

Terápiás stratégiák rheumatoid arthritisben

VÁNCSA Andrea, SZEKANECZ Zoltán

THERAPEUTIC STRATEGIES IN RHEUMATOID ARTHRITIS

A közleményben a rheumatoid arthritis (RA) nemzetközileg elfogadott terápiás stratégiájának egymást követő lépéseit tekintjük át. A jelenlegi európai ajánlásokat összegezzük röviden, és kiegészítjük egyéb, elsősorban a methotrexatra (MTX) vonatkozó útmutatással. Érintjük a biológiai terápia bevezetését, fenntartását és a szükséges váltást is. A remisszió vagy alacsony betegségaktivitás elérése után a biologikum leépítése vagy abbahagyása megfontolandó. Végül áttekintjük a személyre szabott orvoslás lehetőségeit, legfontosabb biomarkereit.

rheumatoid arthritis, biológiai terápia, célzott terápia, biologikumok, váltás, remisszió, gyógyszerellenes antitestek, immunogenitás

In this review, we follow the consecutive steps of the internationally accepted therapeutic strategy of rheumatoid arthritis (RA). We summarise in brief the current European recommendations, and provide some advice on methotrexate (MTX) therapy. The initiation, maintenance and, if needed, switch of biological therapy is also discussed. Having reached remission or low disease activity (LDA), tapering or discontinuation of biologics may be considered. Finally, we review the possibilities and the most important biomarkers of personalised treatment.

rheumatoid arthritis, biological therapy, targeted therapy, biologics, switch, remission, anti-drug antibodies, immunogenicity

dr. VÁNCSA Andrea, dr. SZEKANECZ Zoltán (levelező szerző/correspondent): Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézet, Reumatológia Tanszék/
University of Debrecen, Centre of Medical and Health Sciences, Department of Rheumatology;
H-4032 Debrecen, Nagyterdei krt. 98. E-mail: szekanecz.zoltan@med.unideb.hu

Érkezett: 2013. október 9.

Elfogadva: 2013. november 5.

Arheumatoid arthritis (RA) krónikus immunoinflammatorikus betegség, mely megfelelően korán és aktívan végzett terápia és gondozás nélkül az ízületi struktúrák károsodásához és mozgásképtelenséghez vezet. A biológiai betegségmódosító (BMARD-) terápia korszaka előtt főleg tüneti terápia volt elérhető. A methotrexat (MTX) és egyéb hagyományos DMARD-ok (disease modifying anti-rheumatic drugs) bizonyos mértékben képesek lassítani a radiológiai progressziót és javítani a fizikai funkciót. A biologikumok bevezetése az RA terápiájába új dimenziókat nyitott: ezek a szerek igazán számottevően lassítják a strukturális károsodást, javítják a mozgásfunkciókat és az életminőséget, csökkentik a krónikus társbetegségek és szervi szövödmények rizikóját. Az évek folyamán ezért, elsősorban a biologikumok tér-

nyerésével párhuzamosan, változott az RA kezelésének célja: a „legyen valamivel jobb” célkitűzéstől eljutottunk a „lehető legtükéletesebb állapot” kívánalmáig, vagyis az alacsony betegségaktivitás (low disease activity, LDA) és számos esetben a klinikai remisszió irányába. Ezenkívül a célirányos kezelés („treat-to-target”; T2T) koncepció is az elmúlt években került bevezetésre. Hasonlóan a hipertónia és diabetes mellitus kezelési elveihez, az RA terápiája során a cél a remisszió (DAS28 < 2,6) vagy legalább LDA (DAS28 < 3,2) elérése, lehetőleg minden esetben. (Az állapot változásának jó mérőszáma a disease activity score, a DAS28, amelynek skálája 0–10 közötti.) Statikus, minden betegre ráerőltetett terápia helyett egy sokkal dinamikusabb megközelítés szükséges az egyénre szabott terápia és a „finomhangolás” mentén, ki-

1. táblázat. A rheumatooid arthritis kezelésének főbb állomásai

Terápiás lépcső	Főbb irányvonalak
A kezelés indítása	Elsősorban methotrexat. Magasabb indítási dózis hatékonyabb. Alkalmazási forma: orális vagy parenterális. Intenzifikált dózisémelés. Szoros kontroll. Cél: remisszió vagy alacsony betegségaktivitás
Biológiai terápia	Első vonal: TNF-gátló vagy tocilizumab. Cél: remisszió vagy alacsony betegségaktivitás
Remisszió	Ez a fő cél
Hatásvesztés	Gyógyszerszint és gyógyszerellenes antitest (ADA) -szint mérése
Gyógyszerleépítés	Biologikumnál lehetséges, dóziscsökkentéssel vagy ritkítással, végül esetleg elhagyás (biologikummentes remisszió). A szintetikus DMARD elhagyása (gyógyszermentes remisszió) egyelőre nem reális
Biomarkerek	Klinikai (például nem, gyógyszerzedés, dohányzás). Immunológiai (például ACPA, immunsejtek). Genetikai/genomikai (például SNP-k, génexpressziós profilok)

TNF: tumornekrózis-faktor; ADA: anti-drug antibody; DMARD: disease modifying drug; ACPA: anti-citrullinated protein antibodies; SNP: single-nucleotide polymorphism

A biológikumok bevezetése az RA terápiájába új dimenziókat nyitott.

használva a terápia hatékonyságát előre jelző biomarkerek értékét (1–3) (1. táblázat).

Számos lehetőségünk van az optimális terápiás fegyver kiválasztására. A hagyományos bázisterápiák, elsősorban az MTX-terápia mellett eddig nyolc biologikum került regisztrálásra RA-ban. Ezek közé tartozik öt tumornekrózis-faktor- α (TNF- α) -gátló (infliximab, IFX; etanercept, ETN; adalimumab, ADA; golimumab, GLM és certolizumab pegol, CZP), egy B-sejt-gátló (rituximab, RTX), egy interleukin-6 (IL-6) -receptor-blokkoló (tocilizumab, TCZ) és egy T-sejt-kostimuláció-gátló (abatacept, ABT) molekula. Az interleukin-1-receptor-antagonista anakinra is törzskönyvezett hazánkban, de a gyakorlatban RA-ban nem alkalmazzuk. Mindezen szerek hatékonyak és relatíve biztonságosak, bár e tekintetben különbségek lehetnek köztük, amelyekért a molekulaszervezet, az adagolás, a bevitel módja és számos egyéb tényező a felelős. A mozgásszervi tünetek mellett a biologikumok szintén befolyásolják az arthritishez társuló betegségeket és krónikus szövődményeket, így az atherosclerosist és cardiovascularis (CV) rizikót, valamint a szekunder daganatképződést, csontvesztést és másokat. Ezért a személyre szabott kezelés során figyelembe kell vennünk a betegek egyéni jellegzetességeit, amikor a megfelelő biologikumot kiválasztjuk (2–4).

Újabb terápiás ajánlások

A fent leírtaknak megfelelően, a közelmúltban publikált EULAR (1) és T2T (3) terápiás ajánlások jól tükrözik a célirányos, aktív, korai kezelés elveit. Mindehhez valóban igen korai diagnózisra van szükségünk. A jelenlegi EULAR/ACR klaszifikációs kritériumok (5), amelyek magukban

foglalják a klinikai tüneteket, az akutfázis-fehérvér-jéket (vérszecsütyedés, CRP: C-reaktív protein) és az autoantitesteket (RF: rheumathoid factor és ACPA: anti-citrullinated protein antibodies), de a korábbi ACR-ajánláshoz képest már nem tartalmazzák a relatíve későn kialakuló radiológiai jeleket, jól hangsúlyozzák a nagyon korai diagnózis szükségességét, amikor a strukturális elváltozások még nem alakultak ki.

A T2T koncepció kimondja, hogy az RA kezelésében a klinikai remisszió legyen az optimálisan elérendő cél. Amennyiben ez nem lehetséges, az LDA is elfogadható alternatíva. Az optimális cél eléréséig a betegségaktivitást monitorozni kell és a terápiát ennek megfelelően 3–6 havonta ehhez kell igazítani. Amennyiben lehetséges, a strukturális változásokat is figyelembe kell venni. Az utóbbi tekintetében a hagyományos röntgenfelvétel mellett az érzékenyebb módszerek (ultrahang, MRI) jelentőségét is hangsúlyozzák. A terápia hatékonyságának és biztonságosságának rendszeres monitorozása kiemelten fontos, és ezt a kívánt cél elérése után is ajánlott folytatni a betegség lefolyása során. A terápiás stratégiát és monitorozást befolyásolhatják a társbetegségek, a beteghez, illetve az adott gyógyszerhez kötődő egyéni tényezők. Végig folyamatos beteg-tájékoztató is szükséges (3).

Az EULAR terápiás ajánlások is hűen tükrözik a T2T koncepciót. Az RA diagnózisának felállítása után szintetikus DMARD-, elsősorban MTX-terápia haladéktalan bevezetése indokolt. A remissziót vagy LDA-t megelőzve a monitorozás és az MTX dózisének módosítása 1–3 havonta végzendő. Amennyiben az MTX kontraindikációja vagy toxicitás jelentkezik, alternatív DMARD-terápia, leflunomid (LEF) vagy sulfasalazin (SSZ) javasolt. (A 2013-as EULAR kongresszuson prezentált, egyelőre még nem

publikált ajánlás a korábbihoz képest az aranyterápiát már nem tartalmazza). Kezdeti alacsony dózisú (napi 4–8 mg methylprednisolon) kortikoszteroidterápia 3–6 hónapig ajánlott. Amennyiben a DMARD-monoterápia nem elégséges a kívánt cél eléréséhez, DMARD-kombináció javasolt, mert az utóbbi években számos vizsgálat igazolta ennek hatékonyságát MTX-monoterápiára nem reagáló esetekben. Amennyiben a hagyományos DMARD-terápiák (monoterápia, majd kombináció) csődöt mondanak, biológiai terápia (első vonalban TNF- α -gátló vagy TCZ) indítása szükséges. Ez esetben is dinamikus, intenzív monitorozással kísért biológiai terápiás stratégia alkalmazandó, beleértve a dózismódosítást és amikor szükséges, terápiaváltást. Tartós, legalább egy-két évig fennálló klinikai remisszió után a terápia fokozatos leépítése megfontolandó. Először a kortikoszteroidok abbahagyása, később lehetőség szerint a biológikum leépítése (kezdetben dóziscsökkentés és/vagy az adagolás frekvenciájának ritkítása) ajánlott a hagyományos DMARD-terápia fenntartása mellett. Később, amennyiben a remisszió még mindig fennáll, a hagyományos DMARD-terápia is leépíthető, de erre általában csak igen kevés esetben nyílik mód. A betegek rutinszerű monitorizálása folyamatosan javasolt, ennek során követni kell a betegségaktivitást, a strukturális progressziót és a társbetegségeket is. A 2010-ben megjelent EULAR-ajánlás még tartalmazta annak lehetőségét, hogy igen aktívan, válogatott esetekben akár MTX előtt, első vonalban alkalmazzunk biológikumot. Az új, 2013-as ajánlás viszont elsősorban gazdasági okokból ezt nem javasolja (1).

Az MTX-terápia újabb aspektusai

Az MTX évtizedekig a DMARD-terápia aranystandardja volt. Széles körű elterjedését kiváló hatékonysága, relatív biztonságossága és olcsósága indokolta. Számos betegben azonban csak részleges terápiás eredmény vagy mellékhatások alakulnak ki per os MTX-terápia mellett. Az elmúlt években számos publikáció jelent meg az MTX kezdeti és fenntartó dózisát, valamint az *adagolás módját* illetően. A MTX optimális dózisban (20–30 mg/hét) adagolva messze jobb eredményhez vezet, mint az „óvatos terápia” során alkalmazott alacsonyabb adagok (7,5–15 mg/hét) esetén (1, 6, 7). Bár csak kevés kettős vak, kontrollált vizsgálat történt ebben a témában, *Furst* és munkatársai (8) már 1989-ben igazolták, hogy a kezdeti magasabb per os MTX-dózisok (10 mg/m²) szignifikánsan jelentősebb

klinikai javulást eredményeztek, mint az alacsonyabb dózisok (5 mg/m²). Tendenciájában, de nem szignifikánsan gyakoribbá váltak a gastrointestinalis (GI) mellékhatások. *Bykerk* és munkatársai (9, 10) 900, korai RA-s betegekben végzett vizsgálatában a korán és optimális dózisban (≥ 20 mg/hét) alkalmazott MTX gyakrabban eredményezett LDA-t (67%) vagy remissziót (53%), összehasonlítva a kevésbé intenzív terápiákkal (52%, illetve 40%). A biztonságosság vonatkozásában, *Schnabel* és munkatársai (11) tanulmányában az alacsonyabb (15 mg/hét) kezdeti MTX-dózis a betegek 17%-ában, míg a magasabb adag (25 mg/hét) 28%-ban eredményezett GI intoleranciát. Hepatotoxicitás alacsonyabb, illetve magasabb MTX-adag esetén 39%-ban, illetve 47%-ban jelentkezett. Súlyos mellékhatást egyáltalán nem észleltek.

Az adagolás mellett fontos az MTX-kezelés stratégiája is. A dinamikus, *intenzifikált és a szoros kontroll* mellett végzett MTX-terápia kiemelten fontos. Néhány nagyobb, kontrollált vizsgálatban (CAMERA, TICORA) a szoros kontroll mellett végzett terápia jobb eredményeket hozott, összehasonlítva a konvencionális stratégiákkal (7, 12–14). Egy 38 közlemény alapján végzett metaanalízisben a dinamikus MTX-dózis-módosítás (15 mg/hét kezdeti dózis, 5 mg/hét dózisemeléssel hovatna, 25–30 mg/hét maximális dózis eléréséig) sokkal effektívebbnek bizonyult a terápiás cél elérése szempontjából, viszont valamivel több GI mellékhatást eredményezett, mint a konzervatívabb, statikusabb stratégiák (5–15 mg/hét fenntartó dózis) (15). Egy *Fautrel* és munkatársai (16) által publikált francia ajánlás segít abban, hogy mit tegyünk MTX-terápia elégtelensége esetén. A legtöbb esetben ilyenkor a TNF- α -gátlók és MTX kombinációja ajánlott, bár az MTX-dózis növelése vagy másik hagyományos DMARD-ra történő váltás szintén megfontolandó.

Az *adagolás módjára* tekintettel néhány jelenlegi publikáció azt sugallja, hogy a parenteralis MTX kevesebb GI mellékhatást eredményez, és valamivel hatékonyabb is, mint a per os MTX (7, 17). Ezért amennyiben a per os MTX nem eléggé hatékony vagy mellékhatás jelentkezik, a parenteralis forma megpróbálható, mielőtt egyéb DMARD-, kombinációs terápiára vagy biológikumra váltunk. Az EULAR-ajánlás 2013-as felújítása erre nézve konkrét javaslatot is ad: a per os MTX-monoterápia után javasolt a parenteralis készítmény kipróbálása.

Mindezen elvek összefoglalásaként végül, *Visser* és munkatársai (15) publikáltak egy tíz pontból álló konkrét ajánlást az MTX-kezelés vezetésére vonatkozóan. Röviden: előzetes szű-

Az RA kezelésében a klinikai remisszió legyen az optimálisan elérendő cél.

rés után (feltétlenül szükséges: az anamnézis felvétele alkoholfogyasztás vonatkozásában is, laboratóriumi és mellkasröntgen-vizsgálat; ajánlott: hepatitis B- és C-szerológia, terhességi teszt) az MTX 10–15 mg/hét adagban indítandó el. Amennyiben indokolt, a dózis emelhető heti 5 mg-onként 20–30 mg/hét adagig. Folsavszupplementáció 5 mg/hét adagban javasolt. A per os MTX nem elégséges hatékonysága vagy intolerancia esetén parenterális MTX adása javasolt. Vértkép, máj- és vesefunkció kontrollálása kezdetben 4–6 hetente, majd, a dózis stabilizálása után, 1–3 havonta javasolt. Amennyiben a GOT és/vagy GPT háromszorosa a normáltartomány felső határának, az MTX-terápiát le kell állítani, majd a májfunkció normalizálódása után alacsonyabb dózisban újra indítható. Amennyiben kombinációs DMARD-terápia szükséges, ez mindenképp tartalmazza az MTX-terápiát. Összefoglalásként: az MTX hatékony és hosszabb távon is biztonságosan alkalmazható.

Az első TNF- α -blokkoló általában a betegek körülbelül 40%-ánál eredményez remissziót vagy LDA-t.

Biológiai terápia – váltás és dózismódosítás

Az EULAR-ajánlásnak megfelelően, amennyiben az MTX-monoterápia, majd a hagyományos DMARD-kombináció nem vezet remisszióhoz vagy legalább LDA-hoz, biológiai terápia elkezdése ajánlott, lehetőleg MTX-szel kombinálva (lásd később). Bármelyik TNF- α -gátló vagy TCZ lehet első választás (1). Nagy vizsgálatok szerint az első TNF- α -blokkoló általában a betegek körülbelül 40%-ánál eredményez remissziót vagy LDA-t. Mérsékelt-közepes EULAR-válasz az esetek 40%-ában alakul ki, míg a betegek 20%-a nem reagál az első biologikumra (18). Egy friss svéd metaanalízis adatai szerint az RA-s betegek 60%-a marad az első biologikumon két évig, 50%-uk három évig, 30%-uk hat évig és csak egynegyedük 10 évig (19). Saját, 444, biológiai terápiában részesült RA-s betegen végzett tanulmányunkban csak 139 beteg (31%) maradt az első biologikumon, miközben 13 beteg ötféle, négy beteg pedig hatféle biologikumot kapott öt éven belül (20).

A *biologikumváltás* általában primer hatástalanság (a szer kezdettől fogva inaktív), másodlagos hatásvesztés [főleg gyógyszerellenes antitestek (anti-drug antibody, ADA) következtében a kezdeti válasz elvész; lásd később], részleges válasz (van hatás, de a cél, a remisszió vagy LDA nem teljesül) vagy mellékhatások miatt válik szükségessé (18). Primer hatástalanság már az első, három hónap után kötelező felmérés idején megállapítható. Ez esetben biologikum-

váltás szükséges, hogy elkerüljük a drága kezelés felesleges alkalmazását (1, 18). Szekunder válaszcsökkenés ADA képződése következtében alakul ki, ez később kerül tárgyalásra. A mellékhatásokat szintén figyelembe kell venni a biológiai terápia bevezetésekor.

A következő kérdés, hogy *melyik szer* legyen a következő választásunk váltás során. E tekintetben kevés vizsgálat áll rendelkezésre. Számos metaanalízis és nemzeti regiszteradatok arra utalnak, hogy az egymást követő váltások összefüggést mutatnak a csökkenő hatékonysággal, ezen belül az ACR20, ACR50, ACR70 szerinti válaszadással, valamint a remisszióba került vagy LDA-t elérő betegek arányával (18, 21–23). A TNF- α -gátlók és a TCZ leginkább biologikumnaiv betegekben hatékonyak (24, 25). A második, majd harmadik vonalban alkalmazva a biologikumokat, az adott gyógyszeren maradás esélye kisebb, mint első vonalbeli alkalmazás esetén (20, 24). A nemzetközi adatokkal összhangban, a már említett, 444 betegen végzett vizsgálatunkban a saját betegeink az első TNF- α -gátló terápián (IFX, ETN vagy ADA) átlagosan 21–22 hónapig, másodikként alkalmazva 13–16 hónapig, míg harmadik vonalban 11–12 hónapig maradtak (20). (Az újabb szereket, mint a GML vagy CZP a kis esetszám miatt nem elemeztük.)

Egy ADA-terápiában részesülő betegeken végzett nemzetközi vizsgálatban, első vonalbeli alkalmazás esetén a betegek több mint 60%-a mutatott ACR20-választ, míg ugyanezen arány az ADA második vonalban történő alkalmazása esetén csak 36% volt (24). Különböző vizsgálatok arra is utalnak, hogy egy TNF- α -gátló kudarca esetén alkalmazott második TNF- α -gátlóval még relatíve jó eredményt lehet elérni, de az ez után adott harmadik anti-TNF- α szer már csak nagyon kevésbé hatékony (21, 26). A csak második vagy későbbi lépcsőkben alkalmazható RTX is jobb választ ad egy anti-TNF- α -agens után alkalmazva, mint kettő vagy több TNF- α -gátló után (27). Összefoglalásul, az első anti-TNF- α szer hatástalansága esetén egy második TNF- α -gátló még működhet, de már második lépcsőben megfontolandó, később pedig egyértelműen ajánlott más támadáspontú szer (TCZ, RTX vagy ABT) alkalmazása (18, 20, 21, 24, 26, 27).

A remisszió elérése

Mint láttuk, az RA terápiájában az elsődleges cél a remisszió elérése hagyományos vagy biológiai DMARD-szerekkel (1, 3). A közelmúltban publikálták az EULAR/ACR remissziós kritériumait, ami elsősorban klinikai vizsgálatokban alkal-

mazható. A kritériumok napi gyakorlatban való alkalmazhatóságát számos kritika érte, de jobb híján mégiscsak ezt érdemes alkalmaznunk betegeink követése során. A Boole-alapú definíciónak megfelelően remissziót jelent, ha a betegség-lefolyás során bármikor egyszerre teljesül, hogy a nyomásérzékeny és duzzadt ízületek száma ≤ 1 , a CRP ≤ 1 mg/dl és a beteg globális megítélése egy 10 cm-es vizuális analóg skálán (VAS) ≤ 1 . A remisszió indexalapú definíciója pedig azt jelenti, hogy a betegség bármely időpontjában az egyszerű betegségaktivitási index (SDAI) $\leq 3,3$ (28). Az alacsony betegségaktivitás DAS28 $\leq 3,2$ értéket jelent bármely időpontban.

A gyógyszerleépítés a remisszió elérése után a későbbiekben kerül tárgyalásra. Röviden: az EULAR-ajánlásoknak megfelelően először a kortikoszteroidokat, majd a biologikumot kell leépíteni, és utána esetleg a hagyományos DMARD-okat (1). Ezek alapján biologikummentes és teljesen gyógyszermentes remisszió definiálható (29–31). Példaként egy vizsgálatban a betegek 17–18%-ában négy évig tartó gyógyszermentes remissziót értek el (30, 31).

Gyógyszerellenes antitestek, immunogenitás és hatásvesztés

Amint fent tárgyaltuk, röviden érinteni kell a szekunder hatásvesztést, amely elsősorban az antitesttípusú biologikumok ellen termelődő ADAb következtében alakul ki. Az is előfordulhat, hogy az adott betegben a betegség nem elsősorban TNF-szenzitív, ilyenkor a TNF-gátló nem hat. Biologikumok elleni neutralizáló antitestek a betegek 10-15%-ában korán képződhetnek (18, 32). Az ADAb immunkomplexeket képez, ami a biologikumok fokozott clearance-ét eredményezi a májon és lépen keresztül. Mindez csökkenő plazmagyógyszorszinthez, hatásvesztéshez, esetleg több mellékhatáshoz vezethet (32, 33). ADAb-termelés elsősorban az anti-TNF- α antitestek (például IFX, ADA, GLM, CZP) ellen mutatható ki, a szolúbilis TNF-receptor ETN kevésbé immunogénnek bizonyult (32, 33). ADAb a nem TNF- α -gátló biologikumokkal kapcsolatban RTX vagy TCZ esetén is kialakulhat, bár ez esetben a metodika még nem kellően standardizált, és így a nem TNF- α -támadáspontú biologikumok elleni ADAb klinikai relevanciája nem ismert (32). A klasszikus DMARD-ok, elsősorban az MTX, a biologikumokkal kombinálva dóziszfüggően csökkentik az ADAb-termelődést, jobb hatékonyságot és elnyújtott hatást eredményezve (32, 33). Ez a tapasztalat szintén magyarázatot

ad arra, hogy miért az RTX vagy TCZ választandó további TNF- α -gátló helyett az ismételt váltások során.

Számos módszer létezik az ADAb kimutatására. Leggyakrabban direkt, indirekt vagy kétoldalas („bridging”) ELISA-teszteket használnak. Az antigénkötő teszt (ABT) nagyon szenzitív radioimmunoassay, az ELISA-tesztek viszont szélesebb körben elérhetőek (34). Az ADAb mellett a szérumgyógyszorszinteket szintén ellenőrizni kell, mert diszkrepancia lehet a gyógyszorszint és az ADAb-pozitivitás között (32).

A gyógyszorszintre és ADAb-meghatározásra, valamint a klinikai válaszra alapozva több monitorozási stratégiát javasolnak, bár ezek közül széles körben még egyiket sem validálták. Különösen jól alkalmazható Garces és munkatársai (35) algoritmus. Ezen ajánlás alapján a gyógyszorszinteket háromhavonta mérni kell a klinikai válasszal együtt. Jó klinikai válasszal és mérhető gyógyszorszintek esetén a terápiát folytatni kell. Nonreszponderek esetén kielégítő gyógyszorszintek ellenére váltás ajánlott egy más hatásmechanizmusú gyógyszerre. ADAb jelenlétét szintén fel kell mérni. ADAb-pozitív betegek esetén egy kevésbé immunogén gyógyszerre váltás szükséges (például ETN). ADAb-negatív reszponder betegek esetén a diagnózist újra kell értékelni. ADAb-negatív nonreszponderek esetén, a compliance-t fel kell mérni és ellenőrzött gyógyszerbevitel szükséges.

Gyógyszerleépítés tartós remisszió után

Vitatott, hogy miként építsük le vagy hagyjuk abba a biologikumokat a remisszió elérése és fennmaradása után (1). Az EULAR-ajánlásoknak megfelelően tartós remisszióban (általában 12 hónap vagy több) először a glükokortikoidok adását kell leállítani. Ha a remisszió perzisztál, a biologikumokat lassan lehet leépíteni, a hirtelen elhagyás a kiújulás (flare) veszélye miatt nem ajánlott. Kezdetben mind a dózisredukció, mind az adagolási intervallumok növelése választható lehetőség. Fontos azonban, hogy amennyiben a leépítés a betegség fellángolását eredményezi, később nehezebb újra remissziót elérni (1). Míg a BeSt vizsgálat produkálta a legmegbízhatóbb adatokat ebben a tekintetben. Ebben a vizsgálatban a betegek 39%-a a remisszió után elhagyva a biologikumot, és csak MTX-szel kezelve a beteget, három év után is remisszióban maradt. Négy év után a betegek egyharmada még mindig remisszióban volt (29). Van der Maas és munka-

Egy vizsgálatban a betegek 17–18%-ában négy évig tartó gyógyszermentes remissziót értek el.

A biológikum fokozatos leépítése megfontolandó legalább egyéves, tartós remisszió után.

társai (36) az IFX-leépítés, majd -abbaahagyás hatásait mérték fel. Amikor 25%-os vagy 50%-os dózisredukciót végeztek, a betegek 75%-ának egy éven belül nem volt fellángolása. Ezzel ellentétben, a 75%-os dózisredukció a betegek 50%-ában egy éven belül dóziszemelést igénylő flare-t eredményezett. A teljes abbaahagyás az összes beteg esetén 200 napon belül flare-t eredményezett. A sikeres leépítést meghatározó tényezők közül kiemelendő a nemdohányzás, az egyidejű MTX-kezelés és a szeronegativitás. A szerzők szintén kimutatták, hogy a leépítés jelentősen költséghatékony volt. A TNF- α -gátló szereken túl vizsgálat történt RTX-szel kapcsolatban is. Amely betegekben a teljes kiindulási dózis (2000 mg) remissziót eredményezett, a későbbi ciklusokban már csak felezett dózist (1000 mg) alkalmaztak, amely végeredményben szintén elégséges volt a remisszió fenntartásához (37). Hasonló adatok szükségesek az újabb biológikumokra (TCZ, GLM, CZP) vonatkozóan is. Összességében a biológikum fokozatos leépítése megfontolandó legalább egyéves, tartós remisszió után.

A szintetikus DMARD-ok leépítése (gyógyszermentes remisszió) sokkal problematikusabb. Míg azon remisszióban lévő betegekben, akiknél a biológikum elhagyása után a szintetikus DMARD megmarad, csak az esetek egyharmadában jelentkezik fellángolás, addig a hagyományos DMARD-kezelést is abbaahagyó betegek kétharmadában rövidesen flare jelentkezik (1). A BeSt vizsgálatban a betegek 17%-a még négy évvel a terápiák teljes leállítását követően is gyógyszermentes remisszióban maradt (29, 31). Ebben az esetben a sikeres gyógyszermentes remisszió prediktora a rövidebb betegség tartam, a férfi nem és a szeronegativitás volt (30). Tekintettel arra, hogy nincsenek konkrét ajánlások arra vonatkozóan, hogy mikor és hogyan állítsuk le a hagyományos DMARD-okat, és hogy a DMARD-ok leállítását milyen mértékben vezet flare-hez, egyelőre a hagyományos DMARD-ok leállítását nem ajánlott, és a leépítés is az orvos és beteg közös megfontolására van bízva (1, 30).

A terápiás válasz biomarkerei: út a személyre szabott kezelés felé

Az RA terápiás stratégiájának általános megfontolásait a fentiekben foglaltuk össze. Az RA azonban nem homogén betegcsoport. A RA-s betegek jelentősen különbözhetnek a terápiás választ illetően. A divattervezés analógiájára így inkább egy egyévre szabott („haute-couture”), mintsem „konfekció” („prêt-a-porter”) stratégia javasolt (38). A terápiás válasz és az ezen alapuló

betegségkimenetel predikciója során klinikai, laboratóriumi-immunológiai és genetikai markereket használhatunk (2, 39). Helyhiány miatt itt csak nagyon röviden sorolunk fel néhányat a fontosabb predikciós tényezők közül.

A *klinikai indikátorokon* belül a férfi nem, az alacsony kezdeti betegségaktivitás, a korai terápiás válasz, a nemdohányzás, a kevesebb féle előzőleg alkalmazott biológikum és az egyidejű MTX-kezelés mutat szoros összefüggést a biológikumok kedvezőbb hatásával és a remisszió jobb esélyével (2, 39, 40).

Az *immunológiai* (sejtek, citokinek) biomarkerek közül a szeropozitív betegek jobban reagálnak biológikumokra, elsősorban RTX-terápiára, de TNF-gátlókra is (2, 41). Az RTX-terápia kezdetén észlelt gyorsabb B-sejt-depléción és alacsonyabb B-sejt-szám alapján jobb klinikai válasz várható (2, 39, 42). A synovialis membrán sejtösszetétele, ezen belül a plazmasejtszám szintén befolyásolja a terápiás választ, különösen RTX esetén. Magasabb synovialis plazmasejtszám esetén az RTX-re adott válasz jobb (43). A szerológiai markerek közül a szeropozitivitás, a magasabb CRP-érték, a keringő immunglobulinok szintje és bizonyos synovialis citokinprofil előre jelezhetik a biológikumok várható hatékonyságát. A szeropozitív betegek például jobban reagálnak RTX-re, mint a szeronegatívok. A TNF-gátlók szeropozitivitás és szeronegativitás esetén is hatékonyak de úgy tűnik, szeronegativokban még jobban hatnak (2, 39–41).

Végül pedig a farmakogenetika és farmakogenomika képes azonosítani az egyszeres génpolimorfizmusokat (SNP) vagy komplex génexpressziós profilokat, amelyek összefüggésben vannak a hagyományos DMARD-okra vagy biológikumokra adott válasszal. Számos gén, például az *ABCB1/MDR1*, *MTHFR1*, *RFC1*, *SHMT1* gének és mások is összefüggésben vannak az MTX és egyéb szintetikus DMARD-ok hatékonyságával és biztonságosságával. A *HLADR*, *FCGR3A*, citokin- és kemokingénpolimorfizmusok, illetve komplex genetikai szignatúrák szintén előre jelezhetik a különböző biológikumok hatékonyságát (39, 44, 45).

Összegzés

Az RA terápiája során nem kezelhetünk mindenkit azonos elvek szerint. Betegeink esetében a korai diagnózist és klasszifikációt, a várható betegségkimenetel előrejelzését (prognosztika) azonnal korai agresszív terápiának kell követnie az EULAR-ajánlásoknak és T2T-konceptióknak megfelelően. A cél a remisszió vagy legalábbis

az alacsony betegségaktivitás elérése gyakori monitorozással és terápiamódosítással, beleértve a váltásokat is. Ha egy kezdetben hatékony biológikum elveszti a hatásosságát, gyógyszer-szint- és ADAb-mérés ajánlott. Legalább egyévi tartós remisszió után a kortikoszteroidok abbahagyása, majd a biológikum és végül esetleg a szintetikus DMARD-terápia óvatos leépítése megfontolandó. Számos klinikai, immunológiai és genetikai marker áll rendelkezésünkre, ame-

lyek előre jelzik a terápiás kimenetelt. Ez utat mutat a személyre szabott kezelés irányába (1. táblázat).

Köszönetnyilvánítás

Ez a munka az Európai Unió Alap TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0031 pályázata; a DEOEC „Bridging Fund”-ja, valamint a K 105073 jelzésű OTKA pályázat támogatásával készült.

Irodalom

- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69(6):964-75.
- Isaacs JD, Ferraccioli G. The need for personalised medicine for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(1):4-7.
- Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69(4):631-7.
- Szekanecz Z, Szanto S, Szabo Z, Vancsa A, Szamosi S, Bodnar N, et al. Biologics – beyond the joints. *Autoimmun Rev* 2010;9(12):820-4.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69(9):1580-8.
- Aletaha D, Strand V, Smolen JS, Ward MM. Treatment-related improvement in physical function varies with duration of rheumatoid arthritis: a pooled analysis of clinical trial results. *Ann Rheum Dis* 2008;67(2):238-43.
- Mouterde G, Baillet A, Gaujoux-Viala C, Cantagrel A, Wendling D, Le Loët X, et al. Optimizing methotrexate therapy in rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Joint Bone Spine* 2011;78:587-92.
- Furst DE, Koehnke R, Burmeister LF, Kohler J, Cargill I. Increasing methotrexate effect with increasing dose in the treatment of resistant rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1989;16(3):313-20.
- Bykerk V, Rowe DS, Pope JE, Bonner A, Carter-Thorne J. Parenteral MTX as an initial treatment strategy for early rheumatoid arthritis: results from a nationwide cohort (abstract). *Arthritis Rheum* 2010;62(10 Suppl):73.
- Bykerk VP, Jamal S, Boire G, Hitchon CA, Haraoui B, Pope JE, et al. The Canadian Early Arthritis Cohort (CATCH): Patients with New-onset Synovitis Meeting the 2010 ACR/EULAR Classification Criteria But Not the 1987 ACR Classification Criteria Present with Less Severe Disease Activity. *J Rheumatol*, 2012.
- Schnabel A, Reinhold-Keller E, Willmann V, Gross WL. Tolerability of methotrexate starting with 15 or 25 mg/week for rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1994;14(1):33-8.
- Bakker MF, Jacobs JW, Verstappen SM, Bijlsma JW. Tight control in the treatment of rheumatoid arthritis: efficacy and feasibility. *Ann Rheum Dis* 2007;66 Suppl 3:iii56-60.
- Verstappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ, Heurkens AH, Schenk Y, Ter Borg EJ, et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). *Ann Rheum Dis* 2007;66(11):1443-9.
- Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364(9430):263-9.
- Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2009;68(7):1094-9.
- Fautrel B, Guillemin F, Meyer O, de Bandt M, Berthelot JM, Flipo RM, et al. Choice of second-line disease-modifying antirheumatic drugs after failure of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: a decision tree for clinical practice based on rheumatologists' preferences. *Arthritis Rheum* 2009;61(4):425-34.
- Braun J, Kastner P, Flaxenberg P, Wahrsch J, Hanke P, Demary W, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum* 2008;58(1):73-81.
- van Vollenhoven RF. Switching between anti-tumour necrosis factors: trying to get a handle on a complex issue. *Ann Rheum Dis* 2007;66(7):849-51.
- Simard JF, Arkema EV, Sundstrom A, Geborek P, Saxne T, Baecklund E, et al. Ten years with biologics: to whom do data on effectiveness and safety apply? *Rheumatology (Oxford)* 2011;50(1):204-13.
- Szekanecz Z, Vancsa A, Soós B, Szabó Z, Szamosi Sz, Bodnar N, et al. Biológiai terápia váltások rheumatoid arthritiszben – a személyre szabott orvoslás útján. *Immunol Szemle* 2012;4: 29-39.
- Gomez-Reino JJ, Carmona L. Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. *Arthritis Res Ther* 2006;8(1):R29.
- Rendas-Baum R, Wallenstein GV, Koncz T, Kosinski M, Yang M, Bradley J, et al. Evaluating the efficacy of sequential biologic therapies for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to tumor necrosis factor-alpha inhibitors. *Arthritis Res Ther* 13(1):R25.
- Paccou J, Solau-Gervais E, Houvenagel E, Salleron J, Luraschi H, Philippe P, et al. Efficacy in current practice of switching between anti-tumour necrosis factor-alpha agents in spondyloarthropathies. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50(4):714-20.
- Rubbert-Roth A, Finckh A. Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review. *Arthritis Res Ther* 2009;11(Suppl 1):S1.
- Md Yusuf MY, Emery P. Targeting interleukin-6 in rheumatoid arthritis. *Drugs* 2013;73:341-56.
- Solau-Gervais E, Laxenaire N, Cortet B, Dubucquoi S, Duquesnoy B, Flipo RM. Lack of efficacy of a third tumour

- necrosis factor alpha antagonist after failure of a soluble receptor and a monoclonal antibody. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(9):1121-4.
27. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis 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(9):2793-806.
 28. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LH, Funovits J, et al. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2011;70(3):404-13.
 29. Klarenbeek NB, van der Kooij SM, Guler-Yuksel M, van Groenendael JH, Han KH, Kerstens PJ, et al. Discontinuing treatment in patients with rheumatoid arthritis in sustained clinical remission: exploratory analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis* 2011;70(2):315-9.
 30. Goekoop-Ruiterman YP, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis: can we achieve true drug-free remission in patients with RA? *Nat Rev Rheumatol* 2010;6(2):68-70.
 31. van der Kooij SM, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Guler-Yuksel M, Zwinderman AH, Kerstens PJ, et al. Drug-free remission, functioning and radiographic damage after 4 years of response-driven treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(6):914-21.
 32. Vincent FB, Morand EF, Murphy K, Mackay F, Mariette X, Marcelli C. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis* 2013;72(2):165-78.
 33. Wolbink GJ, Vis M, Lems W, Voskuyl AE, de Groot E, Nurmohamed MT, et al. Development of anti-infliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54(3):711-5.
 34. Wolbink GJ, Aarden LA, Dijkmans BA. Dealing with immunogenicity of biologicals: assessment and clinical relevance. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21(3):211-5.
 35. Garces S, Antunes M, Benito-Garcia E, da Silva JC, Aarden L, Demengeot J. A preliminary algorithm introducing immunogenicity assessment in the management of patients with RA receiving tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis* 2013 May 11 (Epub).
 36. van der Maas A, Kievit WJ, van den Bemt BJ, van den Hoogen FH, van Riel PL, den Broeder AA. Down-titration and discontinuation of infliximab in rheumatoid arthritis patients with stable low disease activity and stable treatment: an observational cohort study. *Ann Rheum Dis* 2012;71(11):1849-54.
 37. Boumans MJ, Vos K, Gerlag DM, Tak PP. Biological treatment of rheumatoid arthritis: towards a more cost-effective re-treatment regimen using rituximab? *Ann Rheum Dis* 2012;71(3):472-3.
 38. Cronstein BN. Pharmacogenetics in the rheumatic diseases, from pret-a-porter to haute couture. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2(1):2-3.
 39. Szekanecz Z. Személyre szabott orvoslás a reumatológiában. *Orv Hetil* 2013;154:483-96.
 40. Emery P, Dorner T. Optimising treatment in rheumatoid arthritis: a review of potential biological markers of response. *Ann Rheum Dis* 2011;70(12):2063-70.
 41. Isaacs JD, Cohen SB, Emery P, Tak PP, Wang J, Lei G, et al. Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2012;72(3):329-36.
 42. Vánca A, Szabó Z, Szamosi S, Bodnár N, Végh E, Gergely L, et al. Long-term effects of rituximab on B-cell counts and autoantibody production in rheumatoid arthritis: use of high-sensitivity flow-cytometry for more sensitive assessment of B-cell depletion. *J Rheumatol* 2013; in press.
 43. Thurlings RM, Vos K, Wijbrandts CA, Zwinderman AH, Gerlag DM, Tak PP. Synovial tissue response to rituximab: mechanism of action and identification of biomarkers of response. *Ann Rheum Dis* 2008;67(7):917-25.
 44. Kurko J, Besenyei T, Laki J, Glant TT, Mikecz K, Szekanecz Z. Genetics of rheumatoid arthritis – a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013; 45:160-9.
 45. Szekanecz Z, Mesko B, Poliska S, Vánca A, Szamosi S, Vegh E, et al. Pharmacogenetics and pharmacogenomics in rheumatology. *Immunol Res* 2013;56(2-3):325-33.