

CURRENT THERAPY OF RHEUMATOID ARTHRITIS (part 2)**PERKEMBANGAN TERKINI TERAPI RHEUMATOID ARTHRITIS (bagian 2)**

Hendrata Erry Andisari

Divisi Rematologi Departemen Penyakit Dalam FK UHT/Rumkital Dr Ramelan
Surabaya**Abstrak**

Terapi pada RA telah banyak mengalami kemajuan dewasa ini dan sejalan dengan pengetahuan tentang patogenesis RA, tujuan terapi saat ini adalah mengubah perjalanan dan mengontrol aktivitas penyakit RA. Beberapa kelompok obat-obatan telah digunakan dalam terapi RA diantaranya adalah obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS), *disease modifying antirheumatic drugs* (DMARD) baik yang konvensional (cDMARD) maupun agen biologi (bDMARD), golongan glukokortikoid dan obat-obatan anti nyeri. Dalam beberapa tahun terakhir, perkembangan agen biologi yang memiliki target spesifik terhadap mediator-mediator inflamasi seperti interleukin (IL)-1, IL-6 dan *Tumor Necrosis Factor* (TNF) menunjukkan efek terapi yang poten terhadap RA. Pada artikel ini akan dipaparkan agen biologi terbaru sebagai terapi terkini pada RA.

Kata Kunci: konvensional DMARD, agen biologi

Abstract

Therapy in RA has undergone many advances today and in line with knowledge of the pathogenesis of RA, the current therapeutic goal is to alter the journey and control the activity of RA disease. Several groups of drugs have been used in RA therapy including non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), conventional disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) as well as biological agents (bDMARD), glucocorticoids and anti-pain medicines. In recent years, the development of biological agents that have specific targets for inflammatory mediators such as interleukin (IL) -1, IL-6 and Tumor Necrosis Factor (TNF) suggests a potent therapeutic effect on RA. In this article will be presented the latest biological agents as the latest therapy on RA.

Keywords : *conventional DMARDs, biological agents*

Tabel 1. Jenis-jenis cDMARD yang dipakai sebagai terapi RA ⁽¹⁾.

DMARD	Mekanisme Kerja	Dosis	Waktu timbulnya respon	Efek Samping
Methotrexate (MTX)	Inhibitor dihidrofolat reduktase, menghambat kemotaksis, efek antiinflamasi melalui induksi pelepasan adenosine	7.5-25 mg p.o, i.m atau s.c per minggu	1-2 bulan	Mual, diare, kelemahan, ulkus mulut, ruam, alopesia, gangguan fungsi hati, penurunan leukosit dan trombosit, pneumonitis, sepsis, penyakit hati, limfoma yang berhubungan EBV, nodulosis
Sulfasalazine	Menghambat: respon sel B, angiogenesis	2-3 gr p.o per hari	1-3 bulan	Mual, diare, sakit kepala, ulkus mulut, ruam, alopesia, mewarnai lensa kontak, oligospermia reversible, gangguan fungsi hati, leukopenia
Hidroksiklorokuin (Plaquenil), Klorokuin fosfat	Menghambat: sekresi sitokin, enzim lisosomal dan fungsi makrofag	200 – 400 mg p.o. perhari, 250 mg p.o per hari	2-6 bulan	Mual, sakit kepala, sakit perut, miopati, toksisitas pada retina
Leflunomide (Arava)	Menghambat sintesis pirimidin	100 mg p.o per hari selama 3 hari kemudian	4-12 minggu	Mual, diare, ruam, alopesia, sangat teratogenik meskipun obat telah dihentikan,

		10-20 mg p.o per hari		leukopenia, hepatitis, trombositopenia
Cyclosporine	Menghambat sintesis IL-2 dan sitokin sel T lainnya	2.5-5 mg/KgBB p.o per hari	2-4 bulan	Mual, paresthesia, tremor, sakit kepala, hipertrofi gusi
D-Penicilamine (Cuprimine)	Menghambat fungsi sel Th dan angiogenesis	250-750 mg p.o per hari	3-6 bulan	Mual, hilangnya rasa kecap, penurunan trombosit yang reversible

Agen Biologi (bDMARD)

Pengobatan yang terbaru dan paling efektif untuk rheumatoid arthritis adalah agen-agen biologi. Terapi biologi secara genetik direayasa proteinnya. Mereka dirancang untuk menghambat komponen spesifik sistem kekebalan tubuh yang memainkan peran penting dalam peradangan dan merupakan komponen kunci dalam RA⁽²⁾.

Penghambat TNF

TNF merupakan suatu sitokin proinflamasi yang dihasilkan oleh monosit yang teraktivasi yg diupregulasi di sinovium pada RA yang aktif. Penghambatan terhadap TNF telah dihubungkan dengan perbaikan gejala klinis dan juga mengurangi progresifitas gambaran radiologi. Sampai saat ini, ada lima agen biologi yang kerjanya menghambat TNF yang telah digunakan dalam terapi RA yaitu: Infliximab (INF), Etanercept (ETN), Adalimumab (ADA), Golimumab (GLM) dan Certolizumab (CMZ)^(10,11,12).

INF merupakan obat golongan TNF inhibitor yang pertama kali tersedia. INF merupakan *chimeric* antibodi monoklonal terhadap TNF dan diberikan secara infus intravena dengan dosis 3-10 mg/KgBB, kemudian selanjutnya pada minggu keenam setelah pemberian pertama dan dilanjutkan minggu kedelapan. Pemberian MTX secara bersama-sama mungkin akan mengurangi *immunogenicity* dari INF^(13,14).

ETN yang merupakan *soluble dimer* dari reseptor p75 TNF berikatan dengan komponen Fc IgG1, yang fungsinya adalah mencegah TNF berikatan dengan sel. ETN juga mempunyai kemampuan menetralkan *lymphotoxin* (sebuah sitokin proinflamasi yang berikatan dengan reseptor TNF p55 dan p75). Hal inilah yang membedakan ETN dari TNF inhibitor lainnya. ETN diberikan melalui injeksi subkutan (25 mg 2x per minggu atau 50 mg 1x per minggu) ^(15,16).

ADA merupakan *fully humanized* antibodi monoklonal terhadap TNF yang diberikan secara injeksi subkutan pada dosis 40 mg setiap 2 minggu (17,18). GLM juga merupakan *fully humanized* antibody monoklonal terhadap TNF yang digunakan dalam terapi RA pada tahun 2009. GLM diberikan secara injeksi subkutan dengan dosis 100 mg setiap 4 minggu. ^(19,20).

CMZ merupakan *fully humanized* antibodi monoklonal terhadap TNF, yang berikatan dengan 2 molekul Polyethylene Glycol (PEG). Molekul PEG ini berfungsi untuk meningkatkan waktu paruh CMZ dan meningkatkan distribusi dari CMZ ke dalam jaringan inflamasi. Walaupun berbeda dengan penghambat TNF lainnya karena tidak mempunyai komponen Fc, yang akibatnya pada ketidakmampuan untuk membentuk kompleks imun dengan TNF, oleh karena itu CMZ tidak mengaktivasi proses lisis sel melalui proses *complement-dependent cell* atau *antibody-dependent toxicity*. CMZ juga tidak dapat membunuh sel dengan cara berikatan pada TNF. CMZ diberikan secara injeksi subkutan pada dosis pemeliharaan 200 mg setiap 2 minggu atau 400 mg setiap 4 minggu setelah *loading dose* ^(21,22).

Meskipun efikasi dari penghambat TNF telah terbukti, namun beberapa pasien gagal mencapai remisi atau aktifitas penyakit yang rendah dengan obat-obatan tersebut. Apakah mengganti dengan penghambat TNF lainnya atau memakai obat dengan mekanisme kerja yang berbeda adalah paling tepat dalam respon inkomplit masih belum jelas. Mengganti dari bentuk *chimeric* ke *fully humanized* antibodi monoklonal telah menunjukkan efektifitas terhadap peningkatan kontrol aktifitas penyakit pada banyak pasien, sama seperti mengganti dari antibodi monoklonal dengan *fusion protein* ⁽¹⁰⁾.

Penghambat TNF sebagian besar dapat ditoleransi dengan baik, walaupun golongan ini juga dihubungkan dengan gambaran efek samping yang berbeda-beda.

Pada beberapa penelitian terdapat kecenderungan periode peningkatan kerentanan terhadap infeksi dalam 3-6 bulan terapi anti-TNF. Risiko reaktivasi dari tuberkulosis (TB) laten telah dilaporkan berhubungan dengan penggunaan obat-obat penghambat TNF sehingga skrining TB laten sebelum dimulai pengobatan golongan penghambat TNF ini harus dilakukan ^(10,11).

Hal yang penting lainnya adalah kemungkinan terjadinya keganasan pada pasien-pasien yang mendapat terapi penghambat TNF inhibitor, khususnya limfoma. Laporan *post-marketing* oleh US FDA telah melaporkan 26 kasus limfoma yang telah terjadi pada pasien yang mendapat terapi penghambat TNF. Sebuah penelitian *observational* telah melaporkan peningkatan insiden penyakit limfoproliferative (terutama limfoma Non-Hodgkin dan Hodgkin Limfoma) pada pasien-pasien RA dan risiko terjadinya limfoma kelihatannya berhubungan dengan aktifitas penyakit.

Penghambat TNF telah terbukti mempunyai efektifitas yang baik dalam pengobatan RA. Saat ini, tidak ada data yang menyatakan adanya efikasi yang berbeda-beda diantara obat-obatan golongan penghambat TNF. Namun demikian, salah satu penghambat TNF mungkin lebih menguntungkan daripada penghambat TNF lainnya pada pasien-pasien tertentu. Misalnya, pada pasien-pasien dengan risiko tinggi terhadap TB, ETN lebih cocok untuk diberikan karena rendahnya insiden TB yang dilaporkan. Sebaliknya, golongan antibodi monoklonal mungkin merupakan pilihan yang tepat pada pasien-pasien yang menderita skleritis. Disamping itu, pilihan pasien tentang cara pemberian obat-obatan juga memegang peranan penting pada pemilihan obat-obatan golongan penghambat TNF. Obat-obatan golongan penghambat TNF tidak menunjukkan efek teratogenik pada penelitian di binatang dan kategori B untuk kehamilan. Saat ini, peningkatan prevalensi anomali kongenital, terutama pada mereka dengan sindrom VACTERL (Vertebral, Anal Atresia, Cardiac defects, Tracheoesophageal, Renal dan Limb abnormalities) telah dilaporkan pada wanita-wanita yang mendapat terapi obat-obatan golongan penghambat TNF (ETN dan INF) selama kehamilan. Kontraindikasi terapi obat-obatan golongan penghambat TNF adalah pada penderita yang mengalami hepatitis B akut dan gagal jantung kongestif NYHA klas III dan IV ⁽¹⁰⁾.

Deplesi sel B

Peranan yang tepat dari sel B dalam patogenesis RA masih belum dimengerti dengan jelas, walaupun terdapat bukti yang menunjukkan sel B berperan dalam manifestasi gejala RA. Baik sel B matur dan sel pre-B mengekspresikan antigen permukaan pada sel CD-20. Rituximab (RTX) telah dipakai secara efektif dalam pengobatan limfoma Non-Hodgkin sejak akhir tahun 1990. Keuntungan pemakaian RTX dalam terapi RA pada tahun 2006 adalah RTX mengurangi gejala klinik secara efektif⁽²³⁾.

RTX diberikan secara dua infus terpisah dengan dosis 500-1000 mg setiap 2 minggu. Berdasarkan konsensus ketika ingin mengobati kembali pasien yang sebelumnya tidak datang pada pengobatan kedua, RTX sebaiknya diberikan kurang dari 6 bulan setelah pemberian infus pertama. Pendekatan yang tepat untuk pengobatan kembali masih belum dimengerti dengan jelas. Apakah RTX sebaiknya diberikan sesuai jadwal (setiap 6-12 bulan) walaupun tanpa gejala atau apakah sebaiknya RTX diberikan kembali ketika aktifitas penyakit bertambah berat⁽²³⁾.

RTX telah menunjukkan tingkat keamanan yang baik ketika digunakan sebagai terapi terhadap RA. Namun demikian, pemanjangan deplesi sel B dan immunoglobulin dapat mengakibatkan risiko terjadinya infeksi⁽²⁴⁾.

Adverse event yang biasanya terjadi pada saat pemberian pertama, risiko terjadinya infeksi, hampir sama pada kelompok plasebo dan yang mendapat terapi RTX yaitu pada minggu ke 24 dan 28. Komplikasi lain dari terapi RTX adalah *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy* (PML) walaupun sangat jarang tetapi dapat merupakan komplikasi yang fatal. Kontraindikasi terapi RTX adalah *acute viral hepatitis*, hepatitis B atau C kronik (Child Pugh B atau C), atau dalam kondisi infeksi yang aktif⁽²⁴⁾.

Penghambat aktifitas sel T (*T-cell costimulatory blocking*)

Abatacept (ABT) merupakan obat penghambat aktifitas sel T yang baru. Fungsinya adalah melalui penghambatan dari sinyal kedua yang dibutuhkan untuk aktifasi sel T. ABT merupakan *fully humanized soluble fusion protein* yang bekerja langsung melawan sel *cytotoxic T-lymphocyte associated antigen-4* (CTLA4). ABT

telah disetujui untuk digunakan sebagai terapi RA dan diberikan secara infus dengan dosis 100-100 mg (berdasarkan berat badan) setelah dosis loading pada minggu ke 0, 2 dan 4 ^(25,26).

ABT mempunyai efek daya tahan yang baik dengan efikasi bisa dipertahankan sampai 5 tahun pada *open-label extension clinical trials*. Pada pasien-pasien RA yang gagal dengan salah satu terapi TNF inhibitor, kemudian mendapat terapi ABT ternyata ABT dapat memperbaiki kualitas hidup pasien-pasien ini ⁽²⁵⁾.

Walaupun tidak ada kontraindikasi khusus pada penggunaan ABT, namun ABT harus digunakan dengan hati-hati pada pasien penyakit paru obstruktif kronik karena dapat memperburuk kondisi penyakit PPOK. Terapi awal ABT tidak direkomendasikan pada pasien dengan akut hepatitis B atau C, kronik hepatitis B atau C (Child-Pugh B atau C) atau pada pasien dengan tanda infeksi yang aktif. Skrining TB laten direkomendasikan sebelum memulai terapi ABT, walaupun belum ada kasus reaktivasi hepatitis B pada pasien yang mendapat terapi ABT ⁽²⁶⁾.

Penghambat Sitokin

Tocilizumab (TCZ) merupakan *fully humanized* antibodi monoklonal yang bekerja langsung pada reseptor IL-6. IL-6 merupakan sitokin pleiotropik yang dihasilkan oleh beberapa sel dan telah menunjukkan peranannya pada proses inflamasi yang terjadi pada RA. IL-6 terlibat dalam proses differensiasi sel B menjadi sel plasma dan sel T menjadi sel T sitotoksik, induksi differensiasi osteoklast, aktivasi osteoklast, produksi reaktan fase akut khususnya C-reactive protein (CRP). Semua proses ini berperan dalam terjadinya sinovitis dan destruksi tulang pada RA. Proses inflamasi kronik pada RA dihubungkan dengan peningkatan produksi IL-6 dan reseptor IL-6. TCZ saat ini disetujui untuk digunakan pada pasien RA dengan respon yang inkomplet terhadap TNF inhibitor dan diberikan setiap bulan melalui infus dengan dosis 8 mg/KgBB ^(27,28,29).

TCZ mempunyai efek samping yang berbeda dengan agen biologi lainnya yaitu terjadinya neutropenia. Neutropenia terjadi dalam beberapa hari setelah mendapat terapi TCZ dan dipostulasikan sebagai akibat dari penghambatan IL-6 terhadap neutrofil. Data dari penelitian jangka panjang, menemukan bahwa terjadi

infeksi yang serius pada 17.5% pasien RA yang mendapat terapi TCZ dengan angka insiden 5.7 per 100 pasien-tahun. Pneumonia merupakan yang paling sering ditemukan, diikuti oleh herpes zoster, bronkitis dan pielonefritis. Efek samping lainnya adalah peningkatan tes fungsi liver (transaminase dan bilirubin) dan peningkatan total kolesterol, trigliserida dan HDL ⁽²⁸⁾.

Molekul-molekul kecil

Protein kinase merupakan enzim intraselular yang menghantar sinyal melalui fosforilasi substrat. Sekali teraktivasi, protein kinase menghasilkan gen yang menyebabkan proses transkripsi dari sitokin proinflamasi seperti TNF, IL-6 dan IL-1. Dengan demikian, protein kinase telah diteliti sebagai target potensial untuk mengganggu kaskade inflamasi pada RA melalui penekanan terhadap produksi sitokin proinflamasi. Obat-obatan golongan penghambat protein kinase dapat diberikan secara oral sehingga memberikan kemudahan dibanding dengan agen-agen biologi lainnya.

Penghambatan terhadap 3 jenis protein kinase (*p38 mitogen-activated protein kinase, MAPK; spleen tyrosine kinase, SyK; dan janus kinase, JAK*) telah diteliti sebagai terapi untuk pasien RA (30,31,32). *p38 MAPK* merupakan regulator utama terhadap produksi sitokin proinflamasi dan penghambatan terhadap enzim merupakan mekanisme untuk mengganggu kaskade inflamasi yang terjadi pada RA. Walaupun data dari penelitian pada binatang, penelitian klinik dari penghambatan MAPK dalam manajemen RA tidak menunjukkan hasil yang menjanjikan ⁽³⁰⁾.

Ketika teraktivasi, SyK menghasilkan peningkatan produksi IL-6 dan MMPs. Pada sebuah penelitian klinik, pemberian penghambat SyK oral telah menunjukkan perbaikan dalam pencapaian ACR respon pada pasien-pasien RA dengan respon suboptimal terhadap MTX. Namun demikian, penghambat SyK tidak efektif dalam mengurangi aktifitas penyakit RA pada penyakit-penyakit yang aktif dibandingkan dengan TNF inhibitor (31).

JAK memainkan peran yang menonjol dalam aktivasi, fungsi dan proliferasi dari limfosit. Pemberian secara oral penghambat JAK (CP690 550) telah diteliti untuk digunakan sebagai terapi RA. Dibandingkan dengan plasebo, CP690 550

dihubungkan dengan perbaikan aktifitas penyakit secara klinis yang diukur menggunakan ACR respon 20 dalam 6 minggu ⁽³²⁾.

Tabel 2. Jenis-jenis bDMARD yang dipakai sebagai terapi RA ⁽¹⁾.

DMARD	Mekanisme Kerja	Dosis	Waktu timbulnya respon	Efek Samping
Adalimumab (Humira)	Antibody TNF (human)	40 mg s.c setiap 2 minggu	Beberapa hari – 4 bulan	Reaksi infus, peningkatan risiko infeksi termasuk reaktivasi TB, gangguan demyelinisasi
Etanercept (Enbrel)	Reseptor TNF terlarut (soluble)	25 mg s.c dua kali per minggu atau 50 mg s.c per minggu	Beberapa hari – 12 minggu	Reaksi ringan pada tempat suntikan, kontraindikasi pada infeksi, demyelinisasi
Infliximab (Remicade)	Antibody TNF (chimeric)	3 mg/KgBB i.v infus pelan pada minggu ke-0, 2 dan 6 kemudian setiap 8 minggu	Beberapa hari-4 bulan	Reaksi infus, peningkatan risiko infeksi termasuk reaktivasi TB, gangguan demyelinisasi
Certolizumab Pegol (CDP870)	<i>Human anti-TNF-α antibody</i>	1 mg; 5 mg atau 20 mg/KgBB infus tunggal	4 minggu *	Uji klinis fase II
Golimumab	<i>Fully human protein antibody yang mengikat TNF-α</i>	50 mg atau 100 mg s.c setiap 2 atau 4 minggu	16 minggu*	Uji klinis fase II (Uji Klinis fase III mulai Februari 2006-Juli 2012)
Rituximab (Mabthera)	Antibody anti-sel B (CD20)	1000 mg setiap 2 minggu x 2	3 bulan *	Reaksi infus, aritmia jantung, hipertensi,

		dosis		infeksi, reaktivasi hepatitis B, sitopenia, reaksi hipersensitifitas
Ocrelizumab	<i>Humanized ant-CD 20 antibody</i>	10 mg, 50 mg, 200 mg, 500 mg dan 1000 mg infus pada hari 1 dan 15	4 minggu *	Uji klinis fase II
Ofatumumab (Humax-CD20)	<i>Human monoclonal anti-CD20 IgG1 antibody</i>	300 mg, 700 mg atau 100 mg infus pada hari-0 dan 14	24 minggu *	Uji Klinis Fase II
Denosumab	<i>Human monoclonal IgG2 antibody terhadap RANKL</i>	60 mg atau 180 mg s.c setiap 6 bulan selama 1 tahun	6 bulan *	Uji Klinis Fase II

References

1. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2013; 13: 1-18.
2. Bykerk VP, Akhavan P, Hazlewood GS, Schieir O, Dooley A, Haraoui B, et al. Canadian Rheumatology Association recommendations for pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol*. 2012;39:1559–82.
3. Iskandar A, Wachjudi RG. Diagnosis dan Penatalaksanaan Artritis Reumatoid, Himpunan Makalah Lengkap Rheumatologi Klinik Bandung. Bandung: Pusat Informasi Ilmiah Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Universitas Padjajaran, 2014: 309-340.
4. Aletaha D, Martinez-Avila J, Kvien TK, Smolen JS. Definition of treatment response in rheumatoid arthritis based on the simplified and the clinical disease activity index. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1190–6.
5. Heimans L, Wevers-de Boer KV, Visser K, Goekoop RJ, Oosterhout MV, Harbers JB, et al. A two-step treatment strategy trial in patients with early

- arthritis aimed at achieving remission: the IMPROVED study. *Ann Rheum Dis.* 2013;374:459–66.
6. Graudal N, Jurgens G. Similar effects of disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids, and biologic agents on radiographic progression in rheumatoid arthritis: meta-analysis of 70 randomized placebo-controlled or drug-controlled studies, including 112 comparisons. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2852–63.
 7. Bakker MF, Jacobs JW, Welsing PM, Verstappen SM, Tekstra J, Ton E, et al. Low-Dose Prednisone Inclusion in a Methotrexate-Based, Tight Control Strategy for Early Rheumatoid Arthritis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2012;156:329–39.
 8. Kiely P, Walsh D, Williams R, Young A. Outcome in rheumatoid arthritis patients with continued conventional therapy for moderate disease activity—the early RA network (ERAN). *J Rheumatology.* 2011;50:926–31.
 9. Cash J.M, Klippel J.H., Second-Line Drug Therapy for Rheumatoid Arthritis. *New England J Medicine* 1994;330 (19):1368–1376.
 10. Strangfeld A, Hierse F, Kekow J, Hinueber UV, Tony HP, Dockhorn R, et al. Comparative effectiveness of tumour necrosis factor alpha inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1856–62.
 11. Winthrop KL, Baddley JW, Chen L, Liu L, Grijalva CG, Delzell E, et al. Association between the initiation of anti-tumor necrosis factor therapy and the risk of herpes zoster. *JAMA.* 2013;309:887–95.
 12. Brown SL, Greene MH, Gershon SK, Edwards ET, Braun MM. Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development: Twentysix cases reported to the food and drug administration. *Arthritis Rheum.* 2002;46(12):3151–3158.
 13. Leirisalo-Repo M, Kautiainen H, Laasonen L, Korpela M, Kauppi MJ, Kaipiainen-Seppanen O, et al. Infliximab for 6 months added on combination therapy in early rheumatoid arthritis: 2-year results from an investigator-initiated, randomised, double-blind, placebo-controlled study (the NEO-RACo Study). *Ann Rheum Dis.* 2013;72:851–7.
 14. van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P, Petersson IF, Coster L, Waltbrand E, et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of randomised trial. *Lancet.* 2009;374:459–66.
 15. Smolen JS, Han C, Van der Heijde DM, Emery P, Bathon JM, Keystone E, et al. Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and TNF-blockade. *Ann Rheum Dis.* 2008;68:823–7.
 16. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;363:675–81.
 17. Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, Curtis JR, Bathon JM, Clair EW, et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the

- treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2824–2840.
18. Emery P, Hammoudeh M, Fitzgerald O, et al. Assessing maintenance of remission with reduced dose etanercept plus methotrexate, methotrexate alone, or placebo in patients with early rheumatoid arthritis who achieved remission with etanercept and methotrexate: the PRIZE study. *Ann Rheum Dis* 2013;72(Suppl 3):399-415.
 19. Kavanaugh A, Fleischmann RM, Emery P, Kupper H, Redden L, Guerette B, et al. Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomised, controlled OPTIMA study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:64–71.
 20. Burmester G, Kivitz A, Kupper H, Arulmani U, Florentinus S, Goss SL, et al. Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: results from the CONCERTO trial. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(Suppl 3):72-92.
 21. Fleischmann R, van Vollenhoven RF, Smolen JS, et al. Long-Term Outcomes of Early Rheumatoid Arthritis Patients Initiated with Adalimumab Plus Methotrexate Compared with Methotrexate Alone Following a Targeted Treatment Approach. *Arthritis Rheum.* 2012;64(Suppl):S335–6.
 22. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, Hsia EC, Strusberg I, Durez P, et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naive patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(8): 2272–2283
 23. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewé R, Matteson EL. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumor necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet.* 2009;374:210–221.
 24. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, et al. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:909–20.
 25. Gottenberg JE, Ravaud P, Bardin T, Cacoub P, Cantagrel A, Combe B, et al. Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2625–32.
 26. Schiff M, Fleischmann R, Weinblatt M, Valente R, Heijde D, Citera G, et al. Head to head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: Findings of phase IIIb, multinational, prospective, randomised study. *Ann Rheum Dis.* 2013;71(3):28-38.
 27. Westhovens R, Kremer JM, Moreland LW, Emery P, Russell AS, Li T, et al. Safety and efficacy of the selective costimulation modulator abatacept in patients with rheumatoid arthritis receiving background methotrexate: a 5-year extended phase IIB study. *J Rheumatol.* 2009;36(4):736–742.

28. Gabay C, Emery P, van VR, Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet*. 2013;381:1541–50.
29. Morel J, Duzanski MO, Cantagrel A, Combe B, Dougados M, Flipo RM, et al. Prospective follow-up of tocilizumab treatment in 1100 patients with refractory rheumatoid arthritis: tolerance data from the french registry regate (registry-roactemra). *Ann Rheum Dis* 2013;72 (3):456-470.
30. Burmester GR, Rigby W, van Vollenhoven R, Kay RF, Rubbert-Roth J, Kelman A, et al. Tocilizumab (TCZ) in combination and monotherapy versus methotrexate (MTX) in MTX-naive patients (pts) with early rheumatoid arthritis (RA): clinical and radiographic outcomes from a randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(l):41-63.
31. Alten RE, Zerbini C, Jeka S, Irazoque F, Khatib F, Emery P, et al. Efficacy and safety of pamapimod in patients with active rheumatoid arthritis receiving stable methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(2):364–367.
32. Genovese MC, Kavanaugh A, Peterfy CG, Magilavy D. An oral syk kinase inhibitor in the treatment of rheumatoid arthritis (RA): a 3 month randomized placebo controlled phase 2 study in patients with active RA who had failed biologic agents. *ACR*. 2009; 70:909–20.
33. Lee EB, Fleischmann RM, Hall S, et al. Radiographic, Clinical and Functional Comparison of Tofacitinib Monotherapy Versus Methotrexate in Methotrexate-Nave Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64(Suppl): S1049. Winthrop KL, Baddley JW, Chen L, et al. Association between the initiation of anti-tumor necrosis factor therapy and the risk of herpes zoster. *JAMA*. 2013;309:887–95.
34. Grigor C, Capell H, Stirling A, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): A singleblind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9430):263–269.
35. Kiely P, Walsh D, Williams R, Young A. Outcome in rheumatoid arthritis patients with continued conventional therapy for moderate disease activity—the early RA network (ERAN). *J Rheumatology*. 2011;50:926–31.