

## TNF- $\alpha$ -gátló kezelés methotrexat vagy leflunomid kombinációban rheumatoid arthritisben – „real-life” tapasztalatok\*

Szűcs Gabriella dr.

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Debrecen

A rheumatoid arthritis (RA) krónikus gyulladásos autoimmun betegség, ami progresszív ízületi destrukcióhoz, a mozgásképesség csökkenéséhez és magasabb arányú mortalitáshoz vezet. Mivel az ízületi destrukció progressziója igen kifejezett a RA korai időszakában, ezért a kezelésben legfontosabb elv a korai agresszív betegségmódosító terápia (DMARD – disease modifying drug) elindítása. A terápiás protokollok közül a kombinációs terápia bizonyultak hatékonyabbnak a monoterápiákkal szemben. Az utóbbi években bevezetett biológiai terápia a RA kezelésének új időszakát jelentette, ami ma már rutinszerűen alkalmazott kezelés a klinikai gyakorlatban. Kontrollált randomizált vizsgálatok igazolták, hogy a biológiai ágensek, mint például a tumor necrosis factor alfa (TNF- $\alpha$ ) gátlók szignifikánsan hatékonyabbak methotrexattal kombinációban. Ez a kombináció hatékonyan javítja a RA-es betegekben mind a klinikai, mind a radiológiai kimenetelt. Ugyanakkor figyelembe kell venni, hogy a betegek egy része nem tudja szedni a methotrexatot mellékhatások miatt, vagy nem reagál megfelelően a gyógyszerre. A methotrexat alternatívájaként leggyakrabban alkalmazott betegségmódosító terápia a leflunomid. Egyre több klinikai vizsgálat támasztja alá a leflunomidkezelés hatékonyságát TNF- $\alpha$ -gátlóval kombinálva. Az eddigi populációs alapú vizsgálatok a biológiai terápia és methotrexat vagy leflunomid kombinációs terápia eredményét hasonlították össze a methotrexat és leflunomid vonatkozásában, de nem volt összevetés az egyes TNF- $\alpha$ -gátlókkal kapcsolatban. Ebben az évben a német biológiai regiszter adatainak feldolgozásával jelent meg összefoglaló, aminek eredménye alapján az anti-TNF/leflunomid kombináció hatékonysága a betegségaktivitás csökkentésében, a radiológiai progresszió megelőzésében és a funkcionális állapot javításában hasonló az anti-TNF/methotrexat kombinációhoz. A vizsgálatban az etanercept kombinációban (akár methotrexattal, akár leflunomiddal) volt a legmagasabb perzisztenciaarány a többi TNF- $\alpha$ -gátlóhoz (infliximab, adalimumab) képest. Itt volt legmagasabb a jól reagálók aránya és legkisebb a kezelést mellékhatás vagy hatástalanság miatt abbahagyók aránya. A leflunomidterápia a biológiai terápiával kombinációban tehát hatékony és biztonságos alternatívának tekinthető a RA-es betegek kezelésében.

**KULCSSZAVAK:** rheumatoid arthritis, methotrexat, leflunomid, TNF- $\alpha$ -gátló, etanercept

### TNF- $\alpha$ INHIBITOR THERAPY IN COMBINATION WITH METHOTREXATE OR LEFLUNOMIDE IN RHEUMATOID ARTHRITIS – „REAL LIFE” EXPERIENCES

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory autoimmune disease that leads to progressive joint destruction, functional disability and increased mortality. A rapid rate of progression in erosion is demonstrated in the early years of the disease, therefore the most important therapeutic principle is the early aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD). Combination therapies seem to be more effective than monotherapy. Biological therapy means the new era for the treatment of RA and these substances are now routinely used in the clinical practice. Randomized controlled trials have demonstrated that the efficacy of biological agents, such as tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) inhibitors are significantly increased by concomitant methotrexate treatment. This combination is effective in improving both clinical and radiological outcomes in patients with RA. However, not all patients tolerate or respond to methotrexate. As an alternative, the most often used DMARD is leflunomide in combination with anti-TNF agents. More and more clinical studies have shown the effectiveness of the combination therapy of leflunomide and anti-TNF- $\alpha$  agents. So far population based studies only compared the effectiveness of the combination therapy of biological agents with methotrexate and leflunomide in the context of methotrexate and leflunomide, but there was no comparison concerning the TNF- $\alpha$  inhibitors. This year, data from the German biologics register showed that the therapeutic response, radiological progression, improvement in disease activity and functional disability in RA patients treated with anti-TNF/leflunomide were similar to that of the anti-TNF/methotrexate combination. In addition, no significant difference was found in the frequency of adverse events between the two groups. The etanercept combination (either with methotrexate or with leflunomide) showed the highest persistency compared to the other TNF- $\alpha$  inhibitors (infliximab, adalimumab). The etanercept group showed the highest rate of improvement and the lowest discontinuation rate due to ineffectiveness or side effects. These results suggest that leflunomide offers an effective and safe alternative to methotrexate in combination with anti-TNF agents in the treatment of RA patients.

**KEY-WORDS:** Rheumatoid arthritis, Methotrexate, Leflunomide, TNF- $\alpha$  inhibitor, Etanercept

\* A közlemény megjelenését a Wyeth Kft. támogatta.

A rheumatoid arthritis (RA) az ízületek krónikus gyuladással járó autoimmun betegség, ami kezelés nélkül progresszív ízületi destrukcióhoz, mozgásképtelenséghez vezet. A kórkép a sokizületi gyulladáson kívül számos egyéb extraarticularis manifesztációval járhat, illetve a betegségre jellemző az akcelerált atherosclerosis, aminek következménye a magasabb mortalitás, elsősorban cardiovascularis vagy cerebrovascularis események miatt. A betegség kimenetelét alapvetően befolyásolja a korai diagnózis, a prognosztikai tényezők felmérése, a mielőbbi hatékony terápia elkezdése. A kezelés célja ma már a remisszió elérése, ezen belül a mozgásszervi funkciók megőrzése, a betegség radiológiai progressziójának megállítása (háromas remisszió), a gyulladás és fájdalom csökkentése. A gyógyszeres terápia alapelve a korai, agresszív terápia betegségmódosító szerek (DMARD – disease-modifying drug) alkalmazásával. A DMARD-ok megfelelő dózisban, kombinációban történő használata, szükség esetén kiegészítése biológiai terápiával eredményezte az utóbbi években a RA-es betegek tüneteinek szignifikáns javulását, az ízületi destrukció progressziójának lassulását, esetenként javulását, az életminőség jelentős javulását, a mortalitás csökkenését.

### Tapasztalataink a RA kezelésével kapcsolatban

A DMARD-ok közül a leggyakrabban elsőként választott szer a folsav-antagonista methotrexat (MTX), különösen az igen aktív betegségben, mivel több randomizált kontrollált vizsgálat igazolta a hatékonyságát a klinikai tünetek javításában és a radiológiai progresszió lassításában [1]. Ugyanakkor több tanulmányban kimutatható volt, hogy a betegek egy részében a radiológiai progresszió tovább halad akár nagy dózisú methotrexat-terápia [2–4], akár szekvenciális DMARD-monoterápia vagy step-up kombináció [5] mellett is. Emellett azzal is kell számolnunk, hogy a betegek jelentős része abbahagyja a hagyományos DMARD-kezelést általában két éven belül, elsősorban hatástalanság vagy intolerancia miatt [6]. A kombinációs kezeléseknél új időszaka indult el a biológiai terápiák bevezetésével, amik valódi áttörést jelentettek a RA kezelésében, mert minden korábbi gyógyszernél hatékonyabban csökkentik a gyulladásos aktivitást és lassítják a destruktív folyamatokat az ízületekben. A klinikai gyakorlatban a biológiai terápiás szereket akkor alkalmazzuk, ha a hagyományos betegségmódosító terápia mellett a betegség tartósan magas aktivitású, vagy radiológiai progresszió jelentkezik, vagy az alkalmazott DMARD-terápiát toxicitás, mellékhatások miatt nem lehet folytatni. A biológiai terápia első vonalában a TNF- $\alpha$ - (tumor necrosis factor  $\alpha$ ) blokkolók állnak monoklonális ellenanyag, infliximab (INF) és adalimumab (ADA), illetve szolubilis TNF- $\alpha$ -receptor, etanercept (ETA) formájában. Klinikai vizsgálatok sora igazolta a TNF- $\alpha$ -gátlók hatékonyságát a RA-es klinikai aktivitás és radiológiai progresszió csökkenté-

sében mind monoterápia mind methotrexattal történt kombináció formájában [3–4, 7–10]. Ezek a vizsgálatok azt is megmutatták, hogy a biológiai terápiák monoterápiában történő alkalmazásához képest hatékonyabb kezelés RA-ben a biológiai terápia kombinációja hagyományos betegségmódosító szerrel. A hatékonysági vizsgálatokban és így a gyakorlatban is elsődleges kombinációként a methotrexat szerepel a biológiai ágens mellett. Ugyanakkor figyelembe kell vennünk, hogy a betegek egy része nem tudja szedni a methotrexatot mellékhatás vagy toxicitás miatt. Amennyiben tehát a methotrexat kontraindikált, egyéb betegségmódosító szerrel történő kombináció jön szóba annak ellenére, hogy ezekre nincs vagy kevés a randomizált kontrollált klinikai vizsgálati eredmény. Tekintettel arra, hogy a methotrexat alternatívájaként monoterápiában ugyanolyan hatékonyságú a leflunomid, így kombinációs kezelésként ez utóbbi választás is megfelelő lehet.

A randomizált, kontrollált klinikai tanulmányok hátránya, hogy a betegbeválasztás igen szigorú kritériumok szerint történik, a programon belül a betegek meghatározottan kapják az előírt gyógyszereket és a kiegészítő terápiát is, így a tanulmányok eredményei nem feltétlenül tükrözik a napi gyakorlati betegellátás során alkalmazott eljárásokat. Ez a probléma kiküszöbölődik nagyobb betegszámot felölelő biológiai terápiás regiszterek adatainak elemzése során. A legújabb irodalmi adatok közül két nagy, 2009-ben megjelent vizsgálat eredményei meghatározóak a leflunomid plusz biológiai terápiával kapcsolatban. *Finckh és mtsai* [11] populációs alapú megfigyeléses vizsgálatban hasonlították össze a TNF- $\alpha$ -gátló kezelést kombinációban leflunomiddal, methotrexattal vagy egyéb DMARD-szerrel alkalmazva RA-es betegekben a Svájcban létrehozott dokumentációs rendszer adatainak (SCQM rendszer – Swiss Clinical Quality Management in Rheumatoid Arthritis) [12] a feldolgozásával. Az 1281 beteget bevonó tanulmányban a betegségaktivitás, funkcionális károsodás, radiológiai progresszió mértéke megegyezett a különböző kezelési csoportokban. Hasonlóan a mellékhatások előfordulási gyakorisága és összetétele és a terápia megszakításának aránya sem mutatott szignifikáns különbséget. A másik nagy betegszámot felölelő vizsgálat a német regiszter adatainak feldolgozásával történt [13].

### TNF- $\alpha$ -gátló kezelés hatékonysága methotrexat vagy leflunomid kombinációban rheumatoid arthritisben

*Strangfeld és mtsai* [13] 1769 beteg bevonásával végezték el a TNF- $\alpha$ -gátló és methotrexat, illetve TNF- $\alpha$ -gátló és leflunomid kombináció hatékonyságának összehasonlítását RA-ben a német biológiai regiszter (RABBIT) adatainak az elemzésével. A prospektív megfigyeléses tanulmány a 2001–2008 közötti időszakot ölelte fel és a valódi klinikai gyakorlat ered-

ményeit tükrözi. A betegek TNF- $\alpha$ -gátlóként adalimumabot, etanerceptet vagy infliximabot kaptak és mellé vagy methotrexatot, vagy leflunomidot. Az anti-TNF- $\alpha$  monoterápiát kapók nem kerültek bevásárlásra. Az adatok tartalmazzák a teljes klinikai státust, az ízületi aktivitási indexet (DAS28), rheumatoid faktor-pozitivitás, eróziók, komorbiditások, funkcionális kérdőívek eredményeit, a gyógyszeres kezelés adatait a kiinduláskor, majd 3, 6, 12, 18, 24, 30 és 36 hónapos követési időben. A statisztikai elemzés során 6 alcsoportot hasonlítottak össze: az egyes TNF- $\alpha$ -gátlóval kezelt (ETA, ADA, INF) csoportja kombinációban methotrexattal vagy leflunomiddal. A kiinduláskor 740 beteg kapott adalimumabot, 592 beteg etanerceptet és 437 infliximabot. A biológiai ágens mellé 1375 beteg kapott methotrexatot és 394 beteg leflunomidot. Kiinduláskor nem volt szignifikáns különbség a csoportok között a női nem arányában, az eróziók mértékében, a betegségfennállási időben, a rheumatoid faktor-pozitivitásában. A kiindulási DAS28-érték szignifikánsan magasabb volt a leflunomid kezelést kapók között. Az átlagos követési idő 20–36 hónap volt.

#### **A hatékonyság elemzése:**

A DAS28-érték csökkenése szignifikánsan jobb volt abban a csoportban, ahol a követés alatt végig használták a kombinációs kezelést ahhoz képest, amelyben közben a terápia megszakításra került. A DAS28 átlagosan 5,7-ről 3,3-ra csökkent az ETA/MTX, 3,4-re az ADA/MTX, 3,5-re az INF/MTX, ETA/LEF és ADA/LEF, 4,0-ra az INF/LEF csoportban. A különböző TNF- $\alpha$ -gátlót kapókon belül tehát nem volt szignifikáns különbség a methotrexat és leflunomid terápiában részesülők között. Az ízületi aktivitás mellett külön történt a több paramétert együttesen vizsgáló EULAR (European League against Rheumatism) válaszkészség elemzése. Összességében a betegek 72-81%-a bizonyult reszpondernek a vizsgálatban. A jó reszponderek aránya az összes beteg között 33%, a kezelést folyamatosan alkalmazók körében 42% volt. Lebontva az egyes csoportokat, összesítve a jó és közepes reszponderek arányát, a legnagyobb arány az etanercepttel kezelt csoportjában volt megfigyelhető a kezelést végig folytatók körében (89% methotrexattal, 88% leflunomiddal kombinálva). A funkcionális kérdőívek eredményeiben nem volt szignifikáns különbség a 6 csoport között.

#### **A kezelés megszakításának elemzése:**

A kezelés megszakításának aránya a DMARD-ra vonatkozóan az első 6–12 hónapban hasonló volt a leflunomid- és methotrexat-csoportban, ugyanakkor a 2. és 3. évben ez szignifikánsan magasabb volt a leflunomid kombinációt alkalmazók körében a methotrexathoz képest. Ezekben az esetekben a betegek nagyobb része anti-TNF-monoterápián maradt. Azoknál a betegeknél pedig, ahol a TNF- $\alpha$ -gátló váltása történt meg másik biológiai gyógyszerre, a methotrexat folytatása a kombinációban 80%, a leflunomid

mid folytatása 72% volt az új szer mellé. Különvéve az alkalmazott biológiai ágenseket, legkevesebb volt a kezelést abbahagyók száma az etanercept terápiát kapók körében akár methotrexat, akár leflunomid kombinációban mind a 12., 24. és 36. hónapban az adalimumab vagy infliximab kezelték számához képest. A 36. hónapban a megszakítás aránya 46,3%, volt az etanercept, 51,3% az adalimumab és 61,5% az infliximab plusz methotrexat, illetve 53,4%, 63,1% és 67,1% a plusz leflunomid kezelés során. A 36 hónap alatt végül is a kezelés megszakítása összességében nagyobb arányban történt inefektivitás miatt, mint mellékhatások miatt valamennyi csoportban.

#### **A német regiszter adatainak összegzése:**

A tanulmányban az 1769 beteg 18,4%-a kapott a TNF- $\alpha$ -gátló kezelés mellé kombinációban leflunomidot, a többi beteg pedig methotrexatot (81,6%). Az egy év utáni változtatás nélküli, folyamatos kezelési arány az etanerceptet kapó csoportban volt a legmagasabb, 70% szemben az infliximab csoport 59 és az adalimumab csoport 65%-val. Ez az eredmény megfelel a szerzők által már korábban kimutatott arányoknak [14]. A brit biológiai regiszter 2007-ben megjelent elemzésében a gyógyszer folytatásának aránya ugyancsak etanercept esetében volt a legmagasabb, 71%, adalimumabnál 70% és infliximabnál 58% 12, 10 és 16 hónapos követés után [15]. Az összegzés azért is figyelemre méltó, mivel igen magas betegszám adatait foglalta össze: 6739 betegből 2826 kapott etanerceptet, 876 adalimumabot és 3037 infliximabot. Ugyancsak hasonló eredményt kaptak a svéd adatbázis feldolgozása során is (1161 beteg), ahol az etanercept/methotrexat terápia 1 és 2 éves követésekor 90% és 87% volt a gyógyszert folyamatosan alkalmazók aránya, szemben az infliximab/methotrexat 68 és 60%-val [16]. Ebben a tanulmányban ennél hosszabb követési időt is elemeztek, és az 5 éves adatok alapján etanercept/methotrexat kezelést folytatók aránya 65%, infliximab/methotrexat kezelésnél 36% volt. Mivel a betegek egy csoportja monoterápiában kapott TNF- $\alpha$ -gátlót, lehetőség volt a kezelés folyamatos időtartamának meghatározására ezeknél a betegeknél is. Az etanercept és infliximab monoterápiát kapóknak még 53, illetve 18%-a használta a gyógyszert a 4. év végén.

#### **Összefoglalás**

Az irodalomban igen kevés adat áll rendelkezésre a különböző TNF- $\alpha$ -gátló kezelés összehasonlítására vonatkozóan. Ilyen jellegű vizsgálat összeállítására randomizált, kontrollált tanulmány formájában több akadályba ütközik. Ezen tapasztalatok hiányát küszöbölhetjük ki nagy betegszámot felölelő regiszterek létrehozásával és adatainak elemzésével, ami ténylegesen a gyakorlatban alkalmazott terápiás választásokat tartalmazza. A most bemutatott vizsgálat hosszú betegkövetési időtartamot elemezve

valódi „real world” adatokat szolgáltat a gyakorlati tapasztalatok tükrében. Lehetőséget ad a különböző terápiás kombinációk head-to-head összehasonlítására. Jól tudjuk, hogy az anti-TNF-terápiák hatékonyabbak methotrexat kombinációval alkalmazva és hogy a napi gyakorlatban TNF- $\alpha$ -gátlót általában két vagy több hagyományos DMARD hatástalansága esetén választunk. Ilyenkor bizonyos esetekben a methotrexat hatástalansága miatt történik a váltás és helyette a beteg például leflunomidot kap. A német regiszter adatainak feldolgozása megerősítette, hogy a leflunomid jól kombinálható anti-TNF szerekekkel és az anti-TNF/leflunomid hasonló hatékonyságú az anti-TNF-/methotrexat-terápiához, így ez megfelelően hatékony és biztonságos alternatívája lehet az utóbbinak. A vizsgálatban a folyamatos kezelés megtartásában nagyobb arányban voltak azok, akik kombinációs kezelésben részesültek.

A tanulmányban a különböző TNF- $\alpha$ -gátló közötti különbség igazolódott bizonyos eredményekben. A DAS28-érték csökkenésének mértéke az etanerceptcsoportban volt a legnagyobb, akár methotrexat akár leflunomid-kombinációban alkalmazva. A hatékonyság mellett a legkevesebb volt a kezelést abbahagyók aránya ugyancsak az etanerceptet kapók körében. Tehát a gyógyszer perzisztenciája (hatékonyság+tolerancia/mellékhatás) az etanercept esetén volt a legjobb, amit hagyományos DMARD-mellékhatások vagy intolerancia esetén monoterápiában is alkalmazhatunk.

## Irodalom

- [1] Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. *Arthritis Rheum* 2002, 46, 328–346.
- [2] Genovese, M. C., Bathon, J. M., Martin, R. W., Fleischmann, R. M., Tesser, J. R., Schiff, M. H., et al.: Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002, 46, 1443–1450.
- [3] Breedveld, F. C., Weisman, M. H., Kavanaugh, A. F., Cohen, S. B., Pavelka, K., van Vollenhoven, R., et al.: The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006, 54, 26–37.
- [4] St Clair, E. W., van der Heijde, D. M., Smolen, J. S., Maini, R. N., Bathon, J. M., Emery, P., et al.: Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004, 50, 3432–3443.
- [5] Goekoop-Ruiterman, Y. P., de Vries-Bouwstra, J. K., Allaart, C. F., van Zeben, D., Kerstens, P. J., Hazes, J. M., 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, 52, 3381–3390.
- [6] Aletaha, D., Smolen, J. S.: Effectiveness profiles and dose dependent retention of traditional disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis. An observational study. *J Rheumatol* 2002, 29, 1631–1638.
- [7] van der Heijde, D., Klareskog, L., Landewé, R., Bruyn, G. A. W., Cantagrel, A., Durez, P., et al.: Disease remission and sustained halting of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007, 56, 3928–3939.
- [8] van der Heijde, D., Burmester, G., Melo-Gomes, J., Codreanu, C., Martin Mola, E., Pedersen, R., et al.: The safety and efficacy of adding etanercept to methotrexate or methotrexate to etanercept in moderately active rheumatoid arthritis patients previously treated with monotherapy. *Ann Rheum Dis* 2008, 67, 182–188.
- [9] Weinblatt, M. E., Keystone, E. C., Furst, D. E., Moreland, L. W., Weisman, M. H., Birbara, C. A., et al.: Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003, 48, 35–45.
- [10] Maini, R., St Clair, E. W., Breedveld, F., Furst, D., Kalden, J., Weisman, M., et al.: Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999, 354, 1932–1939.
- [11] Finckh, A., Dehler, S., Gabay, C.: The effectiveness of leflunomide as co-therapy of TNF inhibitors in rheumatoid arthritis. A population-based study. *Ann Rheum Dis* 2009, 68, 33–39.
- [12] Uitz, E., Fransen J, Langenegger T, Stucki G. Clinical quality management in rheumatoid arthritis: putting theory into practice. *Swiss Clinical Management in Rheumatoid Arthritis. Rheumatology (Oxford)* 2000, 39, 542–549.
- [13] Strangfeld, A., Hiese, F., Kekow, J., et al.: Comparative effectiveness of TNF-alpha inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide. *Ann Rheum Dis* 2009, jan. 6. (Epub ahead of print).
- [14] Zink, A., Listing, J., Kary, S., Ramlau, P., Stoyanova-Scholz, M., Babinsky, K., et al.: Treatment continuation in patients receiving biological agents or conventional DMARD therapy. *Ann Rheum Dis* 2005, 64, 9, 1274–1279.
- [15] Hyrich, K. L., Lunt, M., Watson, K. D., Symmons, D. P., Silman, A. J.: Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum* 2007, 56, 1, 13–20.
- [16] Kristensen, L. E., Saxne, T., Nilsson, J. A., Geborek, P.: Impact of concomitant DMARD therapy on adherence to treatment with etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis. Results from a six-year observational study in southern Sweden. *Arthritis Res Ther* 2006, 8, 6, R174.

Levelezés: Szűcs Gabriella dr., 4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98., tel.: (06-30) 279-9306, fax: (06-52) 414-489, e-mail: szucs.gabriella@med.unideb.hu