

Ενδιαφέροντα Άρθρα Βιβλιογραφίας

Ατυπα κατάγματα ισχίου μετά από μακρόχρονη χρήση διφωσφονικών (>5-10 έτη)

Το ACR εξέδωσε ειδοποίηση μετά από ανακοίνωση του FDA (10 Μαρτίου 2010) ότι μελετά την ασφάλεια των διφωσφονικών. Έχουν αναφερθεί περιστατικά με άτυπα κατάγματα ισχίου και κατάγματα καταπόνησης (Insufficiency fractures) σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά για περισσότερο από 5-10 έτη. Τα δεδομένα μέχρι σήμερα δεν είναι τέτοια που να επιβάλλουν τη διακοπή του φαρμάκου μετά από 5 έτη. Παρ' όλα αυτά, ο γιατρός θα πρέπει να συζητά με τον ασθενή την πιθανότητα κατάγματος καταπόνησης για να αποφασίσουν μαζί τη διακοπή ή όχι του διφωσφονικού μετά τα 5 έτη συνεχούς χορήγησης.

Spa therapy in the treatment of knee osteoarthritis: a large randomised multicentre trial

Forestier R, Desfour H, Tessier J-M et al.
Ann Rheum Dis 2010; 69:660-5

OBJECTIVE: To determine whether spa therapy plus home exercises and usual medical treatment provides any benefit over exercises and usual treatment in the management of knee osteoarthritis.

METHODS: A large multicentre randomised prospective clinical trial of patients with knee osteoarthritis according to the American College of Rheumatology criteria, attending French spa resorts as outpatients between June 2006 and April 2007. Zelen randomisation was used, so patients were ignorant of the other group and

the spa personnel were not told which patients were participating. The main endpoint criteria were patient self-assessed. All patients continued usual treatments and performed daily standardised home exercises. The spa therapy group also received 18 days of spa therapy (massages, showers, mud and pool sessions).

MAIN ENDPOINT: The number of patients achieving minimal clinically important improvement (MCII) at 6 months, defined as ≥ 19.9 mm on the visual analogue pain scale and/or ≥ 9.1 points in a normalised Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index function score and no knee surgery.

RESULTS: The intention to treat analysis included 187 controls and 195 spa therapy patients. At 6 months, 99/195 (50.8%) spa group patients had MCII and 68/187 (36.4%) controls ($\chi^2=8.05$; $df=1$; $p=0.005$). However, no improvement in quality of life (Short Form 36) or patient acceptable symptom state was observed at 6 months.

CONCLUSION: For patients with knee osteoarthritis a 3-week course of spa therapy together with home exercises and usual pharmacological treatments offers benefit after 6 months compared with exercises and usual treatment alone, and is well tolerated.

Η λουτροθεραπεία έχει ευεργετική επίδραση στην οστεοαρθρίτιδα του γόνατος

ΣΤΟΧΟΣ: Να εξακριβωθεί αν η λουτροθεραπεία, σε συνδυασμό με ασκήσεις στο σπίτι και με τη συνήθη ιατρική θεραπεία, παρέχει πλεονε-

κτήματα έναντι των ασκήσεων στο σπίτι και της συνήθους ιατρικής θεραπείας στην αντιμετώπιση της οστεοαρθρίτιδας του γόνατος.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Μια μεγάλη, πολυκεντρική, τυχαίο-πονημένη, προοπτική κλινική μελέτη ασθενών με οστεοαρθρίτιδα γόνατος σύμφωνα με τα κριτήρια του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας, που επισκέπτονταν γαλλικά κέντρα λουτρο-θεραπείας σαν εξωτερικοί ασθενείς ανάμεσα στον Ιούνιο του 2006 και τον Απρίλιο του 2007. Χρησιμοποιήθηκε η τυχαιοποίηση του Zelen, έτσι οι ασθενείς αγνούσαν την άλλη ομάδα και το προσωπικό του κέντρου δε γνώριζε ποιοι ασθενείς συμμετείχαν. Το κύριο τελικό κριτήριο ήταν η ίδια η εκτίμηση του ασθενούς για την κατάστασή του. Όλοι οι ασθενείς συνέχισαν τις συνήθεις θεραπείες και έκαναν καθημερινές προτυποποιημένες ασκήσεις στο σπίτι. Η ομάδα της λουτροθεραπείας έκανε επίσης 18 ημερών λουτροθεραπεία (μασάζ, λουτρά, συνεδρίες λασπόλουτρων και πισίνας).

ΚΥΡΙΟ ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΟ ΣΗΜΕΙΟ: Ο αριθμός των ασθενών που πέτυχαν ελάχιστη κλινικά σημαντική βελτίωση (MCII) στους 6 μήνες, οριζόμενη ως $\geq 19,9$ mm στην οπτική αναλογική κλίμακα πό-νου και/ή $\geq 9,1$ βαθμοί σε έναν ομαλοποιημένο λειτουργικό δείκτη για την οστεοαρθρίτιδα των πανεπιστημίων Western Ontario και McMaster, χωρίς χειρουργική επέμβαση στο γόνατο.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η μελέτη περιλάμβανε 187 άτομα στην ομάδα ελέγχου και 195 ασθενείς που έλαβαν λουτροθεραπεία. Σε 6 μήνες, 99/195 (50,8%) της ομάδας λουτροθεραπείας είχαν MCII και αντίστοιχα 68/187 της ομάδας ελέγχου ($\chi^2=8.05$, $df=1$, $p=0,005$). Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε βελτίωση στην ποιότητα ζωής ή στην εκτίμηση των συμπτωμάτων σε 6 μήνες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Για ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα γόνατος, λουτροθεραπεία 3 εβδομάδων μαζί με ασκήσεις στο σπίτι και τη συνήθη φαρμακολογική θεραπεία προσφέρει όφελος μετά από 6 μήνες, σε σύγκριση με τις ασκήσεις και τη συνήθη θεραπεία μόνο, και είναι καλά ανεκτή.

The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide

Houssiau FA, Vasconcelos C, D’Cruz D, Sebastiani GD, et al.

Ann Rheum Dis 2010; 69:61-4

OBJECTIVE: To update the follow-up of the Euro-Lupus Nephritis Trial (ELNT), a randomised prospective trial comparing low-dose (LD) and high-dose (HD) intravenous (IV) cyclophosphamide (CY) followed by azathioprine (AZA) as treatment for proliferative lupus nephritis.

METHODS: Data for survival and kidney function were prospectively collected during a 10-year period for the 90 patients randomised in the ELNT, except in 6 lost to follow-up.

RESULTS: Death, sustained doubling of serum creatinine and end-stage renal disease rates did not differ between the LD and HD group [5/44 (11%) vs 2/46 (4%), 6/44 (14%) vs 5/46 (11%) and 2/44 (5%) vs 4/46 (9%), respectively] nor did mean serum creatinine, 24h proteinuria and damage score at last follow-up. Most patients in both groups were still treated with glucocorticoids, other immunosuppressant agents and blood pressure lowering drugs. After 10 years of follow-up, the positive predictive value for a good outcome of an early drop in proteinuria in response to initial immunosuppressive therapy was confirmed.

CONCLUSION: The data confirm that an LD IVCY regimen followed by AZA - the “Euro-Lupus regimen” - achieves good clinical results in the very long term.

Η χημηλή δόση της IV ώσης κυκλοφωσφαμίδης ακολουθούμενη από αζαθειοπρίνη είναι το ίδιο αποτελεσματική με την υψηλή ώση IV κυκλοφωσφαμίδης. Παρακολούθηση ασθενών επί 10 έτη

ΣΤΟΧΟΣ: Η αναθεώρηση της παρακολούθησης της δοκιμασίας νεφρίτιδας Euro-Lupus (ELNT),

μια τυχαίοποιημένη προοπτική μελέτη που συγκρίνει χαμηλής δόσης (ΧΔ) και υψηλής δόσης (ΥΔ) ενδοφλέβια (IV) κυκλοφωσφαμίδη (ΚΥ) ακολουθούμενη από αζαθειοπρίνη (ΑΖΑ) σαν θεραπεία για την υπερπλαστική νεφρίτιδα του λύκου.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Δεδομένα για την επιβίωση και τη νεφρική λειτουργία συγκεντρώθηκαν προοπτικά κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 10 ετών, για τους 90 ασθενείς που τυχαίοποιήθηκαν με την ELNT, με εξαίρεση 6 που χάθηκαν κατά τη διάρκεια των χρόνων παρακολούθησης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Τα ποσοστά θανάτων, διπλασιασμού της κρεατινίνης ορού και νεφρικής νόσου τελικού σταδίου δε διέφεραν ανάμεσα στις ομάδες χαμηλής και υψηλής δόσης [5/44 (11%) έναντι 2/46 (4%), 6/44 (14%) έναντι 5/46 (11%) και 2/44 (5%) έναντι 4/46 (9%), αντιστοίχως], ούτε η μέση κρεατινίνη ορού, η πρωτεϊνουρία 24ώρου και ο βαθμός καταστροφής στην τελευταία παρακολούθηση. Οι περισσότεροι ασθενείς και των δυο ομάδων βρισκόνταν ακόμη υπό θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή, άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες και αντιυπερτασικά φάρμακα. Μετά από 10ετή παρακολούθηση, η προσδοκία καλού αποτελέσματος με πρώιμη μείωση της πρωτεϊνουρίας σε απάντηση της αρχικής ανοσοκατασταλτικής θεραπείας επιβεβαιώθηκε.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Τα δεδομένα επιβεβαιώνουν ότι η χαμηλή δόση ενδοφλέβιας κυκλοφωσφαμίδης ακολουθούμενη από αζαθειοπρίνη - η "συνταγή Euro-Lupus" - επιτυγχάνει καλά κλινικά αποτελέσματα μακροπρόθεσμα.

DAS-driven therapy versus routine care in patients with recent-onset active rheumatoid arthritis

Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Kerstens PJS, Nielen MMJ, et al.
Ann Rheum Dis 2010; 69:65-9

OBJECTIVES: To compare the efficacy of Disease Activity Score (DAS)-driven therapy and routine

care in patients with recent-onset rheumatoid arthritis.

METHODS: Patients with recent-onset rheumatoid arthritis receiving traditional antirheumatic therapy from either the BeSt study, a randomised controlled trial comparing different treatment strategies (group A), or two Early Arthritis Clinics (group B) were included. In group A, systematic DAS-driven treatment adjustments aimed to achieve low disease activity (DAS \leq 2.4). In group B, treatment was left to the discretion of the treating doctor. Functional ability (Health Assessment Questionnaire (HAQ)), Disease Activity Score in 28 joints (DAS28) and Sharp/van der Heijde radiographic score (SHS) were evaluated.

RESULTS: At baseline, patients in group A (n=234) and group B (n=201) had comparable demographic characteristics and a mean HAQ of 1.4. Group A had a longer median disease duration than group

B (0.5 vs 0.4 years, $p=0.016$), a higher mean DAS28 (6.1 vs 5.7, $p<0.001$), more rheumatoid factor-positive patients (66% vs 42%, $p<0.001$) and more patients with erosions (71% vs 53%, $p<0.001$). After 1 year, the HAQ improvement was 0.7 vs 0.5 ($p=0.029$), and the percentage in remission (DAS28 <2.6) 31% vs 18% ($p<0.005$) in groups A and B, respectively. In group A, the median SHS progression was 2.0 (expected progression 7.0), in group B, the SHS progression was 1.0 (expected progression 4.4).

CONCLUSION: In patients with recent-onset rheumatoid arthritis receiving traditional treatment, systematic DAS-driven therapy results in significantly better clinical improvement and possibly improves the suppression of joint damage progression.

Η παρακολούθηση ασθενών με DAS και ανάλογη τροποποίηση της αγωγής οδηγεί σε καλύτερη κλινική βελτίωση

Η μελέτη αυτή επιβεβαιώνει παλαιότερη μελέτη και θα πρέπει να καθιερωθεί ως καλή κλινική πρακτική. Δυστυχώς, απαρχαιωμένες απόψεις, λανθασμένη άποψη για το χρονοβόρο της δι-

αδικασίας, έχουν αποτρέψει ως σήμερα την καθολική εφαρμογή αυτής της πρακτικής.

ΣΤΟΧΟΣ: Η σύγκριση της αποτελεσματικότητας της εφαρμογής θεραπείας με βάση το DAS (βαθμός ενεργότητας νόσου) και της συνήθους φροντίδας σε ασθενείς με πρόσφατης έναρξης ρευματοειδή αρθρίτιδα.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με πρόσφατης έναρξης ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν κλασική αντιρευματική θεραπεία είτε με βάση τη μελέτη BeSt, μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη που σύγκρινε διαφορετικές στατηγικές θεραπείας (ομάδα Α), είτε τη μελέτη Early Arthritis Clinics (ομάδα Β). Στην ομάδα Α, πραγματοποιήθηκαν συστηματικές τροποποιήσεις της θεραπείας με βάση το DAS, με σκοπό την επίτευξη χαμηλής ενεργότητας νόσου ($DAS \leq 2.4$). Στην ομάδα Β, η θεραπεία αφέθηκε στην κρίση του θεράποντα ιατρού. Εκτιμήθηκαν η λειτουργική ικανότητα [Ερωτηματολόγιο Εκτίμησης Υγείας (HAQ)], ο Βαθμός Ενεργότητας Νόσου σε 28 αρθρώσεις (DAS28) και το ακτινογραφικό σκορ Sharp/van der Heijde (SHS).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Στην αρχή της μελέτης, οι ασθενείς της ομάδας Α ($n=234$) και της ομάδας Β ($n=201$) είχαν συγκρίσιμα δημογραφικά χαρακτηριστικά και μέσο HAQ 1.4. Η ομάδα Α είχε μεγαλύτερη μέση διάρκεια νόσου σε σχέση με την ομάδα Β (0,5 έναντι 0,4 έτη, $p=0,016$) υψηλότερο μέσο DAS28 (6,1 έναντι 5,7, $p<0,001$), περισσότερους ασθενείς θετικούς για το ρευματοειδή παράγοντα (66% έναντι 42%, $p<0,001$) και περισσότερους ασθενείς με διαβρώσεις (71% έναντι 53%, $p<0,001$). Μετά από ένα χρόνο, η βελτίωση του HAQ ήταν 0,7 έναντι 0,5 ($p=0,029$) και το ποσοστό ύφεσης ($DAS28 < 2,6$) 31% έναντι 18% ($p<0,005$) στις ομάδες Α και Β, αντίστοιχα. Στην ομάδα Α, η μέση πρόοδος SHS ήταν 2,0 (αναμενόμενη πρόοδος 7,0), ενώ στην ομάδα Β η πρόοδος ήταν 1,0 (αναμενόμενη πρόοδος 4,4).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Σε ασθενείς με πρόσφατης έναρξης ρευματοειδή αρθρίτιδα που λάμβαναν κλασική θεραπεία, η συστηματική τροποποίηση

της θεραπείας με βάση το DAS οδηγεί σε σημαντική κλινική βελτίωση και πιθανώς ευνοεί την καταστολή της εξέλιξης της καταστροφής των αρθρώσεων.

Women with rheumatoid arthritis negative for anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor are more likely to improve during pregnancy, whereas in autoantibody-positive women autoantibody levels are not influenced by pregnancy.

de Man YA, Bakker-Jonges LE, Dufour-van den Goordeghe CM, et al.

Ann Rheum Dis 2010; 69:420-23

OBJECTIVE: To determine whether changes in levels of anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) and rheumatoid factor (RF) are associated with the spontaneous improvement of rheumatoid arthritis (RA) during pregnancy and with the subsequent flare post partum.

METHODS: Disease activity scores from the Pregnancy-induced Amelioration of Rheumatoid Arthritis (PARA) study of 118 patients were available for analysis. Before conception (if applicable), at each trimester and at 6, 12 and 26 weeks post partum, levels of the autoantibodies anti-CCP, IgM-RF, IgG-RF and IgA-RF were determined. Responses in disease activity were classified according to European League Against Rheumatism (EULAR) response criteria during pregnancy and post partum, and associated with the presence or absence of autoantibodies.

RESULTS: The median levels of anti-CCP and all subclasses of RF during pregnancy were stable, whereas post partum the levels of anti-CCP, IgM-RF and IgA-RF declined. A significantly higher percentage of women without autoantibodies (negative for anti-CCP and RF) improved compared with women positive for either or both autoantibodies (75% vs 39%, $p=0.01$). The occurrence of a flare post partum was comparable between these groups.

CONCLUSION: Improvement of disease activity of RA during pregnancy was not associated with

changes in levels of autoantibodies during pregnancy, however, improvement may occur more frequently in the absence of anti-CCP and RF.

Οι γυναίκες με ρευματοειδή αρθρίτιδα χωρίς αντισώματα έναντι του κιτρολλινωμένου πεπτιδίου είναι πιο πιθανό να βελτιωθούν στην εγκυμοσύνη, ενώ οι γυναίκες με αντισώματα δεν επηρεάζονται από την εγκυμοσύνη.

ΣΤΟΧΟΣ: Να καθοριστεί αν οι μεταβολές στα επίπεδα του κιτρολλινωμένου πεπτιδίου (anti-CCP) και του ρευματοειδούς παράγοντα (RF) συνδέονται με αυτόματη βελτίωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (RA) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και με την επακόλουθη αναζωπύρωση μετά τον τοκετό.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Αναλύθηκαν οι βαθμολογίες ενεργότητας νόσου από τη μελέτη PARA (επαγόμενη από την εγκυμοσύνη βελτίωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας) που έγινε σε 118 ασθενείς. Μετρήθηκαν τα επίπεδα των αυτοαντισωμάτων anti-CCP, IgM-RF και IgA-RF πριν τη σύλληψη (αν ήταν εφικτό), σε κάθε τρίμηνο και σε 6, 12 και 26 εβδομάδες μετά τον τοκετό. Οι απαντήσεις στην ενεργότητα της νόσου ταξινομήθηκαν με τα κριτήρια απάντησης του Ευρωπαϊκού Συνδέσμου κατά των Ρευματικών Νοσημάτων (EULAR) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και μετά τον τοκετό και συσχετίστηκαν με την παρουσία ή την απουσία αυτοαντισωμάτων.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Τα μέσα επίπεδα anti-CCP και όλων των υποκατηγοριών του ρευματοειδούς παράγοντα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ήταν σταθερά, ενώ μετά τον τοκετό τα επίπεδα των anti-CCP, IgM-RF και IgA-RF παρουσίασαν πτώση. Ένα σημαντικό υψηλότερο ποσοστό γυναικών χωρίς αυτοαντισώματα (αρνητικές για anti-CCP και RF) παρουσίασαν βελτίωση σε σύγκριση με γυναίκες θετικές για ένα ή και για τα δύο αυτοαντισώματα (75% έναντι 39%, $p=0,01$). Η επίπτωση αναζωπύρωσης μετά τον τοκετό ήταν συγκρίσιμη μεταξύ αυτών των ομάδων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Η βελτίωση της ενεργότητας της νόσου στη ρευματοειδή αρθρίτιδα κατά τη

διάρκεια της εγκυμοσύνης δε συσχετίστηκε με μεταβολές στα επίπεδα των αυτοαντισωμάτων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ωστόσο η βελτίωση είναι συχνότερη σε απουσία anti-CCP και RF.

Which subgroup of patients with rheumatoid arthritis benefits from switching to rituximab versus alternative anti-tumour necrosis factor (TNF) agents after previous failure of an anti-TNF agent?

Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, Mooler B, Walker UA, et al.

Ann Rheum Dis 2010; 69:387-93

BACKGROUND: Patients with rheumatoid arthritis (RA) with an inadequate response to TNF antagonists (aTNFs) may switch to an alternative aTNF or start treatment from a different class of drugs, such as rituximab (RTX). It remains unclear in which clinical settings these therapeutic strategies offer most benefit.

OBJECTIVE: To analyse the effectiveness of RTX versus alternative aTNFs on RA disease activity in different subgroups of patients.

METHODS: A prospective cohort study of patients with RA who discontinued at least one aTNF and subsequently received either RTX or an alternative aTNF, nested within the Swiss RA registry (SCQM-RA) was carried out. The primary outcome, longitudinal improvement in 28-joint count Disease Activity Score (DAS28), was analysed using multivariate regression models for longitudinal data and adjusted for potential confounders.

RESULTS: Of the 318 patients with RA included; 155 received RTX and 163 received an alternative aTNF. The relative benefit of RTX varied with the type of prior aTNF failure: when the motive for switching was ineffectiveness to previous aTNFs, the longitudinal improvement in DAS28 was significantly better with RTX than with an alternative aTNF ($p=0.03$; at 6 months, -1.34 (95% CI -1.54 to -1.15) vs -0.93 (95% CI -1.28 to -0.59), respectively). When the motive for switching was other causes, the longitudinal improvement in DAS28

was similar for RTX and alternative aTNFs ($p=0.40$). These results were not significantly modified by the number of previous aTNF failures, the type of aTNF switches, or the presence of co-treatment with a disease-modifying antirheumatic drug.

CONCLUSION: This observational study suggests that in patients with RA who have stopped a previous aTNF treatment because of ineffectiveness changing to RTX is more effective than switching to an alternative aTNF.

Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και μη ανταπόκριση σε αντι-TNFα παραγοντα, η αλλαγή σε rituximab ίσως είναι πιο αποτελεσματική από δεύτερο αντι-TNFα παράγοντα

ΙΣΤΟΡΙΚΟ: Οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα με ανεπαρκή ανταπόκριση σε ανταγωνιστές TNF (aTNF) μπορούν να στραφούν σε έναν εναλλακτικό aTNF ή να ξεκινήσουν θεραπεία με μια διαφορετική κατηγορία φαρμάκων, όπως η ριτουξιμάμπη (RTX). Δεν είναι ξεκάθαρο υπό ποιες κλινικές συνθήκες αυτές οι θεραπευτικές στρατηγικές προσφέρουν μέγιστο όφελος.

ΣΤΟΧΟΣ: Η ανάλυση της αποτελεσματικότητας της RTX έναντι εναλλακτικών aTNF στην ενεργότητα της νόσου της ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε διαφορετικές υποομάδες ασθενών.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Διενεργήθηκε μια προοπτική μελέτη σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που διέκοψαν τουλάχιστον έναν aTNF και ακολούθως έλαβαν είτε RTX είτε εναλλακτικό aTNF, καταγεγραμμένους στα Ελβετικά αρχεία ρευματοειδούς αρθρίτιδας (SCQM-RA). Τα πρώτα αποτελέσματα, βελτίωση σε 28 αρθρώσεις με βαθμολόγηση ενεργότητας νόσου (DAS28), αναλύθηκαν με τη χρήση πολυμεταβλητών μοντέλων ύφεσης για δεδομένα γεωγραφικού μήκους και τροποποιήθηκαν για δυνητικά συχυτικούς παράγοντες.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Από τους 318 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι 155 λάμβαναν RTX και 163 λάμβαναν έναν εναλλακτικό aTNF. Το σχετικό όφελος από την RTX διέφερε ανάλογα με τον τύπο της αποτυχίας του προηγούμενου aTNF: όταν το κίνητρο για την αλλαγή ήταν η μη αποτελεσματι-

κότητα του προηγούμενου aTNF, βελτίωση στο DAS28 ήταν σημαντικά μεγαλύτερη με την RTX παρά με έναν εναλλακτικό aTNF [$p=0,03$, στους 6 μήνες, $-1,34$ (95% CI $-1,54$ με $-1,15$) έναντι $-0,93$ (95% CI $-1,28$ με $-0,59$), αντιστοίχως]. Όταν το κίνητρο για την αλλαγή του φαρμάκου ήταν άλλη αιτία, η βελτίωση στο DAS28 ήταν παρόμοια για την RTX και τον εναλλακτικό aTNF ($p=0,40$). Τα αποτελέσματα αυτά δεν τροποποιούνταν σημαντικά από τον αριθμό των προηγούμενων αποτυχιών με aTNF, των τύπων των αλλαγών των aTNF ή την παρουσία συν-θεραπείας με ένα νοσο-τροποποιητικό αντιρευματικό φάρμακο.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Αυτή η μελέτη παρατήρησης υποδεικνύει ότι σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έχουν διακόψει θεραπεία με aTNF λόγω μη αποτελεσματικότητας, η αλλαγή του φαρμάκου σε RTX είναι πιο αποτελεσματική από ό,τι σε έναν εναλλακτικό aTNF.

Association of methotrexate and tumour necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry

Greenberg JD, Reed G, Kremer JM, Kavanaugh A, Zheng C, Bishai W, Hochberg MC. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:380-86

OBJECTIVE: To examine the association of methotrexate (MTX) and tumour necrosis factor (TNF) antagonists with the risk of infectious outcomes including opportunistic infections in patients with rheumatoid arthritis (RA).

METHODS: Patients with RA enrolled in the Consortium of Rheumatology Researchers of North America (CORRONA) registry prescribed MTX, TNF antagonists or other disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) were included. The primary outcomes were incident overall and opportunistic infections. Incident rate ratios were calculated using generalised estimating equation Poisson regression models adjusted for demographics, comorbidities and RA disease activity measures.

RESULTS: A total of 7971 patients with RA were

followed. The adjusted rate of infections per 100 person-years was increased among users of MTX (30.9, 95% CI 29.2 to 32.7), TNF antagonists (40.1, 95% CI 37.0 to 43.4) and a combination of MTX and TNF antagonists (37.1, 95% CI 34.9 to 39.3) compared with users of other non-biological DMARDs (24.5, 95% CI 21.8 to 27.5). The adjusted incidence rate ratio (IRR) was increased in patients treated with MTX (IRR 1.30, 95% CI 1.12 to 1.50) and TNF antagonists (IRR 1.52, 95% CI 1.30 to 1.78) compared with those treated with other DMARDs. TNF antagonist use was associated with an increased risk of opportunistic infections (IRR 1.67, 95% CI 0.95 to 2.94). Prednisone use was associated with an increased risk of opportunistic infections (IRR 1.63, 95% CI 1.20 to 2.21) and an increased risk of overall infection at doses >10mg daily (IRR 1.30, 95% CI 1.11 to 1.53).

CONCLUSION: MTX, TNF antagonists and prednisone at doses >10 mg daily were associated with increased risks of overall infections. Low-dose prednisone and TNF antagonists (but not MTX) increased the risk of opportunistic infections.

Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, η χρήση μεθοτρεξάτης συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων. Έτσι, σε ασθενείς υπό μεθοτρεξάτη και βιολογικό παράγοντα, να λαμβάνεται υπόψη και αυτός ο κίνδυνος και να μην αποδίδονται όλες οι λοιμώξεις στο βιολογικό παράγοντα

ΣΤΟΧΟΣ: Η εξέταση της σύνδεσης της μεθοτρεξάτης (MTX) και των ανταγωνιστών του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF) με τον κίνδυνο λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων και ευκαιριακών λοιμώξεων σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Συμπεριλήφθηκαν ασθενείς εγγεγραμμένοι στα μητρώα της Κοινοπραξίας Ρευματολογικών Ερευνών της Βόρειας Αμερικής (CORRONA), στους οποίους είχε συνταγογραφηθεί MTX, ανταγωνιστές TNF ή άλλα νοσο-τροποποιητικά αντιρευματικά φάρμακα (DMARDs). Στα πρώτα αποτελέσματα περιλαμβάνονταν οι συνολικές και οι ευκαιριακές λοιμώξεις. Η ποσοστιαία αναλογία περιστατικών

υπολογίστηκε με γενικής εκτίμησης μοντέλα υποχώρησης με την εξίσωση Poisson, τροποποιημένη για δημογραφικά δεδομένα, συννοσηρότητες και βαθμό ενεργότητας της νόσου για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Συνολικά συμμετείχαν 7971 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Ο τροποποιημένος βαθμός των λοιμώξεων ανά 100 ανθρωποέτη αυξήθηκε στους χρήστες της MTX (30,9, 95% CI 29,2 με 32,7), των ανταγωνιστών TNF (40,1, 95% CI 37,0 με 43,4) και συνδυασμού MTX και ανταγωνιστών TNF (37,1, 95% CI 34,9 με 39,3), σε σύγκριση με χρήστες άλλων μη βιολογικών παραγόντων DMARDs (24,5, 95% CI 21,8 με 27,5). Η τροποποιημένη ποσοστιαία αναλογία περιστατικών (IRR) αυξήθηκε σε ασθενείς υπό θεραπεία με MTX (IRR 1,30, 95% CI 1,12 με 1,50) και ανταγωνιστές TNF (IRR 1,52, 95% CI 1,30 με 1,78), σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν άλλα DMARDs. Η χρήση ανταγωνιστών TNF συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ευκαιριακών λοιμώξεων (IRR 1,67, 95% CI 0,95 με 2,94). Η χρήση πρεδνιζόνης συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ευκαιριακών λοιμώξεων (IRR 1,63, 95% CI 1,20 με 2,21) και αυξημένο κίνδυνο συνολικών λοιμώξεων σε δόσεις >10mg ημερησίως (IRR 1,30, 95% CI 1,11 to 1,53).

ΣΥΜΕΡΑΣΜΑ: Η MTX, οι ανταγωνιστές TNF και η πρεδνιζόνη σε δόση >10mg ημερησίως συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο συνολικών λοιμώξεων. Η πρεδνιζόνη σε χαμηλές δόσεις και οι ανταγωνιστές TNF (αλλά όχι η MTX) αυξάνουν τον κίνδυνο ευκαιριακών λοιμώξεων.

Tumor necrosis factor neutralization results in disseminated disease in acute and latent *Mycobacterium tuberculosis* infection with normal granuloma structure in a cynomolgus macaque model

Lin PL, Myers A, Smith K, Bigbee C, Bigbee M, Fuhrman C et al.

Arthritis Rheum 2010; 62:340-50

OBJECTIVE: An increased risk of tuberculosis has been documented in humans treated with tu-

mor necrosis factor α (TNF α)-neutralizing agents. In murine models, impaired signaling by TNF causes exacerbation of both acute and chronic infection associated with aberrant granuloma formation and maintenance. This study was undertaken to investigate immune modulation in the setting of TNF neutralization in primary and latent tuberculosis in a non-human primate model.

METHODS: Cynomolgus macaques 4 years of age or older were infected with Mycobacterium tuberculosis and subjected to clinical, microbiologic, immunologic, and radiographic examinations. Monkeys were classified as having active or latent disease 6-8 months after infection, based on clinical criteria. Monkeys used in acute infection studies were randomized to receive either adalimumab (prior to and during infection) or no treatment. Monkeys with latent infection that were randomized to receive TNF-neutralizing agent were given either an inhibitor of soluble TNF, recombinant methionyl human soluble TNF receptor I (p55-TNFRI), or adalimumab. Control monkeys with latent infection were given no treatment or saline. Data from previously studied monkeys with active or latent disease were also used for comparison.

RESULTS: Administration of TNF-neutralizing agents prior to M tuberculosis infection resulted in fulminant and disseminated disease by 8 weeks after infection. Neutralization of TNF in latently infected cynomolgus macaques caused reactivation in a majority of animals as determined by gross pathologic examination and bacterial burden. A spectrum of dissemination was noted, including extrapulmonary disease. Surprisingly, monkeys that developed primary and reactivation tuberculosis after TNF neutralization had similar granuloma structure and composition to that of control monkeys with active disease. TNF neutralization was associated with increased levels of interleukin-12, decreased levels of CCL4, increased chemokine receptor expression, and reduced mycobacteria-induced

interferon- γ production in blood but not in the affected mediastinal lymph nodes. Finally, the first signs of reactivation often occurred in thoracic lymph nodes.

CONCLUSION: These findings have important clinical implications for determining the mechanism of TNF neutralization-related tuberculosis.

Σε μοντέλο πιθήκων με λανθάνουσα φυματίωση η χορήγηση αντι-TNF α αντισώματος ή διαλυτού υποδοχέα του TNF α είχε ως αποτέλεσμα την ενεργό φυματίωση με ανάπτυξη κοκκιωμάτων. Άρα και ο διαλυτός υποδοχέας του TNF α μπορεί να κάνει αναζωπύρωση της λανθάνουσας φυματίωσης, όπως το αντίσωμα

ΣΤΟΧΟΣ: Αυξημένος κίνδυνος φυματίωσης έχει τεκμηριωθεί σε ανθρώπους υπό θεραπεία με αντι-TNF α αντισώματα. Σε μοντέλα ποντικών η διαταραγμένη σηματοδότηση από τον TNF προκαλεί παρόξυνση τόσο της οξείας όσο και της χρόνιας φλεγμονής, που σχετίζεται με ανώμαλο σχηματισμό κοκκιώματος και διατήρησή του. Αυτή η μελέτη διενεργήθηκε για να ερευνηθεί η ανοσολογική διαμόρφωση με τη ρύθμιση με αντι-TNF α αντισώματα σε πρωτοπαθή και λανθάνουσα φυματίωση σε ένα μοντέλο πιθήκων.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Πίθηκοι ηλικίας 4 ετών ή μεγαλύτεροι μολύνθηκαν με το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης και υποβλήθηκαν σε κλινικές, μικροβιολογικές, ανοσολογικές και ακτινολογικές εξετάσεις. Οι πίθηκοι ταξινομήθηκαν ανάλογα με το αν είχαν ενεργό ή λανθάνουσα νόσο 6-8 μήνες μετά τη μόλυνση, με βάση κλινικά κριτήρια. Οι πίθηκοι που χρησιμοποιήθηκαν στις μελέτες οξείας λοίμωξης τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν είτε ανταλιμουμάμπη (πριν και κατά τη διάρκεια της λοίμωξης), είτε καθόλου θεραπεία. Οι πίθηκοι με λανθάνουσα νόσο που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν αντι-TNF α αντισώματα έλαβαν διαλυτό υποδοχέα του TNF- α , ανασυνδυασμένο μεθυλιωμένο ανθρώπινο διαλυτό υποδοχέα I του TNF- α (p55-TNFRI) ή ανταλιουμάμπη. Η ομάδα ελέγχου με λανθάνουσα νόσο δεν έλα-

βε καμία θεραπεία ή έλαβε φυσιολογικό ορό. Χρησιμοποιήθηκαν επίσης για σύγκριση δεδομένα από προηγούμενες μελέτες με πιθήκους με ενεργό ή λανθάνουσα νόσο.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η χρήση αντι-TNFα αντισωμάτων πριν τη μόλυνση κατέληξε σε κεραυνοβόλο και διάσπαρτη νόσο μέσα σε 8 εβδομάδες από τη μόλυνση. Τα αντι-TNFα αντισώματα σε πιθήκους με λανθάνουσα νόσο οδήγησαν σε επανενεργοποίηση της νόσου στην πλειοψηφία των ζώων, όπως καθορίστηκε από τις παθολογικές εξετάσεις και το βακτηριακό φορτίο. Παρατηρήθηκε ένα φάσμα διασποράς που περιλάμβανε εξωπνευμονική νόσο. Με έκπληξη διαπιστώθηκε ότι οι πίθηκοι που ανέπτυξαν πρωτοπαθή και επανενεργοποιημένη φυματίωση μετά από αντι-TNFα αντισώματα είχαν παρόμοια δομή και σύνθεση κοκκιώματος με αυτήν της ομάδας ελέγχου με ενεργό νόσο. Η χρήση αντι-TNFα αντισωμάτων συσχετίστηκε με αυξημένα επίπεδα ιντερλευκίνης-12, μειωμένα επίπεδα CCL4, αυξημένη έκφραση υποδοχέων χημοκίνης και μειωμένη παραγωγή στο αίμα ιντερφερόνης-Υ επαγόμενης από μυκοβακτηρίδια, αλλά όχι στους προσβληθέντες λεμφαδένες του μεσοθωρακίου. Τελικά, τα πρώτα σημεία επανενεργοποίησης συχνά εμφανίζονταν σε θωρακικούς λεμφαδένες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Αυτά τα ευρήματα έχουν σημαντικές κλινικές επιπτώσεις στον καθορισμό του μηχανισμού της φυματίωσης που σχετίζεται με αντι-TNFα αντισώματα.

Nonsteroidal antiinflammatory drugs and prostaglandin E2 modulate the synthesis of osteoprotegerin and RANKL in the cartilage of patients with severe knee osteoarthritis

Moreno-Rubio J, Herrero-Beaumont G, Tardio L, Alvarez-Soria A, Largo R.
AR 2010; 62:478-88

OBJECTIVE: Although the osteoprotegerin (OPG)/RANK/RANKL system is the main modulator of bone remodeling, it remains unclear whether it is regulated in cartilage during osteoarthritis (OA).

The aim of this study was to examine whether nonsteroidal antiinflammatory drug (NSAID) treatment modulates the synthesis of OPG and RANKL in the cartilage of patients with OA, and to investigate whether prostaglandin E2 (PGE2) modifies this system in human OA chondrocytes in culture.

METHODS: A 3-month clinical trial was carried out in 20 patients with severe knee OA, all of whom were scheduled to undergo knee replacement surgery. Ten of these patients were treated with celecoxib, and the other 10 patients, who did not want to be treated, served as the control group. After surgery, cartilage was processed for molecular biology studies. We also used human OA chondrocytes to examine the effects of PGE2 on OPG/RANKL synthesis, examining which surface receptors were affected by PGE2.

RESULTS: In patients with OA, celecoxib decreased RANKL synthesis in the cartilage, thereby increasing the OPG:RANKL ratio. In human OA chondrocytes in culture, PGE2 elicited a dose- and time-dependent increase in the synthesis of RANKL, the extent of which was greater than that of OPG. Confocal microscopy revealed that PGE2 induced RANKL transport to the cell membrane. Only EP2/EP4 agonists reproduced the effects of PGE2 on OPG and RANKL induction.

CONCLUSION: Long-term NSAID treatment inhibited the resorptive signal synthesized by chondrocytes. In vitro, PGE2 regulated the expression and release of these key mediators of bone metabolism by articular chondrocytes. The role of OPG/RANK/RANKL in OA cartilage metabolism is still unknown, although the synthesis of these proteins would enable the cartilage to control the activity of subchondral bone cells.

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και η προσταγλανδίνη E2 ρυθμίζουν τη σύνθεση οστεοπροτεγερίνης και RANKL στους χόνδρους ασθενών με σοβαρή οστεοαρθρίτιδα γόνατος

ΣΤΟΧΟΣ: Αν και το σύστημα της οστεοπροτεγερίνης (OPG)/RANK/RANKL είναι ο κύριος

ρυθμιστής της αναδιαμόρφωσης των οστών, δεν είναι ξεκάθαρο αν ρυθμίζεται στους χόνδρους στην οστεοαρθρίτιδα (ΟΑ). Ο σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να εξεταστεί αν η θεραπεία με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ) τροποποιεί τη σύνθεση ΟΡG και RANKL στο χόνδρο ασθενών με ΟΑ και να ερευνηθεί αν η προσταγλανδίνη Ε2 (PGE2) τροποποιεί αυτό το σύστημα σε ανθρώπινα χονδροκύτταρα ασθενών με ΟΑ σε καλλιέργεια.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Διενεργήθηκε μια τρίμηνη κλινική μελέτη σε 20 ασθενείς με σοβαρή ΟΑ γόνατος, οι οποίοι είχε προγραμματιστεί να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης γόνατος. 10 ασθενείς έλαβαν σελεκοξίμη και οι άλλοι 10 ασθενείς που δεν ήθελαν να υποβληθούν σε θεραπεία αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Μετά τη χειρουργική επέμβαση ο χονδρικός ιστός υποβλήθηκε σε εξετάσεις μοριακής βιολογίας. Επίσης, χρησιμοποιήθηκαν ανθρώπινα χονδροκύτταρα ασθενών με ΟΑ για να ερευνηθεί η επίδραση της PGE2 στη σύνθεση ΟΡG/RANKL, εξετάζοντας ποιοι επιφανειακοί υποδοχείς επηρεάζονταν από την PGE2.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Σε ασθενείς με ΟΑ, η σελεκοξίμη μείωσε τη σύνθεση RANKL στο χόνδρο, αυξάνοντας συνεπώς το λόγο ΟΡG:RANKL. Σε ανθρώπινα χονδροκύτταρα ασθενών με ΟΑ, η PGE2 προκάλεσε δόσο- και χρόνο-εξαρτώμενη αύξηση της σύνθεσης RANKL, η έκταση της οποίας ήταν μεγαλύτερη από αυτή της ΟΡG. Συνεστιακή μικροσκοπήση αποκάλυψε ότι η PGE2 προκάλεσε επαγωγή της μεταφοράς RANKL στην κυτταρική μεμβράνη. Μόνο οι αγωνιστές EP2/EP4 αναπαρήγαγαν την επίδραση της PGE2 στην επαγωγή ΟΡG και RANKL.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Η μακροχρόνια θεραπεία με ΜΣΑΦ αναστέλλει το προσροφητικό σήμα που ρυθμίζεται από τα χονδροκύτταρα. In vitro, η PGE2 ρυθμίζει την έκφραση και απελευθέρωση αυτών των μεσολαβητών-κλειδιών του οστικού μεταβολισμού μέσω των αρθρικών χονδροκυττάρων. Ο ρόλος του συστήματος ΟΡG/RANKL/RANKL στο χονδρικό μεταβολισμό στην ΟΑ είναι

ακόμα άγνωστος, αν και η σύνθεση αυτών των πρωτεϊνών θα καθιστούσε το χόνδρο ικανό να ελέγχει τη δραστηριότητα των υποχονδριακών οστικών κυττάρων.

Overproduced interleukin 6 decreases blood lipid levels via upregulation of very-low-density lipoprotein receptor

Hashizume M, Yoshida H, Koike N, Suzuki M, Mihara M.

Ann Rheum Dis 2010; 69:741-6

BACKGROUND: Interleukin 6 (IL6) blockade raises blood lipid levels in patients with rheumatoid arthritis. The aim was to examine the influence of IL6 on lipid metabolism.

METHODS: Vascular smooth muscle cells (VSMC) were cultured in the presence of IL6, soluble IL6 receptor (sIL6R), IL6+sIL6R or tumour necrosis factor α (TNF α) for 24h. After culture, the expression of very-low-density lipoprotein receptor (VLDLR), low-density lipoprotein receptor (LDLR) and low-density lipoprotein-related protein-1 (LRP-1) were measured by real-time PCR. Human IL6 was injected into mice twice a day for 2 weeks and then VLDLR expression in several tissues and the change of total cholesterol (TC) and triglyceride (TG) levels were investigated. Finally, the effect of anti-IL6 receptor (IL6R) antibody injection on blood lipid levels was examined.

RESULTS: IL6+sIL6R significantly induced expression of VLDLR mRNA in VSMC (8.6-fold, $p < 0.05$), but IL6 or sIL6R alone and TNF α did not do so. None of these cytokines induced LDLR and LRP-1 mRNA expression. IL6 injection into mice increased the expression of VLDLR in heart, adipose tissue and liver and decreased TC and TG levels. The injection of anti-IL6R antibody normalised the reduced levels of TC and TG caused by IL6 injection, whereas it had no influence on the levels of TC and TG in normal mice.

CONCLUSION: Overproduced IL6 decreased blood lipid levels by increasing VLDLR expression

in several tissues. It is concluded that IL6 blockade normalises reduced lipid levels caused by IL6, but does not affect normal lipid metabolism.

Η υπερπαραγωγή ιντερλευκίνης 6 μειώνει τα επίπεδα λιπιδίων στο αίμα μέσω θετικής ανάδρασης του υποδοχέα πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών

ΙΣΤΟΡΙΚΟ: Ο αποκλεισμός ιντερλευκίνης 6 (IL6) αυξάνει τα επίπεδα των λιπιδίων στο αίμα ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Ο στόχος ήταν να εξεταστεί η επιρροή της IL6 στο μεταβολισμό των λιπιδίων.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα (VSMC) καλλιέργηθηκαν παρουσία IL6, διαλυτού υποδοχέα IL6 (sIL6R), IL6+sIL6R ή παράγοντα νέκρωσης των όγκων α (TNFα) για 24 ώρες. Μετά την καλλιέργεια, μετρήθηκαν η έκφραση του υποδοχέα πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (VLDLR), του υποδοχέα χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDLR) και της σχετιζόμενης με χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης πρωτεΐνης-1 (LRP-1) με τεχνική PCR πραγματικού χρόνου. Πραγματοποιήθηκε ένεση ανθρώπινης IL6 σε ποντίκια δύο φορές την ημέρα για 2 εβδομάδες και έπειτα ερευνήθηκαν η έκφραση VLDLR σε διάφορους ιστούς και οι μεταβολές στα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης (TC) και των τριγλυκεριδίων (TG). Τέλος, εξετάστηκε η επιρροή της ένεσης αντισώματος κατά του υποδοχέα αντι-IL6 (IL6R) στα επίπεδα λιπιδίων του αίματος.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Οι IL6+sIL6R προκάλεσαν σημαντική έκφραση του VLDLR mRNA στα VSMC (8,6-πλάσιο, $p < 0,05$), αλλά η IL6 ή ο sIL6R μόνο και ο TNFα δεν το έκαναν. Καμιά από αυτές τις κυτοκίνες δεν επέφερε έκφραση LDLR και LRP-1 mRNA. Η ένεση IL6 σε ποντίκια αύξησε την έκφραση VLDLR στην καρδιά, το λιπώδη ιστό και το ήπαρ και μείωσε τα επίπεδα TC και TG. Η ένεση αντισώματος αντι-IL6R επανέφερε στα φυσιολογικά όρια τα μειωμένα επίπεδα TC και TG που προκλήθηκαν από την ένεση IL6, ενώ δεν είχε καμιά επίδραση στα επίπεδα TC και TG σε φυσιολογικά ποντίκια.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Η υπερπαραγωγή IL6 μείωσε τα επίπεδα λιπιδίων του αίματος αυξάνοντας

την έκφραση του VLDLR σε διάφορους ιστούς. Συμπεραίνεται ότι ο αποκλεισμός της IL6 επαναφέρει στα κανονικά όρια τα μειωμένα επίπεδα λιπιδίων που προκλήθηκαν από την IL6, αλλά δεν επηρεάζει το φυσιολογικό μεταβολισμό των λιπιδίων.

Two-year clinical and radiographic results with combination etanercept-methotrexate therapy versus monotherapy in early rheumatoid arthritis: A two-year, double-blind, randomized study

Emery P, Breedveld F, van der Heijde D, Ferraccioli G, Dougados M, Robertson D et al. *Arthritis Rheum* 2010; 62:674-82

OBJECTIVE: To evaluate how continuation of and alterations to initial year 1 combination etanercept-methotrexate (MTX) therapy and MTX monotherapy regimens affect long-term remission and radiographic progression in early, active rheumatoid arthritis.

METHODS: Subjects were randomized at baseline for the entire 2-year period; those who completed 1 year of treatment with combination or MTX monotherapy entered year 2. The original combination group either continued combination therapy (the EM/EM group; $n = 111$) or received etanercept monotherapy (the EM/E group; $n = 111$) in year 2; the original MTX monotherapy group either received combination therapy (the M/EM group; $n = 90$) or continued monotherapy (the M/M group; $n = 99$) in year 2. Efficacy end points included remission (a Disease Activity Score in 28 joints [DAS28] < 2.6) and radiographic non-progression (change in the modified Sharp/van der Heijde score ≤ 0.5) at year 2. A last observation carried forward analysis from the modified intention-to-treat population ($n = 398$) and a post hoc nonresponder imputation (NRI) analysis ($n = 528$) were performed for remission.

RESULTS: At year 2, DAS28 remission was achieved by 62/108, 54/108, 51/88, and 33/94 subjects in the EM/EM, EM/E, M/EM, and M/M groups, respectively ($P < 0.01$ for the EM/EM

and M/EM groups versus the M/M group). This effect was corroborated by a more conservative post hoc 2-year NRI analysis, with remission observed in 59/131, 50/134, 48/133, and 29/130 of the same respective groups ($P < 0.05$ for each of the EM/EM, EM/E, and M/EM groups versus the M/M group). The proportions of subjects achieving radiographic nonprogression ($n = 360$) were 89/99, 74/99, 59/79, and 56/83 in the EM/EM ($P < 0.01$ versus each of the other groups), EM/E, M/EM, and M/M groups, respectively. No new safety signals or between-group differences in serious adverse events were seen.

CONCLUSION: Early sustained combination etanercept-MTX therapy was consistently superior to MTX monotherapy. Combination therapy resulted in important clinical and radiographic benefits over 2 study years, without significant additional safety risk.

Διητή κλινικά και ακτινολογικά αποτελέσματα θεραπείας με συνδυασμό ετανερσέπτης-μεθοτρεξάτης έναντι μονοθεραπείας σε πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα: Μια διητή, διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη

ΣΤΟΧΟΣ: Να εκτιμηθεί πώς η συνέχιση και οι τροποποιήσεις στην αρχική θεραπεία του πρώτου έτους με συνδυασμό ετανερσέπτης-μεθοτρεξάτης (MTX) και μονοθεραπείας με MTX επηρεάζουν μακροπρόθεσμα την ύφεση και την ακτινολογική πρόοδο στην πρώιμη ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στην αρχή της μελέτης για ολόκληρη την περίοδο των 2 ετών. Αυτοί που είχαν ολοκληρώσει ένα χρόνο θεραπείας με συνδυασμό ή μονοθεραπείας με MTX μπήκαν στο 2ο χρόνο. Η αρχική ομάδα που λάμβανε συνδυασμό, στο 2ο χρόνο είτε συνέχισε τη συνδυαστική θεραπεία (ομάδα EM/EM, $n=111$) είτε έλαβε μονοθεραπεία με ετανερσέπτη (ομάδα EM/E, $n=111$). Η αρχική ομάδα που λάμβανε μονοθεραπεία με MTX, στο 2ο χρόνο είτε έλαβε συνδυαστική θεραπεία (ομάδα M/EM, $n=90$) είτε συνέχισε τη μονοθεραπεία (ομάδα

M/M, $n=99$). Η αποτελεσματικότητα του τελικού σημείου περιλάμβανε ύφεση (βαθμολογία ενεργότητας νόσου σε 28 αρθρώσεις DAS28 $<2,6$) και ακτινολογικά παύση της προόδου της νόσου (μεταβολή στην τροποποιημένη κλίμακα Sharp/van der Heijde με βαθμό $\leq 0,5$) στο 2ο έτος.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Στο 2ο έτος, η ύφεση κατά DAS28 επιτεύχθηκε σε 62/108, 54/108, 51/88 και 33/94 ασθενείς στις ομάδες EM/EM, EM/E, M/EM και M/M, αντιστοίχως ($P < 0,01$ για τις ομάδες EM/EM και M/EM έναντι της ομάδας M/M). Αυτό το αποτέλεσμα επιβεβαιώθηκε από μια διητή NRI ανάλυση, όπου παρατηρήθηκε ύφεση σε 59/131, 50/134, 48/133 και 29/130 στις ίδιες αντίστοιχες ομάδες ($P < 0,05$ για κάθε μια από τις ομάδες EM/EM, EM/E και M/EM έναντι της ομάδας M/M). Οι αναλογίες των ασθενών που πέτυχαν ακτινολογικά παύση της προόδου της νόσου ($n=360$) ήταν 89/99, 74/99, 59/79 και 56/83 στην ομάδα EM/EM ($P < 0,01$ έναντι κάθε μιας από τις άλλες ομάδες), EM/E, M/EM και M/M, αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκαν νέα σημεία ασφαλείας ή διαφορές μεταξύ των ομάδων όσον αφορά σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Η πρώιμη εκκίνηση και διατήρηση θεραπείας με συνδυασμό ετανερσέπτης-MTX υπερτερούσε με συνέπεια έναντι της μονοθεραπείας με MTX. Η συνδυαστική θεραπεία οδήγησε σε σημαντικά κλινικά και ακτινολογικά οφέλη στα 2 χρόνια της μελέτης, χωρίς σημαντικό επιπρόσθετο κίνδυνο.

Endothelin 1 contributes to the effect of transforming growth factor $\beta 1$ on wound repair and skin fibrosis

Lagares D, Garcia-Fernandez RA, Jimenez CL, Magan-Marchal N et al.

Arthritis Rheum 2010; 62:878-89

OBJECTIVE: To characterize the pathways induced by transforming growth factor $\beta 1$ (TGF $\beta 1$) that lead to the expression of endothelin

1 (ET-1) in human dermal fibroblasts, and to study the effects of TGFβ1 and ET-1 on the acquisition of a profibrotic phenotype and assess the contribution of the TGFβ1/ET-1 axis to skin wound healing and fibrosis in vivo.

METHODS: The mechanism of induction of ET-1 expression by TGFβ1 and its effect on the expression of α-smooth muscle actin and type I collagen were studied in human dermal fibroblasts, in experiments involving the TGFβ1 receptor inhibitor GW788388 and the ET receptor antagonist bosentan, by real-time reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR), enzyme-linked immunosorbent assay, immunofluorescence, Western blotting, and promoter/reporter transient transfection analyses. Experiments assessing dermal wound healing in mice were performed with adenovirus-driven overexpression of active TGFβ1 and ET-1, with or without treatment with bosentan. The contributions of TGFβ1 and ET-1 to the fibrotic response were also assessed in a mouse model of bleomycin-induced skin fibrosis, by histologic, immunohistochemical, RT-PCR, and protein analyses.

RESULTS: TGFβ1 induced ET-1 expression in human dermal fibroblasts through Smad- and activator protein 1/JNK-dependent signaling. The ability of TGFβ1 to induce the expression of profibrotic genes was dependent on ET-1. Adenovirus-mediated overexpression of TGFβ1 and ET-1 in mouse skin was associated with accelerated wound closure, increased fibrogenesis, and excessive scarring. Treatment with bosentan prevented the effects of TGFβ1. In the bleomycin-induced fibrosis model, treatment with GW788388 and bosentan prevented the fibrotic response.

CONCLUSION: Our results strongly support the notion that the TGFβ1/ET-1 axis has a role in wound repair and skin fibrosis. ET-1 receptor antagonists, such as bosentan, may represent a useful therapeutic tool in the treatment of excessive scarring and fibrosis-related diseases.

Η ενδοθηλίνη 1 συνεισφέρει στην επίδραση του αυξητικού μετατρεπτικού παράγοντα β1 στην επούλωση πληγών και στις ίνωση του δέρματος

ΣΤΟΧΟΣ: Να χαρακτηριστούν τα μονοπάτια που επάγονται από το μετατρεπτικό αυξητικό παράγοντα β1 (TGFβ1) που οδηγούν στην έκφραση της ενδοθηλίνης 1 (ET-1) σε ανθρώπινους δερματικούς ινοβλάστες, να μελετηθεί η επίδραση των TGFβ1 και ET-1 στην απόκτηση προϊνωτικού φαινοτύπου και να εκτιμηθεί η συνεισφορά του άξονα TGFβ1/ET-1 στην επούλωση πληγών του δέρματος και στην ίνωση in vivo.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Μελετήθηκαν ο μηχανισμός επαγωγής έκφρασης της ET-1 από τον TGFβ1 και η επίδρασή του στην έκφραση ακτίνης α-λειών μυών και κολλαγόνου τύπου I, σε ανθρώπινους δερματικούς ινοβλάστες, σε πειράματα που περιλάμβαναν τον αναστολέα του υποδοχέα TGFβ1 GW788388 και τον ανταγωνιστή του υποδοχέα της ET bosentan με αλυσιδωπή αντίδραση πολυμεράσης αντίστροφης μεταφραφής πραγματικού χρόνου (RT-PCR), ενζυμική δοκιμασία ανοσοπροσρόφησης, ανοσοφθορισμό, Western blotting και ανάλυση promoter/reporter transient transfection. Τα πειράματα για την εκτίμηση της επούλωσης δερματικής πληγής σε ποντίκια πραγματοποιήθηκαν με επαγόμενη από αδενοϊό υπερέκφραση TGFβ1 και ET-1, με ή χωρίς θεραπεία με bosentan. Η συνεισφορά των TGFβ1 και ET-1 στην ινωτική απάντηση εκτιμήθηκαν επίσης σε ένα μοντέλο ποντικών με επαγόμενη από μπλεομυκίνη δερματική ίνωση, με ιστολογικές, ανοσοϊστοχημικές, RT-PCR και πρωτεϊνικές αναλύσεις.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Ο TGFβ1 προκάλεσε έκφραση ET-1 σε ανθρώπινους δερματικούς ινοβλάστες μέσω σηματοδότησης εξαρτώμενης από Smad και πρωτεΐνης-ενεργοποιητή 1/JNK. Η ικανότητα του TGFβ1 να επάγει την έκφραση των προϊνωτικών γονιδίων ήταν εξαρτώμενη από την ET-1. Η μεσολαβούμενη από αδενοϊό υπερέκφραση TGFβ1 και ET-1 στο δέρμα ποντικών συσχετίστηκε με επιτάχυνση της επούλωσης των πληγών, αυξημένη ινογένεση και εκτεταμένη ουλοποίηση. Η

θεραπεία με bosentan εμπόδισε την επίδραση του TGFβ1. Στο επαγόμενο από μπλεομυκίνη μοντέλο ίνωσης, η θεραπεία με GW788388 και bosentan εμπόδισε την ινωτική απάντηση.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Τα αποτελέσματά μας υποστηρίζουν ισχυρά τη θεωρία ότι ο άξονας TGFβ1/ET-1 παίζει ρόλο στην επούλωση των πληγών και στην ίνωση του δέρματος. Οι ανταγωνιστές του υποδοχέα της ET-1, όπως το bosentan, ίσως αποτελέσουν ένα χρήσιμο θεραπευτικό εργαλείο στη θεραπεία της εκτεταμένης ουλοποίησης και των ασθενειών που σχετίζονται με ίνωση.

Comparison of Ustekinumab and Etanercept for Moderate-to-Severe Psoriasis

Griffiths CEM, Strober BE, van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R et al.

N Eng J Med 2010; 362:118-28

BACKGROUND: Biologic agents offer a range of new therapeutic options for patients with psoriasis; however, the relative benefit–risk profiles of such therapies are not well known. We compared two biologic agents, ustekinumab (an interleukin-12 and interleukin-23 blocker) and etanercept (an inhibitor of tumor necrosis factor α), for the treatment of psoriasis.

METHODS: We randomly assigned 903 patients with moderate-to-severe psoriasis to receive subcutaneous injections of either 45 or 90mg of ustekinumab (at weeks 0 and 4) or high-dose etanercept (50 mg twice weekly for 12 weeks). The primary end point was the proportion of patients with at least 75% improvement in the psoriasis area-and-severity index (PASI) at week 12; a secondary end point was the proportion with cleared or minimal disease on the basis of the physician’s global assessment. Assessors were unaware of the treatment assignments. The efficacy and safety of a crossover from etanercept to ustekinumab were evaluated after week 12.

RESULTS: There was at least 75% improvement in the PASI at week 12 in 67.5% of patients who

received 45mg of ustekinumab and 73.8% of patients who received 90mg, as compared with 56.8% of those who received etanercept ($P=0.01$ and $P<0.001$, respectively). Similarly, 65.1% of patients who received 45mg of ustekinumab and 70.6% of patients who received 90mg of ustekinumab had cleared or minimal disease according to the physician’s global assessment, as compared with 49.0% of those who received etanercept ($P<0.001$ for both comparisons). Among patients who did not have a response to etanercept, 48.9% had at least 75% improvement in the PASI within 12 weeks after crossover to ustekinumab. One or more adverse events occurred through week 12 in 66.0% of patients who received 45mg of ustekinumab and 69.2% of patients who received 90mg of ustekinumab and in 70.0% who received etanercept; 1.9%, 1.2%, and 1.2%, respectively, had serious adverse events. Safety patterns were similar before and after crossover from etanercept to ustekinumab.

CONCLUSION: The efficacy of ustekinumab at a dose of 45 or 90mg was superior to that of high-dose etanercept over a 12-week period in patients with psoriasis.

Σύγκριση ουστεκινουμάμπης και ετανεροσέπτης στη μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση

ΙΣΤΟΡΙΚΟ: Οι βιολογικοί παράγοντες προσφέρουν μια σειρά νέων θεραπευτικών επιλογών για ασθενείς με ψωρίαση, ωστόσο το προφίλ σχετικού οφέλους-κινδύνου τέτοιων θεραπειών δεν είναι γνωστό. Συγκρίναμε δυο βιολογικούς παράγοντες, την ουστεκινουμάμπη (έναν αναστολέα ιντερλευκίνης 12 και ιντερλευκίνης 23) και την ετανεροσέπτη (έναν αναστολέα του παράγοντα νέκρωσης των όγκων α), για τη θεραπεία της ψωρίασης.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Επιλέχθηκαν τυχαία 903 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση να λάβουν είτε υποδόριες ενέσεις 45 ή 90mg ουστεκινουμάμπης (στις εβδομάδες 0 και 4), είτε υψηλής δόσης ετανεροσέπτη (50mg δύο φορές την εβδομάδα για 12 εβδομάδες). Το πρώτο καταληκτικό σημείο ήταν η αναλογία των ασθενών με τουλάχιστον

75% βελτίωση στον δείκτη περιοχής ψωρίασης και σοβαρότητας (PASI) στη 12η εβδομάδα. Ένα δεύτερο καταληκτικό σημείο ήταν η αναλογία με θεραπευμένη ή ελάχιστη νόσο με βάση τη σφαιρική ιατρική εκτίμηση. Οι εκτιμητές δε γνώριζαν τις αντιστοιχίες της θεραπείας ανά ασθενή. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του επιχρισμού από την ετανερσέπτη στην ουστεκινουμάμπη εκτιμήθηκαν μετά τη 12η εβδομάδα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Παρατηρήθηκε τουλάχιστον 75% βελτίωση στον PASI στη 12η εβδομάδα στο 67,5% των ασθενών που έλαβαν 45mg ουστεκινουμάμπης και στο 73,8% των ασθενών που έλαβαν 90mg, σε σύγκριση με το 56,8% αυτών που έλαβαν ετανερσέπτη ($P=0,01$ and $P<0,001$, αντίστοιχα). Παρομοίως, το 65,1% των ασθενών που έλαβαν 45mg ουστεκινουμάμπης και το 70,6% των ασθενών που έλαβαν 90mg παρουσίαζαν θεραπευμένη ή ελάχιστη νόσο σύμφωνα με τη σφαιρική ιατρική εκτίμηση, σε σύγκριση

με το 49,0% αυτών που έλαβαν ετανερσέπτη ($P<0,001$ και για τις δυο συγκρίσεις). Ανάμεσα στους ασθενείς που δεν παρουσίασαν απάντηση στην ετανερσέπτη, το 48,9% είχαν τουλάχιστον 75% βελτίωση στον PASI μέσα σε 12 εβδομάδες μετά από αλλαγή θεραπείας σε ουστεκινουμάμπη. Μια ή περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν κατά τη 12η εβδομάδα στο 66,0% των ασθενών που έλαβαν 45mg ουστεκινουμάμπης και στο 69,2% των ασθενών που έλαβαν 90mg και στο 70% αυτών που έλαβαν ετανερσέπτη. Το 1,9%, 1,2% και 1,2%, αντίστοιχα, παρουσίασαν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα πρότυπα ασφαλείας ήταν παρόμοια πριν και μετά την αλλαγή από ετανερσέπτη σε ουστεκινουμάμπη.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Η αποτελεσματικότητα της ουστεκινουμάμπης σε δόση 45 ή 90mg ήταν ανώτερη από αυτή της ετανερσέπτης σε υψηλή δόση για χρήση 12 εβδομάδων σε ασθενείς με ψωρίαση.