

DERLEME

Interlökin-6: İnflamasyonda Başrol Oyuncularından

Ediz DALKILIÇ¹, Cuma Bülent GÜL², Nihan ALKIŞ³

¹ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Bursa.

² Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Bursa.

³ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Son 10 yılda özellikle romatoloji alanında büyük yenilikler yaşanmaktadır. İnflamatuvar hastalıkların patogenezinin daha iyi anlaşılması beraberinde yeni tedavi ajanlarının gelişimine neden olmuştur. İnterlökin-6 (IL-6) ve reseptör sistemi 1980'lerde keşfedilmiştir. IL-6 T hücrelerin, B hücrelerin farklılaşması, antikor yapımı ve akut faz cevabında önemli bir rol oynar. IL-6 aynı zamanda romatoid artritteki halsizlik, anemi, kemik resorpsiyonu ve lipit metabolizma değişiklikleri gibi sistemik bulgulardan da büyük ölçüde sorumludur. IL-6 aktivasyonunun inhibisyonu, bazı immün inflammatuar hastalıkların tedavisinde yeni bir hedef olarak karşımızda durmaktadır.

Anahtar Kelimeler: İnterlökin-6. İnflamasyon. Romatoid artrit.

Interleukin-6: One of The Leading Actors on Inflammation

In the last decade a new era was opened in the field of rheumatology with the introduction of biologic therapies. The new perspectives in the pathogenesis of inflammatory diseases caused the development of new therapeutic agents. Interleukin-6 (IL-6) and its receptor system was discovered in the 1980's. IL-6 has a pivotal role in mediating the T cell, B cell differentiation, antibody production and acute phase response. IL-6 also mediates many systemic manifestations of the rheumatoid arthritis such as fatigue, anemia, bone resorption and lipid metabolism. Inhibiting the activity of IL-6 could offer a novel therapeutic target for the treatment of some immune inflammatory diseases.

Key Words: Interleukin-6. Inflammation. Rheumatoid arthritis.

Sitokinler T hücrelerinin, B hücrelerinin ve hematopoetik hücrelerin gelişimi ve farklılaşmasında, inflamasyonun uyarılması veya baskılanmasında önemli rol oynarlar. Bazı sitokinler bölgesel etki gösterirken bazı sitokinlerin sistemik etkileri daha belirgindir. İnterlökin-6 (IL-6); ilk olarak 1986 yılında klonlanan ancak son yıllarda önemi giderek daha fazla anlaşılan bir sitokindir. Gerek doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemleri üzerine etkisi gerekse sistemik etkileri açısından inflamatuvar hastalıkların patogenezinde önemli bir rol oynamakta, bunun sonucunda da cazip bir tedavi hedefi konumuna gelmektedir.

IL-6; molekül ağırlığı 20 kilodalton olan, dörtlü alfa heliks yapıda küçük bir polipeptit şeklindedir. Yapısal stabilizasyonu moleküller arası disülfat bağlarıyla sağlanır. Hücre zarına bağlı IL-6 reseptörü (IL-6R)

veya çözünür şekildeki IL-6R'e bağlanarak etki gösterir. IL-6 molekülü reseptörüne bağlandıktan sonra sinyal iletiminde membrana bağlı glikoprotein 130 (gp130) molekülü önemli bir rol oynar. Hücre içine sinyal iletimi sadece gp130 eksprese eden hücrelerde olur^{1,2}. Bu hücre içi sinyalizasyon gen aktivasyonu ve geniş bir biyolojik aktivitenin gerçekleşmesinden sorumludur.

Nötrofil, T Hücreleri ve B Hücreleri Üzerine Etkileri

IL-6; nötrofillerin yaşam süresi ve aktivasyonunu artırır, marjinal nötrofilleri dolaşıma çeker. Kemik iliğinden sinovyal dokuya nötrofillerin göçünde yardımcıdır. IL-6, tümör nekroz faktör α (TNF α) ve interlökin-1 (IL-1) ile sinerjistik etki göstererek sinovyal hücreler üzerinden vasküler endotelial growth faktor (VEGF) seviyesinde artışa neden olur. Bu şekilde yeni damar oluşumu (angiogenesis) ve endotel hücre proliferasyonu ile beraber romatoid artritteki (RA) pannus oluşumundan sorumludur. RA'da VEGF seviyelerindeki artış hastalık aktivasyonu ile paralellik göstermektedir³.

Geliş Tarihi: 11.04.2012

Kabul Tarihi: 22.05.2012

Dr. Ediz DALKILIÇ
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Romatoloji Bilim Dalı, BURSA.
Tel.: 0224 295 15 60
e-posta: edizinci@hotmail.com

IL-6; T hücrelerin farklılaşması ve aktivasyonu üzerine etkilidir, naif yardımcı T hücresi (Th0) ortamda transforming growth faktör beta (TGF- β) varlığında regülör T hücreye dönüşürken, TGF- β ile beraber IL-6 varlığında T helper 17 (Th17) dönüşümü olur ve Th17 hücreleri IL-17 proinflamatuvar sitokininin salınımıyla beraber otoimmün hastalıkların gelişiminde önemli bir rol üstlenirler^{4,5}.

IL-6; B hücrelerinin farklılaşması, romatoid faktör (RF) yapımı ve hipergamaglobulinemi gelişimine katkısı olan bir sitokindir. B hücrelerin farklılaşması IL-6'nın plazmoblastlar üzerine etkisiyle gerçekleşir. B hücrelerinin çoğalma ve farklılaşması sonucunda plazma hücrelerinden otoantikör yapımı olmakta, ayrıca B hücrelerinin kendileri de bizzat IL-6 salınımı yapabilmektedirler. B hücreleri eskiden sanıldığı gibi sadece plazma hücrelerine farklılaşma sonucu antikör yapımında yer almamakta, aynı zamanda T hücrelerine antijen sunumu ve sitokin salınımında da önemli bir rol üstlenmektedirler⁶. RA tedavisinde B hücreleri hedefleyen rituksimab gibi biyolojik ajanların başarısı da RA patogenezinde B hücrelerin önemini ortaya koymaktadır. B lenfositlerinin RA patogenezindeki öneminin anlaşılmasıyla birlikte rituksimab ile ilgili çalışmalar artmış ve RA tedavisinde kullanıma girmiştir^{7,8}.

Sistemik Etkileri

IL-6'nın en çok bilinen ve belki de en önemli sistemik etkisi C-reaktif protein (CRP) başta olmak üzere akut faz proteinlerine olan etkisidir. IL-6 hepatositlerin stimülasyonu yoluyla akut faz proteinlerinin sentezini sağlamaktadır. RA hastalarında serum IL-6 seviyelerindeki yükselmeye CRP düzeylerindeki artış paralellik göstermektedir⁹.

ANEMİ; RA hastalarında en sık görülen sistemik bulgudur. Hemoglobin (Hb) seviyesi erkeklerde 14 gr/dl, kadınlarda 12 gr/dl altı değerler anemi olarak tanımlanır. RA hastalarının 1/3'ünde Hb değerleri anemi sınırları içerisinde ve bu grup RA hastalarında hayat kalitesi, anemisi olmayan diğer RA hastalarına göre daha düşük bulunmuştur¹⁰. IL-6 serum hepsidin düzeylerini artırarak RA'da görülen kronik hastalık anemisine neden olur. Hepsidin karaciğer kaynaklı, vücut demir dengesini düzenleyen ve inflamasyondaki düşük demir seviyelerine neden olan bir peptiddir. Hepsidin artışı barsaklardan demir emilimini ve makrofajlardan demir salınımını negatif yönde etkilemektedir. Sonuç olarak; IL-6'ya bağlı olarak gerçekleşen hepsidin artışı, inflamatuvar olaylarda özellikle RA hastalarında görülen kronik hastalık anemisinin en önde gelen nedenidir¹¹. Eskiden trombopoetin olarak da adlandırılan IL-6'nın kan tablosunda yaptığı bir diğer etki megakaryositler üzerinden trombosit yapımını artırarak trombositozu neden olmasıdır.

KEMİK; IL-6'nın kemik yapım-yıkım dengesi üzerine etkisi belirgindir, bu denge bozulduğunda erozyonlar ve kemik kayıpları gelişebilmektedir. IL-6 hematopoetik kök hücre üzerinden osteoklastların toplanmasını artırır, osteoblast sayısı azalır, kemik resorpsiyonu hızlanır ve hasarlı bir kemikleşme meydana gelir. Diğer taraftan RANK Ligand ekspresyonundaki artış ve kemiği koruyucu bir peptid olan osteoprotegerin ekspresyonundaki azalma osteoklastogenesisin artmasıyla sonuçlanır. IL-6 RA dışında multiple myelomda kemiklerde görülen litik lezyonlardan da sorumlu tutulmaktadır¹².

HALSİZLİK; İnflamasyonun en önemli bulgularından olmasına rağmen hekimler tarafından çok fazla önemsenmemektedir. RA hastalarının % 41'inde klinik açıdan önemli derecede halsizlik saptanmıştır^{13,14}. IL-6 verilen sağlıklı gönüllülerde anlamlı ölçüde halsizlik ve konsantrasyon bozukluğu saptanmış, bu etkinin hipotalamo-hipofizer-adrenal aks yolunun IL-6 tarafından aktivasyonu sonucunda gerçekleştiği öne sürülmüştür¹⁵.

LİPİD METABOLİZMASI; RA hastaları kardiyovasküler sistem (KVS) hastalıkları açısından riskli gruptadır. Normal populasyona göre KVS olayları RA hastalarında 3 kat artış gösterirken, myokard infarktüsü geçirme riskinde % 50 gibi artmış oranlar bildirilmektedir¹⁶. Endotelial disfonksiyon ve dislipidemi inflamasyonun aterosklerotik etkileri şeklinde kendini gösterebilir. Ayrıca yüksek CRP düzeyleri de KVS hastalıklarının görülme sıklığını arttıran bir risk faktörüdür¹⁷. Aktif, tedavisiz RA hastalarında total kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesterol seviyeleri düşmektedir. Bu durum sepsis ve postoperatif dönemler yani diğer inflamatuvar olaylarda da gözlenmektedir. Bu nedenle aterosklerotik kalp hastalıkları açısından esas bakılması gereken parametre total kolesterol/HDL kolesterol oranı olmalıdır¹⁸. IL-6 sağlıklı gönüllülere uygulandığında 24 saat içerisinde total kolesterol, apolipoprotein B ve trigliserid seviyeleri düşmektedir. Bu etkinin mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber IL-6'nın hepatik yağ asidi sentezini ve yağ dokusunda lipolizi arttırdığı, kolesterol sentezini arttırmasına rağmen kolesterol sekresyonunu azalttığı gösterilmiştir¹⁹. Akut koroner sendrom geçiren hastalarda serum IL-6 düzeylerindeki yükseklikle mortalite arasında bir bağlantı saptanmış, ayrıca IL-6 düzeyi yüksek hastalarda akut koroner sendromun daha komplikasyonlu seyrettiği gösterilmiştir²⁰.

BÖBREK; Kronik böbrek yetmezliği (KBY) sürecinde ve diyaliz hastalarında inflamasyonun yıkıcı etkileri bilinmektedir. Bu süreçte pek çok inflamatuvar ve anti-inflamatuvar faktör rol oynasa da, son zamanlarda IL-6 ve sIL-6R'nun merkezi bir rol oynadığı düşünülmektedir. Diyaliz ve diyaliz öncesi hastalarda serum kreatinin düzeyinin, plazma IL-6 seviyesini yansıtmada tek başına belirleyiciliği olduğu gösterilmiş, bunun renal klirens bozukluğuna bağlı olduğu düşü-

İnterlökin-6 ve İnflamasyon

Tablo I- Tosilizumab Faz III çalışma programları

	OPTION çalışması (25)	TOWARD çalışması (26)	RADIATE çalışması (27)	AMBITION çalışması (28)	LITHE çalışması (29)
Çalışmanın tanımı	Belirti ve semptomların azaltılması	Belirti ve semptomların azaltılması	Belirti ve semptomların azaltılması	Belirti ve semptomların azaltılması	Yapısal hasarın durdurulması
Hastalar	MTX'a yetersiz yanıt verenler	DMARD'a yetersiz yanıt verenler	Anti-TNF yetersiz yanıt verenler	Son 6 ay MTX kullanmamış hastalar	MTX'a yetersiz yanıt verenler
Tedavi	TCZ+ MTX	TCZ+DMARDs	TCZ+ MTX	TCZ monoterapi	TCZ+ MTX
Hasta sayısı	623	1220	499	683	1196
Süre	6 ay	6 ay	6 ay	6 ay	24 ay

TCZ: Tosilizumab, MTX: Metotreksat, DMARD: Hastalık modifiye edici ilaçlar, Anti-TNF: TNF alfa blokleri

OPTION: tOcilizumab Pivotal Trial in methotrexate Inadequate respONders

TOWARD: Tocilizumab in cOmbination With traditional DMARD therapy

RADIATE: RheumAtoiD arthritis study In Anti-TNF-failurEs

AMBITION: Actemra versus Methotrexate double-Blind Investigative Trial In mONotherapy

LITHE: tociLizumab safety and THE prevention of structural joint damage

nülse de plazma IL-6 düzeyi yüksek olan KBY hastalarında kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı mortalite yüksek bulunmuştur. IL-6'nın bu hastalarda mortalitenin bağımsız bir risk faktörü olduğu ve mortaliteyi belirlemede CRP, TNF- α ve albümininden daha iyi bir belirteç olduğu ifade edilmiştir²¹. Artmış plazma IL-6 düzeyleri ile diyaliz tedavisinin ilk 12 ayında hızlanmış karotis aterosklerozu arasında bağımsız bir ilişki vardır²². KBY hastalarında yaygın olarak bulunan sekonder hiperparatiroidi tedavisinde kullanılan kalsitriolün, parathormonu azaltıcı etkisinden daha çok IL-6 ile etkileşerek kemik yapım-yıkım dengesini etkilediği gösterilmiştir²³. Sonuç olarak IL-6 yüksekliği, son dönem böbrek hastalığında ortaya çıkan inflamasyon, ateroskleroz, insülin direnci, hipertansiyon ve sıvı yüklenmesinde önemli bir aktördür ve bu hastalığın prognozunu belirlemede iyi bir belirteç olabilir.

IL-6'nın bu bahsedilen bölgesel ve sistemik etkilerine bakıldığı zaman RA başta olmak üzere diğer birçok inflamatuvar hastalık için bu sitokin oldukça cazip bir tedavi hedefi konumundadır.

Tosilizumab; IgG1 alt grubundan, IL-6 reseptör antagonisti, insan monoklonal antikordur. Tosilizumab selektif ve yarışmacı şekilde hem serbest hem de hücre membranına bağlı IL-6R'e bağlanarak, IL-6'nın hücre içine sinyal iletimini engeller²⁴. Avrupa'da 2009 yılında orta-ciddi RA, Japonya'da RA, poliartiküler juvenil idiopatik artrit ve Castleman hastalığı tedavisinde onay almıştır. RA faz III tedavi çalışmalarına 4200'ün üzerinde hasta alınmıştır. Tosilizumab Faz III klinik çalışmalar tablo-I'de özetlenmiştir²⁵⁻²⁹.

Tosilizumab; AMBITION²⁸ çalışmasında methotrexat (MTX) ile başa baş karşılaştırılmış ve tek başına MTX tedavisinden daha etkili olduğu gösterilen ilk biyolojik ajan olmuştur, bunun sonucunda özellikle MTX kullanılmayan veya MTX'ı tolere edemeyen hastalarda tek başına tosilizumab kullanımı tercih nedeni olabilir. Tosilizumabın bir başka dikkat çekici etkisi ACR70 cevabının anti TNF ve Abatacept tedavilerinden anlamlı ölçüde daha yüksek bulunması olmuştur (%29 vs %16 ve %15)³⁰.

Tosilizumab tedavisi sonrası üzerinde en çok durulan yan etki kan lipid seviyelerindeki artış olmuştur; LDL kolesterol, total kolesterol, trigliserid ve/veya HDL kolesterol artışı 6. haftadaki düzeyini 24. haftalarda stabil kalacak şekilde korur. Lipid seviyelerindeki artışlar statin tedavisine iyi cevap verir³¹.

Sonuç olarak, IL-6 son dönemde önemi giderek artan ve özellikle inflamatuvar hastalıklarda ön plana çıkan bir sitokin konumundadır. RA başta olmak üzere birçok inflamatuvar olaylarda görülen sistemik bulgular-daki etkisi başrol düzeyindedir. Önümüzdeki yıllarda, IL-6'yı bloke eden tedavi yaklaşımları, yeni endikasyonlarda kullanılmaya adaydır.

Kaynaklar

1. Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, Hermanns HM, Müller-Newen G, Schaper F. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J*. 2003;374:1-20.
2. Taga T, Hibi M, Hirata Y, Yamasaki K, Yasukawa K, Matsuda T, Hirano T, Kishimoto T. Interleukin-6 triggers the association of its receptor with a possible signal transducer, gp130. *Cell*. 1989;58:573-81.
3. Dayer JM, Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:15-24.
4. Mangan PR, Harrington LE, O'Quinn DB, Helms WS, Bullard DC, Elson CO, Hatton RD, Wahl SM, Schoeb TR, Weaver CT. Transforming growth factor-beta induces development of the T(H)17 lineage. *Nature*. 2006; 441:231-4.
5. Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, Weiner HL, Kuchroo VK. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature*. 2006;441:235-8.
6. Jego G, Pascual V, Palucka AK, Banchereau J. Dendritic cells control B cell growth and differentiation. *Curr Dir Autoimmun*. 2005;8:124-39.
7. Mease PJ, Revicki DA, Szechinski J. Improved health-related quality of life for patients with active rheumatoid arthritis receiving rituximab: Results of the Dose-Ranging Assessment: International Clinical Evaluation of Rituximab in Rheumatoid Arthritis (DANCER) Trial. *J Rheumatol*. 2008 ;35:20-30.
8. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, REFLEX Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor nec-

- rosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006;54:2793-806.
9. Madhok R, Crilly A, Watson J, Capell HA. Serum interleukin 6 levels in rheumatoid arthritis: correlation with clinical and laboratory indices of disease activity. *Ann Rheum Dis* 1993;52:232-4.
 10. Han C, Rahman MU, Doyle MK et al. Association of anemia and physical disability among patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007;34:2177-82.
 11. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 2004;113:1271-6.
 12. Yoshitake F, Itoh S, Narita H, Ishihara K, Ebisu S. Interleukin-6 directly inhibits osteoclast differentiation by suppressing receptor activator of NF-kappaB signaling pathways. *J Biol Chem* 2008;283:11535-40.
 13. Wolfe F, Hawley DJ, Wilson K. The prevalence and meaning of fatigue in rheumatic disease. *J Rheumatol* 1996;23:1407-17.
 14. Kirwan JR, Hewlett S. Patient perspective: reasons and methods for measuring fatigue in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007;34:1171-3.
 15. Spath-Schwalbe E, Hansen K, Schmidt F et al. Acute effects of recombinant human interleukin-6 on endocrine and central nervous sleep functions in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1573-9.
 16. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, Stampfer MJ, Curhan GC. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;107:1303-7.
 17. Yeh ET. CRP as a mediator of disease. *Circulation* 2004;109:III1-4.
 18. Choy E, Sattar N. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. *Ann Rheum Dis* 2009;68:460-9.
 19. Khovidhunkit W, Kim MS, Memon RA et al. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *J Lipid Res* 2004;45:1169-96.
 20. Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G et al. Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. *Circulation* 1999;99:2079-84.
 21. Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, et al.: Plasma interleukin-6 is independently associated with mortality in both hemodialysis and pre-dialysis patients with chronic kidney disease. *Kidney International* 2009;77:550-6.
 22. Stenvinkel P, Heimbürger O and Jogestrand T: Elevated interleukin-6 predicts progressive carotid artery atherosclerosis in dialysis patients: association with Chlamydia pneumoniae seropositivity. *Am J Kidney Dis* 2002;39:274-82.
 23. Turk S, Akbulut M, Yildiz A, et al.: Comparative effect of oral pulse and intravenous calcitriol treatment in hemodialysis patients: the effect on serum IL-1 and IL-6 levels and bone mineral density. *Nephron* 2002;90:188-94.
 24. Mihara M, Kasutani K, Okazaki M, et al. Tocilizumab inhibits signal transduction mediated by both mL-6R and sIL-6R, but not by the receptors of other members of IL-6 cytokine family. *Int Immunopharmacol* 2005; 5:1731-40.
 25. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008; 371:987-97.
 26. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum* 2008; 58 (10): 2968-80.
 27. Emery P, Keystone E, Tony H-P, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF biologics: results from a 24-week multicentre randomised placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1516-23.
 28. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ, Siri DA, Tomsic M, Alecock E, Woodworth T, Genovese MC. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:88-96.
 29. Kremer JM, Blanco R, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Halland AM, Vernon E, Ambs P, Fleischmann R. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year. *Arthritis Rheum* 2011;63:609-21.
 30. Bergman GJ, Hochberg MC, Boers M, Wintfeld N, Kielhorn A, Jansen JP. Indirect comparison of tocilizumab and other biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Semin Arthritis Rheum* 2010;39:425-41.
 31. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, McInnes IB, Haentzschel H, Gonzalez-Gay MA, Provan S, Semb A, Sidiropoulos P, Kitas G, Smulders YM, Soubrier M, Szekanecz Z, Sattar N, Nurmohamed MT. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:325-31.