέτρηση της περιεκτικότητας της 3-H-θυμιδίνης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Σε υγιή άτομα, 0.1-6.8% των T κυττάρων του περιφερικού αίματος (1.6%, n = 142) εξέφρασαν επίσης το CD20, που δεν έδωσε αξιοσημείωτα διαφορετικό αποτέλεσμα από το περιφερικό αίμα ασθενών με ΡΑ, στους οποίους 0.4 ως 2.6% των T κυττάρων (1.2%, n = 27) ήταν CD20+. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με rituximab, τα κύτταρα T CD20+ μαζί με τα B κύτταρα εξαφανίστηκαν από το περιφερικό αίμα ασθενών με ΡΑ. Ανάμεσα στα CD20+ T κύτταρα, το 45% εξέφρασαν επίσης και το CD8 και το 50% εξέφρασαν το CD4. Τα πολυκλωνικά CD3+CD20+ κύτταρα χαρακτηρίζονταν από την παραγωγή κυτοκινών (IL-1b και TNFa), χαμηλή ικανότητα πολλαπλασιασμού, υψηλό επίπεδο ενεργοποίησης και αυξημένη δυνατότητα απόπτωσης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι τα CD20+ T κύτταρα αντιπροσωπεύουν έναν τύπο κυττάρων τελικής διαφοροποίησης με ανοσορυθμιστικές και προφλεγμονώδεις ικανότητες. Η μείωση των CD20+ T κυττάρων μπορεί να είναι ένας επιπρόσθετος μηχανισμός με τον οποίο λειτουργεί η θεραπεία με αντι-CD20 σε ασθενείς με ΡΑ.

Prediction of functional impairment and remission in rheumatoid arthritis patients by biochemical variables and genetic polymorphisms

Balsa A, Del Amo J, Blanco F, Caliz R, Silva L, Sanmarti R, et al.

Rheumatology 2009 Dec. *Epub ahead of print.*

OBJECTIVE: To develop a model to predict RA outcome based on biochemical variables and single nucleotide polymorphisms (SNPs).

METHODS: We collected baseline data from RA patients. SNP genotyping was performed using an oligonucleotide microarray. Remission and severe disability were investigated as outcomes of the study. Logistic regression models and receiver operating characteristic (ROC) curves were used to determine sensitivity (S), specificity (Sp) and likelihood ratio (LR).

RESULTS: Six hundred and thirty-two patients (375 in the study and 257 in the validation) were included. Twenty-two out of 152, and 19 out of 208 patients had an HAQ > 2. The model obtained to predict disability included levels of the anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies, ESR and SNP rs2070874 in the IL-4 gene. Homozygous and heterozygous carriers of the IL-4 33T allele had a decreased risk of severe disability. The discriminative power had an area under the curve (AUC) of 0.792 (95% CI 0.694, 0.889), with S 41%, Sp 95% and LR +7.6. Twenty-one out of 268 and 17 out of 211 patients were in remission in the study and validation cohorts, respectively. The model included absence of anti-CCP antibodies and the SNP rs2476601 on the PTPN22 gene. Homozygous and heterozygous carriers of the PTPN22 1858T allele had a decreased probability of remission. The discriminative power had an AUC of 0.842 (95% CI 0.756, 0.928), with S 76%, Sp 86% and LR + 5.4. Predictive ability was confirmed on the validation cohort.

CONCLUSIONS: We have developed two models based on laboratory variables that are

associated with relevant outcomes for RA patients at disease onset.

Η πρόβλεψη της λειτουργικής φθοράς και της εξασθένισης στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα από βιοχημικές μεταβλητές και γενετικούς πολυμορφισμούς

ΣΚΟΠΟΣ: Να αναπτυχθεί ένα μοντέλο που να προβλέπει το αποτέλεσμα της ΡΑ και που βασίζεται σε βιοχημικές μεταβλητές και τον πολυμορφισμό ενός νουκλεοτιδίου (SNPs).

ΜΕΘΟΔΟΣ: Συλλέξαμε στοιχεία τη στιγμή της έναρξης της μελέτης από ασθενείς με ΡΑ. Ο γονότυπος SNP δημιουργήθηκε χρησιμοποιώντας μια ολιγονουκλεοτιδική διάταξη. Εξασθένιση και σοβαρή ανικανότητα ήταν το αποτέλεσμα της μελέτης. Τα λογιστικά μοντέλα εξασθένισης και οι χαρακτηριστικές καμπύλες του χειρισμού του δέκτη χρησιμοποιήθηκαν για να καθορίσουν την ευαισθησία, την ειδικότητα και το πηλίκιο πιθανότητας.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Συμπεριλήφθηκαν 632 ασθενείς (375 στη μελέτη και 257 στην επαλήθευση). 22 από τους 152 και 19 από τους 208 είχαν HAQ πάνω από 2. Το μοντέλο πέτυχε να προβλέψει τα επίπεδα ανικανότητας των αντισωμάτων αντι-CCP, ESR και SNP rs2070874 στο γονίδιο της IL-4. Τα ομόλογα και ετερόλογα αλληλόμορφα IL-4 33T είχαν μειωμένο κίνδυνο σοβαρή εξασθένισης. Η δύναμη διάκρισης είχε ένα πεδίο κάτω από την καμπύλη 0,792 με ευαισθησία 41% ειδικότητα 95% και πηλίκιο πιθανότητας +7,6. 21 από 268 και 17 από 211 ασθενείς ήταν σε εξασθένιση στις ομάδες της μελέτης και της επαλήθευσης αντίστοιχα. Το μοντέλο λάμβανε υπόψη την απουσία των αντι-CCP αντισωμάτων και του SNP rs2476601 στο γονίδιο PTPN22. Ομόζυγες και ετερόζυγες αλληλουχίες του αλληλίου PTPN22 1858T είχαν μειωμένη ικανότητα εξασθένισης. Ικανότητα πρόβλεψης επιβεβαιώθηκε και στην ομάδα επαλήθευσης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Αναπτύξαμε 2 μοντέλα βασισμένα σε εργαστηριακές μεταβλητές που συνδέονται με σχετικά αποτελέσματα με αυτά των ασθενών με ενεργό ΡΑ.