

Recent Therapeutics Policies of Arthritis Rheumatoid (part I)

Hendrata Erry Andisari¹⁾

¹⁾ Lecturer of Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine,

Faculty of Medicine, Hang Tuah University – dr. Ramelan Naval

Hospital, Surabaya, East Java, Indonesia

Email address: hendrataerry@gmail.com

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

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

Pendahuluan

Rheumatoid Arthritis (RA) merupakan penyakit autoimun yang menyerang persendian. RA juga dapat menyerang jaringan lainnya di seluruh tubuh. Walaupun penyebab RA belum diketahui dengan pasti, namun perkembangan dalam pemahaman terhadap patogenesis dari RA telah meningkat dalam beberapa dekade terakhir. Peningkatan pemahaman dalam patogenesis RA telah berperan dalam perkembangan obat-obatan baru, potent dan agen biologi dalam pengobatan dari RA ^(1,2,3).

Gejala RA timbul perlahan-lahan, dan biasanya tidak selalu dapat diketahui kapan pertama kali penyakit ini muncul. Banyak pasien yang memiliki gejala yang berlangsung terus menerus, ada beberapa yang sembuh dan yang lainnya mempunyai periode gejala yang timbul dan resolusi yang lengkap. Onset, tingkat keparahan dan gejala yang spesifik dari RA dapat bervariasi pada masing-masing pasien.

Terapi RA mempunyai peranan penting dalam mengontrol inflamasi dan meminimalisasi kerusakan pada sendi. Tujuan terapi RA telah bergeser dari awalnya pengobatan yang bersifat simptomatik menuju pada pengurangan atau menghilangkan aktivitas penyakit dan mengubah progresifitas penyakit RA itu sendiri ⁽⁴⁾.

Meskipun telah terjadi peningkatan pemahaman patogenesis dan tatalaksana RA, banyak pasien masih tidak dapat mencapai remisi (atau bahkan aktivitas penyakit yang rendah) dengan obat-obatan yang tersedia saat ini. 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 ini dimana targetnya adalah spesifik terhadap mediator-mediator inflamasi seperti interleukin

(IL)-1, IL-6 dan *Tumor Necrosis Factor* (TNF) telah menunjukkan efek terapi yang poten terhadap RA. Namun demikian, agen biologi ini harganya lebih mahal dari cDMARD dan pemberiannya secara subkutan atau intravena serta mempunyai beberapa efek samping⁽⁵⁾.

Tinjauan pustaka ini akan memfokuskan pada terapi terkini dari RA, termasuk agen biologi baru yang sedang dikembangkan saat ini untuk mencapai pengendalian terhadap manifestasi RA.

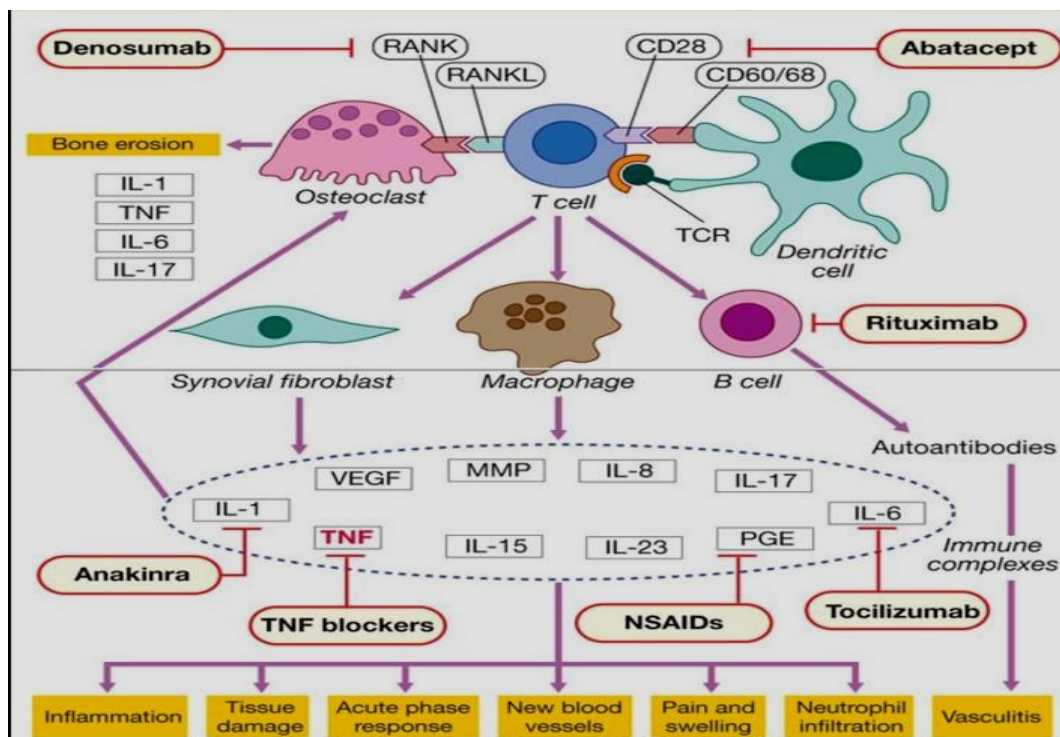
Patogenesis *Rheumatoid Arthritis*

Baik faktor genetik dan faktor lingkungan tampaknya berperan pada patogenesis RA. Angka insiden terjadinya RA lebih tinggi pada kembar monozigotik (12-15%) dibandingkan dengan kembar dizygotik (3%) dan insiden RA meningkat pada keturunan pertama dari pasien. Hampir 50% dari kepekaan genetik adalah karena adanya gen HLA. HLA-DR4 merupakan haplotipe kepekaan yang utama pada kelompok RA, terdapat pada 50%-70% ras Kaukasian yang menderita RA dibandingkan 20%-25% pada populasi normal. Namun demikian, DR1 lebih sering ditemukan pada ras Indian dan Israel dan DW15 pada ras Jepang. Tingkat keparahan RA juga dipengaruhi oleh faktor genetik, dimana DR4 positif lebih sering ditemukan pada kelompok yang menderita penyakit erosif yang berat. Walaupun diperkirakan bahwa RA mungkin dipicu oleh adanya agen infeksi pada individu yang rentan, namun sampai saat ini belum ada kuman patogen spesifik yang telah teridentifikasi. Tingkat kerentanan (*susceptibility*) meningkat pada kondisi *postpartum* dan menyusui. Merokok merupakan faktor risiko utama dalam perkembangan terjadinya RA dan juga berhubungan dengan semakin beratnya penyakit RA.

Apapun rangsangan pencetusnya, RA ditandai oleh adanya infiltrasi limfosit, sel plasma dan makrofag pada membran sinovial. Sel T CD4+ memegang peranan

penting dalam interaksi dengan sel lainnya pada sinovium. Sel T yang teraktivasi merangsang sel B untuk menghasilkan imunoglobulin termasuk *rheumatoid factor (RF)* dan sel T ini juga yang akan merangsang makrofag untuk menghasilkan sitokin proinflamasi. Sitokin-sitokin ini bekerja di sel endotel, sel fibroblast sinovium, sel tulang dan kondrosit yang menyebabkan terjadinya pembengkakan, kongesti dari membran sinovial dan destruksi tulang, tulang rawan dan jaringan lunak.

Sitokin proinflamasi TNF- α memegang peranan penting dalam proses ini, dimana TNF- α mengatur produksi dari sitokin lainnya. TNF berkontribusi terhadap inflamasi pada sinovium dan kerusakan sendi, yang merupakan tanda khas dari RA, melalui aktivasi enzim proteolitik, matriks metalloproteinase (MMP), protein kinase, faktor transkripsi dan peningkatan migrasi leukosit. Sel B melepaskan imunoglobulin termasuk RF yang akan membentuk kompleks imun dalam sendi dan jaringan diluar sendi, kemudian akan menyebabkan terjadinya vaskulitis. Pannus menyebar dan berkembang di dalam tulang rawan sendi, dimana menyebabkan terjadinya erosi dan penghancuran jaringan tulang rawan. Setelah itu, *bony ankylosis* dan jaringan ikat akan terbentuk.



Gambar 1 Patogenesis *Rheumatoid Arthritis*. Gambar ini menjelaskan interaksi seluler dan sitokin-sitokin proinflamasi yang mempunyai peranan penting dalam terjadinya RA serta beberapa molekul yang menjadi target dari agen biologi yang dipakai dalam terapi RA ⁽²⁾.

Modalitas Terapi Farmakologi Rheumatoid Arthritis

Obat Anti Inflamasi Nonsteroid (OAINS)

Obat anti inflamasi nonsteroid sebagai terapi awal untuk mengurangi nyeri dan pembengkakan. Oleh karena obat-obat golongan ini tidak mengubah perjalanan penyakit, maka tidak boleh digunakan secara tunggal. Penderita RA mempunyai risiko dua kali lebih sering mengalami komplikasi serius akibat penggunaan OAINS dibandingkan dengan penderita osteoarthritis, oleh karena itu perlu pemantauan secara ketat terhadap gejala gastrointestinal ⁽⁶⁾.

Glukokortikoid (Steroid)

Steroid mempunyai efek anti inflamasi yang kuat dan juga mempunyai efek sebagai immunosupresan. Obat-obat yang termasuk golongan ini adalah metil-

prednisolon, prednison dan prednisolon. Dosis steroid yang digunakan tergantung respon farmakologi yang diharapkan. Respon fisiologi terjadi pada dosis prednison 0.1-0.2 mg/KgBB/hari, respon antiinflamasi terjadi pada dosis 0.5-1 mg/KgBB/ hari dan respon immunosupresif terjadi pada dosis 2-4 mg/KgBB/hari. Steroid dapat diberikan per oral, intravena ataupun disuntikkan langsung pada persendian. Steroid secara cepat mengurangi gejala RA seperti nyeri dan kekakuan serta mengurangi pembengkakan sendi dan nyeri ^(6,7).

Steroid biasanya diberikan untuk mengobati RA yang sangat membatasi kemampuan seseorang untuk melakukan fungsi yang normal. Pada beberapa orang terapi steroid mungkin membantu mengontrol gejala dan mempertahankan fungsinya sampai obat lainnya yang kerjanya lambat, tetapi mempunyai manfaat yang besar untuk mencegah kerusakan sendi, mulai bekerja. Disamping itu, steroid biasanya juga digunakan untuk mengobati *flare* dari RA, walaupun penderita ini sedang mendapat pengobatan obat golongan lain ⁽⁷⁾.

Tabel 1 Jenis-jenis steroid yang sering digunakan sebagai terapi RA ⁽⁷⁾.

Nama Obat	Bentuk Sediaan	Dosis
Methylprednisolon	Injeksi-asetat IM-20,40 dan 80 mg/ml	Asetat: 10-80 mg setiap 1 sampai 2 minggu intra-articular
	Injeksi-Sodium Suksinat IM-40, 125 dan 500 mg vial 1 dan 2 gr vial	Sodium Suksinat: IM-10-80 mg setiap hari IV-10-40 mg setiap 4 sampai 6 jam; dosis maksimal 30 mg/KgBB setiap 4 sampai 6 jam
	Oral: Tablet-2,4,8,16 dan 32 mg	Oral: 2 sampai 60 mg dalam dosis terbagi kemudian <i>tapering down</i> .
Prednison	Oral: Solutions-1 dan 5 mg/ml Tablet-1,2.5,5,10,20 dan 50 mg	Gunakan dosis terkecil yang efektif. Biasanya \leq 10 mg/hari, tetapi rentang dosisnya 5-60 mg/hari
Prednisolon	Oral: Syrup-5,15 dan 20 mg/5 ml	Gunakan dosis terkecil yang efektif (5-7.5 mg/hari), dosis maksimal 60 mg/hari.
	Tablet-5 dan 15 mg	

DMARD Konvensional (cDMARD)

Konvensional DMARD pada prinsipnya dapat mengurangi inflamasi pada RA, mengurangi atau mencegah kerusakan sendi, melindungi fungsi dan struktur dari sendi dan dapat membuat seseorang melanjutkan aktifitasnya (8). Walaupun beberapa cDMARD bekerja lambat, obat-obat ini mungkin memerlukan tambahan seperti OAINS, glukokortikoid dosis rendah untuk mengontrol gejala nyeri dan proses inflamasi.

Obat-obatan golongan cDMARD yang paling sering dipakai adalah methotrexate, hidroksiklorokuin, sulfasalazine dan leflunomide. Beberapa yang jarang dipakai adalah garam emas, azathioprine dan siklosporin.

Perbaikan dari gejala mungkin membutuhkan waktu empat sampai enam bulan untuk yang mendapat terapi methotrexate, satu sampai dua bulan untuk yang mendapat terapi sulfasalazine dan dua sampai tiga bulan untuk yang mendapat terapi hidroksiklorokuin. Bahkan diperlukan waktu yang lebih lama lagi untuk memperoleh manfaat maksimal dari obat-obat ini ^(8,9).

Saat ini, terapi RA menggunakan MTX mempunyai efikasi yang lebih baik dibandingkan dengan cDMARD lainnya dan telah diterima sebagai *gold standar* terapi untuk pasien-pasien RA. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa MTX secara signifikan menurunkan risiko kematian dan risiko kardiovaskular pada 1240 pasien RA. setelah dilakukan *adjustment* pada beberapa faktor prognostik, *hazard ratio* mortalitas untuk pasien-pasien yang menggunakan MTX dibandingkan dengan yang tidak menggunakan MTX adalah 0.4. *Hazard ratio* untuk kematian karena kardiovaskular adalah 0.3 dan pada kematian yang bukan karena kardiovaskular adalah 0.6.

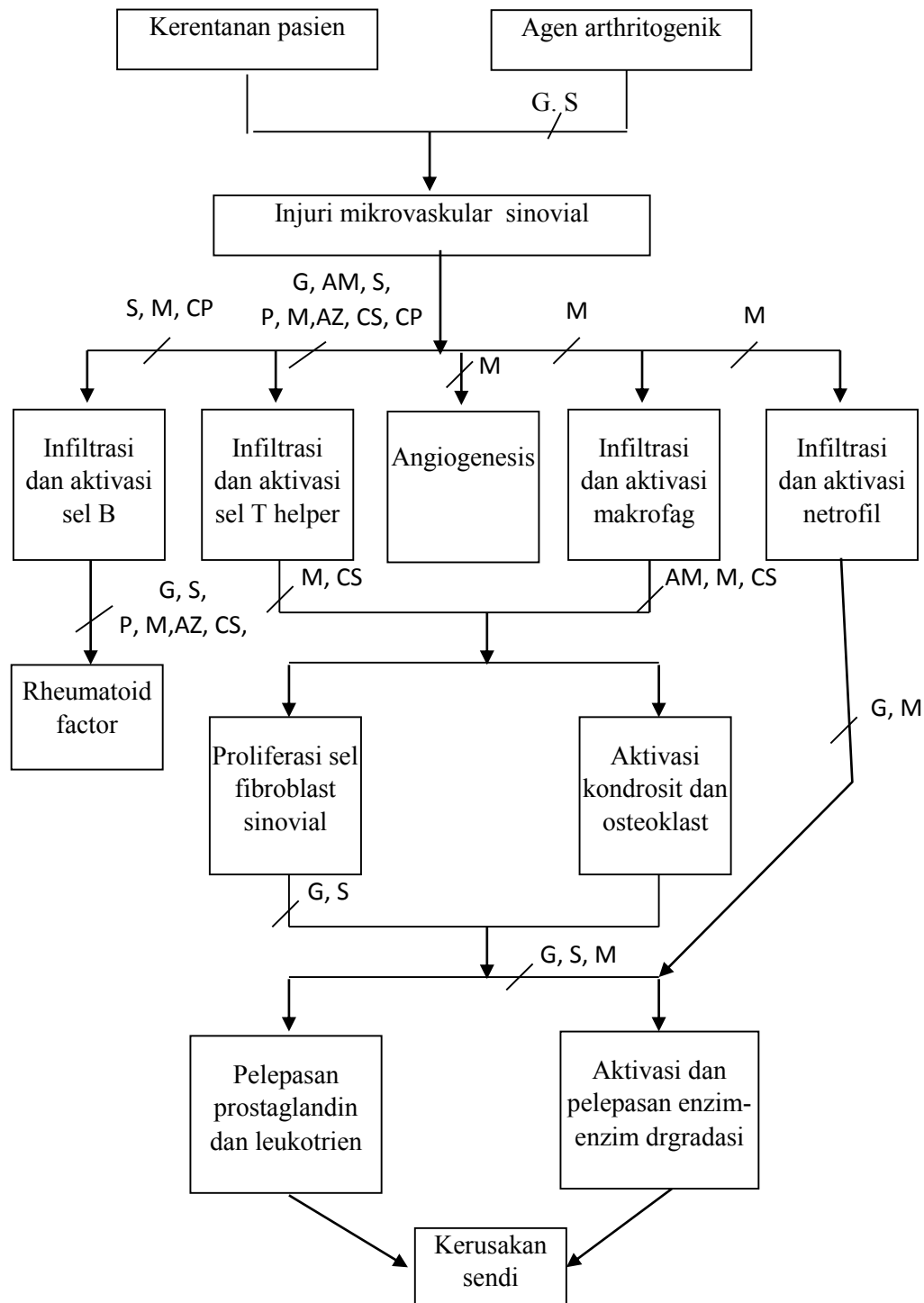
Respon terhadap cDMARD biasanya meningkat dengan terapi kombinasi dibandingkan dengan monoterapi MTX. *Triple therapy* dengan MTZ, Sulfasalazine dan Hidroksiklorokuin juga menunjukkan superioritasnya terhadap kombinasi *dual therapy* MTX yang dikombinasikan dengan sulfasalazine ataupun hidroksiklorokuin. Calgueri et al. dalam penelitiannya yang melibatkan 180 pasien RA yang diterapi dengan mono, dual dan triple terapi cDMARD kemudian diikuti selama dua tahun, didapatkan adanya perbaikan klinis dan parameter laboratorium pada ketiga kelompok, tetapi perbaikan yang lebih baik didapatkan pada kelompok yang mendapat *triple therapy* cDMARD.

Mekanisme Kerja cDMARD

Konvensional DMARD dapat bekerja pada tingkat-tingkat yang berbeda-beda dalam patogenesis terjadinya RA dan hampir semua cDMARD mempunyai banyak tempat kerja. Misalnya MTX dapat menurunkan sintesis dari leukotrien B4 pada netrofil, mengurangi konsentrasi IL-1B pada cairan sinovial, merangsang pelepasan adenosin dari fibroblast dan sel endotel, menekan sistem imun, mengurangi ekspresi gen kolagenase pada sinovial dan mempunyai efek antiproliferatif pada fibroblast sinovial dan sel endotel ⁽⁹⁾.

Sebaliknya siklosporin bekerja lebih selektif pada sel T, menyebabkan penurunan produksi IL-2 dan sitokin lainnya serta mencegah proliferasi dari sel T. Leflunomide menekan aktivitas enzim tirosine kinase dan menghambat biosintesis pirimidin de novo melalui hambatan pada dihidroorotat dehidrogenase. Penelitian in vitro juga menunjukkan bahwa leflunomide menghambat proses mitogen dan sel T yang dirangsang oleh IL-2. Azathioprine merupakan analog purin yang dimetabolisme di hepar menjadi bentuk aktifnya yaitu 6-mercaptopurin yang kemudian bekerja menghambat sintesis DNA. Disamping itu Azathioprine menghambat imunitas yang diperantarai sel melalui penghambatan terhadap pertumbuhan sel T ⁽⁹⁾.

Hidroksiklorokuin bekerja dengan cara menghambat sintesis DNA, RNA dan protein dengan cara berikatan dengan asam nukleat sel sehingga menekan respon limfosit dan menghambat kemotaksis neutrofil. Sulfasalazine merupakan obat antiinflamasi, bekerja dengan cara menekan fungsi limfosit dan leukosit melalui mekanisme *immunoregulatory* dan antiinflamasi. Sulfasalazine menghambat sintesis prostaglandin, menghambat pertumbuhan bakteri, menghambat pembentukan formasi leukosit, menghambat sintesis DNA, mengganggu metabolisme asam folat dan mempunyai efek pada jumlah dan fungsi dari limfosit ⁽⁹⁾.



Gambar 3 Patogenesis terjadinya RA dan beberapa tempat bekerjanya cDMARD.
G Gold, **M** Methotrexate, **AM** Antimalaria, **P** Penicilamin, **AZ** Azathioprine, **CS** Siklosporin, **CP** Siklofosamid dan Klorambucil ⁽⁹⁾.

Referensi

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.