

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju  
Referentni centar MZSS RH za spondiloartropatije  
Klinička bolnica "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb

## ADALIMUMAB (HUMIRA®) - UČINKOVITOST U REUMATOIDNOM ARTRITISU S POSEBNIM OSVRTOM NA RADNU PRODUKTIVNOST

## ADALIMUMAB (HUMIRA®) - EFFICACY IN RHEUMATOID ARTHRITIS TREATMENT WITH PARTICULAR REFERENCE TO WORKING ABILITY

Simeon Grazio

### Sažetak

Čimbenik nekroze tumora alfa (TNF $\alpha$ ) je pro-upalni citokin za kojeg je dokazano da ima značajnu ulogu u patogenezi reumatoidnog artritisa (RA). Adalimumab je rekombinantno potpuno humano protutijelo usmjereno prema TNF $\alpha$ . U PREMIER studiji je primjenom kombinacije adalimumaba i metotreksata (MTX) 49% bolesnika s ranim RA postiglo kliničku remisiju bolesti. Adalimumab je bio učinkovit i u poboljšanju radiološki vidljivih oštećenja. U skupini bolesnika koji su primali kombinacijsku terapiju (adalimumab/MTX) na vizitama 28, 52 i 104 tjedna praćenja bilo je značajno manje pogoršanja radiografskih oštećenja u odnosu na monoterapijske skupine (adalimumab ili MTX), s tim da je učinak adalimumaba bio bolji nego onaj MTX-a. U velikoj "otvorenoj" studiji bolesnika s aktivnim RA-om, tijekom liječenja adalimumabom 25% bolesnika je imalo kliničku remisiju, dok je gotovo polovica njih dostiglo minimalnu aktivnost bolesti. Kombinirajući rezultate različitih studija pokazana je učinkovitost kombinacije adalimumaba i MTX-a u bolesnika s dugotrajnim RA-om do čak 7 godina praćenja. Posto-

je tak bolesnika koji je dostigao kliničku remisiju se nastavio povećavati nakon 2 i više godina liječenja kombinacijskom terapijom.

U studiji zdravstvene ekonomike PREMIER, nakon 1 godine, nađeno je značajno veće smanjenje dana izostanka s posla u skupini na kombinacijskoj terapiji (adalimumab/MTX) u odnosu na monoterapiju MTX-om, a razlika je održana i nakon 2 godine praćenja. Kombinacijska terapija je bila učinkovitija u održavanju kvalitete rada u odnosu na sam MTX.

Rezultati PROWD studije, kao prve studije koja je za primarni ishod imala gubitak posla, je pokazala je da primjena kombinacije adalimumaba i MTX-a rezultira značajno manjom stopom gubitka posla i izgubljenih radnih sati u odnosu na monoterapiju MTX-om.

Adalimumab, kao najnovije razvijeni blokator TNF $\alpha$ , je pokazao ne samo značajno i dugotrajno smanjenje simptoma i znakova bolesti i inhibiciju radiografskih oštećenja, već je, pokazao i poboljšanje funkcijskog statusa, kvalitete života i radne produktivnosti bolesnika s RA-om, uz prihvatljiv sigurnosni profil.

### Ključne riječi

adalimumab, reumatoidni artritis, učinkovitost, rad, produktivnost

### Summary

Tumor-necrosis factor-alpha (TNF $\alpha$ ) is a pro-inflammatory cytokine demonstrated to play an important role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA). Adalimumab is a recombinant human monoclonal antibody to TNF $\alpha$ . In the PREMIER study, when administered in combination with methotrexate (MTX), adalimumab demonstrated that 49% patients with early RA achieved remission. Adalimumab was effective in improving radiographic outcomes, too. At week 28, 52 and 104 of follow-up there was significantly less radiographic progression in combination group (adalimumab/MTX) than

in each monotherapy group (adalimumab or MTX), with adalimumab showing better result than MTX. In a large open-label study with active RA, during adalimumab treatment 25% of patients experienced clinical remission and nearly half achieved minimal disease activity. Combining results from different clinical trials adalimumab has demonstrated up to seven years of efficacy among long-standing RA patients when used in combination with MTX. The percentage of patients achieving clinical remission continued to increase after two or more years of continuous treatment with combination therapy.

In Health economic outcome study performed in parallel with PREMIER study there was a big reduction of days lost in the combination group (adalimumab/MTX) in comparison with MTX at year 1 and a difference maintained to year 2. The combination therapy was much more successful in maintaining quality of work than MTX. PROWD study, which was the first one to actually look at job loss as the primary outcome, showed that the combination of ada-

limumab and methotrexate has the ability to reduce job loss and work time lost when compared to just MTX.

Adalimumab is the newest developed anti-TNF $\alpha$ , which not only demonstrated significant and sustained reduction in signs and symptoms and inhibition of radiographic progression, but has also improved functional status, quality of life and work productivity in patients with RA, with acceptable safety profile.

### Key words

adalimumab, rheumatoid arthritis, efficacy, work, productivity

Reumatoidni artritis je najčešća upalna reumatske bolesti karakterizirana upalom i oštećenjem zglobova, što rezultira funkcionalnom onesposobljenosti bolesnika. Stoga su glavni ciljevi liječenja bolesnika s reumatoidnim artritisom kontrola upale i prevencija oštećenja, te očuvanje funkcije, uključivo i održanje radne produktivnosti (1). Aktivnost bolesti i funkcija utječu na kvalitetu života bolesnika s reumatoidnim artritisom (2-4).

Studije provedene u zadnjih oko 25 godina jasno su pokazale ulogu proinflammatory citokina u patogenezi reumatoidnog artritisa. U reumatoidnom artritisu se događaju dva osnovna procesa: sinovitis i erozija. U oba je ključni citokin čimbenik nekroze tumora alfa (TNF $\alpha$  - Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ ). On je hijerarhijski najviši proupalni citokin koji snažno stimulira sinovioците slične fibroblastima, hondroците koji izlučuju metaloproteinaze i osteoblaste u otpuštanju RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa B) liganda, koji se veže za RANK receptor osteoklasta. Čimbenik nekroze tumora alfa, također, stimulira ekspresiju adhezijskih molekula što olakšava transport leukocita na mjesto upale, a promovira i angiogenezu kroz učinak na endotelni faktor rasta (Endothelial Growth Factor). Sve navedeno rezultira perzistirajućom upalom, stvaranjem panusa i destrukcijom zgloba (5-7).

Biološki lijekovi su nova skupina bolest-modificirajućih lijekova, koji su ciljano usmjereni na pojedine komponente upalnog procesa. Glavni biološki lijekovi u liječenju reumatoidnog artritisa su oni koji blokiraju TNF $\alpha$ , a među njima najnovije razvijen je adalimumab. Adalimumab je u potpunosti humano monoklonsko protutijelo, koje ima visoki afinitet i visoku specifična usmjerenost protiv TNF $\alpha$ . Lijek se ne razlikuje se od ljudskog IgG1 i ima nisku imunogeničnost, pa su alergijske reakcije na njega vrlo rijetke. Razvijen je za liječenje bolesnika s teškim, aktivnim i progresivnim RA; za smanjenje znakova i simptoma bolesti, inhibiciju radioloških promjena i poboljšanje funkcionalnog statusa. Također je razvijen za široku i fleksibilnu primjenu lijeka u kombinaciji s metotreksatom ili drugim tzv. temeljnim antireumaticima ili kao monoterapija. Adalimumab se primjenjuje potkožnim ubrizgavanjem pomoću prethodno na-

punjene i za uporabu posve pripravne šprice, osmišljene upravo za potrebe oboljelih od reumatoidnog artritisa i to svakih 14 dana po jedna injekcija (8). Blokiranjem TNF $\alpha$ , kao pivotalnog poticatelja upale i oštećenja zglobova u reumatoidnom artritisu, adalimumab osigurava snažnu kontrolu upale i zaštitu protiv oštećenja zglobova primarno kroz kontrolu osteoklasta (9-12). U vrijeme submisije za indicaciju reumatoidnog artritisa SAD-u adalimumab je imao najveću bazu sigurnosti među svim TNF antagonista. Učinkovitost i podnošljivost lijeka je ispitivana u brojnim studijama koje su pokazale održan terapijski odgovor, ublažavanje znakova i simptoma bolesti, inhibiciju radiografski vidljivog napredovanja bolesti, poboljšanje fizičke funkcije bolesnika i zadovoljavajuću podnošljivost (13-15).

Središnja studija kliničke i radiografske učinkovitosti adalimumaba u ranom agresivnom reumatoidnom artritisu je PREMIER studija. To je dvostruko-slijepa studija, u koju je bilo uključeno 799 bolesnika s ranim i aktivnim reumatoidnim artritisom (trajanje bolesti <3 godine; najmanje 8 otečenih od 66 zglobova, erozija  $\geq 1$  zgloba ili pozitivan RF, brzina sedimentacije eritrocita  $\geq 28$  mm/h, ili C-reaktivni protein (CRP)  $\geq 1,5$  mg/dL) (15). Radilo se o bolesnicima koji nikad nisu liječeni metotreksatom, a koji su u studiji randomizirani na skupinu kombinacije adalimumaba i metotreksata i skupinu metotreksata s placebom. Nakon 52 tjedna (od 104 tjedna trajanja studije) promatrani su ishodi, a su-primarni su bili postotak bolesnika s dostignutim 50%-tno poboljšanje prema ACR (American College of Rheumatology) kriterijima (ACR 50) i prosječna promjena modificiranog skora po Sharpu primjenom kombinacije adalimumaba i metotreksata u odnosu na monoterapijski metotreksatom. Kombinacija adalimumaba i metotreksata je glede postotka bolesnika s dostignutim postotkom ACR 50 nakon 1. i 2. godine praćenja bila značajno učinkovitija (62%, 59%) u odnosu na monoterapiju metotreksatom (46%, 43%) ili adalimumabom (42%, 37%) ( $p < 0,001$ ), dok nije bilo statistički značajne razlike između monoterapije metotreksatom i adalimumabom (15). Isti odnosi su nađeni i za ACR 70 i ACR 90, a potonje je u kombinacijskog skupini adali-

mumaba i metotreksata dostiglo čak 24% ispitanika nakon prve godine, a 27% ispitanika nakon 2 godine praćenja (15). Klinička remisija, mjerena kao Disease Activity Score na 28 zglobova (DAS28) manji od 2,6 (DAS 28 <2,6) je u skupini kombinacije adalimumaba i metotreksata postignuta u 43% nakon prve, a u 49% ispitanika nakon druge godine praćenja i, također, je bila statički značajno bolja u odnosu na monoterapiju ( $p < 0,001$ ). Pokazatelj izvrsnog kliničkog odgovora je i statistički značajno veći postotak ispitanika kombinirane u odnosu na monoterapijske skupine glede nepostojanja bolnih ili otečenih zglobova, jutarnje zakočenosti i s nul-tom (najboljom) vrijednosti HAQ (Health Assessment Questionnaire) upitnika (16). Pozitivan učinak adalimumaba i metotreksata u odnosu na monoterapiju je uočen i u stupnju radiografske progresije što je bilo statistički značajno već nakon 6 mjeseci praćenja, a što je održano tijekom cijele studije. Nakon 2 godine prosječna promjena modificiranog skora po Sharpu je bila tek 1,9% u kombiniranoj skupini, 5,5% u skupini na adalimumabu i 10,4% u onoj na metotreksatu (15). Sumarno, u bolesnika koji nikada nisu liječeni metotreksatom, a nedavno su oboljeli od umjerenog do teškog reumatoidnog artritisa, liječenje kombinacijom adalimumaba i metotreksata je nakon 2 godine dalo značajno bolje kliničke i radiološke rezultate negoli monoterapija jednim ili drugim lijekom, s tim da je u oko jednog od dva bolesnika postignut značajan klinički odgovor i klinička remisija (DAS28 <2,6), a u gotovo dvostruko većeg broja bolesnika bolest nije radiografski napredovala u usporedbi s bolesnicima liječenim MTX-om. U otvorenoj studiji je pokazano da adalimumab i nakon 3 godine primjene u značajnoj mjeri inhibira radiografski vidljivo napredovanje bolesti (Studija DE019) (17), dok se poboljšanje rezultata HAQ upitnika (zbroy bodova) održalo i do 4 godine praćenja (Studija DE020) (18).

Najveće ispitivanje s adalimumabom u kojem je bilo uključeno više od 6600 bolesnika je ReAct studija (Research in Active RA: adalimumab). Radi se o multicentričnoj "otvorenoj" studiji, provedenoj u 12 zemalja, s ciljem procjene neškodljivosti i učinkovitosti adalimumaba u okolnostima kada se on uvede u već postojeću antireumatsku terapiju bolesnika koji boluju od aktivnog reumatoidnog artritisa (19). U bolesnika koji su dobivali jedan bolest-modificirajući lijek (DMARD), učinak dodavanja leflunomida, sulfasalazina ili sintetskog anti-malarika adalimumabu je bio sličan učinku kombinacije metotreksata i adalimumaba, dok je u bolesnika koji su uz adalimumab istovremeno uzimali više bolest-modificirajućih lijekova ACR i EULAR (European League Against Rheumatism) terapijski odgovor je bio sličan kao onaj kombinacije adalimumaba i samo metotreksata (19). Dakle, u stvarnoj kliničkoj praksi dodavanje adalimumaba poboljšava znakove i simptome u bolesnika

koji nisu imali dobar odgovor na bolest-modificirajuće lijekove, a taj rezultat se postiže bez obzira koji se bolest-modificirajući lijek kombinira s adalimumabom.

Osim toga, pokazano je bolesnici su koji su prethodno uzimali biološke lijekove imali sličan ACR odgovor kao oni koji ih nisu primali (20). Tijekom liječenja adalimumabom 25% njih je imalo kliničku remisiju, a skoro polovica je dostigla stanje minimalne aktivnosti bolesti, definirane prema kriterijima skupine OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials) (21). Adalimumab značajno smanjuje umor, koji je česti sistemski simptom u bolesnika s umjerenim ili teškim reumatoidnim artritismom (22).

Podatci iz nekoliko studija, a nakon 7 godina praćenja bolesnika koji se liječe adalimumabom su pokazali da je dobar terapijski odgovor (održana klinička remisija - DAS 28 < 2,6) dostignut nakon prve godine perzistirao najmanje na 3 konsektivne vizite, a održana remisija je postignuta u 42% bolesnika nakon prosječno  $18 \pm 17$  mjeseci terapije (23).

Liječenje blokatorima TNF $\alpha$  je povezano s umjerenim porastom teških infekcija u odnosu na konvencionalne bolest-modificirajuće lijekove, pa su i kontraindicirani za bolesnike s aktivnom infekcijom (24). U odnosu na opću populaciju povišena je učestalost i svih infekcija i to u ranom i kasnom stupnju bolesti. Najopasnija je reaktivacija latentne tuberkuloze, što je obilježje sva tri blokatora TNF $\alpha$ , pa je prije početka liječenja potrebno učiniti odgovarajuće testove (npr. PPD).

Kompletna slika "tereta bolesti" uključuje i posljedice koje reumatoidni artritis ima na funkcijsku sposobnost, a na napose na samostalnost, radnu sposobnost, odnosno prijevremeno umirovljenje, što rezultira visokim direktnim i indirektnim troškovima (25,26). Reumatoidni artritis je povezan s najvišim troškovima u usporedbi glavnih upalnih reumatskih bolesti (reumatoidni artritis, sistemski eritematozni lupus, psorijatični artritis i ankilozantni spondilitis) (27). U strukturi troškova veći dio otpada na onesposobljenost, odnosno na indirektno troškove, s tim da su u perspektivi osiguravatelja viši troškovi za lijekove, hospitalizaciju i ranije umirovljenje (2). Podatci govore da je prijevremeni prestanak rada ozbiljan problem u reumatoidnom artritisu (28). Nesposobnost za rad je upravno proporcionalna vrijednostima HAQ upitnika, a na nju utječu dob, spol, obrazovanje, stručna sprema, iako je situacija različita u različitim zemljama (2). Umirovljenje u bolesnika s reumatoidnim artritismom ovisi o aktivnosti bolesti, a nepostizanje remisije je prediktor trajne nesposobnosti za posao (29,30).

Rezultati o radnoj produktivnosti bolesnika s reumatoidnim artritismom se mogu dobiti iz podataka zdravstvene ekonomike PREMIER studije. Nakon jedne godine nađeno je značajno manje dana izostanka s posla

bolesnika na kombiniranoj terapiji adalimumabom i metotreksatom u odnosu na sam metotreksat, što je održano i nakon dvije godine praćenja (31). Slični rezultati su nađeni i za ispitanike koji rade kod kuće. I radna produktivnost je bila bolja u bolesnika na kombiniranoj terapiji u odnosu na one liječene samo metotreksatom. Osim radne produktivnosti i izostanka s posla kombinacija adalimumaba i metotreksata se pokazala boljom u odnosu na sam metotreksat glede gubitku posla i iminentnog gubitka posla (31).

Mittenford i sur. su analizirali učinak adalimumaba u otvorenoj opservacijskoj studiji 505 bolesnika (77,2% žene), medijane dobi 55 godina, s teškim i dugotrajnim reumatoidnim artritisom (DAS28=4,58±1,58; trajanje bolesti 12,36±7,69 god.), koji prethodno nisu pokazali odgovor na oko 4 konvencionalna bolest-modificirajuća lijeka. Praćenje je trajalo 144 tjedna. Uz kontrolu boli i skraćanje trajanja jutarnje zakočenosti, adalimumab je održao radnu produktivnost i doveo do smanjenja radne nesposobnosti tijekom trajanja studije (tablica) (32). Osobna pomoć i troškovi prijevoza su činili značajan dio ukupnih troškova. Dakle, pokazano je da adalimumab može poboljšati mnoge aspekte “tereta bolesti”, a rezultati su napose ohrabrujući zbog toga jer se radilo o dugotrajnoj bolesti (32,33).

Tablica. Učinak adalimumaba na izostanak s posla i privremenu nesposobnost za rad (u danima) bolesnika s teškim reumatoidnom artritisom, kasnog stadija bolesti (32)  
Table. Effect of adalimumab on absence from work and temporary inability to work (in days) in patients with severe rheumatoid arthritis, late stage of the disease (32)

	Broj bolesnika	Dani izostanka srednja vrijednost±SD
Trajanje izostanka s posla (po bolesniku) zbog RA		
6 mjeseci prije početka	146	12,55±33,89
Tijekom liječenja	118	31,55±67,07
Standardizirano na 6 mjeseci liječenja	118	8,35±16,83
Trajanje privremene nesposobnosti za posao u kućanstvu (po bolesniku) zbog RA		
6 mjeseci prije početka	222	11,20±29,92
Tijekom liječenja	145	27,52±53,90
Standardizirano na 6 mjeseci liječenja	145	7,85±16,56

Studija prevencije nesposobnosti za posao (PROWD - PREvention Of Work Disability) je prva studija s nekim biološkim lijekom koja je osmišljena s ciljem provjere hipoteze da rano agresivno liječenje reumatoidnog artritisa poboljšava ishode povezane s poslom. U randomiziranom dvostruko-slijepom nacrtu uspoređena je učinkovitosti kombinacije adalimumaba i

metotreksata u odnosu na metotreksat (metotreksat plus placebo) u prevenciji svih uzroka gubitka posla i iminentnog gubitka posla. Sekundarni ciljevi studije su bili parametri kliničke učinkovitosti, broja izgubljenih radnih dana, gubitak produktivnosti i kvaliteta života (34). Gubitak posla zbog svih uzroka je definiran kao gubitak posla ili nemogućnost nastavka zaposlenosti zbog bilo kojeg razloga od vremena uključenja u studiju, dok je iminentni gubitak posla bio nepostizanje poboljšanja ACR 20 na ili nakon 16 tjedana (vizita 7) i stalno visoki Work Instability Score (WIS). Rezultati ove inovativne studije su pokazali da je radna produktivnost u ranom reumatoidnom artritisu bila lošija u bolesnika koji su uzimali samo metotreksat u odnosu na kombinaciju adalimumaba i metotreksata između tjedana 0 i 56, iako ne i između 16. i 56. tjedna (34). Ako se uključe bolesnike koji su ispali iz studije zbog aktivne bolesti rezultati su bili još očitiji. Gubitak vremena rada radnih dana je izračunat kao broj dana izostanka s posla (WDA vizita 3 do zadnje vizite) podijeljeno s brojem radnih dana između Vizite 2 i zadnje vizite (izračunato iz duljine normalnog radnog dana i sati normalnog rada tjedno). Rezultat su bili značajno povoljniji za bolesnike na kombiniranoj terapiji adalimumabom i metotreksatom u odnosu na sam metotreksat (p=0,038) (34). Iako postoje brojni i složeni čimbenici povezani s učinkom reumatoidnog artritisa na posao, rezultati PROWD studije ukazuju da kombinacija adalimumaba i metotreksata smanjuje gubitak posla i izgubljene radne sate u odnosu na sam metotreksat u bolesnika s ranom bolesti. Ovi podatci, također, podržavaju ranu primjenu adalimumaba, što sugerira potencijalno povoljni odnos troškova-učinkovitosti.

Zaključno, adalimumab je ciljani inhibitor TNF $\alpha$ , koji može održati funkcijske sposobnosti bolesnika s reumatoidnim artritisom, snažnom kontrolom upale i usporenjem/prevencijom oštećenja zglobova. Lijek omogućuje bolesnicima s reumatoidnim artritisom da ostanu na poslu, što ima brojne dobrobiti za bolesnike koji žive s tom bolesti, jer su financijski neovisni i daju svoj doprinos društvu, što se sveukupno prenosi i na manje troškove društva u cjelini.

2. Kobelt G, Woronoff A-S, Peeters P, Le Halpert L, Sany J. Costs, quality of life and disease severity in patients with rheumatoid arthritis in France.

## Literatura

1. American College of Rheumatology (ACR). Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. *Arthritis Rheum* 2002;46:328-46.

2. Kobelt G, Woronoff A-S, Peeters P, Le Halpert L, Sany J. Costs, quality of life and disease severity in patients with rheumatoid arthritis in France.



*Arthritis Rheum* 2006;54(Suppl):S114.

3. Kobelt G, Jönsson L, Lindgren P, Young A, Eberhardt K. Modeling the progression of rheumatoid arthritis: a two-country model to estimate costs and consequences of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:2310-9.

4. Kobelt G, Lindgren P, Lindroth Y, Jacobson L, Eberhardt K. Modelling the effect of function and disease activity on costs and quality of life in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2005;44:1169-75.

5. Smolen JS, Redlich K, Zwerina J, Aletaha D, Steiner G, Schett G. Pro-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis: pathogenetic and therapeutic aspects. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005;28:239-48.

6. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001;344:907-16.

7. Teitelbaum S. Bone resorption by osteoclasts. *Science* 2000;289:1504-8.

8. *Upute za propisivanje HUMIRE® (adalimumaba)*. Abbott Park, IL; Abbott Laboratories, listopad 2005. Adalimumab PI. Dostupno na: <http://www.rxabbott.com/pdf/humira.pdf>. Pristup: 25. kolovoz 2008.

9. Salfeld J, Kaymakcalan Z, Tracey D, Roberts A, Kamen R. Generation of fully human anti-TNF antibody D2E7. *Arthritis Rheum* 1998;41 (Suppl 9):S57.

10. Kempeni J. Update on D2E7: a fully human anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody. *Ann Rheum Dis* 2000;59(Suppl 1):144-5.

11. Barrera P, Joosten LA, den Broeder AA. i sur. Effects of treatment with a fully human anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody on the local and systemic homeostasis of interleukin-1 and TNF $\alpha$  in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:660-9.

12. Den Broeder AA, Joosten LA, Saxne T. i sur. Long-term anti-tumor necrosis factor alpha monotherapy in rheumatoid arthritis: effect on radiological course and prognostic value of markers of cartilage turnover and endothelial activation. *Ann Rheum Dis* 2002;61:311-8.

13. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE. i sur. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate. *Arthritis Rheum* 2003;48:35-45.

14. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT. i sur. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy. *Arthritis Rheum* 2004;50:1400-11.

15. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF. i sur. The PREMIER study. A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone

or dalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54:26-37.

16. Emery P, Van Riel PL, Cush JJ, Keystone EC, Perez JL, Spencer-Green GT. Clinical remission achieved in the early treatment of recent-onset rheumatoid arthritis (RA): subanalysis of the PREMIER study. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl III):441.

17. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Spencer-Green GT, Perez JL, Sasso EH. Inhibition of radiographic disease progression in patients with long-standing rheumatoid arthritis following 3 years of treatment with adalimumab (Humira®) plus methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl III):419.

18. Schiff MH, Breedveld FC, Weisman MH. i sur. Adalimumab (Humira®) plus methotrexate is safe and efficacious in patients with rheumatoid arthritis into 7th year of therapy. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl III):438-9.

19. Mariette X, Bijlsma LWL, Herold M, Unnebrink K, Kupper H. Adalimumab (Humira®) is effective when used with other concomitant DMARDs as when used with methotrexate in treating rheumatoid arthritis in widespread clinical practice the ReAct study. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl III):424.

20. Burmester GR, Monteagudo Saez I, Malaise MG, Canas de Silva J, Webber DG, Kupper H. Adalimumab (Humira®) is effective in patients who have previously been treated with TNF-antagonists (etanercept and/or infliximab) in widespread clinical practice: 12 week outcomes in ReAct trial. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl III):423-4.

21. Burmester GR, Ferraccioli G, Flipo RM, Monteagudo-Sáez I, Unnebrink K, Kary S, Kupper H. Clinical remission and/or minimal disease activity in patients receiving adalimumab treatment in a multinational, open-label, twelve-week study. *Arthritis Rheum* 2007 Dec 28;59:32-41.

22. Yount S, Sorensen MV, Cella D, Sengupta N, Grober J, Chartash EK. Adalimumab plus methotrexate or standard therapy is more effective than methotrexate or standard therapies alone in the treatment of fatigue in patients with active, inadequately treated rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:838-46.

23. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE. i sur. Change over time in the safety, efficacy, and remission profiles of patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab for up to 7 years. *Arthritis Rheum* 2007;56:9(Suppl):S163.

24. Desai SB, Furst DE. Problems encountered during anti-tumor necrosis factor therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:757-790.

25. Ahlmén M, Nordenskiöld U, Archenholtz B. i sur. Rheumatology outcomes: the patient's per-

spective. A multicenter focus group interview study of Swedish rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology* 2005;44:105-10.

26. Westhoff G, Listing J, Zink A. Loss of physical independence in rheumatoid arthritis: interview data from a representative sample of patients in rheumatologic care. *Arthritis Care Res* 2000;13:11-22.

27. Huscher D, Merkesdal S, Thiele K, Zeidler H, Schneider M, Zink A. German Collaborative Arthritis Centres. Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany. *Ann Rheum Dis* 2006 Sep;65:1175-83.

28. Allaire S, Wolfe F, Niu J, Lavalley M, Michaud K. Work disability and its income effect on 55-64-year-old adults with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;53:603-8.

29. Puolakka K, Kautiainen H, Möttönen T. i sur. FIN-RACo Trial Group. Early suppression of disease activity is essential for maintenance of work capacity in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: five-year experience from the FIN-RACo trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:36-41.

30. Puolakka K, Kautiainen H, Möttönen T. i sur. Predictors of productivity loss in early rheumatoid arthritis: a 5 year follow up study. *Ann Rheum Dis* 2005;64:130-3.

31. Van Vollenhoven RF, Ferraccioli G, Breedved F, Ray S, Cifaldi M. Effect of adalimumab combination therapy on work performance: results from companion study to PREMIER. *Ann Rheum Dis* 2007;66(Suppl III):192.

32. Mittendorf T, Dietz B, Sterz R, Cifaldi MA, Kupper H, von der Schulenburg J-M. Personal and economic burden of late-stage rheumatoid arthritis among patients treated with adalimumab: an evaluation from a patient's perspective. *Rheumatology* 2008;47:188-93.

33. Mittendorf T, Dietz BM, Sterz R, Kupper H, Cifaldi MA, von der Schulenburg JM. Improvement and long-term maintenance of quality of life during treatment with adalimumab in severe rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007;34:2343-50.

34. Bejarano V, Quinn MA, Conaghan PG. i sur. Adalimumab plus methotrexate improves work stability and reduces job loss in early rheumatoid arthritis (RA): results of the PREvention Of Work Disability (PROWD) Study. *Ann Rheum Dis* 2007;66(Suppl II):176.