

Ο ρόλος της κυκλοσπορίνης στη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Μηχανισμός δράσης - Θεραπευτικές στρατηγικές

Δ.Ι. ΓΟΥΛΕΣ¹, Δ. ΠΙΚΑΖΗΣ², Σ. ΜΙΗΥΤ³

¹ Ρευματολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης Παν/μίου Αθηνών

² Παθολόγος, Λέκτορας Παν/μίου Αθηνών, ³ Ειδικευόμενη Ιατρός

Περίληψη

Στην παρούσα ανασκόπηση γίνεται καταρχήν σύντομη περιγραφή του μηχανισμού δράσης της κυκλοσπορίνης (CSA), ενός ευρέως φάσματος ανοσορυθμιστικού φαρμάκου. Στη συνέχεια περιγράφονται οι εφαρμογές και οι θεραπευτικοί συνδυασμοί της CSA στη ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ). Ιδιαίτερα σχολιάζεται η βελτίωση που επιφέρει στις κλινικές παραμέτρους, καθώς και στην αναστολή ή πρόληψη της ακτινολογικής εξέλιξης-διάβρωσης, χορηγούμενη είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμούς με άλλα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα ή βιολογικούς παράγοντες κυρίως σε αρχόμενη φάση.

Εισαγωγή

Η κυκλοσπορίνη Α (Neoral®, CSA) είναι ένα κυκλικό υδρόφοβο εντεκαπεπτίδιο προερχόμενο από ειδικό μύκητα. Διακρίνεται για την ισχυρή εκλεκτική ανοσορυθμιστική της δράση, χωρίς να εμφανίζει κυτταροτοξικές ή μυελοτοξικές ιδιότητες¹. Επιπρόσθετα δεν συνδέεται με αυξημένα ποσοστά ανάπτυξης λεμφωμάτων ή άλλου είδους κακοηθειών. Η εφαρμογή της στη μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων (νεφρός, ήπαρ, καρδιά), καθώς και στη μεταμόσχευση μυελού των οστών, αποτέλεσε μία «επανάσταση», μειώνοντας σημαντικά τη θνησιμότητα και το ποσοστό απόρριψης, έτσι ώστε σήμερα να μιλάμε για εποχή προ και μετά της κυκλοσπορίνης. Από παρατηρήσεις των Hermann και Muller το 1979, όταν χορηγήθηκε κυκλοσπορίνη σε μεταμοσχευμένους ασθενείς που έπασχαν παράλληλα από ψωριασική αρθρίτιδα, διαπιστώθηκε ταυτόχρονη βελτίωση της φλεγμονής των αρθρώσεων αλλά και του δερματικού εξάνθηματος². Το κλινικό πρόγραμμα που αναπτύχθηκε έκτοτε τεκμηρίωσε την αποτελεσματικότητα της κυκλοσπορίνης τόσο στη ρευματοειδή και ψωριασική αρθρίτιδα όσο και στη δερματική ψωρίαση. Όμως, η κυκλοσπορίνη δεν παύει να είναι αποτελεσματική και σε μία σειρά άλλων νοσημάτων, στην εκδήλωση των οποίων υπεισέρχεται μηχανισμός αυτοανοσίας, όπως είναι το νεφρωσικό σύνδρομο, η ραγοειδίτιδα, η νόσος Αδαμαντιάδη-Beçet, το σκληρόδερμα, το γαγγραινώδες πυόδερμα, ο ομαλός και θυλακικός λειχήνας και πολλές άλλες. Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, όπου θα επικεντρωθεί η συγκεκριμένη ανασκόπηση, η κυκλοσπορίνη μπορεί να εφαρμοσθεί είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, τόσο σε εγκατεστημένη όσο και σε πρώιμη νόσο, καθώς και σε συνδυασμό με βιολογικούς παράγοντες ή με άλλα ανοσοτροποποιητικά φάρμακα σε διπλά ή τριπλά σχήματα, όπως συζητείται παρακάτω. Μηχανισμός δράσης CSA Σε μοριακό επίπεδο η κυκλοσπορίνη συνδέεται με την κυκλοφιλίνη (cyclophilin), μια κυτταροπλασματική (cyto-solic) πρωτεΐνη, δημιουργώντας ένα σύμπλοκο το οποίο οδηγεί στην αναστολή της δράσης της καλσινευρίνης (μιας Ca εξαρτώμενης φωσφατάσης) επί της πυρηνικής μεταφοράς και της συνακόλουθης ενεργοποίησης των μεταγραφικών παραγόντων NF-AT και Ap-1. Αποτέλεσμα αυτού είναι η αναστολή της μεταγραφής και της έκφρασης μιας σειράς γονιδίων κυτταροκινών σχετιζόμενων με την ενεργοποίηση των Τ λεμφοκυττάρων, με κύριο εκπρόσωπο την ιντερλευκίνη 2 (IL-2), αλλά και τις IL-3, IL-4, GMC-SF, TNF-α, INF-γ 2,5 και CD40 ligand (πρόσδεμα)³. Επιπρόσθετα, πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν την αναστολή και άλλων οδών σηματοδότησης του Τ-κυττάρου (NF-κΒ) σε επίπεδο συνδιεγερτικών μορίων (CD28)⁴, ενώ υπάρχουν ενδείξεις για ανασταλτική δράση της κυκλοσπορίνης και επί άλλων οδών (JNK, p38), που δραστηριοποιούνται κατά την ενεργοποίηση των Τ λεμφοκυττάρων^{5,6}. Η κυκλοσπορίνη (Neoral) μπορεί να χαρακτηριστεί ως «αιτιολογική» θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, αφού η χρησιμοποίησή της συνδέεται με:

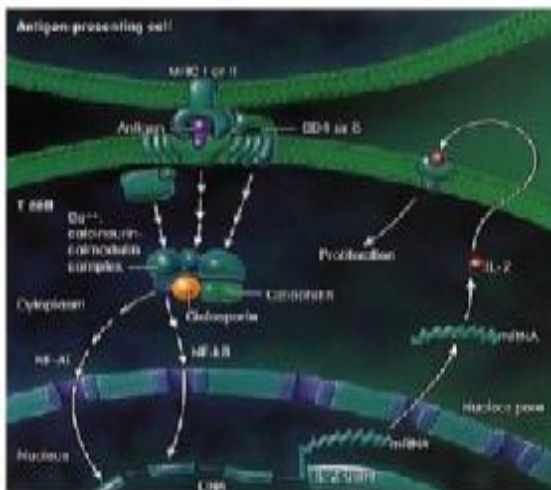
- Αναστολή της διαφοροποίησης και του πολλαπλασιασμού των T-κυττάρων
- Έμμεση αναστολή παραγωγής φλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-17)^{7,8}.
- Άμεση και έμμεση αναστολή του TNF-α που παράγεται από τα T-κύτταρα ή τα μακροφάγα αντίστοιχα^{8,9}.
- Έμμεση αναστολή της CD69 επαγόμενης κυτταρικής αλληλεπίδρασης μέσω αναστολής της IL-15¹⁰
- Αναστολή της στρατολόγησης νέων T-κυττάρων¹¹
- Αύξηση των αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-10)⁸
- Αναστολή της νεοαγγειογένεσης μέσω αναστολής του VEGF¹².

Κλινική αποτελεσματικότητα κυκλοσπορίνης

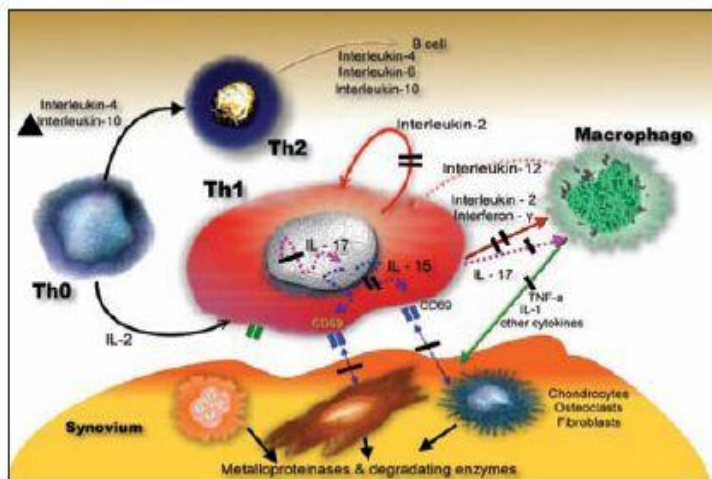
Στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ) η κυκλοσπορίνη επιφέρει βελτίωση σε όλες τις κλινικές παραμέτρους, καθώς και αναστολή ή πρόληψη της ακτινολογικής εξέλιξης-διάβρωσης, χορηγούμενη είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμούς με άλλα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα, κυρίως σε αρχόμενη φάση. Μία από τις πρώτες δημοσιεύσεις που επιβεβαίωσαν την ικανότητα του φαρμάκου να αναστέλλει την εξέλιξη της αρθρικής διάβρωσης ήταν η διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 48 εβδομάδων του Forre. Η χορήγηση της κυκλοσπορίνης σε ασθενείς με ενεργό ΡΑ συνδέθηκε με σταθεροποίηση του ακτινολογικού δείκτη Larsen (αρχικό σημείο: 1,61, 48 εβδομάδες: 1,60) σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου (αρχικό σημείο: 1,43, 48 εβδομάδες: 1,60) ($p < 0,004$)¹³. Ιδιαίτερη αξία έχει το γεγονός ότι όταν αυτά τα αποτελέσματα αξιολογήθηκαν σε σύγκριση με την επίδραση που ασκούν άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις στην αρθρική καταστροφή σε πρόσφατη μετανάλυση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών, αποδείχθηκε ότι η κυκλοσπορίνη έχει «τεκμηριωμένη τροποποιητική δράση» καλύτερη από πολλά άλλα DMARDs¹⁴. Ο συνδυασμός κυκλοσπορίνης και μεθοτρεξάτης θεωρείται από πολλούς ένας «δανικός» συνδυασμός, μιας και υποστηρίζεται από ισχυρό θεωρητικό υπόβαθρο, δηλαδή συμπληρωματικό μηχανισμό δράσης, συμβατή φαρμακοκινητική και έλλειψη επικάλυψης τοξικότητας. Καταλυτική όμως για την εφαρμογή αυτού του συνδυασμού αλλά και για το μέλλον των συνδυασμών ανοδικής κλίμακας (step up approach) ήταν η δημοσίευση του Tugwell¹⁵ στο New England Journal of Medicine το 1995. Σε μία τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη εκτιμήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της προσθήκης κυκλοσπορίνης σε σχέση με εικονικό φάρμακο, σε ασθενείς με μερική ανταπόκριση στη μεθοτρεξάτη. Η μελέτη έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση σε όλες τις κλινικές παραμέτρους στην ομάδα του συνδυασμού, σε σχέση με τη μονοθεραπεία, χωρίς ανάλογη αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών, καθιστώντας αυτό το συνδυασμό μία «λογική θεραπευτική προσέγγιση» στους ασθενείς με εγκατεστημένη ΡΑ και μερική ανταπόκριση στη μεθοτρεξάτη. Σε μία μετανάλυση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών με ανάλογο σχεδιασμό, οι Hochberg και συν.¹⁶ αξιολόγησαν τη βελτίωση των κριτηρίων ACR που προσέφερε η προσθήκη ενεργού φαρμάκου σε σχέση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με μερική ανταπόκριση στην MTX. Τα αποτελέσματα, τα οποία τελικά βασίστηκαν σε τέσσερις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες με κυκλοσπορίνη, ετανεροσέπτη, ινφλιξimάμπη και λεφλουνοmίδη, που ικανοποιούσαν τα κριτήρια εισαγωγής, έδειξαν ότι ο συνδυασμός CsA και MTX είναι τουλάχιστον εξίσου καλός με το συνδυασμό της MTX με νεότερα DMARDs συμπεριλαμβανομένων των βιολογικών παραγόντων.

Συνδυασμός με άλλα DMARDs

Τα T-λεμφοκύτταρα αποτελούν τους ενорχηστρωτές της ανοσιακής απάντησης σε νοσήματα όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα και η ψωρίαση. Οι περισσότεροι νεότεροι θεραπευτικοί παράγοντες επιδρούν είτε στο μεταβολισμό πουρίνης/πυριμιδίνης είτε σε συγκεκριμένες κυτταροκίνες (TNF-α, IL-1) και όχι βαθύτερα στη μεταγραφή ειδικών T-κυτταροκινών. Αυτή η ξεχωριστή δράση της κυκλοσπορίνης την καθιστά αναγκαία για μια ποικιλία θεραπευτικών συνδυασμών πέραν αυτού με τη MTX. Έτσι η κυκλοσπορίνη έχει χορηγηθεί επιτυχώς σε συνδυασμό τόσο με τα κλασικά DMARDs σουλφασαλαζίνη¹⁷ και υδροξυχλωροκίνη^{18,19} όσο και με νεότερα τροποποιητικά όπως η λεφλουνοmίδη²⁰ και οι βιολογικοί παράγοντες²¹, ακόμα και σε

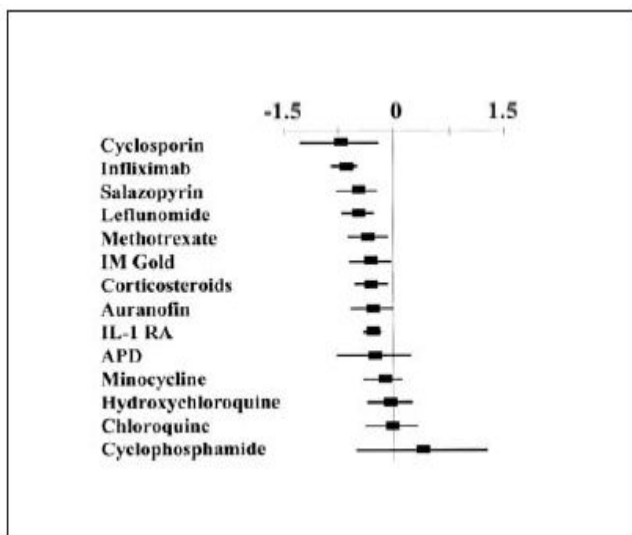


Εικόνα 1. Μηχανισμός δράσης της κυκλοσπορίνης σε μοριακό επίπεδο

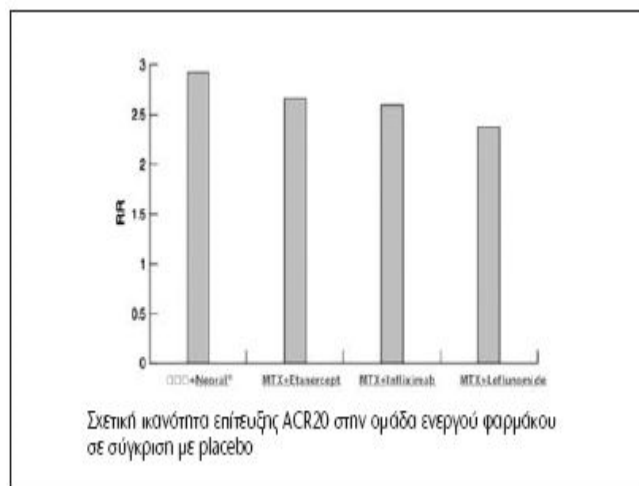


Εικόνα 2. Αναπαράσταση του πολλαπλού τρόπου δράσης της κυκλοσπορίνης στη ΡΑ

τριπλά σχήματα με MTX^{22,23,24}. Στην πιο πρόσφατη από αυτές οι Marchesoni και συν.²⁴ κατέληξαν ότι η προσθήκη κυκλοσπορίνης αποτελεί μία έγκυρη θεραπευτική πρόταση σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στο συνδυασμό MTX + ινφλιξιμάπη στις μέγιστες επιτρεπτές δόσεις, αποδεικνύοντας ίσως τη σημασία της παρέμβασης στον παθογενετικό μηχανισμό από διαφορετική οδό (Τ-λεμφοκύτταρα). Ωστόσο, η πιο σημαντική ήταν η μελέτη που έγινε από την ομάδα του καθηγητή Α. Δρόσου²¹, που έδειξε για πρώτη φορά ότι ο συνδυασμός της κυκλοσπορίνης με βιολογικούς παράγοντες είναι εφικτός και αποτελεσματικός και μπορεί να αποτελέσει μία πρακτική και ασφαλή επιλογή σε ασθενείς με κακή ανοχή στη μεθοτρεξάτη.



Εικόνα 3. Επίδραση της θεραπείας στην αναστολή της ακτινολογικής εξέλιξης στη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Κατά σειρά προτεραιότητας η κυκλοσπορίνη, η ινφλιξιμάπη, η σουλφασαλαζίνη, η λεφλουνομίδη, η μεθοτρεξάτη κ.λπ. ήταν στατιστικά καλύτερα από το εικονικό φάρμακο, όσον αφορά στις μεταβολές της βαθμολογίας στα score αρθρικής διάβρωσης.



Εικόνα 4. Σχετική ικανότητα επίτευξης ACR 20 στην ομάδα ενεργού φαρμάκου σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο.

Η θέση της κυκλοσπορίνης στην πρώιμη ΡΑ

Η σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση επιτάσσει έγκαιρη και επιθετική αντιμετώπιση της ρΑ προκειμένου να προληφθούν οι ακτινολογικές διαβρώσεις.

Η κυκλοσπορίνη είναι από τα πλέον καλά μελετημένα φάρμακα σε πρώιμη ρΑ, είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλα DMARDs, κυρίως μεθοτρεξάτη²⁵⁻³⁰. Σε μία πρόσφατη δημοσίευση από τους Marchesoni και συν.³⁰, σε ασθενείς με πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα (διάρκεια νόσου <2 χρόνια), που δεν είχαν λάβει θεραπεία με DMARDs στο παρελθόν, χορηγήθηκε στα πλαίσια μιας ελεγχόμενης τυχαιοποιημένης τυφλής μελέτης συνδυασμένη θεραπεία μεθοτρεξάτης και κυκλοσπορίνης A (Neoral) ή μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη. Πρωταρχικός στόχος της μελέτης ήταν η αξιολόγηση της επίδρασης της θεραπείας στην ακτινολογική εξέλιξη της νόσου σύμφωνα με τη μέθοδο Sharp. Το αποτέλεσμα στο οποίο κατέληξαν οι ερευνητές είναι ότι «ο συνδυασμός κυκλοσπορίνης και MTX ίσως είναι πιο κατάλληλος από τη μονοθεραπεία με MTX σε ασθενείς με πρώιμη επιθετική ρΑ». Η θέση αυτή ενισχύεται και από τα δεδομένα της BEST³¹, μιας ανεξάρτητης μελέτης με 500 περίπου ασθενείς και 4 διαφορετικές θεραπευτικές στρατηγικές: 1) εναλλασσόμενη μονοθεραπεία, 2) θεραπεία συνδυασμού ανοδικής κλίμακας, 3) θεραπεία συνδυασμού με κλασικά DMARDs και πρεδνιζόνη, 4) θεραπεία συνδυασμού με βιολογικό παράγοντα, σύμφωνα με την οποία οι ομάδες 3 και 4, που υιοθετούν την αντίληψη της επιθετικής θεραπείας, προσφέρουν καλύτερα αποτελέσματα από τη μονοθεραπεία ή την step up προσέγγιση, τόσο σε επίπεδο ύφεσης όσο και ακτινολογικής εξέλιξης, χωρίς όμως διαφορές μεταξύ τους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Borel JF. History of cyclosporine and of its early pharmacological development. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114(12):433-437.
2. Mueller W, Herrmann B. Cyclosporin A for psoriasis. *N Engl J Med* 1979; 301:555-59.
3. Ho S, Clipstone N, Timmermann L, Northrop J, Graef I, Fiorentino D, Nourse J and Crabtree GR. The mechanism of action of cyclosporin A and FK506. *Clinical Immunology and Immunopathology* 1996; 80(3):40-45.
4. Nishiyama S, Manabe N, Kubota Y. Cyclosporin A inhibits the early phase of NF-κB/RelA activation induced by CD28 costimulatory signaling to reduce the IL-2 expression in human peripheral T cells. *Intern Immunopharmacology* 2005; 699-710.
5. Matsuda S, Koyasu S. Regulation of MAPK signaling pathways through immunophilinligand complex. *Curr Top Med Chem* 2003; 3(12):1358-67.
6. Matsuda S, Shibasaki F, Takehana K, Mori H, Nishida E and Koyasu S. Two distinct action mechanisms of immunophilin-ligand complexes for the blockade of T-cell activation. *EMBO Reports* 2000; 1(5):428-34.
7. Ziolkowska M, Koc A, Luszczkiewicz G, et al. High Levels of IL-17 in rheumatoid arthritis patients: IL-15 triggers in vitro IL-17 Production Via Cyclosporin A-Sensitive Mechanism. *The Journal of Immunology* 2000; 164:2832-2838.
8. Cho ML, Kim WU, Min SY, et al. Cyclosporine differentially regulates interleukin-10, interleukin-15, and tumor necrosis factor production by rheumatoid synoviocytes. *Arthritis Rheum* 2002; 46:42-51.
9. Giacomelli R, Cipriani P, Matucci Cerinic M, et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis soon inhibits TNF-alpha production without decreasing TNF-alpha mRNA levels. An in vivo and in vitro study. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20:365-72.
10. Ortiz AM, Garcia-Vicuna R, Sancho D, et al. Cyclosporin A inhibits CD69 expression induced on synovial fluid and peripheral blood lymphocytes by interleukin 15. *J Rheumatol* 2000 Oct; 27(10):2329-38.
11. Van der Borgh A, De Keyser F, Geusens P, et al. Dynamic T cell receptor clonotype changes in synovial tissue of patients with early rheumatoid arthritis: effects of treatment with cyclosporin A (Neoral). *J Rheumatol* 2002 Mar; 29(3):416-26.
12. Cho ML, Cho CS, Min SY, et al. Cyclosporine inhibition of vascular endothelial growth factor production in rheumatoid synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum* 2002 May; 46(5):1202-9.
13. Forre O. Radiologic evidence of disease modification in rheumatoid arthritis patients treated with cyclosporine. Results of a 48-week multicenter study comparing low-dose cyclosporine with placebo. Norwegian Arthritis Study Group. *Arthritis Rheum* 1994 Oct; 37(10):1506-12.
14. Jones G, Halbert J, Crotty M, et al. The effect of treatment on radiological progression in rheumatoid arthritis: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Rheumatology* 2003 Jan; 42(1):6-13.
15. Tugwell P, Pincus T, Yocum D, et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. The Methotrexate-Cyclosporine Combination Study Group. *N Engl J Med* 1995 Jul 20; 333(3):137-41.
16. Hochberg MC, Tracy JK, Flores RH. "Stepping-up" from methotrexate: a systematic review of randomized placebo controlled trials in patients with rheumatoid arthritis with an incomplete response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2001 Nov; 60(Suppl 3):iii51-4.
17. Rojkovich B, Hodinka L, Balint G, et al. Cyclosporin and sulfasalazine combination in the treatment of early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1999; 28(4):216-21.
18. Salaffi F, Carotti M, Cervini C. Combination therapy of cyclosporine A with methotrexate or hydroxychloroquine in refractory rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1996; 25(1):16-23.
19. Miranda JM, Alvarez-Nemegyei J, Saavedra MA. A randomized, double-blind, multicenter, controlled clinical trial of cyclosporine plus chloroquine vs. cyclosporine plus placebo in early-onset rheumatoid arthritis. *Arch Med Res* 2004 Jan-Feb; 35(1):36-42.

20. Karanikolas G, Charalambopoulos D, Andrianakos A, et al. Comparison of cyclosporin, leflunomide and the combination of both in the treatment of severe rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(Suppl 1):100.
21. Temekonidis TI, Georgiadis AN, Alamanos Y, et al. Infliximab treatment in combination with cyclosporin A in patients with severe refractory rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002 Sep; 61(9):822-5
22. Ferraccioli GF, Assaloni R, Di Poi E, et al. Rescue of combination therapy failures using infliximab, while maintaining the combination or monotherapy with methotrexate: results of an open trial. *Rheumatology (Oxford)* 2002 Oct; 41(10):1109-12.
23. Sidiropoulos PI, Siakka P, Raptopoulou A, et al. An open-label, single-dose study to evaluate the safety, efficacy and effects on CD25 expression of cyclosporine in patients with rheumatoid arthritis and active disease in spite of treatment with methotrexate and infliximab. *Ann Rheum Dis* 2005 Aug 26.
24. Marchesoni A, Puttini PS, Gorla R. Cyclosporine in addition to infliximab and methotrexate in refractory rheumatoid arthritis. *Exp Rheumatol* 2005 Nov-Dec; 23(6):916-7.
25. Ferraccioli GF, Bambara LM, Ferraris M, et al. Effects of cyclosporin on joint damage in rheumatoid arthritis. The Italian Rheumatologists Study Group on Rheumatoid Arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1997 May-Jun; 15 (Suppl 17):S83-9.
26. Drosos AA, Voulgari PV, Katsaraki A, et al. Influence of cyclosporin A on radiological progression in early rheumatoid arthritis patients: a 42-month prospective study. *Rheumatol Int* 2000; 19(3):113-8.
27. Papadopoulos NG, Alamanos Y, Papadopoulos IA, et al. Disease modifying antirheumatic drugs in early rheumatoid arthritis: a long term observational study. *J Rheumatol* 2002 Feb; 29(2):261-6.
28. Gerards AH, Landewe RB, Prins AP, et al. Cyclosporin A monotherapy versus cyclosporin A and methotrexate combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: a double blind randomised placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2003 Apr; 62(4):291-6.
29. Darmawan J, Rasker JJ, Nuralim H. Ten-year radiographic outcome in patients with rheumatoid factor positive rheumatoid arthritis treated with aggressive immunosuppressive combination therapy. *Rheumatol Suppl* 2004 Mar; 69:66-9.
30. Marchesoni A, Battafarano N, Arreghini M, et al. Radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a 12-month randomized controlled study comparing the combination of cyclosporin and methotrexate with methotrexate alone. *Rheumatology (Oxford)* 2003 Dec 42(12):1545-9.
31. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BEST study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005 Nov; 52(11):3381-90.