

Treatment strategies in rheumatoid arthritis

Strategie leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów



Zoltán Szekanecz

Department of Rheumatology, Institute of Medicine, University of Debrecen, Medical and Health Sciences Center, Debrecen, Hungary
Oddział Reumatologii, Instytut Medyczny, Uniwersytet w Debreczynie, Centrum Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu, Debreczyn, Węgry

Key words: rheumatoid arthritis, biological therapy, targeted therapy, biologics, switch, remission, anti-drug antibodies, immunogenicity.

Słowa kluczowe: reumatoidalne zapalenie stawów, leczenie biologiczne, terapia celowana, leki biologiczne, przestawienie na inny lek, remisja, przeciwciała przeciwko lekom, immunogenność.

Summary

In this editorial, the author goes through the consecutive steps of rheumatoid arthritis (RA) treatment. In brief, the recent European recommendations are presented, followed by some strategic points of methotrexate (MTX) therapy. The initiation, maintenance and switch of biological therapy are discussed. After remission or low disease activity (LDA) is reached, tapering or discontinuation of biologics may be considered. Finally, the author reviews the most relevant clinical and biological markers of personalized treatment.

Streszczenie

W niniejszym artykule redakcyjnym autor przedstawia kolejne etapy leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów. W skrócie prezentuje najnowsze rekomendacje europejskie, a następnie niektóre strategiczne punkty terapii metotreksatem (MTX). Omówione zostało rozpoczynanie, podtrzymywanie i zmiany terapii biologicznej. Po osiągnięciu remisji lub w przypadku niskiej aktywności choroby można rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie leków biologicznych. Na koniec autor przeanalizował najważniejsze parametry kliniczne oraz biomarkery terapii spersonalizowanej.

Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic immuno-inflammatory disease eventually leading to structural damage of the joints and disability. Before the era of biological disease-modifying antirheumatic drugs (biologic DMARDs), mostly symptomatic therapy had been available. Methotrexate (MTX), the gold standard of DMARD therapy and other traditional DMARDs, may slow down radiological progression and improve physical function to some extent. The introduction of biologics to the treatment of RA opened up new horizons: these agents are able to halt structural damage, improve function and quality of life, and decrease the risk of chronic comorbidities. The aim of RA management changed from “getting better” to low disease activity (LDA) and, in many cases, even clinical remission. In addition, the “treat-to-target” (T2T) concept has recently been introduced.

Wstęp

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą immunologiczną chorobą zapalną, która ostatecznie prowadzi do strukturalnego uszkodzenia stawów i niepełnosprawności. Przed erą biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby (biologicznych LMPCh), dostępna była głównie terapia objawowa. Metotreksat (MTX), złoty standard terapii LMPCh, i inne tradycyjne leki z tej grupy mogą spowolnić radiologiczną progresję i do pewnego stopnia poprawić sprawność fizyczną. Wprowadzenie leków biologicznych do leczenia RZS otworzyło nowe horyzonty – mogą one zatrzymać uszkodzenie strukturalne, poprawić sprawność i jakość życia, zmniejszyć ryzyko przewlekłych chorób współistniejących. Cel leczenia RZS zmienił się z „uzyskania poprawy” na „uzyskanie niskiej aktywności choroby”, a w wielu przypadkach nawet uzyskanie remisji klinicznej. Ponadto ostat-

Address for correspondence:

Prof. Dr Zoltán Szekanecz, University of Debrecen Medical and Health Sciences Center, Institute of Medicine, Department of Rheumatology, Nagyerdei str 98, Debrecen, 4032, Hungary, tel./fax +36 52 255-091, e-mail: szekanecz.zoltan@med.unideb.hu, web: www.rheumatology.hu

Submitted: 20.07.2013

Similarly to the management of hypertension or diabetes mellitus, treatment of RA should aim at remission (DAS28 < 2.6) or at least LDA (DAS28 < 3.2) at all times. Instead of a static treatment protocol suitable for most patients, a more dynamic approach, individually tailored therapy and “fine tuning”, also including biomarkers of personalized medicine, should be conducted [1–3].

We have plenty of options when choosing the right tool for therapy. In addition to traditional DMARDs, primarily MTX, eight biologics have been registered for the treatment of RA. These agents include 5 tumor necrosis factor α (TNF- α) inhibitors [infliximab (IFX), etanercept (ETN), adalimumab (ADA), golimumab (GLM) and certolizumab pegol (CZP)], a B-cell inhibitor [rituximab (RTX)], an interleukin 6 (IL-6) receptor blocker [tocilizumab (TCZ)] and a T-cell costimulation inhibitor [abatacept (ABT)]. All these agents are highly effective, and relatively safe, although there might be some differences in their efficacy and safety profiles due to different modes of action (MOA). In addition to the musculoskeletal symptoms, biologics may also influence RA-related comorbidities including atherosclerosis and cardiovascular (CV) risk, secondary malignancies, bone loss and others. Therefore, personalized treatment also includes the consideration of individual characteristics of the patient during the selection of the right biologic [2–4].

Therapeutic recommendations

As described above, early treatment targeting remission or at least LDA has become a major goal according to the EULAR [1], as well as T2T recommendations [3]. For this purpose, we need early diagnosis. The recent EULAR/ACR classification criteria [5] that include clinical symptoms, acute phase reactants and autoantibodies (RF and ACPA), but not radiological measures, optimally reflects the need for very early diagnosis, when structural changes have not yet developed.

The T2T concept states that the primary target for RA treatment should be clinical remission. If it is not possible, LDA is an acceptable alternative. Until reaching the optimal target, disease activity should be monitored and treatment should be adjusted every 3–6 months. If possible, structural changes should also be considered. All necessary monitoring of treatment efficacy and safety should be performed regularly. After reaching the desired target, it should be maintained throughout the disease course. The treatment strategy and monitoring may be influenced by comorbidities, as well as patient- and drug-related factors. Finally, continuous patient information is necessary [3].

The EULAR recommendations strongly reflect the T2T concept. Immediately after the diagnosis of RA, a synthetic DMARD, preferably MTX, should be introduced. Aiming

nie wprowadzono koncepcję „lecz do osiągnięcia celu” (*treat-to-target* – T2T). Podobnie jak w terapii nadciśnienia lub cukrzycy, celem leczenia RZS jest uzyskanie remisji (DAS28 < 2,6) lub co najmniej niskiej aktywności choroby (DAS28 < 3,2) we wszystkich punktach czasowych. Zamiast statycznego protokołu leczenia, odpowiedniego dla większości pacjentów, należy wdrożyć podejście bardziej dynamiczne, uwzględniające indywidualnie dopasowaną terapię oraz „delikatne dostrajanie”, łącznie z biomarkerami medycyny spersonalizowanej [1–3].

Przy wyborze odpowiednich narzędzi terapii dysponujemy wieloma możliwościami. Oprócz tradycyjnych LMPCh, przede wszystkim MTX, w leczeniu RZS zarejestrowano osiem leków biologicznych. Leki te obejmują 5 inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (*tumor necrosis factor α* – TNF- α) (infliksymab – IFX, etanercept – ETN, adalimumab – ADA, golimumab – GLM oraz certolizumab pegol – CZP), inhibitor komórek B (rytuksymab – RTX), antagonistę receptora interleukiny 6 (IL-6) (tocilizumab – TCZ) oraz inhibitor kostymulacji komórek T (abatacept – ABT). Wszystkie te leki są wysoce skuteczne, relatywnie bezpieczne, chociaż mogą wykazywać pewne różnice w profilach skuteczności i bezpieczeństwa wskutek różnych mechanizmów działania. Oprócz objawów dotyczących układu mięśniowo-szkieletowego, leki biologiczne mogą także wpływać na przebieg chorób współistniejących związanych z RZS, w tym miażdżycy, oraz wystąpienie ryzyka chorób układu krążenia, nowotworów wtórnych, utraty masy kostnej i inne. Dlatego leczenie spersonalizowane obejmuje także analizę indywidualnej charakterystyki pacjenta w chwili wyboru odpowiedniego leku biologicznego [2–4].

Zalecenia terapeutyczne

Według *The European League Against Rheumatism* (EULAR) [1], jak również zgodnie z rekomendacjami T2T [3], głównym celem stało się wczesne leczenie z myślą o uzyskaniu remisji lub co najmniej niskiej aktywności choroby. W tym celu potrzebna jest wczesna diagnoza. Najnowsze kryteria klasyfikacji EULAR/ACR [5], które uwzględniają objawy kliniczne, wskaźniki ostrej fazy i autoprzeciwiactwa, ale nie obejmują oceny zmian radiologicznych, optymalnie odzwierciedlają potrzebę bardzo wczesnego rozpoznania, gdy nie rozwinęły się jeszcze zmiany strukturalne.

Koncepcja T2T stanowi, że pierwszorzędownym celem leczenia RZS powinna być remisja kliniczna. Jeśli nie jest ona możliwa, akceptowalną alternatywą może być uzyskanie niskiej aktywności choroby. Do osiągnięcia optymalnego celu aktywność choroby należy monitorować, a leczenie dostosowywać co 3–6 miesięcy. Jeśli jest to możliwe, należy uwzględnić zmiany strukturalne. Regularnie należy kontrolować skuteczność i bezpieczeństwo leczenia. Po osiągnięciu zamierzonego celu należy utrzymać go przez cały czas choroby. Na strategię terapeutyczną i monitorowanie mogą

at remission or LDA, monitoring and MTX dose tailoring should be performed every 1–3 months. In case of MTX contraindication or toxicity, alternative DMARDs, such as leflunomide (LEF) or sulfasalazine (SSZ), could be administered. (The current update of this recommendation presented at the 2013 EULAR congress no longer recommends gold.) Initial low-dose corticosteroid treatment for 3–6 months is recommended. If DMARD monotherapy is not sufficient to reach our goal, DMARD combination should be tried. If traditional DMARDs fail, biological therapy (TNF- α inhibitor or sometimes TCZ) should be initiated. Again, a dynamic, intensive biological treatment strategy should be conducted including dose adjustments, where possible, and switching. After sustained clinical remission (at least 1–2 years), but not in LDA state, treatment tapering may be considered. First, discontinuation of corticosteroids followed by tapering and later possibly discontinuation of biologics can be performed along with maintaining the traditional DMARD treatment. Later, if remission still persists, even traditional DMARDs could be tapered. Patients should be routinely monitored for disease activity, structural progression and comorbidities. The 2010 recommendations also included the possibility of immediately starting with biologics plus MTX in patients with initial unfavorable prognosis and high disease activity; however, in 2013, the update states that due to mainly financial reasons this is not fully recommended [1].

Novel aspects of methotrexate therapy

Methotrexate has been the gold standard in DMARD therapy for decades. It has been widely used due to being highly effective, relatively safe and extremely cheap. Some patients may have a partial response or may develop side effects to oral MTX. Recently, numerous publications have appeared regarding the starting and maintenance dose and route of administration of MTX. The MTX used in an optimal dose (20–30 mg/week) yields to far better results than in lower doses (7.5–15 mg/week) [1, 6, 7]. Although only a few double-blind, controlled studies have been conducted in this area, Furst [8] showed that a higher initial dose of oral MTX (10 mg/m²) yielded to significantly better clinical improvement than a lower dose (5 mg/m²). There was a slight, non-significant increase in gastrointestinal (GI) toxicity. In the study of Bykerk [9, 10] conducted in 900 early RA patients, early optimal dosing of MTX (\geq 20 mg/week) more frequently resulted in LDA (67%) or remission (53%) compared to less intensive treatment (52% and 40%, respectively). With regards to safety, in the study of Schnabel [11] a lower (15 mg/week) or higher (25 mg/week) initial dose resulted in GI intolerance in 17% and 28% of the patients, respec-

wpywać choroby współistniejące oraz czynniki zależne od pacjenta i związane z lekami. Konieczne jest także stałe informowanie pacjenta [3].

Rekomendacje EULAR szeroko odzwierciedlają koncepcję T2T. Niezwłocznie po ustaleniu rozpoznania RZS należy wdrożyć syntetyczny LMPCh, preferencyjnie MTX. Mając na celu remisję lub niską aktywność choroby, monitorowanie i dostosowywanie dawki MTX powinno odbywać się co 1–3 miesiące. W przypadku przeciwwskazań do stosowania MTX lub działań toksycznych można podawać alternatywne LMPCh, np. leflunomid (LEF) lub sulfasalazynę (SSZ). (Obecne uaktualnienia tego zalecenia przedstawiono na kongresie EULAR 2013, nie rekomendując dalszego stosowania soli złota). Zaleca się początkowe leczenie kortykosteroidami przez 3–6 miesięcy. Jeśli monoterapia LMPCh nie wystarcza do osiągnięcia założonego celu, należy wypróbować kombinację tych leków. Jeżeli tradycyjne LMPCh nie są skuteczne, należy wdrożyć terapię biologiczną (inhibitor TNF- α lub czasami TCZ). Należy prowadzić strategię intensywnego leczenia biologicznego, z uwzględnieniem, gdzie to możliwe, dostosowania dawki i zamiany leków. Po uzyskaniu trwałej remisji klinicznej (co najmniej 1–2 lata), ale nie stanu niskiej aktywności choroby, można rozważyć stopniowe zmniejszanie dawek leków. Można odstawić kortykosteroidy, a następnie zmniejszyć dawkę i odstawić leki biologiczne, wraz z utrzymaniem terapii tradycyjnym LMPCh. Później, jeśli remisja się utrzymuje, można ewentualnie zmniejszyć także dawkę tradycyjnych LMPCh. U pacjentów należy rutynowo monitorować aktywność choroby, progresję strukturalną oraz choroby współistniejące. Rekomendacje z 2010 r. uwzględniały także możliwość szybkiego wdrożenia leków biologicznych i MTX u chorych z początkową niekorzystną prognozą i wysoką aktywnością choroby, jednak w 2013 r. w uaktualnieniu podano, że postępowanie to nie jest w pełni zalecane, głównie z powodów finansowych [1].

Nowe aspekty terapii metotreksatem

Metotreksat od dziesięcioleci jest złotym standardem terapii za pomocą LMPCh. Jest szeroko stosowany dzięki wysokiej aktywności, względnemu bezpieczeństwu i wyjątkowo niskiej cenie. Po doustnym podaniu MTX u niektórych pacjentów odpowiedź może być częściowa lub mogą się pojawić działania niepożądane. Ostatnio ukazało się wiele publikacji dotyczących dawki początkowej i dawki podtrzymującej oraz drogi podawania MTX. Stosowany w optymalnej dawce MTX (20–30 mg/tydzień) daje o wiele lepsze wyniki niż przyjmowany w mniejszych dawkach (7,5–15 mg/tydzień) [1, 6, 7]. Chociaż w tym obszarze przeprowadzono tylko kilka kontrolowanych badań metodą podwójnie ślepej próby, Furst i wsp. [8] wykazali, że większa początkowa dawka doustnego MTX (10 mg/m² p.c.) prowadziła do znamiennej większej poprawy klinicznej niż dawka mniejsza (5 mg/m² p.c.). Stwierdzono niewielki, nieznamiennej wzrost toksyczności ze

tively, and hepatotoxicity in 39% and 47%, respectively. No serious adverse events were observed.

Dynamic, intensified MTX treatment and a tight-control strategy is essential during DMARD treatment. In some large controlled studies (CAMERA, TICORA), “tight-control” treatment resulted in better results compared to conventional strategies [7, 12–14]. In a meta-analysis of 38 reports, fast MTX dose adjustment (25 mg/week initial dose, 5 mg/week dose increase monthly until 25–30 mg/week maximal dose) was more effective in reaching the treatment goals and resulted in somewhat more GI side effects than more conservative strategies (5–15 mg/week maintenance dose) [15]. A set of French recommendations published by Fautrel [16] helps in decision making in case of insufficient results of MTX therapy. In most cases, combination of TNF inhibitors with MTX is recommended; however, MTX dose increase or switch to another traditional DMARD may also be considered.

With respect to route of administration, some recent publications suggest that parenteral MTX results in less GI toxicity and may also be somewhat more effective than oral MTX [7, 17]. Therefore, if oral MTX fails, its parenteral form could be tried before switching to other DMARDs, combinations or biologics.

Finally, Visser [15] published a set of ten recommendations for the use of MTX in RA. After a preliminary screening (history of alcohol intake, laboratory, chest X-ray – necessary; hepatitis B and C serology, pregnancy testing – recommended), MTX should be initiated at 10–15 mg/week. If necessary the dose should be increased by increments of 5 mg/week until 20–30 mg/week. Folic acid in the dose of 5 mg/week is recommended. In the case of limited efficacy or intolerance, parenteral MTX should be considered. Transaminases, blood count and renal function should be controlled every 4–6 weeks during the initial period and every 1–3 months after the stable dose is reached. If ALT and/or AST are three times above the upper normal level, MTX treatment is terminated and could be continued at lower doses after normalization of hepatic function tests. If a combination of DMARDs is needed, this should include MTX. In conclusion, MTX can be safely administered in the long term.

Biological therapy – switching and adjustments

According to the EULAR guidelines, if MTX monotherapy and DMARD combination therapy do not lead to remission or at least LDA, biological therapy, in combination with MTX, should be initiated. Any anti-TNF agent or TCZ can be the first choice [1]. Usually, the first TNF- α blocker results in remission or LDA only in about 40% of the patients. A moderate EULAR response will develop in about 40%

strony układu pokarmowego (GI). W badaniu Bykerk i wsp. [9, 10] przeprowadzonym u 900 pacjentów z wczesnym RZS, początkowa optymalna dawka MTX (> 20 mg/tydzień) częściej prowadziła do niskiej aktywności choroby (67%) lub remisji (53%) niż mniej intensywne terapię (odpowiednio, 52% i 40%). W odniesieniu do bezpieczeństwa w badaniu Schnabel i wsp. [11] mniejsza (15 mg/tydzień) lub większa (25 mg/tydzień) początkowa dawka wiązała się z tolerancją ze strony układu pokarmowego u 17% i 28% chorych, a z hepatotoksycznością u odpowiednio 39% i 47%. Nie obserwowano poważnych działań niepożądanych.

W czasie leczenia LMPCh konieczne jest dynamiczne, intensywne leczenie za pomocą MTX i ściśle kontrolowana strategia. W niektórych dużych kontrolowanych badaniach (CAMERA, TICORA) „ściśle kontrolowane” leczenie dawało lepsze rezultaty w porównaniu z konwencjonalnymi strategiami [7, 12–14]. W metaanalizie 38 badań szybkie dostosowanie dawki MTX (dawka początkowa 25 mg/tydzień, zwiększanie dawki o 5 mg/tydzień przez miesiąc do osiągnięcia maksymalnej dawki 25–30 mg/tydzień) było bardziej skuteczne w osiągnięciu celów terapeutycznych, powodując nieco więcej działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego niż strategie bardziej konserwatywne (dawka podtrzymująca 5–15 mg/tydzień) [15]. Rekomendacje francuskie, opublikowane przez Fautrel i wsp. [16], pomagają w podjęciu decyzji w przypadku niezadowolających wyników terapii z użyciem MTX. W większości przypadków zaleca się kombinację inhibitorów TNF z MTX, jednak można także rozważyć zwiększenie dawki MTX lub zamianę na innych tradycyjny LMPCh.

W odniesieniu do drogi podawania niektóre ostatnie publikacje sugerują, że parenteralne podawanie MTX powoduje mniejsze działania toksyczne ze strony układu pokarmowego i może także dawać nieco większą skuteczność niż doustny MTX [7, 17]. Dlatego jeśli leczenie doustnym MTX zakończy się niepowodzeniem, można wypróbować postać parenteralną przed zamianą MTX na LMPCh, kombinację leków lub leki biologiczne.

Visser i wsp. [15] opublikowali zbiór 10 rekomendacji dotyczących stosowania MTX w RZS. Po wstępnych badaniach przesiewowych (w tym konieczne: wywiad nt. spożycia alkoholu, wyniki badań laboratoryjnych i RTG klatki piersiowej; zalecane: badania serologiczne w kierunku wirusowego zapalenia wątroby B i C oraz test ciążowy), należy podać MTX w dawce 10–15 mg/tydzień. Jeśli jest to konieczne, dawkę należy stopniowo zwiększać o 5 mg/tydzień do osiągnięcia 20–30 mg/tydzień. Zaleca się podawanie kwasu foliowego w dawce 5 mg/tydzień. W przypadku ograniczonej skuteczności lub nietolerancji można rozważyć parenteralny MTX. W początkowym okresie co 4–6 tygodni, a po osiągnięciu stabilnej dawki co 1–3 miesiące należy kontrolować stężenie aminotransferaz, morfologię krwi i funkcję nerek. Jeśli stężenie AlAT i/lub AspAT przekracza trzykrotnie górny zakres normy,

of the cases, while 20% of the patients will be non-responders [18]. According to recent meta-analyses, only 60% of RA patients stay on the first biologic for 2 years, 50% for 3 years, 30% for 6 years and only 25% for 10 years [19]. In our recent study of 444 biologic-treated RA patients, only 139 (31%) stayed on the first biologic; on the other hand, 13 patients received 5, while 4 patients received 6 biologics [20].

Switches may be needed due to primary lack of efficacy, secondary loss of response [mostly due to anti-drug antibodies (ADAb); see later], partial response (not reaching remission or LDA) or side effects [18]. Primary inefficacy occurs within the first 3–6 months; therefore efficacy should be assessed and a switch should be performed 12 weeks (3 months) after the initiation of treatment in order to minimize ineffective and expensive treatment [1, 18]. Secondary loss of response due to ADA b will be discussed later. Side effects should also be considered when tailoring biological therapy.

The next question is, which agent should be our next choice? There have been very limited studies comparing TNF- α inhibitors and biologics of different MOA. Yet, numerous metaanalyses and registry data suggest that consecutive switches are associated with decreasing efficacy including ACR20, AC50, ACR70 responses, as well as the proportion of patients reaching remission or LDA [18, 21–23]. Furthermore, anti-TNF agents exert the best efficacy in first line, when treating biologic-naïve patients [24, 25]. Staying on the 2nd, 3rd, etc. agent will be less likely in comparison to the first drug [20, 24]. In accordance with international studies, in our study on 444 patients, the survival of our patients on the first TNF inhibitor (IFX, ETN or ADA) was 21–22 months, while it decreased to 13–16% in second line and 11–12% in third line [20]. In other studies, for example ADA administered as first choice results in an ACR20 response in more than 60% of patients, while giving it after other biologics results in only 36% of patients fulfilling an ACR20 response [24]. In addition, various studies indicate that if one chooses a second or third TNF inhibitor, the second agent still exerts a relatively good response, but the third anti-TNF biologic gives only a very little, marginal response [21, 26]. Indeed, RTX, only administered after at least one anti-TNF agent, exerts better efficacy after only one than after two or more TNF inhibitors [27]. In conclusion, after the failure of the first anti-TNF drug, a second TNF inhibitor may work; however, biologics of different MOA (TCZ, RTX or ABT) should be chosen during further switches and they should also be considered as the second choice [18, 20, 21, 24, 26, 27].

Reaching remission

The primary goal of RA treatment is reaching remission or at least LDA by using traditional and biologic DMARDs

leczenie MTX należy zakończyć; po normalizacji wyników testów funkcji wątroby można kontynuować terapię lekiem w mniejszych dawkach. Jeśli konieczna jest kombinacja LMPCh, powinna obejmować MTX. Podsumowując – MTX można bezpiecznie podawać przez dłuższy czas.

Terapia biologiczna – przestawianie na inny lek i dostosowywanie

Zgodnie z wytycznymi EULAR, jeśli MTX w monoterapii oraz skojarzona terapia LMPCh nie prowadzą do remisji lub co najmniej niskiej aktywności choroby, należy rozpocząć terapię biologiczną w kombinacji z MTX. Pierwszym wyborem może być lek o działaniu anty-TNF lub TCZ [1]. Zwykle pierwszy inhibitor TNF- α powoduje remisję lub prowadzi do niskiej aktywności choroby tylko u ok. 40% pacjentów. Umiarkowana odpowiedź wg EULAR rozwinie się w ok. 40% przypadków, natomiast 20% chorych nie będzie odpowiadało na leczenie [18]. Zgodnie z najnowszą metaanalizą tylko 60% pacjentów z RZS pozostaje na leczeniu pierwszym lekiem biologicznym przez 2 lata, 50% – przez 3 lata, 30% – przez 6 lat i tylko 25% – przez 10 lat [19]. W ostatnim badaniu 444 pacjentów z RZS na terapii biologicznej tylko 139 (31%) pozostało na pierwszym leku biologicznym; jednak 13 pacjentów otrzymywało 5, a 4 pacjentów – 6 leków biologicznych [20].

Z powodu pierwotnego braku odpowiedzi, wtórnego braku odpowiedzi (w większości wskutek rozwoju przeciwciał przeciwleukowych, patrz dalej), częściowej odpowiedzi (nieuzyskanie remisji lub niskiej aktywności choroby) bądź działań niepożądanych konieczne może być zamianę na inny lek [18]. Pierwotny brak skuteczności występuje w czasie pierwszych 3–6 miesięcy, dlatego skuteczność i przestawienie na inny lek należy oceniać 12 tygodni (3 miesiące) od rozpoczęcia leczenia w celu minimalizacji nieskutecznego i kosztownego leczenia [1, 18]. Wtórny brak odpowiedzi wskutek rozwoju przeciwciał przeciwleukowych zostanie omówiony poniżej. Przy dostosowywaniu terapii biologicznej należy także uwzględnić działania niepożądane.

Następne pytanie dotyczy leku, który powinien być kolejnym wyborem. Istnieje ograniczona liczba badań porównujących inhibitory TNF- α i leki biologiczne o innym mechanizmie działania. Jednakże wyniki wielu metaanaliz i rejestrów danych świadczą o tym, że kolejne przestawienia na inny lek wiążą się ze zmniejszeniem skuteczności, w tym odpowiedzi ACR20, ACR50, ACR70, jak również odsetka pacjentów, którzy osiągnęli remisję lub niską aktywność choroby [18, 21–23]. Co więcej, leki anty-TNF mają najlepszą skuteczność przy podaniu w pierwszym rzucie u pacjentów dotychczas nieleczonych lekami biologicznymi [24, 25]. Leczenie drugim, trzecim i kolejnym lekiem będzie mniej skuteczne niż pierwszym [20, 24]. Zgodnie z międzynarodowymi badaniami, w naszym badaniu z udziałem 444 pacjentów przeżycie w przypadku stosowania pierwszego inhibitora TNF (IFX, ETN lub ADA)

[1, 3]. The recent EULAR/ACR remission criteria received some criticism; however, they can be widely used for the assessment of remission in our patients. According to the Boolean-based definition, any time during the disease course, tender and swollen joint counts ≤ 1 , and CRP ≤ 1 mg/dl and patient global assessment (on a 10 cm VAS) ≤ 1 means remission. The index-based definition of remission means SDAI ≤ 3.3 at any time point of the disease [28]. LDA still means DAS28 ≤ 3.2 at any time point.

Drug tapering after remission will be discussed later. However, according to the EULAR recommendations, biologics should be tapered or discontinued first, and traditional DMARDs afterwards [1]. Thus, biologic-free remission and drug-free remission can be defined [29–31]. In a well-tailored study, 4 years of drug-free remission could be obtained in 17–18% of the patients [30, 31].

Anti-drug antibodies, immunogenicity and loss of response

As discussed above, we briefly need to touch on secondary loss of response primarily due to ADAb. Neutralizing antibodies to biologics, mostly against antibodies (IFX, ADA), may develop early in at least 10–15% of patients [18, 32]. ADAb form immune complexes that result in increased clearance of the biologics through the liver and spleen, leading to lower serum drug levels, response loss and sometimes decreased safety [32, 33]. ADAb to IFX and ADA have been described in many studies, while ETN is much less immunogenic [32, 33]. Anti-GLM and anti-CZP ADAb have also been detected; however, much less information has become available on these newer biologics [32]. ADAb to non-TNF biologics, such as RTX or TCZ, may develop, but the detection methodology has not been standardized and the clinical relevance of these ADAb are not known [32]. DMARDs, primarily MTX, administered in combination with biologics dose-dependently decrease ADAb production yielding to better efficacy of biologics [32, 33]. This experience also explains why RTX or TCZ, rather than further TNF inhibitors, should be chosen during repeated switches.

There have been several methods including direct, indirect or two-site (bridging) ELISA tests for the detection of ADAb. The antigen-binding test (ABT) is a very sensitive radioimmunoassay; however, ELISA tests are more widely accessible [34]. In addition to ADAb, serum drug levels should also be monitored [32].

Monitoring strategies have not yet been fully standardized. Recently, some groups, including Garces *et al.* [35], suggest algorithms using ADAb and drug level testing during biological therapy of RA. In these recommendations, drug levels should be assessed every 3 months in conjunction with the clinical response. In the case of a good

wynosiło 21–22 miesiące, przy inhibitorze drugiego rzutu obniżano się do 13–16%, a przy inhibitorze trzeciego rzutu do 11–12% [20]. W innych badaniach np. podawanie ADA w terapii pierwszego rzutu powodowało odpowiedź ACR20 u ponad 60% pacjentów, natomiast podawanie go po terapii innymi lekami biologicznymi skutkowało tym, że tylko 36% pacjentów spełniało odpowiedź ACR20 [24]. Ponadto różne badania wskazują, że przy wyborze drugiego lub trzeciego inhibitora TNF drugi lek nadal zapewniał relatywnie dobrą odpowiedź, ale trzeci lek biologiczny anty-TNF dawał zaledwie marginalną odpowiedź [21, 26]. Rzeczywiście RTX, podawany po co najmniej jednym leku anty-TNF, ma lepszą skuteczność wówczas, gdy jest stosowany po jednym niż po dwóch lub więcej lekach anty-TNF [27]. Podsumowując – po niepowodzeniu pierwszego leku anty-TNF, drugi inhibitor TNF może działać, jednakże przy kolejnych zamianach należy wybierać leki biologiczne o innym mechanizmie działania (TCZ, RTX lub ABT), powinny być one także rozważane w terapii drugiego rzutu [18, 20, 21, 24, 26, 27].

Osiągnięcie remisji

Pierwszorzędownym celem leczenia RZS jest osiągnięcie remisji lub co najmniej niskiej aktywności choroby, dzięki zastosowaniu tradycyjnych i biologicznych LMPCh [1, 3]. Najnowsze kryteria remisji EULAR/ACR spotkały się z pewną krytyką, jednak mogą być szeroko stosowane do oceny remisji u pacjentów. Zgodnie z definicją wg Boolean, w każdym momencie choroby stwierdzenie ≤ 1 tkliwych i obrzękniętych stawów, CRP ≤ 1 mg/dl oraz wynik ≤ 1 w globalnej ocenie pacjenta (na skali VAS) oznaczają remisję. Definicja remisji oparta na wskaźniku oznacza SDAI $\leq 3,3$ w dowolnym punkcie czasowym choroby [28]. Niska aktywność choroby nadal oznacza DAS28 $\leq 3,2$ w dowolnym punkcie czasowym.

Zmniejszanie dawki leku po remisji zostanie omówione w dalszej części artykułu. Zgodnie z rekomendacjami EULAR, stopniowe zmniejszenie dawki leków biologicznych lub odstawienie leków biologicznych powinno nastąpić najpierw, a tradycyjnych LMPCh – w następnej kolejności [1]. Stąd wynika definicja remisji bez leków biologicznych oraz remisji bez leków [29–31]. W dobrze dopasowanym badaniu 4-letnią remisję bez leków można osiągnąć u 17–18% pacjentów [30, 31].

Przeciwciała przedwlekowe, immunogenność i brak odpowiedzi

Jak już wspomniano, pokrótce omówiony zostanie wtórny brak odpowiedzi, głównie z powodu przeciwciał przeciwlekowych. Przeciwciała neutralizujące przeciw lekom biologicznym, w większości przeciw przeciwciałom (IFX, ADA), mogą się rozwinąć na wczesnym etapie u co najmniej 10–15% pacjentów [18, 32]. Przeciwciała przeciwlekowe tworzą kompleksy immunologiczne, które zwiększają klirens leków

response and detectable drug levels, therapy should be continued. In non-responders, despite sufficient drug levels, switch to a drug of different MOA should be chosen. In cases of undetectable drug levels, ADAb should also be assessed. ADAb positive patients should be switched to a less immunogenic drug (e.g. ETN). In ADAb negative responders, the diagnosis should be re-evaluated. In ADAb negative non-responders, compliance should be assessed and assisted drug administration is recommended.

Drug tapering after remission

It is not fully clear how to taper or discontinue biologics after reaching remission, and discontinuation of synthetic DMARDs is even more controversial [1]. According to the EULAR recommendations, in sustained remission (usually 12 months or more) glucocorticoids should be stopped first. If remission still persists, biologics should be slowly tapered but not immediately discontinued. Both dose reduction and increasing intervals between doses could be performed. It is important that if tapering results in flare of the disease, it is much harder to re-achieve remission [1]. To date the BeSt study has produced the most reliable data in this matter. In this study, 39% of patients were biologic-free (most of them were still on MTX) 3 years and 34% of them 4 years after treatment initiation [29]. Van der Maas *et al.* [36] assessed IFX tapering and discontinuation. When 25% or 50% dose reduction was performed, 75% of the patients did not flare after one year. In contrast, 75% dose reduction resulted in flare requiring dose re-escalation in 50% of the patients. Full discontinuation yielded to flare in all patients within 200 days. Predictors of successful down-titration included non-smoking, MTX use and RF seronegativity. The authors also showed that down-titration was highly cost-effective. In addition to anti-TNF agents, a half dose (1000 mg) of RTX was also sufficient to maintain remission achieved by an initial full dose [37]. Thus, tapering but not discontinuation of biologics may be considered after at least one year of remission.

Discontinuation of synthetic DMARDs (drug-free remission) is more problematic. While only one-third of patients flare after maintaining synthetic DMARD use after reaching remission, two-thirds of them flare after stopping DMARDs [1]. In the BeSt study, 17% of the patients are still in drug-free remission 4 years after stopping all treatment [29, 31]. Predictive factors of successful drug-free remission include short disease duration, male gender and seronegativity [30]. As there have been no recommendations regarding when and how to stop traditional DMARDs, and stopping DMARDs leads to increased flare frequency, stopping is not recommended and tapering is left to the discretion of the doctor and the patient [1, 30].

biologicznych w wątrobie i śledzionie, prowadząc do zmniejszenia stężenia leków w surowicy, utraty odpowiedzi, a czasami obniżenia bezpieczeństwa [32, 33]. Przeciwciała przeciwko IFX i ADA opisano w wielu badaniach, ETN wykazuje o wiele mniejszą immunogenność [32, 33]. Wykrywano także przeciwciała anty-GLM i anty-CZP, jednak dysponujemy o wiele mniejszą liczbą danych na temat tych nowszych leków biologicznych [32]. Przeciwciała przeciw lekom biologicznym innym niż anty-TNF, np. RTX czy TCZ mogą się rozwinąć, jednak metodologia ich wykrywania nie została jeszcze wystandaryzowana i kliniczne znaczenie tych przeciwciał nie jest znane [32]. Leki modyfikujące przebieg choroby, głównie MTX podawany w kombinacji z lekami biologicznymi, zmniejszają produkcję przeciwciał przeciwleukowych w sposób zależny od dawki, prowadząc do wyższej skuteczności leków biologicznych [32, 33]. Doświadczenie to wyjaśnia także, dlaczego przy kolejnych przestawieniach należy wybierać raczej RTX lub TCZ niż inne inhibitory TNF.

Istnieje wiele metod wykrywania przeciwciał przeciwleukowych, w tym bezpośrednie, pośrednie lub dwumiejscowe (pomostowe) testy ELISA. Test wiązania antygeny (*antigen-binding test* – ABT) jest bardzo czułym radioimmunotestem, lecz testy ELISA są bardziej dostępne [34]. Oprócz przeciwciał przeciwleukowych należy monitorować także stężenia leku w surowicy [32].

Strategie monitorowania nie zostały jeszcze w pełni wystandaryzowane. Ostatnio niektórzy badacze, w tym Garces i wsp. [35], sugerują algorytmy z wykorzystaniem badania przeciwciał przeciwleukowych i stężenia leku w czasie terapii biologicznej RZS. Zgodnie z tymi rekomendacjami stężenia leku należy oceniać co 3 miesiące łącznie z oceną odpowiedzi klinicznej. W przypadku dobrej odpowiedzi i wykrywalnych poziomów leku, terapię należy kontynuować. U osób nieodpowiadających na leczenie, pomimo odpowiednich poziomów leku, można się zdecydować na przestawienie na lek o innym mechanizmie działania. W przypadkach niewykrywalnych poziomów leku należy ocenić przeciwciała przeciwleukowe. Pacjentów, u których wykryto przeciwciała przeciwleukowe, należy przestawić na lek o mniejszej immunogenności (np. ETN). U osób odpowiadających na leczenie, bez przeciwciał przeciwleukowych, rozpoznanie należy ponownie przeanalizować. U osób nieodpowiadających na leczenie, bez przeciwciał przeciwleukowych, należy oceniać przestrzeganie zaleceń terapeutycznych i rozważyć podawanie leku pod kontrolą.

Stopniowe odstawianie leku po remisji

Nie jest w pełni jasne, w jaki sposób stopniowo zmniejszać dawkę i odstawiać leki biologiczne po osiągnięciu remisji, przy czym odstawienie syntetycznych LMPCh jest nawet bardziej kontrowersyjne [1]. Według rekomendacji EULAR, w trwałej remisji (zwykle 12 miesięcy lub dłużej) glikokortykosteroidy należy odstawiać pierwsze. Jeśli remisja utrzy-

Clinical and biomarkers of drug response: towards personalized medicine

The general considerations of RA treatment strategies are summarized above. As RA patients are highly different in terms of therapeutic response, according to an analogy to fashion design, a “*haute-couture*” (made-to-order) treatment individually designed for a specific person rather than a “*prêt-à-porter*” (ready-to-wear) approach would be needed [38]. Therapeutic response and outcome prediction may use clinical, laboratory/immunological and genetic markers [2, 39]. Due to space limitations, here we just very briefly list some of the important predictive markers.

According to the clinical indicators, male gender, lower baseline disease activity, earlier therapeutic response, non-smoking, lower number of previous biologics, and concomitant MTX use have been associated with a better response to biologics and a better chance of reaching remission [2, 39, 40].

According to immunological (cells, cytokines) biomarkers, RF and ACPA seropositive patients may respond better to biologics, primarily RTX [2, 41]. Faster B-cell depletion and lower B-cell counts have also been associated with a better RTX response [2, 39, 42]. Synovial cellular composition and plasma cell numbers may also influence responses [43]. Among serological markers, ACPA and RF seropositivity, higher CRP, circulating immunoglobulin levels or synovial cytokine profiles may predict the responses of biologics [2, 39–41].

Finally, pharmacogenetics identify single nucleotide polymorphisms (SNP) or complex gene expression profiles associated with future responses to traditional DMARDs or biologics. Several genes including *ABCB1/MDR1*, *MTHFR1*, *RFC1*, *SHMT1* and others have been associated with the efficacy and/or safety of MTX and other synthetic DMARDs. *HLADR*, *FCGR3A*, cytokine and chemokine gene polymorphisms, as well as complex genetic signatures, may predict the responses of various biologics [39, 44, 45].

Conclusions

We should not follow the “one fits all” approach during the therapy of RA. In our patients, early diagnosis, classification and outcome prediction should immediately be followed by early aggressive treatment according to the EULAR recommendations and the T2T concept. We should aim at remission or at least LDA by frequent monitoring and therapy adjustments including switches. If an otherwise effective biologic loses its response, drug level and ADAb testing is recommended. After sustained remission for at least a year, corticosteroid discontinuation, followed by careful tapering, but not stopping, of biologics and maybe synthetic DMARDs could be considered. Clinical, immuno-

muje się nadal, leki biologiczne należy powoli, stopniowo odstawić, ale nie wolno nagle przerywać ich stosowania. Można rozważyć redukcję dawki lub wydłużenie przerw pomiędzy dawkami. Ważne jest, aby pamiętać, że jeśli stopniowe odstawianie leku powoduje zaostrzenie choroby, dużo trudniej ponownie osiągnąć remisję [1]. Dotychczas najbardziej wiarygodne dane przyniosło badanie BeSt. W badaniu tym 39% pacjentów 3 lata nie przyjmowało leków biologicznych (większość z nich nadal przyjmowało MTX), a 34% z nich 4 lata po rozpoczęciu leczenia [29]. Van der Maas i wsp. [36] oceniali stopniowe zmniejszanie dawki i odstawienie IFX. Gdy dawkę zmniejszono o 25% lub 50%, u 75% pacjentów nie doszło do zaostrzenia choroby po roku, natomiast redukcja dawki o 75% powodowała zaostrzenie choroby wymagające ponownego zwiększenia dawki u 50% pacjentów. Całkowite odstawienie leku prowadziło do zaostrzenia choroby u wszystkich pacjentów w ciągu 200 dni. Predyktorami powodzenia stopniowej redukcji dawki leku było zaniechanie palenia, stosowanie MTX i negatywny wynik serologiczny testu na obecność czynnika reumatoidalnego (RF). Autorzy wykazali także, że stopniowe odstawianie leku wykazuje wysoką efektywność kosztową. Oprócz leków anty-TNF, połowa dawki (1000 mg) RTX była także skuteczna w utrzymaniu remisji osiągniętej przy podawaniu początkowej pełnej dawki [37]. Dlatego stopniowe odstawianie leków biologicznych można rozważyć po co najmniej roku remisji.

Odstawienie syntetycznych LMPCh (remisja bez leku) jest bardziej problematyczne. U zaledwie jednej trzeciej pacjentów dochodzi do zaostrzenia choroby przy utrzymaniu syntetycznego LMPCh po osiągnięciu remisji, a u dwóch trzecich z nich doszło do zaostrzenia po odstawieniu LMPCh [1]. W badaniu BeSt 17% pacjentów pozostawało w remisji bez leku 4 lata po odstawieniu wszystkich leków [29, 31]. Czynniki predykcyjnymi remisji bez leków był krótki czas trwania choroby, płeć męska i seroujemność [30]. Ponieważ nie ma zaleceń dotyczących czasu i sposobu odstawiania tradycyjnych LMPCh, a zaprzestanie ich podawania prowadzi do zwiększonej częstości występowania zaostrzeń choroby, nie zaleca się odstawiania leków, a zmniejszenie dawki pozostaje w gestii lekarza i pacjenta [1, 30].

Markery kliniczne i biomarkery odpowiedzi na lek – w kierunku medycyny spersonalizowanej

Chorzy na RZS bardzo się różnią pod względem odpowiedzi terapeutycznej, zgodnie z analogią do świata mody, potrzebne jest raczej podejście z leczeniem typu *haute couture* (wykonane na zamówienie), zaprojektowane dla poszczególnych osób, niż podejście z leczeniem *prêt-à-porter* (gotowe do założenia) [38]. W odpowiedzi terapeutycznej i przewidywaniu wyniku można wykorzystywać markery kliniczne, laboratoryjne/immunologiczne i genetyczne [2, 39].

logical and genetic markers that predict therapeutic outcome should be used throughout the disease course.

Author declares no conflict of interests.

This work was supported by the TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0031 grant funded by the European Union.

References

Piśmiennictwo

- Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 964-975.
- Isaacs JD, Ferraccioli G. The need for personalised medicine for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 4-7.
- Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 631-637.
- Szekanecz Z, Szanto S, Szabo Z, et al. Biologics – beyond the joints. *Autoimmun Rev* 2010; 9: 820-824.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1580-1588.
- 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: 238-243.
- Mouterde G, Baillet A, Gaujoux-Viala C, et al. Optimizing methotrexate therapy in rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Joint Bone Spine* 2011; 78: 587-592.
- Furst DE, Koehnke R, Burmeister LF, et al. Increasing methotrexate effect with increasing dose in the treatment of resistant rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1989; 16: 313-320.
- Bykerk V, Rowe DS, Pope JE, et al. 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, 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; 39: 2071-2080.
- 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: 33-38.
- 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, 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: 1443-1449.
- Grigor C, Capell H, Stirling A, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study):

Poniżej, w bardzo dużym skrócie wymienię najważniejsze markery predykcyjne.

Według wskaźników klinicznych płęć męska, niższa wyjściowa aktywność choroby, wcześniejsza odpowiedź terapeutyczna, niepalenie, mniejsza liczba poprzednio stosowanych leków biologicznych, jednoczesne stosowanie MTX były związane z lepszą odpowiedzią na leki biologiczne i dawały większą szansę osiągnięcia remisji [2, 39, 40].

Według biomarkerów immunologicznych (komórki, cytokiny) pacjenci z seropozytywnym wynikiem testu w kierunku RF i ACPA mogą lepiej odpowiadać na leki biologiczne, przede wszystkim RTX [2, 41]. Szybsza deplecja komórek B i mniejsza liczba komórek B także wiązały się z lepszą odpowiedzią na RTX [2, 39, 42]. Skład komórkowy błony maziowej i liczba plazmacytów mogą także wpływać na odpowiedź [43]. Wśród markerów serologicznych seropozytywny wynik testu ACPA i RF, większe stężenie CRP, wyższe poziomy krążących immunoglobulin lub profile cytokin w błonie maziowej mogą pomóc w przewidywaniu odpowiedzi na leki biologiczne [2, 39–41].

Farmakogenetyka identyfikuje polimorfizmy pojedynczych nukleotydów (*single gene polymorphisms* – SNP) lub złożone profile ekspresji genów związane z przyszłymi odpowiedziami na tradycyjne LMPCh lub leki biologiczne. Kilka genów, w tym *ABCB1/MDR1*, *MTHFR1*, *RFC1*, *SHMT1* i inne, było związanych ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem MTX i innych syntetycznych LMPCh. Polimorfizmy genów *HLADR*, *FCGR3A*, genów cytokin i chemokin oraz złożone sygnatury genetyczne mogą pomóc w przewidywaniu odpowiedzi na różne leki biologiczne [39, 44, 45].

Wnioski

W terapii RZS nie powinno się działać zgodnie z podejściem „jeden pasuje do wszystkich”. U naszych pacjentów wczesna diagnoza i klasyfikacja, przewidywanie wyniku końcowego powinny iść w parze z wczesnym agresywnym leczeniem, zgodnym z rekomendacjami EULAR i koncepcją T2T. Celem powinna być remisja lub co najmniej niska aktywność choroby przez częste monitorowanie i dostosowywanie terapii, w tym przestawianie na inne leki. Jeśli efektywny lek biologiczny traci skuteczność, zaleca się zbadanie poziomu przeciwciał przeciwleukowych. Po uzyskaniu trwałej remisji przez co najmniej rok można rozważyć odstawienie kortykosteroidów, a następnie ostrożne zmniejszanie dawki, bez odstawiania leków biologicznych i może także syntetycznych LMPCh. Do przewidywania końcowego wyniku terapeutycznego można wykorzystywać markery kliniczne, immunologiczne i genetyczne.

Autor deklaruje brak konfliktu interesów.

Niniejsza praca była finansowana z grantu TAMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0031 sponsorowanego przez Unię Europejską.

- a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 263-269.
15. Visser K, van der Heijde D, et al. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1094-1099.
 16. Fautrel B, Guillemin F, Meyer O, 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: 425-434.
 17. Braun J, Kastner P, Flaxenberg P, 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: 73-81.
 18. van Vollenhoven RF. Switching between anti-tumour necrosis factors: trying to get a handle on a complex issue. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 849-851.
 19. Simard JF, Arkema EV, Sundström A, et al. Ten years with biologics: to whom do data on effectiveness and safety apply? *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 204-213.
 20. Szekaneccz Z, Vánca A, Soós B, et al. Biological therapy switches in rheumatoid arthritis – on the road of personalized medicine [Hungarian]. *Immunol Quarterly [Hung]* 2012; 2012: 29-39.
 21. Gomez-Reino JJ, Carmona L; BIOBADASER Group. Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R29.
 22. Rendas-Baum R, Wallenstein GV, Koncz T, et al. Evaluating the efficacy of sequential biologic therapies for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to tumor necrosis factor- α inhibitors. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: R25.
 23. Paccou J, Solau-Gervais E, Houvenagel E, et al. Efficacy in current practice of switching between anti-tumour necrosis factor- α agents in spondyloarthropathies. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 714-720.
 24. 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.
 25. Wieten L, Berlo SE, Ten Brink CB, et al. IL-10 is critically involved in mycobacterial HSP70 induced suppression of proteoglycan-induced arthritis. *PLoS ONE* 2009; 4: e4186.
 26. Solau-Gervais E, Laxenaire N, Cortet B, et al. 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: 1121-1124.
 27. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, 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: 2793-2806.
 28. Felson DT, Smolen JS, Wells G, 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: 404-413.
 29. Klarenbeek NB, van der Kooij SM, Güler-Yüksel M, et al. Discontinuing treatment in patients with rheumatoid arthritis in sustained clinical remission: exploratory analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 315-319.
 30. Goekoop-Ruiterman YP, Huizinga TW, et al. Rheumatoid arthritis: can we achieve true drug-free remission in patients with RA? *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6: 68-70.
 31. van der Kooij SM, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, 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: 914-921.
 32. Vincent FB, Morand EF, Murphy K, et al. 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: 165-178.
 33. Wolbink GJ, Vis M, Lems W, et al. Development of antiinfluximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 711-715.
 34. Wolbink GJ, Aarden LA, Dijkmans BA, et al. Dealing with immunogenicity of biologicals: assessment and clinical relevance. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21: 211-215.
 35. Garcés S, Antunes M, Benito-García E, et al. A preliminary algorithm introducing immunogenicity assessment in the management of patients with RA receiving tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis* 2013 [Epub].
 36. van der Maas A, Kievit W, van den Bemt BJ, et al. 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: 1849-1854.
 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: 472-473.
 38. Cronstein BN. Pharmacogenetics in the rheumatic diseases, from prêt-à-porter to haute couture. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2: 2-3.
 39. Szekaneccz Z. Personalized medicine in rheumatology [Hungarian]. *Orv Hetil (Hung Med J)* 2013; 154: 483-496.
 40. Emery P, Dorner T. Optimising treatment in rheumatoid arthritis: a review of potential biological markers of response. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 2063-2070.
 41. Isaacs JD, Cohen SB, Emery P, et al. Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2012; 72: 329-336.
 42. Vánca A, Szabó Z, Szamosi S, 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; 40: 565-571.
 43. Thurlings RM, Vos K, Wijbrandts CA, et al. Synovial tissue response to rituximab: mechanism of action and identification of biomarkers of response. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 917-925.
 44. Kurkó J, Besenyei T, Laki J, et al. Genetics of rheumatoid arthritis – a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013 [Epub].
 45. Szekaneccz Z, Meskó B, Poliska S, et al. Pharmacogenetics and pharmacogenomics in rheumatology. *Immunol Res* 2013; 56: 325-333.