

## A gyógyszeres terápia leépítésének bizonyítékai, kérdései és stratégiája rheumatoid arthritisben

Szekanecz Zoltán dr. <sup>1</sup>, Szamosi Tamás dr. <sup>2</sup>, Soós Boglárka dr. <sup>1</sup>, Kovács László dr. <sup>3</sup>, Kádár Gabriella dr. <sup>3</sup>, Keszthelyi Péter dr. <sup>4</sup>, Laduver Anita dr. <sup>4</sup>, Rojkovich Bernadette dr. <sup>5</sup>, Gáti Tamás dr. <sup>5</sup>, Winkler Valéria dr. <sup>6</sup>, Gajdácsi József dr. <sup>2</sup>

1 Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Debrecen,

2 Országos Egészségbiztosítási Pénztár, Budapest,

3 Szegedi Tudományegyetem, Szeged,

4 Békés Megyei Pándy Kálmán Kórház, Gyula,

5 Budai Irgalmasrendi Kórház, Budapest,

6 Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest

A rheumatoid arthritis és más gyulladásos reumatológiai kórképek kezelése, valamint a terápia sikeressége nagy előrehaladást mutatott az elmúlt évtizedben. Megfogalmazódott a remisszió és alacsony betegségaktivitás (LDA) fogalma, és ezek lettek a terápia célértékei is. A biológiai terápia térnyerésével reálissá vált a remisszió vagy LDA elérése, de ezzel együtt felvetődött, hogy a cél teljesítése után a betegek biztonsága és a költséghatékonyág érdekében megpróbálható-e a terápia fokozatos leépítése dózisredukció vagy a beadási intervallumok növelése révén, esetleg a kezelés abbahagyása? E tekintetben az elmúlt években számos klinikai vizsgálatokon és metaanalíziseken alapuló bizonyíték született. A hatékony, de költséges biológiai terápia leépítése mindenképpen megfontolandó cél, amennyiben tartós remisszió áll fenn. A tartós hagyományos betegségmódosító terápia folytatása azonban, úgy tűnik, továbbra is indokolt. Mivel klinikai adatok alapján a teljes gyógyszermentesség után a betegek csupán kis hányadában marad fenn a remisszió vagy LDA, mai tudásunk szerint minden terápia elhagyása nem javasolható.

**KULCSSZAVAK:** rheumatoid arthritis, betegségmódosító terápia, biológiai terápia, terápialeépítés

### Bevezetés

A rheumatoid arthritis (RA) a lakosság 0,4–1%-át érintő krónikus gyulladással járó reumatológiai kórkép, amely megfelelő kezelés és gondozás nélkül mozgáskorlátozottsághoz, sőt rokkantsághoz vezethet [1]. Az elmúlt években elsősorban a korai diagnosztika eszköztárának bővülése és a biológiai terápia megjelenése következtében jelentős áttörést hozott a RA kezelésében és gondozásában. Ami a gyógyszeres terápiát illeti, évtizedekig a nem szteroid gyulladásgátlók (NSAID) és kortikoszteroidok alkalmazása csak tüneti kezelést jelentett. A betegség-

### EVIDENCE, QUESTIONS AND STRATEGIES OF DRUG TREATMENT DISCONTINUATION IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Major advances have been achieved in the therapy of and therapeutic success in rheumatoid arthritis (RA) and other inflammatory rheumatic diseases during the past decade. Terms like remission and low disease activity (LDA) have been defined and have become goals of antirheumatic therapy in RA. Targeting remission or at least LDA have become realistic goals, however, with respect to safety issues and cost-effectiveness, tapering, discontinuation of drug therapy by dose reduction or by increasing the injection intervals may also be considered. In this regard, a great amount of evidence has been collected based on clinical trials and meta-analyses. Tapering and possibly the discontinuation of the very effective, yet costly biological therapy needs to be considered after sustained clinical remission. On the other hand, maintenance of traditional DMARD therapy is highly recommended. As only a small proportion of patients remain in remission or LDA after the discontinuation of all drugs, this strategy currently should not be suggested.

**KEYWORDS:** Rheumatoid arthritis, DMARD therapy, Biological therapy, Treatment discontinuation and tapering

módosító, ún. bázisterápia (DMARD) megjelenésével már lehetővé vált a RA-t kísérő gyulladásos folyamatok mérséklése, és a betegség progressziójának lassítása. Az igazi áttörést azonban az 1990-es évek hozták, amikor a célzott (biológiai) terápia megjelenése már újabb terápiás dimenziókat nyitott meg előttünk. A strukturális károsodás (radiológiai progresszió) lassítása, sőt helyenként megállítása mellett lehetővé vált a mozgásszervi funkciók, az életminőség javítása, az arthritiszekhez társuló társbetegségek (atherosclerosis, osteoporosis) megelőzése, illetve kezelése. Egyértelművé vált, hogy a korai diagnózis és a dinamikus igazított, agresszív terápia alap-

vető, hogy megelőzzük az ízületek súlyos károsodását, a mozgáskorlátozottság kialakulását és a kedvezőtlen betegségkimenetelt [1–6]. A „window of opportunity” nemcsak a kimenetel, hanem mint látni fogjuk, a gyógyszerleépítés sikere szempontjából is fontos. A megszokott, sokszor a kezelőorvos szubjektív megítélésén és egyéni tapasztalatán alapuló terápiát felváltották olyan, bizonyítékok alapján összeállított stratégiák, mint a célértéken alapuló („treat-to-target”; T2T) kezelés. Ez esetben a betegségaktivitási skála (disease activity score, DAS28) alapján jól definiált klinikai remisszió (DAS28 < 2,6) de legalábbis alacsony betegségaktivitás (low disease activity, LDA; DAS28 < 3,2) elérésére törekszünk [2–5]. Ezen elvek mentén jelentek meg 2010-ben az Európai Reumaliga (EULAR) terápiás ajánlásai [6]. Ezen ajánlásban, többek között, megfogalmazták, hogy a tartós remisszióban levő betegeknek megfontolandó a biológiai kezelés, esetleg a DMARD szer leépítése is, ami ennek az összefoglalónak a tárgya. Az eredeti ajánlásban a kortikoszteroidok elhagyását javasolták első lépésként [6]. 2013-ban revideálták a 2010-es terápiás ajánlást, mely revíziót e közlemény írásakor még nem publikálták. Előzetes szóbeli közlések alapján azonban várható, hogy még részletesebb útmutatást adnak a gyógyszerleépítésre vonatkozóan, így pl. a kortikoszteroidok leépítését javasolják 6 hónapos kezelést követően. Látni fogjuk azt is, hogy a szintetikus DMARD-ok leépítése problematikusabb, mint a biológiai szereké, ezért újabban azt javasolják, hogy elsőként a biológikumot hagyjuk el, és a kis dózisu MTX-kezelés folytatása ajánlott [7]. A közelmúltban néhány szakértő tíz pontban összegezte a

terápialeállítás szabályait, mely ugyancsak az utóbbi elveket tükrözi [7] (l. táblázat). A RA-hez képest jóval kevesebb bizonyítékkal rendelkezünk más arthritisekben, így spondylarthropathiákban, juvenilis arthritisekben, bár e kórképekben is több összefoglaló született [8–11]. Általánosságban ezen kórképekben is a RA-hez hasonló elveket kell követnünk. Ebben a közleményben ezért csak a RA-ról lesz szó. Másrészt, nagy mennyiségű adat birtokában a biológiai terápia és a hagyományos DMARD leépítésére vonatkozó adatokat tárgyaljuk bővebben, a kortikoszteroidok leépítéséről csak érintőlegesen lesz szó.

### A remisszió kritériumai

Mint láttuk, a RA terápiájában a T2T elvek szerint elsődleges cél a remisszió elérése a hagyományos és biológiai DMARD szerekkel, mert az ízületi károsodás és a társbetegségek (pl. atherosclerosis) csak a gyulladás teljes visszaszorításával kerülhetnek el [4, 6]. A közelmúltban publikált EULAR/ACR remissziós kritériumokat elsősorban klinikai vizsgálatokban ajánlják, de, bár napi alkalmazhatóságukat számos kritika érte, a gyakorlatban is használhatók a remisszió megítélésére. A Boole-alapú definíciónak megfelelően a RA lefolyása során bármely pillanatban, amennyiben a nyomásérzékeny és duzzadt ízületek száma  $\leq 1$ , a CRP  $\leq 1$  mg/dl és a beteg általános véleménye betegségéről (10 cm-es vizuális analóg skálán – VAS)  $\leq 1$ , ez klinikai remissziót jelent. Alternatívaként alkalmazható az ún. index-alapú megközelítés is, amikor az egyszerűsített betegségaktivitási index (SDAI) egy adott időpontban  $\leq 3,3$  [12]. (Az LDA DAS28  $\leq 3,2$

1. Gyulladásos betegségekben a betegségaktivitás szabályozási zavaron alapszik, márpedig az ilyen betegségek „gyógyíthatatlanok.”
2. A szabályozási zavar és betegségaktivitás kezelése általában többféle gyógyszerrel, a szervi károsodásokat megelőzi, de ez rendszerint élethosszig tartó kezelést igényel.
3. A daganatos betegségek kezelésénél alkalmazott indukciós kezelés után fenntartó kezelés lehetséges; ez a stratégia a gyulladásos kórképekre is alkalmazható.
4. Rendszerint egyszerre csak egy gyógyszer(típus) leépítése javasolt.
5. Legtöbbször, de nem mindig, a biológiai szert érdemes először leállítani.
6. Általánosságban a leépítést fokozatosan, minden gyógyszerre vonatkozóan konkrét stratégia mentén kell végezni.
7. A heti kis dózisu methotrexat-kezelés folytatása megfontolandó.
8. A leépítés során a kezelés eredményességét a továbbiakban is objektív kvantitatív mérőszámokkal kell értékelni.
9. Korai arthritisben szenvedő betegekben, akik tartósabb remisszióba kerülnek vagy hosszabb ideig áll fenn alacsony betegségaktivitás, a terápialeépítés sikere nagyobb, de jelentős egyéni eltérések lehetségesek.
10. Az EULAR fő elve, miszerint „a reumatoid arthritis kezelésének a beteg és az orvos közös döntései mentén kell történnie” kiemelten érvényes a gyógyszerleépítés folyamatára.

### I. táblázat. A terápialeépítés szabályai egy szakértői csoport szerint [7]

értéket jelent bármely időpontban, de, mint látni fogjuk, LDA esetén a terápia leépítése nem javasolt.)

### A remisszió utáni gyógyszerleépítés általános elvei

Miért kell egyáltalán arra gondolnunk, hogy a betegek ne egy életen át kapják a biológiai terápiát, amikor végre eljutottunk oda, hogy hatékony fegyvereink vannak a RA leküzdésére? Ellentétben a hypertóniával és a diabetes mellitusszal, ahol az alkalmazott terápia tüneti és ezért élethossziglan folytatandó, a RA olyan krónikus állapot, ahol a betegségmódosító kezelés valószínűleg megváltoztatja az alapbetegség természetét és lefolyását. Ezek alapján elvileg a biológiai terápia mellett a progresszió lelassulhat, esetenként megállhat, emellett a biológiai terápia az immunpatogenezis számos pontjára hat, tehát elképzelhető, hogy az alapbetegség olyan mértékben megváltozik, hogy később már nincs szükség ugyanarra a kezelésre. Másrészt mind a hagyományos, mind a biológiai DMARD-ok ismert mellékhatásai miatt a betegekben is felmerül, hogy csak addig használják e szereket, ameddig feltétlenül szükséges. Végül, természetesen a kérdésnek fontos költségvonzata is van. Manapság, a biohasonló készítmények bevezetésének hajnalán hajlamosak vagyunk azt hinni, hogy ezek a szerek jelentenek majd költséghatékony megoldást, holott a remisszió elérése utáni dózis- vagy adagolási frekvenciacsökkentés ugyanúgy megtakarítást eredményez, amelyből újabb betegek kezelését lehet biztosítani [13].

Miért most került felszínre ez a téma? Korábban a hagyományos, szintetikus DMARD szerek abbahagyására tett kísérletek többségükben sikertelenek voltak. Ennek egyik oka, hogy ezekkel a szerekkel ritkán lehetett teljes remissziót (lásd később) elérni, és az inkomplett remisszióban levő betegekben a folyamatosan fennálló szisztémás gyulladás miatt igen korán relapszus (flare) jelentkezett [13, 14]. A biológikumok korában azonban, amikor a betegek gyakrabban kerülnek komplett remisszióba, a biológiai szer leépítése könnyebben megvalósítható. (Mint látni fogjuk, a hagyományos DMARD-ok abbahagyása továbbra is problematikus.) Egyes vizsgálatok valóban igazolták, hogy az elhagyás sikere a remissziót jelentő 2,6-os DAS28 értékek alatt a legnagyobb, és az aktivitás növekedésével az esély csökken [15]. Mindez arra is utal, hogy valóban csak teljes remisszióban szabad elkezdni a terápia leépítését, LDA-ban ennek fontolgatása egyelőre túl korai [13]. Később azért ezen is lehet majd gondolkodni, mert számos vizsgálatban kiderült, hogy a strukturális károsodást jelző radiológiai progresszió már az LDA állapotában is minimális, vagyis a DAS28-tól függetlenül, radiológiai szempontból az LDA is nyugalmi állapotot jelent [13, 15].

Az EULAR ajánlásoknak megfelelően tartós (általában 12 hónap vagy több) remisszióban először a kortikoszteroid-kezelést javasolt leállítani. Ha a remisszió perzisztál, a biológikumokat lassan lehet leépíteni (fokozatos dóziscsökkenéssel vagy az adagolás ritkításával), de nem javasolt azonnal elhagyni. A dózisredukció vagy az intervallumok növelése a különböző dózisok között ajánlott. Fontos ugyanis, hogy ha a gyors leépítés a betegség fellángolását eredményezi, nehezebb újra remissziót elérni [6]. A hagyományos DMARD-kezelést folytatni kell, ennek leépítése (gyógyszermentes remisszió) csak ritkán sikerül.

Igen fontos kérdés, hogy korai vagy tartósan fennálló betegségről van-e szó. A később tárgyalandó BeSt [16, 17] és egyéb vizsgálatok [18] korai RA-ben történtek és egyértelműen igazolták, hogy rövid betegségfennállás esetén a terápiaelvonás sikeressége nagyobb. A napi klinikai gyakorlatban azonban leginkább régóta fennálló RA-es betegeket gondozunk, és ezeknek a betegeknek adunk inkább biológiai terápiát. Például egy átlagosan 11 éves betegségstartamú RA-populációban végzett vizsgálatban a legalább 6 hónapja remisszióban levő betegekben építették le a TNF-gátlót, és az abbahagyás után egy évvel már csak a betegek negyede maradt remisszióban! Ebben a vizsgálatban a remisszió és az anti-TNF-kezelés időtartama pozitív prediktorai voltak a 12 hónap után is észlelhető sikeres remisszióknak (II. táblázat) [19].

Végül, ami a logikusnak látszó költséghatékonyaságot illeti, az enyhén károsodott funkciójú RA-es betegekben igazolódott, hogy a költségnövekedésben a funkcionális károsodás nagyobb arányban vesz részt, mint a gyógyszeres kezelés költsége [13, 20]. Emiatt a terápiaelhagyást körültekintően kell végezni, mert a gyógyszerköltség megtakarítását meghaladhatja a leállítás sikertelenségéből adódó fokozódó strukturális és funkcionális károsodás költsége. Valóban, a terápia elhagyása akkor költséghatékony, ha sikeres és a remisszió utána is megmarad [13, 20].

- férfi nem
- nemdohányzó státus
- szeronegativ (ACPA és RF negatív) betegség
- rövidebb betegségstartam a biológiai terápia indításakor
- alacsonyabb betegségaktivitás a biológiai terápia indításakor
- a leállítás előtt hosszabb ideje fennálló tartós remisszió
- a biológikum leállítása után a hagyományos DMARD-kezelés fenntartása

### II. táblázat. A biológiai terápia sikerességét meghatározó néhány tényező

## A biológiai terápia leépítése

Általánosságban elmondható, hogy a legtöbb adat a TNF- $\alpha$ -gátlókról, elsősorban az évtizedek óta alkalmazott infliximabról (IFX), etanerceptről (ETN) és adalimumabról (ADA) van. Az utóbbi időben jelentek meg közlések a rituximabra (RTX) vonatkozóan, míg a tocilizumab (TCZ), abatacept (ABT), golimumab (GLM) és certolizumab pegol (CZP) kapcsán kevés adat áll rendelkezésünkre. Mint láttuk, ugyancsak fontos, hogy a vizsgálatok korai vagy tartósan fennálló betegségben történtek-e. Ugyancsak számos, a biológiai terápia leépítésének sikerességét jelző prediktív tényezőt sikerült meghatározni (II. táblázat).

### Vizsgálatok korai RA-ben

Ebben a témában máig az IFX-bal is végzett BeSt-vizsgálat produkálta a legmegbízhatóbb adatokat. Ebbe a vizsgálatba 508 korai RA-es (betegségtartam 2 évnél rövidebb) beteget vontak be. Összesen négy kezelési csoport volt. Az 1. csoportban (szekvenciális monoterápia) 7,5 mg/hét methotrexattal (MTX) indítottak, és nem megfelelő válasz esetén egy előre meghatározott protokoll mentén emelték a MTX-dózist, majd más hagyományos DMARD szerekre, végül biologikumra (IFX) váltottak. A 2. csoportban (felépítő stratégia) MTX-monoterápia és dózisémelés után hagyományos DMARD-kombinációt, majd IFX+MTX kombinációt alkalmaztak. A 3. csoportban (kezdeti kombináció) eleve MTX+sulfasalazin (SSZ)+szteroid kombinációval indítottak. Jó válasz esetén a prednisonot leépítették. Hatástalanság esetén a kombináción belül a MTX dózisát emelték, majd IFX+MTX kombinációra váltottak. Végül, a 4. csoportban (kezdeti biologikum) eleve IFX (3 mg/kg)+MTX (25–30 mg/hét) kombinációval kezdtek. Szükség esetén az IFX adagját fokozatosan 10 mg/kg-ig emelték. Ebben a vizsgálatban 44 ízületen határozták meg a DAS-t (DAS44) és a remisszió kritériuma DAS44<1,6 volt. A remissziót az 1. és 2. csoport betegek átlagosan 12 hónap, a 3. és 4. csoport betegek 6 hónap alatt érték el. Ezt követően, abban az időben egyedülálló módon, vizsgálták a biologikum (biologikummentes remisszió), illetve a szintetikus DMARD elhagyásának lehetőségét (gyógyszermentes remisszió). A betegeket háromhavonta értékelték, és ha két egymás utáni vizit kapcsán is remissziót észleltek, akkor megkezdték az IFX fokozatos leépítését és ezután a betegek fenntartó (általában heti 10 mg) MTX-terápián maradtak. A biologikummentes remisszió leginkább a 4. csoportban volt jellemző: a 4. év végén a betegek fele (51%) a remisszió elérése után már nem kapott infliximabot. Ami a gyógyszermentes remissziót illeti, a 3. évtől kezdve azoknál, akik 6 hónapig remisszióban maradtak, a MTX-ot is leépítették. A 4. év végére a betegek 17%-a, öt év múltán pedig 23%-a élt legalább egy éve gyógyszermentes remisszióban [17, 21]. Akiknél a remisszió a gyógyszerelhagyást követően megszűnt, a fellángolás (flare) pillanatában a

remissziót megelőzően alkalmazott utolsó gyógyszert újraindították. Az öt éves kezelés után is remisszióban maradó, ezért teljesen gyógyszermentessé vált 115 beteg 46%-a mutatott relapsust átlagosan 5 hónappal az utolsó gyógyszer elhagyása után. A kezelés újraindítása után átlagosan 3-6 hónappal az utóbbi betegek háromnegyede (74%) ismét remisszióba került. Az eredetileg remisszióba került betegeknél a relapszus esélye az anti-CCP-szeropozitivitással és a remisszió eléréséig észlelt magasabb átlagos betegségaktivitással (DAS) mutatott összefüggést [17, 22].

A Smolen és mtsai [23] által vezetett OPTIMA vizsgálatba bevont 1636 korai RA-es beteg átlagos betegségtartama 4 hónap volt. Azon betegeket, akiknél a 22–26. héttől kezdve LDA alakult ki, kettéosztották: a betegek fele folytatta az ADA+MTX-kezelést, másik felétől megvonták az ADA-t és egy évig MTX-monoterápiát adtak. A továbbra is ADA+MTX-terápiát folytatók 87%-a az 52–78. hét között is stabil LDA-t mutatott, ugyanez az arány az ADA-ot abbahagyók közt 65% volt. Az abbahagyás idején észlelt alacsonyabb CRP mellett nagyobb volt az ADA-elhagyás után megmaradt siker esélye. Nagyon korai RA-ben tehát megalapozott lehet az ADA elhagyása még LDA elérése esetén is, hiszen a betegek kétharmada a folytatott MTX-monoterápia mellett is LDA státusú marad [23].

Egészen frissen jelentek meg a Detert és mtsai [24] által ADA-bal végzett HIT HARD-vizsgálat eredményei. Ebbe a tanulmányba korai ( $\leq 12$  hónap betegségtartam) RA-es betegeket vontak be, akik 24 héten át standard ADA+subcutan MTX-kombinációs kezelést vagy subcutan MTX-monoterápiát kaptak. Ezt követően újabb 24 hétig minden beteg csak MTX-ot kapott. Az első 24 hét után az ADA+MTX, illetve a MTX-csoportban a DAS28 6,2-ről 3,0-ra, illetve 6,3-ről 3,6-ra csökkent. A remisszió aránya 48% vs. 29,5% volt. Érdekes módon viszont a 48. hét végére a DAS28 tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két kar között, a radiológiai progresszió azonban jelentősebb volt azokban, akik kezdetben is MTX-monoterápiát kaptak. A kezdeti ADA+MTX kombináció tehát jobb radiológiai hatást eredményezett, még akkor is, ha az ADA-ot féldőben elhagyták [24].

Bár nem kifejezetten elhagyásos vizsgálat, de megemlítenéd a Tak és mtsai [25] által korai, aktív betegeken végzett IMAGE-tanulmány, ahol párhuzamosan a standard 2x1000 mg és a felezett dózisú (2x500 mg) rituximab (RTX) hatékonyságát vetették össze. A két dózis klinikai hatékonysága azonos volt, a teljes dózis jobb hatást mutatott a radiológiai progresszióra. Ezt követően azonban 6 hónap múlva minden betegnél a felezett dózissal végeztek ismételt kezelést, és az elemzés arra utalt, hogy fenntartó kezelés során a felezett dózis is elegendő volt a strukturális károsodás megállításához [26], sőt az aktivitásra, funkcióra és radiológiai progresszióra kifejtett kedvező hatás két évig is megmaradt [25].



*Tanulmányok tartósan fennálló betegségben*

A fentiek alapján logikus, hogy a korai kezelés javítja a kimenetelt, és valószínűleg a remisszió elérésének és a gyógyszer abbahagyásának esélyét is. *Tanaka és mtsai* [15] a RRR-vizsgálatban (Remission induction by Remicade in RA) 114 tartósan fennálló (átlagosan 5,9 év) RA-es beteget kezeltek IFX-bal, és a betegeknél legalább 6 hónapja LDA ( $DAS28 < 3,2$ ) állt fenn. A betegeknél a biológikumot leállították, és a betegségaktivitást egy év elteltével elemezték. A betegek 55%-a egy évvel az IFX abbahagyása után is LDA-t mutatott, sőt 43%-uk remisszióban volt ( $DAS28 < 2,6$ ). A többi betegben egy éven belül flare jelentkezett. Ami a radiológiai progressziót illeti, a klinikai remisszióban maradó betegek 67%-ában egy év után nem volt progresszió.

*Van der Maas és mtsai* [27] egy átlagosan 12 éves betegségfennállással rendelkező populációban az IFX-leépítést és -abbahagyást mérték fel. Amikor 25%-os vagy 50%-os dózisredukciót végeztek, a betegek 75%-ának nem volt flare-je egy év után. Ezzel ellentétben, a 75%-os dózisredukció esetén a betegek 50%-ában dózis-reescalatiót igénylő flare jelentkezett. A teljes abbahagyás az összes beteg esetén 200 napon belül flare-t eredményezett. A sikeres leépítés prediktorai voltak: a nem dohányzó státusz, MTX-használat és RF-szernegativitás. A szerzők szintén kimutatták, hogy a leépítés jelentősen költséghatékony volt. A TNF- $\alpha$ -gátló szerekén kívül feles dóziszú (1000 mg) RTX szintén elégséges volt a remisszió fenntartásához, melyet a kezdeti teljes dózis eredményezett [28]. Így a dózisredukció, de nem a biológikum abbahagyása megfontolandó legalább egy év remisszió után. Az ETN vonatkozásában a szintén tartósan, átlagosan 7 éve fennálló RA-es betegeken végzett PRESERVE- és DOSERA-vizsgálatokat kell kiemelni. A PRESERVE-tanulmányban, melynek lefolytatásában és a közép-kelet-európai eredmények közlésben magunk is részt vettünk [29], *Smolen és mtsai* [30] a napi gyakorlatban hazánkban biológiai terápiával általában nem kezelhető, közepes betegségaktivitású ( $3,2 < DAS28 \leq 5,1$ ) 834 beteget vizsgáltak. A tanulmányban a terápiacsökkentés lehetőségeit is elemezték. MTX-ra nem reagáló betegekben 36 héten át ETN+MTX indukciós kezelést végeztek heti 50 mg standard ETN-dózissal. Azon betegeket, akik tartós, legalább 24 héten át megmaradó LDA-t értek el, heti 50 mg ETN+MTX, 25 mg ETN+MTX és placebo+MTX csoportokra osztották, és 52 hetes kettős-vak periódusban kezelték e szerint a betegeket, majd 88 hét után elemezték a kimenetelt. A vizsgálat végén a fenti három csoportban a betegek 83, 79 és 43%-a maradt LDA státuszban. Tehát a dózisfelezés csaknem ugyanolyan hatékonynak bizonyult, mint a teljes dózis, de az elhagyás után a betegek 57%-ában reaktiváció mutatkozott [29, 30].

A *van Vollenhoven és mtsai* [31] által jegyzett DOSERA-tanulmányba átlagosan 13,6 éves beteg-

ségtartamú betegeket vontak be, akiknél standard ETN-kezelés mellett LDA vagy remisszió jelentkezett, és ez legalább 11 hónapon át fennmaradt. Miután két hónapig nem változtattak a terápián, és ezzel stabilizálták az LDA/remisszió állapotot, a betegeket három részre osztották, és heti 50 mg ETN+MTX, heti 25 mg ETN+MTX- vagy placebo+MTX-kezelést kaptak. A DAS28 3,2 fölé emelkedése flare-t jelentett. Összesen 48 hetes követés után a fenti három csoportban az LDA/remisszió sikeresen fennmaradt a betegek 52, 44, illetve 13%-ában. A teljes és felezett ETN-dózist kapók között nem volt szignifikáns különbség. Az adatok arra utalnak, hogy a teljes ETN elhagyás nem javasolható, de a dózisfelezés igen [31].

Az ADA vonatkozásában a közelmúltban lefolytatott ADMIRE-vizsgálatba *Chatzidionysiou és mtsai* [32] 33 tartósan (átlagosan 8 éve) fennálló RA-ben szenvedő beteget vontak be, akiknél ADA+MTX-terápia hatására legalább 3 hónapja remisszió állt fenn. A betegek felét ezután továbbra is ezen kombinációval, a másik felét az ADA leállítását követően MTX-monoterápiával kezelték. A 28 hét utáni kontroll alkalmával az ADA+MTX-kezelést folytató betegek 94%-a, a MTX-tal kezelték 33%-a volt remisszióban. Az első csoport betegeinek 50%-ában, a második csoportban 80%-ban jelentkezett flare 28 hét alatt. Tartósan fennálló RA-ben tehát az ADA-terápia abbahagyása csak a betegek egyharmadában volt sikeres [32].

A *Fautrel és mtsai* [33] által végzett HONOR-vizsgálatban RA-es betegek (átlagos betegség-tartam 9,5 év) legalább egy évig ADA- vagy ETN-kezelést kaptak, melynek hatására legalább 6 hónapos remisszió alakult ki. A betegeket háromhavonta követték 18 hónapig úgy, hogy mindkét gyógyszer esetében minden 3 hónapban a két egymás utáni injekció közti időintervallumot 50%-kal megnövelték, majd a negyedik lépésben teljesen el is hagyták. Ha a remisszió erre megszűnt, akkor visszalépve az utolsó előző időintervallumot alkalmazták. A betegek másik fele standard protokoll szerint kapta a két szert. A leépítési stratégiát követő csoportban a betegek 15%-a tudta teljesen abbahagyni, 67%-uknál pedig valameddig ritkítani a kezelést, 18%-nál végig az eredeti standard protokoll maradt meg. Összességében a ritkítás nem eredményezett jelentős ízületi aktivitást vagy funkcionális károsodást. Nem volt különbség az ADA és ETN között, és a kezdeti alacsonyabb DAS28 szerinti betegségaktivitás esetén jobb volt a ritkítás után is fennmaradó remisszió esélye [33].

A TNF-gátlón túl kezdeti adatok vannak más támaszpontú biológikumokra vonatkozóan is. *Boumans és mtsai* [28] egy kisebb vizsgálatba olyan, átlagosan 16 éve RA-ben szenvedő betegeket vontak be, akiknél az első standard, 2x1000 mg RTX-bal folytatott kezelés közepes vagy jó EULAR szerinti választ eredményezett. A legalább 6 hónappal az első infúziópár utáni második ciklusban felezett dóziszú, összesen 1000 mg RTX-ot adtak. Ezek után a betegeket egy éven át havonta kontrollálták. Azon betegeket,

akik nem kerültek remisszióba ( $DAS28 \geq 2,6$ ), újabb 6 hónap múlva második felezett dózisú RTX-kezelést kaptak. Egy év elteltével elemezték a klinikai és radiológiai választ. Ekkor mind a kilenc beteg klinikai aktivitása szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a kiinduláskor. Közülük 7 betegnél egy év után egyáltalán nem volt radiológiai progresszió, míg két beteg minimális progressziót mutatott. A csökkentett dózis természetesen költséghatékonyabb is volt.

### Az elhagyás utáni újraindítás hatékonysága

Mint láttuk, a terápia leépítése, esetleg elhagyása után a betegek jelentős részénél előbb-utóbb újabb flare (relapszus) jelentkezik. Ezért fontos elemezni, hogy milyen hatékonyságú az egyszer már leállított gyógyszer újraindítása.

E tekintetben is a BeSt-vizsgálattal kapcsolatban van több tapasztalatunk. A flare miatt újraindított IFX-kezeléssel a betegek 84%-ában – átlagosan 17 hónapos követés során – ismét legalább LDA-t el lehetett érni. A betegek 16%-a tehát ezalatt nem érte el másodsorra az LDA-t. Utóbbi tény azonban nem befolyásolta az elhagyás után egy évvel mért radiológiai progressziót: ebben a tekintetben a hatás elhagyás után akkor is megmaradt, ha a betegek egyébként nem kerültek újra LDA státusba. Az újraindítást igénylő relapszusra hajlamosító tényezők közül kiemelendő a dohányzás, shared epitóp- (HLA-DRB1) hordozás és a korábban már 18 hónapnál hosszabb ideig folytatott IFX-kezelés. A nemdohányzó, shared epitóp-negatív és IFX-ot másfél évnél rövidebb ideig kapók mindössze 6%-a igényelte a gyógyszer újraindítását [22].

Az ETN vonatkozásában, a DOSERA-vizsgálatban az elhagyás után jelentkező flare esetében az ETN-et heti 50 mg dózisban újraindították. Ezzel öt héten belül a betegek felénél ismét remissziót vagy LDA-t lehetett elérni. Az újraindítást követő 20 héten belül pedig a betegek zöme ismét legalább LDA státusba került [31].

Az ADA-bal pedig a HONOR-vizsgálatban elemezték az újraindítás eredményességét. A kis esetszám ellenére az adatok arra utaltak, hogy a relapszus miatt újraindított ADA 6 hónap elteltével a betegek 90%-ában újra LDA-t, felében pedig remissziót eredményezett [33].

A vizsgálatok közül, mint láttuk, a BeSt korai RA-es, a DOSERA és HONOR tartósan fennálló RA-es betegeket tartalmazott. Megállapítható, hogy elhagyás utáni relapszus esetén a betegek többségében a terápia újraindítása ismét hatékony. Ez legkorábban és legmarkánsabban a korai RA-ben figyelhető meg (BeSt). A DOSERA-vizsgálat alapján tartósan fennálló RA esetén ez a hatás késéssel jelentkezik.

A biológiai terápia leállításának sikerét meghatározó tényezőket a II. táblázat foglalja össze.

### Hazai vizsgálatok

Ha nem is a fentiekben említett nagy, kontrollált vizsgálatok, de néhány érdekes tanulmány idehaza is történt.

*Rojkovich és mtsai* [34] centrumukban gondozott 45, ADA- vagy ETN-terápiát legalább egy éve kapó RA-es beteg adatait dolgozták fel. Tartós, legalább 6 hónapja fennálló remissziót és alacsony betegség-aktivitást a betegek 69%-ában sikerült elérni, a két gyógyszerrel közel azonos mértékben. Ezen betegek felénél a gyógyszer adagolását jelentős relapszus jelentkezése nélkül sikerült ritkítani. Összességében az ETN dózisát átlagosan 50%-kal, az ADA adagját 44%-kal lehetett csökkenteni. Az így alkalmazott szerek minimális még hatékony dózisa ETN esetében 25 mg/hét, ADA esetében 22,4 mg/2 hét volt [34].

Amíg az előző vizsgálat protokoll szerint végzett, tudatos terápiaritkítás volt, addig *Kádár és mtsai* [35] három centrumban (Szeged, Gyula, Debrecen) végzett tanulmányában a valamilyen okból kikényszerített leállítás következményeit elemezték. Ebben a vizsgálatban 126 RA-es, emellett 49 spondylarthropathiás, tehát összesen 175 arthritises beteg sorsát követték. Ezen betegeknél a biológiai terápiát döntően mellékhatások (allergia, infekciók), ineffektivitás és compliance problémák, kisebb hányadban tartós remisszió miatt, a beteg kérésére állították le. RA-ben az esetek 38%-ában a leállításkor LDA volt, 19%-ban igen magas aktivitás ( $DAS28 > 5,1$ ), míg 43%-ban közepes aktivitás. A RA-es betegek kétharmada azóta is jár gondozásra. Átlagosan 22 hónappal a biológiai terápia leállítását követően a RA-es betegek 37%-ában még mindig fennállt a LDA vagy remisszió, míg 22%-uknál észleltek magas aktivitást. A biológiai terápia leállítása után a RA-es betegek 55%-a szintetikus DMARD, 27%-uk pedig kortikoszteroid-kezelésben részesült. Relapszus RA-ben az esetek 31%-ában jelentkezett. Az abbahagyás után is megmaradó, tartós remisszió előjelei a leállításkor észlelt alacsonyabb betegségaktivitás és a rövidebb tartamú korábbi biológiai kezelés voltak [35]. Utóbbi marker egybevágt a BeSt-vizsgálat eredményével, ahol a tartós remisszió szintén a rövidebb korábbi IFX-kezeléssel függött össze [22].

Legutóbb pedig *Winkler és mtsai* [36] tekintették át az ORFI-ban gondozott betegeiket. Összesen 220 biológiai terápiával kezelt betegükből 2008–2013 között 13 remisszióban levő RA-es vagy spondylarthropathiás beteg hagyta el az IFX-, ETN- vagy ADA-kezelést változó okok miatt. Összesen 3 SPA-s beteg maradt tartós remisszióban, a többi beteg esetében az anti-TNF-kezelést 4-12 hónap után újra kellett indítani. A szerzők inkább a dóziscsökkentést tartják követendőnek, hiszen a hirtelen leállítás után a remisszió csak a betegek kisebb hányadában maradt meg [36].

## Szintetikus betegségmódosító szerek leépítése

A szintetikus DMARD-ok leépítése (gyógyszermentes remisszió) problematikusabb. Egyfelől nagy felmérések szerint a betegek kevesebb mint fele szedi a DMARD-ot 2-3 év után. E tekintetben a MTX esetében legjobb az adherencia: a rajtamaradás átlagos időtartama monoterápia esetén 42 hónap, kombinációban 18-20 hónap. Ugyanez a két arányszám sulfasalazin esetén 10%, illetve 13%, antimaláriás szereknél 8%, illetve 17%, leflunomidnál 7%, illetve 10%, az összes DMARD-ot tekintve 25%, illetve 20% [37]. A kombinációval indítás, majd folyamatos leépítés kedvezőbb eredményeket ad, mint a hirtelen elhagyás. Összesen hat, 500 beteget magában foglaló vizsgálat metaanalízise alapján a flare valószínűsége egyharmada a DMARD-terápia folytatása esetén, az abbahagyással összevetve [37]. A hirtelen abbahagyás tekintetében, a BeSt-vizsgálatban, a betegek 17%-a maradt gyógyszermentes remisszióban 4 évvel az összes terápia (biologikum és hagyományos DMARD is) elhagyása után [17, 21, 38]. Ebben a tanulmányban a sikeres gyógyszermentes remisszió prediktív faktorai a rövid betegségstartam, férfi nem és szeronegativitás voltak [39]. Míg a fenntartó szintetikus DMARD-használat során csak a betegek harmada esetében jelentkezik flare a remisszió elérése után, a kétharmaduk esetében jelentkezik flare a DMARD-ok abbahagyása után [6, 37]. A COBRA-, FIN-RACO- és más vizsgálatok hangsúlyozzák, hogy a kezdeti DMARD-kombináció, majd fokozatos leépítés jó stratégia, mely kedvező hosszú távú eredményt ad, de legalább egy DMARD folyamatos további adagolása szükséges [37]. A DMARD monoterápiában történő alkalmazása utáni leépítés sem fokozatosan, sem hirtelen nem ajánlott [37]. Ha a biológiai és hagyományos DMARD-terápiát együtt tekintjük, akkor a BeSt-vizsgálat adatai alapján a tartósan fennmaradó MTX mellett a betegek fele minden következmény nélkül abbahagyhatja az anti-TNF-kezelést, és a betegek másik felében is, amennyiben flare következik be a biológiai terápia leállítását követően, az IFX újraindításával a jó hatás (LDA) újra elérhető [38]. Összességében tehát a hagyományos DMARD-ok hirtelen leállítása nem ajánlott, a fokozatos leépítés is az orvos és beteg közös döntése alapján megfontolható, de jobb eredmények érhetők el, ha legalább egy szintetikus DMARD megmarad [6, 37, 39].

## Összefoglalás: egy lehetséges ajánlás

Ebben az évben egy szakértői csoport tíz pontból álló ajánlást fogalmazott meg a reumatológiai terápia leépítésére vonatkozóan (*I. táblázat*) [7]. Ezeket, melyeket itthon is jól lehet(ne) a gyakorlatban alkalmazni, röviden áttekintjük.

1. *Gyulladásos betegségekben a betegségaktivitás szabályozási zavarán alapszik, márpedig az ilyen betegségek „gyógyíthatatlanok”. Hasonló zavar*

van más idült betegségekben, így hipertóniában, diabetes mellitusban is. Ezen kórképekben, ellentétben a fertőzésekkel, daganatokkal, illetve ezek eltávolításával, gyógyulás (oki kezelés) nem áll rendelkezésre.

2. *A szabályozási zavar és betegségaktivitás kezelése általában többféle gyógyszerrel, a szervi károsodásokat megelőzi, de ez rendszerint élet-hosszig tartó kezelést igényel. A végső probléma e betegségekben nem önmagában a magasabb vérnyomás, vércukorszint vagy az ízületi fájdalom, hanem az ezek következtében kialakuló szervi károsodás (atherosclerosis, veseelégtelenség, ízületi destrukció). A korai folyamatok visszaszorítása (LDA vagy remisszió) hosszabb távon bizonyítottan megelőzi a szervi károsodást. Ehhez azonban az említett krónikus betegségekben általában tartós gyógyszeres kezelés szükséges.*
3. *A daganatos betegségek kezelésénél alkalmazott indukciós kezelés után fenntartó kezelés lehetséges; ez a stratégia a gyulladásozó kórképekre is alkalmazható. Ez a stratégia azt szolgálja, hogy a kezdeti „lökésterápia” megnöveli a hatékonyságot, majd a fenntartó kezeléssel együtt megmarad, miközben a kockázat (mellékhatások) csökkenthető. Ezt tükrözi az arthritisekben alkalmazható stratégia, amikor a kezdeti biológiai terápiával, melyet 6-12 hónapig alkalmazunk, gyors hatás érhető el, miután a kezelést fokozatosan leépíthetjük.*
4. *Rendszerint egyszerre csak egy gyógyszer(típus) leépítése javasolt. A legtöbb RA-es beteg legalább két szerből álló kombinációban részesüljön (leggyakrabban két DMARD vagy biologikum+MTX, esetleg kortikoszteroid is). Egyszerre több szer leépítése nem javasolt.*
5. *Legtöbbször, de nem mindig, a biológiai szert érdemes először leállítani. Az eredeti EULAR ajánlással ellentétben (a leépítés sorrendje: kortikoszteroid, biologikum, DMARD), ma a szakértők a biológiai szer leépítésével való indulást javasolják, főleg a mellékhatások minimalizálása és a költségkímélet végett. A biologikumok biztonságosabbak a régi DMARD-oknál (arany, penicillamin), de bizonyítottan több mellékhatást okoznak, mint a MTX (25 mg/hét dózissal) vagy a  $\leq 5$  mg/nap prednisolon.*
6. *Általánosságban a leépítést fokozatosan, minden gyógyszerre vonatkozóan konkrét stratégia mentén kell végezni. A biologikum esetében a lassú elvonás mellett kialakuló immunogenitás miatt elvileg a gyorsabb leépítés is szóba jön, de a hatás fenntartása érdekében mégis a lassú, fokozatos elvétel (dózisredukcióval vagy az intervallumok növelésével) javasolt. Pontos útmutatás nincs, a stratégia beteg- és gyógyszerespecifikus. A kortikoszteroidok esetében egy-két havonta 1 mg-mal érdemes a dózist csökkenteni. Alter-*

natívaként az adagolások közti szünetet duplázni, majd triplázni érdemes a teljes elhagyás előtt. Ha már az időtartamok nyújtását sem tolerálja a beteg, nincs esély később a végleges elhagyásra. A biológikumok esetében bizonyos adatok arra utalnak, hogy a fokozatos elhagyás esetén az immunogenitás jelentősebb, ezért a gyorsabb elhagyás sem tiltott. Összességében azonban a szakértők többsége a biológiai terápia esetén is a fokozatos leépítést javasolja. Minden esetben komplex, előre tervezett leépítési program javasolt a gyógyszerek együttes megítélésével, és a végén egy vagy két szer fenntartó kezelés gyanánt megtartható.

7. *A heti kis dózisú methotrexat-kezelés folytatása megfontolandó. Az alacsony dózisú MTX-kezelés valószínűleg a legjobb hatás-kockázat profilú, olcsó eljárás. Nagy vizsgálatokban a MTX-terápia megkezdése után öt évvel a gyógyszeren való rajtamaradás aránya még mindig 80%, ami gyakorlatilag a legtöbb krónikusan szedett gyógyszer esetében hasonló. Mai tudásunk szerint a hosszán tartó MTX-kezelés is biztonságos. Vita van a kortikoszteroidok leépítésének vonatkozásában: az 5 mg-nál kisebb napi dózisok esetében is jó hatékonyságról számolnak be, miközben ilyen alacsony adagok esetén a szteroidkezelés lényegesen nem érinti a hypothalamus-hypophysis-mellékvese-tengelyt. Egyes adatok arra is utalnak, hogy a 3 mg/nap nagyságrendű szteroiddózis fenntartó kezelésként adva a flare esélyét szignifikánsan csökkenti a remisszióban levő betegekben. Sok adat utal tehát arra, hogy a 3-5 mg/nap dózisú szteroidkezelést tartósan al-*

kalmazzuk. Másfelől viszont, miként a 2013-as még nem publikált EULAR-ajánlásban is megfogalmazódik, az évekig tartó szteroidszedés kockázatos, ezért 6 hónap után abbahagyását javasolják.

8. *A leépítés során a kezelés eredményességét a továbbiakban is objektív kvantitatív mérőszámokkal kell értékelni. Az elmúlt két évtized egyik legnagyobb áttörését az objektív mérőszámok reumatológiában való elterjedése jelentette. Ennek ellenére az amerikai reumatológusok mindössze 30%-a alkalmaz ilyen mérőszámokat. Ezt fejleszteni kell, és a klinikai vizsgálatokon túl behozni a napi gyakorlatba. Ezzel a „beteg jól van” bejegyzések helyett mérőszám mutatja a beteg valódi állapotát. A mérőszámokat a gyógyszerleépítés során is alkalmazni kell.*
9. *Korai arthritisben szenvedő betegekben, akik tartósabb remisszióba kerülnek, vagy hosszabb ideig áll fenn alacsony betegségaktivitás, a terápialeépítés sikere nagyobb, de jelentős egyéni ingadozások lehetségesek. Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy rövidebb betegségtartam, alacsonyabb kezdeti gyulladásoos aktivitás és hosszabb ideje fennálló remisszió esetén a leépítés sikere nagyobb. A gyógyszerleépítés sikeressége széles skálán, 20–80% között mozog. Ezen belül az egyes populációkban az adott környezetben alkalmazott terápiás protokoll, az abbahagyás kritériumainak változatossága, a megfigyelési idő és más faktorok befolyásolhatják a siker mértékét. A klinikai vizsgálatokból vagy nagyobb beteganyagban nyert tapasztalatok nem mindig érvényesek az adott betegre, így a gyógyszerle-*

1. Milyen stratégia választandó: hirtelen abbahagyás vagy fokozatos leépítés, utóbbin belül dóziscsökkenés vagy az adagolási szünetek nyújtása?
2. Mi volt az eredeti cél, mielőtt a leépítés elkezdése felmerült? (remisszió, LDA vagy más cél)
3. Mennyi időbe telt, amíg a beteg esetében elértük a kívánt célt?
4. Milyen hosszú a betegség tartama?
5. Milyen korábbi kezeléseket alkalmaztunk a betegnél?
6. Milyen volt a terápia megkezdésekor a kiindulási betegségaktivitás, és az aktivitás milyen mértékű csökkenését sikerült elérnünk a terápiával?
7. A biológiai terápia leépítésével párhuzamosan milyen egyéb (DMARD-, szteroid-, NSAID-) kezelést kívánunk folytatni?
8. Milyen mérőszámot használunk az aktivitás, kezelési siker és kudarc leérésére? (aktivitási skálákat, pl. DAS, SDAI, CDAI; károsodási mutatókat, pl. radiológiai score, vagy funkcionális skálát, pl. HAQ)
9. A leépítés után: mennyi ideig követtük a beteget?
10. Leépítés után: milyen eredményt kaptunk, fennmaradt-e a remisszió/LDA, vagy relapszus következett be? Mennyi idő után?
11. Az újkezelés mennyire volt sikeres?
12. Sikerült-e az eredményt befolyásoló prediktív marker(ek)e)t azonosítani?

### III. táblázat. Nyitott, az egyes betegek esetében külön megfogalmazandó kérdések a terápialeépítés során [40]



építés során is a személyre szabott stratégiát kell követni.

10. Az EULAR fő elve, miszerint „a reumatoid arthritis kezelésének a beteg és az orvos közös döntései mentén kell történnie” kiemelten érvényes a gyógyszerleépítés folyamatára. Ez a pont nem szorul további magyarázatra.

Őszintén reméljük, hogy a reumatológus társadalom és a betegek is átérzik azt a kettősséget, amely egy igen hatékony gyógyszercsoport esetében a véget nem érő alkalmazás csábítása, a nem kívánatos szövődmények elkerülésének kívánalma és a költséghatékony kezelés igénye között feszül. Természetesen sok még a nyitott kérdés a gyógyszeres kezelés leépítését, elhagyását illetően (III. táblázat) [40], melyekre a jövő klinikai vizsgálatai és a napi gyakorlatból szerzett tapasztalatok (betegregiszterek) hivatottak válaszolni.

### Köszönetnyilvánítás

A munka a K105073 jelű OTKA-pályázat és a DEOEC Bridging Fund (Sz. Z.) támogatásával, valamint az Európai Unió és Magyarország támogatásával a TÁMOP 4.2.4.A/2-11-1-2012-0001 azonosító számú „Nemzeti Kiválóság Program – Hazai hallgatói, illetve kutatói személyi támogatást biztosító rendszer kidolgozása és működtetése konvergencia program” című kiemelt projekt (Sz. Z.) keretei között valósult meg.

### Irodalom

- [1] Alamanos, Y., Drosos, A. A.: Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2005, 4, 3, 130–136.
- [2] Szekanecz, Z., Poór, Gy.: A reumatoid arthritis kezelése a célértékek alapján. *Magy Reumatol* 2010, 51, 68–71.
- [3] Szekanecz, Z.: Personalized medicine in rheumatology [Hungarian]. *Orv Hetil (Hung Med J)* 2013, 154, 483–496.
- [4] Smolen, J. S., Aletaha, D., Bijlsma, J. W., Breedveld, F. C., Boumpas, D., Burmester, G., et al.: Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010, 69, 4, 631–637.
- [5] Szekanecz, Z., Szántó, S., Szabó, Z., Vánca, A., Szamosi, S., Bodnár, N., et al.: Biologics – beyond the joints. *Autoimmun Rev* 2010, 9, 12, 820–824.
- [6] Smolen, J. S., Landewe, R., Breedveld, F. C., 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, 964–975.
- [7] Pincus, T., Braun, J., Kavanaugh, A., Smolen, J. S.: Possible discontinuation of therapies in inflammatory rheumatic diseases – as with initiation of therapies, a shared decision between patient and rheumatologist. *Clin Exp Rheumatol* 2013, 31, Suppl 78, S1–S3.
- [8] Braun, J., Sieper, J.: Remission and possible discontinuation of biological therapy in axial spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2013, 31, 4, Suppl 78, S33–S36.

- [9] Baraliakos, X., Kiltz, U., Heldmann, F., Sieper, J., Braun, J.: Withdrawal of biologic therapy in axial spondyloarthritis: the experience in established disease. *Clin Exp Rheumatol* 2013, 31, 4, Suppl 78, S43–S46.
- [10] Mease, P.: Is reduction or discontinuation of therapy an acceptable possibility in psoriatic arthritis? *Clin Exp Rheumatol* 2013, 31, 4, Suppl 78, S59–S62.
- [11] Verazza, S., Negro, G., Marafon, D., Consolaro, A., Martini, A., Ravelli, A.: Possible discontinuation of therapies after clinical remission in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2013, 31, 4, Suppl 78, S98–S101; quiz S2–S7.
- [12] Felson, D. T., Smolen, J. S., Wells, G., Zhang, B., van Tuyl, L. H., 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, 404–413.
- [13] Aletaha, D.: Therapy: Challenging the course of RA: time for drug-free remission? *Nat Rev Rheumatol* 2010, 6, 8, 442–443.
- [14] Ten Wolde, S., Breedveld, F. C., Hermans, J., Vandenbroucke, J. P., van de Laar, M. A., Markusse, H. M., et al.: Randomised placebo-controlled study of stopping second-line drugs in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1996, 347, 8998, 347–352.
- [15] Tanaka, Y., Takeuchi, T., Mimori, T., Saito, K., Nawata, M., Kameda, H., et al.: Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: RRR (remission induction by Remicade in RA) study. *Ann Rheum Dis* 2010, 69, 7, 1286–1291.
- [16] 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* 2008, 58, 2 Suppl, S126–S135.
- [17] Klarenbeek, N. B., van der Kooij, S. M., Guler-Yuksel, M., van Groenendael, J. H., Han, K. H., Kerstens, P. J., 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, 315–319.
- [18] Quinn, M. A., Conaghan, P. G., O'Connor, P. J., Karim, Z., Greenstein, A., Brown, A., et al.: Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005, 52, 1, 27–35.
- [19] Brocq, O., Millasseau, E., Albert, C., Grisot, C., Flory, P., Roux, C. H., et al.: Effect of discontinuing TNF $\alpha$  antagonist therapy in patients with remission of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2009, 76, 4, 350–355.
- [20] Kobelt, G., Jonsson, L., Lindgren, P., Young, A., Eberhardt, K.: Modeling the progression of rheumatoid arthritis: a two-country model to estimate costs and consequences of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002, 46, 9, 2310–2319.
- [21] van der Kooij, S. M., Goekoop-Ruiterman, Y. P., de Vries-Bouwstra, J. K., Guler-Yuksel, M., Zwinderman,

- A. H., Kerstens, P. J., 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, 914–921.
- [22] van den Broek, M., Klarenbeek, N. B., Dirven, L., Molenaar, T. H., Hulsmans, H. M., Kerstens, P. J., Huizinga, T. W., Dijkmans, B. A., Allaart, C. F.: Discontinuation of infliximab and potential predictors of persistent low disease activity in patients with early rheumatoid arthritis and DAS steered therapy. *Ann Rheum Dis* 2011, 70, Suppl 3, 413.
- [23] Smolen, J., Emery, P., Fleischmann, R., van Vollenhoven, R., Florentinus, S., Santra, S., Kupper, H., Kavanaugh, A.: Biologic-free disease control (BFDC) in early RA: predictors of successful withdrawal of adalimumab (ADA) after achieving stable low disease activity with ADA plus methotrexate (MTX) – data from the OPTIMA study. *Ann Rheum Dis* 2012, 71, Suppl 3, 516.
- [24] Detert, J., Bastian, H., Listing, J., Weiss, A., Wasenberger, S., Liebhaber, A., et al.: Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naive patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator-initiated study. *Ann Rheum Dis* 2012, 72, 6, 844–850.
- [25] Tak, P. P., Rigby, W., Rubbert-Roth, A., Peterfy, C., van Vollenhoven, R. F., Stohl, W., et al.: Sustained inhibition of progressive joint damage with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: 2-year results from the randomised controlled trial IMAGE. *Ann Rheum Dis* 2011, 71, 3, 351–357.
- [26] Tak, P. P., Rigby, W. F., Rubbert-Roth, A., Peterfy, C. G., van Vollenhoven, R. F., Stohl, W., et al.: Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis* 2011, 70, 1, 39–46.
- [27] van der Maas, A., Kievit, W., van den Bemt, B. J., van den Hoogen, F. H., van Riel, P. L., den Broeder, A. A.: 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, 1849–1854.
- [28] Boumans, M. J., Vos, K., Gerlag, D. M., Tak, P. P.: Biological treatment of rheumatoid arthritis: towards a more cost-effective re-treatment regimen using rituximab? *Ann Rheum Dis* 2012, 71, 3, 472–473.
- [29] Pavelka, K., Szekanecz, Z., Damjanov, N., Majdan, M., Nasonov, E., Mazurov, V., et al.: Induction of response with etanercept-methotrexate therapy in patients with moderately active rheumatoid arthritis in Central and Eastern Europe in the PRESERVE study. *Clin Rheumatol* 2013, 32, 9, 1275–1281.
- [30] Smolen, J. S., Nash, P., Durez, P., Hall, S., Ilvanova, E., Irazoque-Palazuelos, F., et al.: Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2013, 381, 9870, 918–929.
- [31] van Vollenhoven, R., Ostergaard, M., Leirisalo-Repo, M., Uhlig, T., Jansson, M., Klackenberg, A., Hutchinson, K., Franck-Larsson, K.: In rheumatoid arthritis patients with stable low disease activity on methotrexate plus etanercept, continuation of etanercept 50 mg weekly or 25 mg weekly are both clinically superior to discontinuation: Results from a randomized, 3-armed, double-blind clinical trial. *Arthritis Rheum* 2012 (ACR abstract)
- [32] Chatzidionysiou, K., Turesson, C., Telesman, A., Knight, A., Lindqvist, E., Larsson, P., Köster, L., Rydberg, B., van Vollenhoven, R. F., Heimbürger, M.: A multicenter, randomized, controlled, open-label pilot study of the feasibility of discontinuation of adalimumab in rheumatoid arthritis patients in stable remission. *Arthritis Rheum* 2012, 64, S336.
- [33] Fautrel, B.: Tapering TNF-blockers in established rheumatoid arthritis patients in DAS28 remission: Results of a DAS28-driven step-down strategy randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2012, 64, 12, 4169–4170.
- [34] Rojkovich, B., Keglevich, L., Gáti, T., Imre, K., Mészáros, Gy.: Biológiai terápiás szerek dóziscsökkentésének lehetősége reumatoid arthritis tartós remissziójában. *Magy Reumatol* 2012, 53, 152.
- [35] Kádár, G., Soós, B., Laduver, A., Keszthelyi, P., Szekanecz, Z., Kovács, L.: Biológiai terápia tartós leállítását követő betegségaktivitás alakulása gyulladásos reumatológiai kórképekben. *Magy Reumatol* 2012, 53, 163–164.
- [36] Winkler, V., Korda, J., Penczner, G., Ormos, G.: Biológiai terápia mindhalálíg? *Magy Reumatol* 2013, 54, 175.
- [37] Scott, I. C., Kingsley, G. H., Scott, D. L.: Can we discontinue synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis? *Clin Exp Rheumatol* 2013, 31, 4, Suppl 78, S4–S8.
- [38] Allaart, C. F., Lems, W. F., Huizinga, T. W.: The BeSt way of withdrawing biologic agents. *Clin Exp Rheumatol* 2013, 31, 4, Suppl 78, S14–S18.
- [39] Goekoop-Ruiterman, Y. P., Huizinga, T. W.: Rheumatoid arthritis: can we achieve true drug-free remission in patients with RA? *Nat Rev Rheumatol* 2010, 6, 2, 68–70.
- [40] Kavanaugh, A., Smolen, J. S.: The when and how of biologic agent withdrawal in rheumatoid arthritis: learning from large randomised controlled trials. *Clin Exp Rheumatol* 2013, 31, 4, Suppl 78, S19–S21.

Levelezés: Szekanecz Zoltán prof. dr., Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék, 4032 Debrecen, Nagyerdő krt. 98., telefon/fax: (06-52) 255-091  
e-mail: szekanecz.zoltan@med.unideb.hu  
weblap: www.rheumatology.hu