

A biológiai és a hagyományos betegségmódosító terápia hatékonyságának összehasonlító vizsgálata magyarországi reumatoid arthritises betegekben: az ABRAB-vizsgálat első eredményei

Juhász Péter dr. ¹, Mester Ádám dr. ¹, Bíró Júlia dr. ², Héjji Gábor dr. ¹, Apáthy Ágnes dr. ¹, Bálint Péter dr. ¹, Bazsó Anna dr. ¹, Donáth Judit dr. ¹, Gaál Ramona dr. ¹, Gomez Izabella dr. ¹, Hittner György dr. ¹, Hodinka László dr. ¹, Hunka Aniella dr. ¹, Király Márta dr. ¹, Kiss Csaba dr. ¹, Kiss Emese dr. ¹, Korda Judit dr. ¹, Márkus Ilona dr. ¹, Mikó Ibolya dr. ¹, Orbán Ilonka dr. ¹, Ormos Gábor dr. ¹, Ortutay Judit dr. ¹, Penczner Gabriella dr. ¹, Polgár Anna dr. ¹, Ruzicska Éva dr. ¹, Schmidt Zsuzsa dr. ¹, Seszták Magdolna dr. ¹, Sevcic Krisztina dr. ¹, Sterba Gréta dr. ¹, Vereckei Edit dr. ¹, Winkler Valéria dr. ¹ és Poór Gyula dr. ¹

1 Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest

2 Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, Marosvásárhely

Szerzők az ABRAB-vizsgálat (Assessment of Biologics in Rheumatoid Arthritis in Budapest) keretein belül az Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézetben kezelt felnőtt reumatoid arthritises (RA) betegek biológiai terápiában részesülő korai RA-es és késői RA-es csoportját hasonlították össze hagyományos betegségmódosító terápiával kezelt korai RA-es betegekkel, a terápiájuk kezdete utáni első 12 hónap háromhavonkénti kontrolleredményei alapján. Klinikai szempontból a betegségaktivitást (DAS28) és a funkcionális állapotot (HAQ-DI), illetve a kiinduláshoz képest mért javulásukat, az elért EULAR terápiás válaszokat, illetve a DAS28 remissziót és alacsony betegségaktivitást (LDA) elérő betegek arányát értékelték és hasonlították össze. A van der Heijde által módosított Sharp-score alapján meghatározták az egyéves radiológiai progressziót és annak különbségét, illetve vizsgálták azt, hogy van-e különbség a radiológiai progresszió megállítása, valamint a rapid radiológiai progresszió kialakulása között.

A betegségaktivitás és a funkcionális állapot a kiindulási értékhez képest valamennyi terápiás csoportnál minden viziten szignifikánsan alacsonyabb értéket mutatott, a betegségaktivitás szempontjából a biológiai terápiás csoportoknál a vizitek döntő többségénél szignifikánsan nagyobb mértékű javulással. Ez az előny a funkcionális állapot szempontjából nem állt fenn. Nem volt jelentős különbség a remissziót és alacsony betegségaktivitást elérő betegek arányában, illetve a jó és mérsékelt EULAR terápiás válaszok elérésében sem, de a biológiai terápiás késői RA-es betegcsoportnál minden viziten szignifikánsan kevesebb beteg mutatott rossz terápiás választ. A radiológiai progresszió gátlása szempontjából a biológiai terápiás csoportok szignifikánsan jobb eredményeket mutattak, elsősorban a korai RA-es betegek. Ez a fokozott hatékonyság hasonlóképpen szignifikáns mértékűnek mutatkozott a radiológiai non-progresszió aránya és a rapid radiológiai progresszió elkerülése szempontjából is. Vizsgálatuk alapján elmondható, hogy a biológiai terápiával kezelt betegeknél, bár a betegségaktivitás csökkenése nem volt egyértelműen nagyobb mértékű a betegségmódosító terápiával kezelt betegekhez képest, a radiológiai progresszió lassítása/megállítása szignifikánsan eredményesebbnek bizonyult, különösen a korai RA-es betegeknél.

KULCSSZAVAK: reumatoid arthritis, biológiai terápia vs. DMARD, klinikai hatékonyság, radiológiai progresszió

COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE EFFICACY OF BIOLOGICAL THERAPIES AND TRADITIONAL DMARDS IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS IN HUNGARY: THE FIRST RESULTS OF THE ABRAB STUDY

Within the ABRAB study (Assessment of Biologics in Rheumatoid Arthritis in Budapest), groups of adult patients with early and late RA who were treated with biological therapies were compared with early RA patients treated with traditional DMARDs, based on their control results every three months following the first 12 months of their treatment in the National Institute for Rheumatology and Physiotherapy (ORFI). Clinical activity (DAS28), functional status (HAQ-DI), improvement compared to the initial status, the achieved EULAR therapeutic responses and the ratio of DAS28 remission and low disease activity (LDA) were analysed and compared. The one year radiological progression and differences thereof were analysed using the Sharp score modified by van der Heijde, and also the possible differences between the halting of radiological progression and the development of rapid radiological progression.

Disease activity and functional status showed significantly lower results in every patient group at all visits, compared to their initial values, with significantly better improvement of disease activity at the majority of visits in the group treated with biological agents. This advantage could not be observed in the functional status. No significant difference could be observed in the ratio of patients achieving remission or low disease activity and good or moderate EULAR therapeutic responses, but significantly less patients showed unsatisfactory therapeutic response in the biological therapy late RA group. The inhibition of radiological progression was significantly better in the biological therapy group, first of all in the early RA patients. This significantly increased efficiency could be observed both in radiological non-progression and in avoiding rapid radiological progression.

Based on our study we can conclude that – although decreased disease activity was not significantly better in the biological therapy group, compared to traditional DMARDs, the slowing/halting of radiological progression was significantly more successful, mainly in early RA patients.

KEY-WORDS: Rheumatoid arthritis, Biological therapies vs. DMARDs, Clinical efficiency, Radiological progression

Bevezetés

A rheumatoid arthritis (RA) ismeretlen eredetű, immunológiai hátterű, krónikus, progresszív sokizületi gyulladásos megbetegedés. Mind gyakoriságát (0,5–1%), mind súlyosságát tekintve kiemelt fontosságú és népegészségügyi szempontból nagy jelentőségű kórkép [1, 2]. Döntően a kéz és a láb kisizületeinek szimmetrikus gyulladását okozva a gyulladásos fájdalom és izületi mozgáskorlátozottság mellett következményes izületi károsodást és hosszú távú jelentős funkcionális állapotromlást eredményez. A gyulladás következtében kialakuló porc- és csontkárosodás miatt létrejövő izületi destrukció a felelős a betegek hosszú távú funkcionális állapotromlásáért és életminőség-csökkenéséért [3, 4]. A porckárosodás és a csonteróziók már a betegség korai stádiumában kialakulhatnak, rontva a beteg állapotát és további kilátásait a megbetegedéssel kapcsolatban. A diagnózis felállítása utáni első két évben a betegek közel 70%-ánál észlelhetők eróziók [5, 6], számos esetben gyorsan progrediáló lefolyással. A morbiditás fokozódása mellett az utóbbi években egyre több a bizonyíték a mortalitás növekedésére is, melyért elsősorban a gyulladás következtében felgyorsuló érlelmeszedés (kardiovaszkuláris kórképek), illetve bizonyos limfoproliferatív megbetegedések megnövekedett incidenciája tehető felelőssé [7–9].

A RA kezelésében a betegségaktivitás hatékony csökkentése segítségével a betegek funkcionális állapota is javul, illetve a betegségre jellemző izületi károsodás mértéke (radiológiai progresszió) lelassul vagy megáll. A hagyományos betegségmódosító (DMARD) kezelés hatástalansága vagy mellékhatások jelentkezése esetén kerülhet sor biológiai terápia alkalmazására [10]. A nemzetközi klinikai vizsgálatok eredményei alapján a biológiai terápia hatékonyabb mind a betegségaktivitás csökkentése, mind a funkcionális állapot javulása szempontjából [11–17], és hatékonyabban gátolja a radiológiai progressziót is, mint a hagyományos betegségmódosító kezelések [16–20]. Mindezek mellett számos közlemény alapján – szemben a betegségmódosító terápiával – a biológiai terápia azon betegeknél is hatékonyan gátolja a radiológiai progressziót, akiknél a betegségaktivitás nem csökkent megfelelő mértékben [21–24]. A terápiás időablak ismeretében feltételezzük, hogy korai RA-ben az alkalmazott biológiai terápia jelentősebb mértékben csökkenti a radiológiai progressziót a betegségmódosító terápiához képest. Kérdés, hogy ugyanez a hatás észlelhető-e régóta fennálló, ún. késői RA-ben is?

A nemzetközi klinikai gyógyszervizsgálatok eredményeinek ismerete mellett fontos a nem válogatott betegpopuláció rutin klinikai körülmények közötti kezelési eredményeinek ismerete és összehasonlítása. Ilyen, a biológiai és a hagyományos betegségmódo-

sító terápiát a klinikai eredmények mellett a radiológiai progresszió értékelésével is összehasonlító vizsgálat magyarországi beteganyagban eddig még nem történt.

Beteganyag és módszerek

Az ABRAB-vizsgálat (Assessment of Biologics in Rheumatoid Arthritis in Budapest) keretein belül az Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézetben (ORFI) gondozott felnőtt (>18 év) RA-es betegek különböző csoportjainak terápiás eredményeit értékeltük és hasonlítottuk össze. A diagnózis felállítása a 1987-es ACR kritériumok alapján történt [25]. A betegek egyik csoportja (n=51) a vizsgált periódus alatt kizárólag hagyományos betegségmódosító (DMARD; disease modifying antirheumatic drug) kezelésben részesült. A betegek másik csoportja (n=106) a vizsgált periódus alatt folyamatos és azonos biológiai terápiában részesült, megelőző betegségmódosító kezelést minden beteg kapott. A betegségmódosító terápiás betegcsoport kizárólag korai RA-es betegeket tartalmazott [26], akiknél a diagnózis felállítása és a terápia kezdete között eltelt idő két évnél kevesebb volt. A biológiai terápiás betegeknél a diagnózis felállítása és az értékelt biológiai terápiás periódus kezdete között 8,1 (±7,1) év telt el. A biológiai terápiás betegeket két külön csoportként értékeltük: korai RA-es (n=30) és késői RA-es (n=76) betegekre osztva, és úgy hasonlítottuk össze a betegségmódosító terápiával kezelt korai RA-es betegekkal. A kezdeti betegségaktivitás minden betegcsoportban magas volt (DAS28>5,1). A betegek kiindulási adatait az 1. táblázat tartalmazza.

A betegségmódosító terápiás betegcsoportban a betegek 78,5%-a monoterápiát, 21,5%-a kombinált betegségmódosító terápiát kapott. Methotrexat-terápiában, mono-, illetve kombinált formában 87,2%-uk, míg kiegészítő kortikoszteroid terápiában 39,2%-uk részesült (2–4 mg metilprednizolon/nap). A biológiai terápiás korai RA-es csoportban a betegek 93,3%-a TNF-alfa-gátló kezelésben, míg 6,7%-a B-sejt-gátló anti-CD20-terápiában részesült. A betegek 56,7%-a kiegészítő betegségmódosító terápiát is kapott, kortikoszteroid-terápiában 36,7%-uk részesült (2–4 mg metilprednizolon/nap). A biológiai terápiás késői RA-es csoportban a betegek 82,9%-a TNF-alfa-gátló kezelésben, 7,9%-a IL-6 receptor-ellenes antitest, illetve 9,2%-a B-sejt-gátló anti-CD20-terápiában részesült. A betegek 68,4%-a kiegészítő betegségmódosító terápiát is kapott, kortikoszteroid terápiában 28,9%-uk részesült (2–4 mg metilprednizolon/nap).

A betegségmódosító terápiás és biológiai terápiás betegcsoportok kezelésének első 12 hónapját értékeltük. Ezen belül háromhavonkénti vizit kapcsán kerültek meghatározásra a DAS28 betegségaktivitási index [27] számolásához szükséges paraméterek – duzzadt ízületek száma (SJC – swollen joint count), nyomásérzékeny ízületek száma (TJC; tender joint count), vörösvértest-süllyedés (We), a beteg értékelése a betegségaktivitásról 100 mm-es vizuális analóg skálán (PGA; patient's global assessment of disease activity) –, illetve sor került az EULAR terápiás válasz [28, 29] és a funkcionális állapot rögzítésére is (HAQ-DI; Health Assessment Questionnaire – Disability Index) [30]. Emellett meghatározásra került a kiindulási

| | Betegségmódosító terápia (n=51) % v. átlag (SD) | Biológiai terápia korai RA (n=30) % v. átlag (SD) | Biológiai terápia késői RA (n=76) % v. átlag (SD) |
|-------------------|---|---|---|
| Kor (év) | 60,5 (13,9) | 54,4 (12,8)* | 53,2 (15,8)* |
| Női nem | 86,2% | 80% | 81,6% |
| RF-pozitivitás | 70,6% | 56,7% | 78,9% |
| a-CCP-pozitivitás | 74,5% | 70% | 78,9% |
| DAS28 | 6,1 (0,9) | 6,3 (0,9) | 6,4 (0,9) |
| TJC | 13,5 (6,7) | 13,6 (7,6) | 14,9 (6,1) |
| SJC | 7,4 (5,9) | 9,5 (5,2) | 9,8 (5,5)* |
| PGA (VAS) | 64,8 (18,1) | 63,7 (19,7) | 72,5 (18,3) |
| We (mm/h) | 42,7 (22,5) | 45,2 (30,2) | 39 (23,3) |
| CRP (mg/l) | 26,6 (28,1) | 38 (44,1) | 20,1 (22,8) |
| HAQ-DI | 1,5 (0,7) | 1,6 (0,7) | 1,6 (0,6) |
| vdH/S | 41,7 (41,7) | 48,1 (27,6) | 130,1 (82,3)*** |

*: $p < 0,05$ a betegségmódosító terápiás csoporttal összehasonlítva
 ***: $p < 0,001$ a betegségmódosító terápiás csoporttal összehasonlítva

(RF: rheumatoid faktor, a-CCP: anti-ciklikus citrullinált peptid antitest, DAS28: disease activity score 28, TJC: tender joint count – nyomásérzékeny ízületek száma, SJC: swollen joint count – duzzadt ízületek száma, PGA (VAS) patient's global assessment of disease activity – beteg értékelése az ízületi aktivitásról 100 mm-es vizuális analóg skálán, We: vörösvértest-súlyyedés, CRP: C-reaktív protein, HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index, vdH/S: van der Heijde által módosított Sharp score)

I. táblázat. A vizsgálatban részt vevő betegcsoportok kezdeti demográfiai, szerológiai, betegségaktivitási, funkcionális és radiológiai paraméterei

rheumatoid faktor (RF) és az anti-ciklikus citrullinált peptid (a-CCP) értéke is. A betegeknek két különböző időpontban antero-posterior irányú összehasonlító kéz- és lábröntgenfelvételeket a van der Heijde által módosított Sharp-módszer (vdH/S) alapján egy radiológus (M. A.) és egy-egy reumatológus (J. P., B. J.) egymástól függetlenül értékelt, majd konszenzus alapján pontozta [31]. A röntgenfelvételek digitalizált formában, random sorrendben, a felvétel időpontja és a beteg terápiájának ismerete nélkül kerültek értékelésre.

A van der Heijde által módosított Sharp-módszer mindkét kézen és lábon kiemelt ízületeket értékelt az erózió mértéke (0–5) és a résszűkület foka (0–4) szempontjából. Minél nagyobb az erózió mértéke és a résszűkület foka, annál magasabb értékű a pontszáma. Az ízületekenként kapott pontszámok összege adja meg a végső értéket (0–448). A kiindulási radiológiai score mellett a két különböző idejű score különbségként határoztuk meg az egyéves radiológiai progresszió mértékét. A röntgenfelvételek rutin klinikai körülmények között készültek, a két felvétel készítése között eltelt átlagos idő 17,2 (± 7) hónap volt. A radiológiai progressziót lineárisnak tekintve értékét elosztottuk a két röntgenfelvétel ideje között eltelt hónapok és az egy évnek megfelelő 12 hónap hányadosával, és így származtattuk az egyéves radiológiai progressziót. A kiindulási score és a radiológiai progresszió mértéke mellett néztük azon betegek százalékos arányát is, akiknél egyáltalán nem volt radiológiai progresszió (vdH/S=0 U/év), illetve akiknél rapid radiológiai progressziót észleltünk (vdH/S ≥ 5 U/év) [32–34].

Mindannyi csoportnál külön értékeltük minden viziten a DAS28 és a HAQ-DI átlagok változását a kiindulási átlagértékhez képest, illetve összehasonlítottuk a betegségmódosító terápiás és a kétféle biológiai terápiás csoporton belüli változások mértékét is. Vizgáltuk, hogy a különböző terápiás csoportok esetén a különböző viziteken a betegek milyen arányban érték el a DAS28 szerinti alacsony betegségaktivitást (LDA; low disease activity; DAS28 $\geq 2,6$ és $\leq 3,2$), illetve a DAS28 szerinti remissziót (DAS28 $< 2,6$). Minden viziten értékeltük a betegek által elért EULAR terápiás válaszok százalékos arányát. Az EULAR terápiás válasz a két különböző időpontban meghatározott DAS28 betegségaktivitás közötti különbséget két szempontból veszi figyelembe: egyrészt értékeli az elért abszolút DAS28-at, másrészt ezzel együtt figyelembe veszi a javulás relatív mértékét is. Ennek megfelelően megkülönböztetünk jó, mérsékelt és rossz terápiás választ. A jó terápiás válasz feltételezi, hogy a DAS28 értéke 3,2 vagy az alá került, és a kezdeti DAS28 értékhez képest több mint 1,2 a DAS28 javulása. Rossz terápiás válasz esetén a DAS28 változása vagy nem több mint 0,6, vagy 0,6-tól 1,2-ig terjed, de a végső DAS28 érték nagyobb, mint 5,1. Minden egyéb esetben a beteg mérsékelt terápiás választ ad a kezelésre.

Mind a betegségmódosító, mind a biológiai terápiás csoportnál olyan független paramétereiket próbáltunk meghatározni, melyek a kezdeti HAQ-DI értékével és változásával korrelációban lehetnek. Az itt vizsgált paraméterek közé tartozik az a-CCP- és RF-pozitivitás, a kezdeti nagyzületi érintettség fennállása, a kezdeti DAS28, We, CRP, SJC és TJC értéke és változása a kiindulási értékhez képest a további vizitekkel összehasonlítva. Egy éves radiológiai progresszió (vdH/S>0 U/év) és rapid radiológiai progresszió (vdH/S≥5 U/év) esetében a következő független paraméterekkel való összefüggést vizsgáltuk: a-CCP- és RF-pozitivitás, kiindulási DAS28 és változása a kiindulási értékhez képest a további vizitekkel összehasonlítva, a kiindulási magas HAQ-DI (≥0,5) és fennállása a további vizitekzen, a kiindulási magas We (>20 mm/h) és magas CRP (>5 mg/l), illetve a vizsgált periódusban való folyamatos fennállásuk.

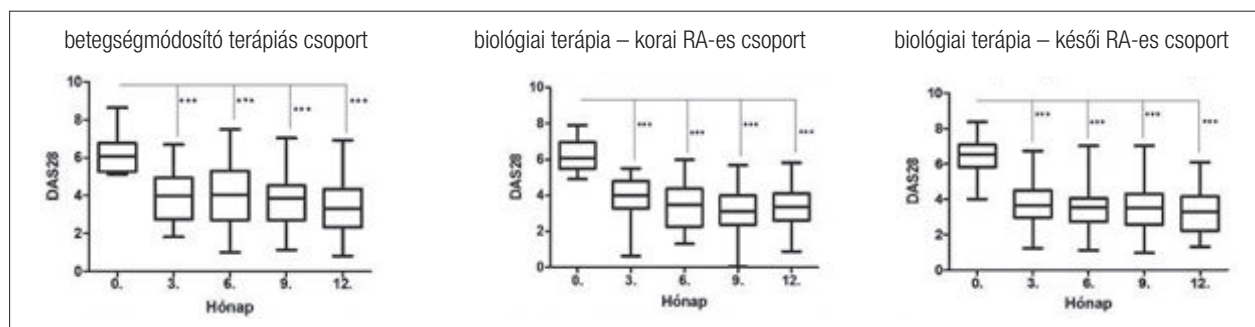
A betegek adatainak adatbázis-kezelése SAS 9.1.3 kliens-szerver segítségével történt. A minták illesztése és az elemzések R statisztikai programcsomaggal, illetve Graphpad Prism 5 és Medcalc 12.2.1.0 szoftverek segítségével kerültek feldolgozásra. A minták összehasonlítása

Dunnett's Multiple Comparison-tesztel történt, a t-próbák esetében Student's t-tesztet, illetve Mann-Whitney-tesztet alkalmaztunk.

Eredmények

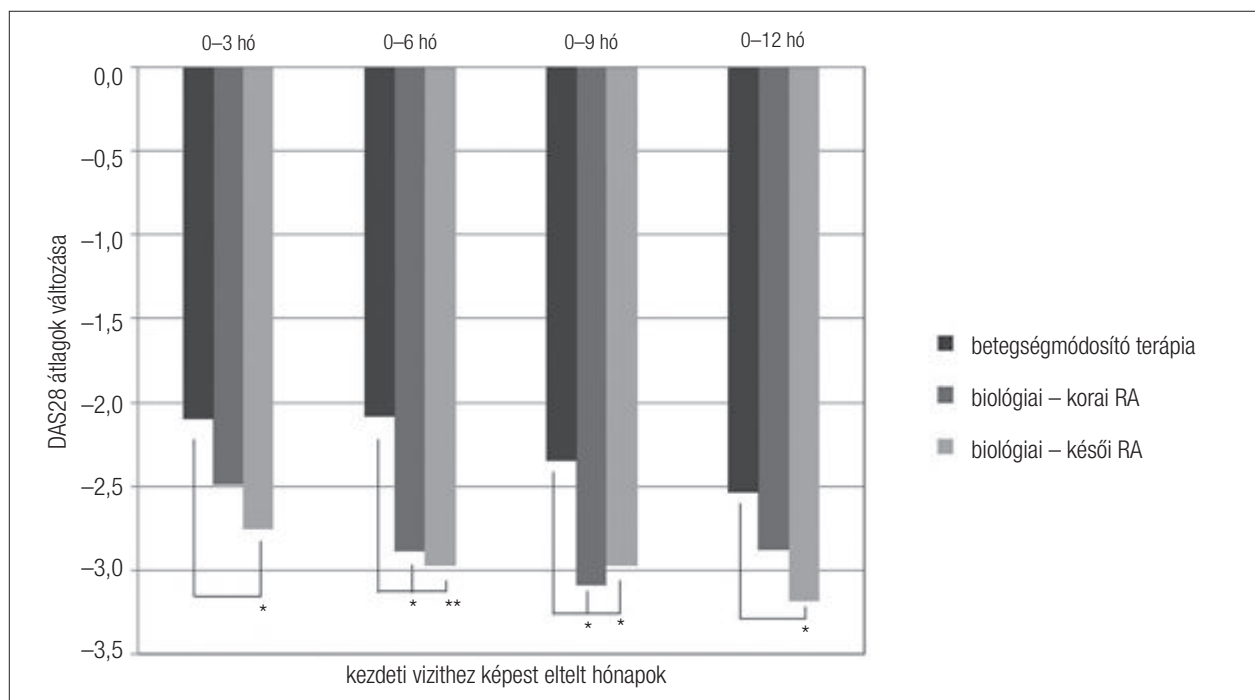
A betegségaktivitás csökkenése

A betegségaktivitás átlagos csökkenése szignifikáns volt mindegyik terápiás csoport esetén, a kezdeti DAS28 átlagok és a további vizitekzen értékelt DAS28 átlagok közötti különbséget nézve. A soron következő vizitek között egymáshoz képest további szignifikáns javulás már nem volt észlelhető (1. ábra). A változás mértékét nézve a korai RA-es biológiai terápiás betegcsoportoknál a 0–6. hó és 0–9. hó esetén, míg a késői RA-es biológiai terápiás betegcsoportnál minden viziten szignifikánsan nagyobb javulás volt észlelhető a kezdeti DAS28 átlagokhoz képest, mint a betegségmódosító terápiás csoportnál (2. ábra).



(***: p<0,001)

1. ábra. A DAS28 átlagok a különböző vizitekzen a különböző terápiás csoportoknál



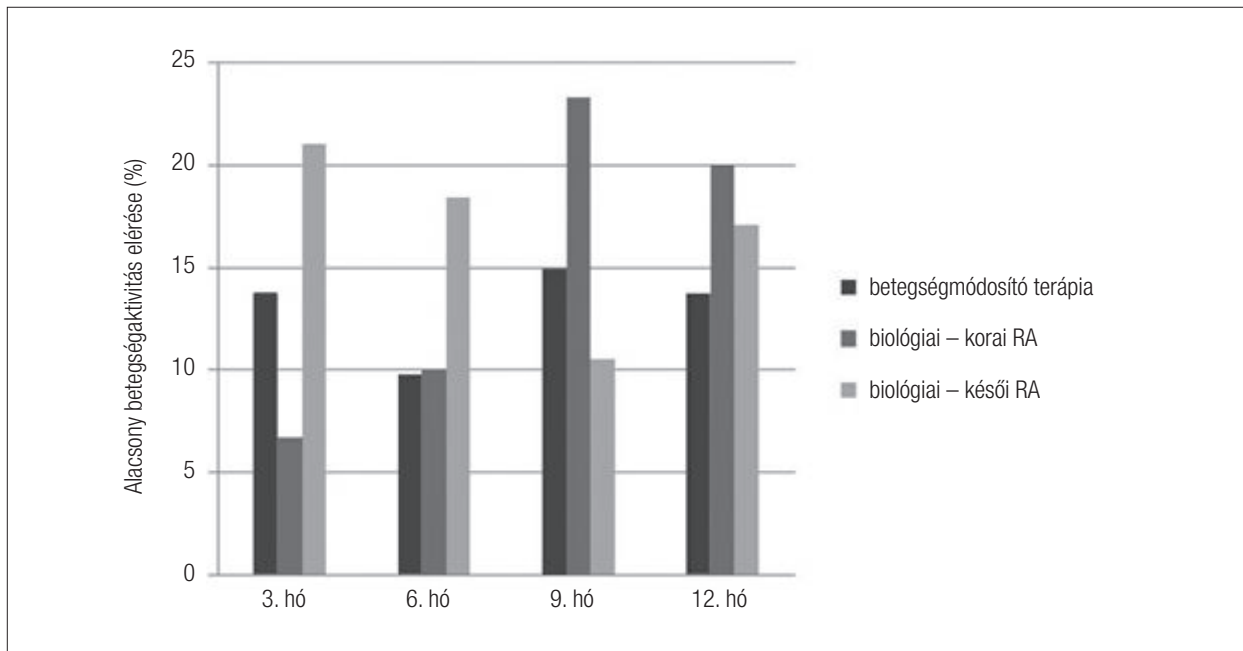
(*: p<0,05, **: p<0,01)

2. ábra. A DAS28 átlagok változásának mértéke a kezdeti átlaghoz képest a különböző terápiás csoportoknál

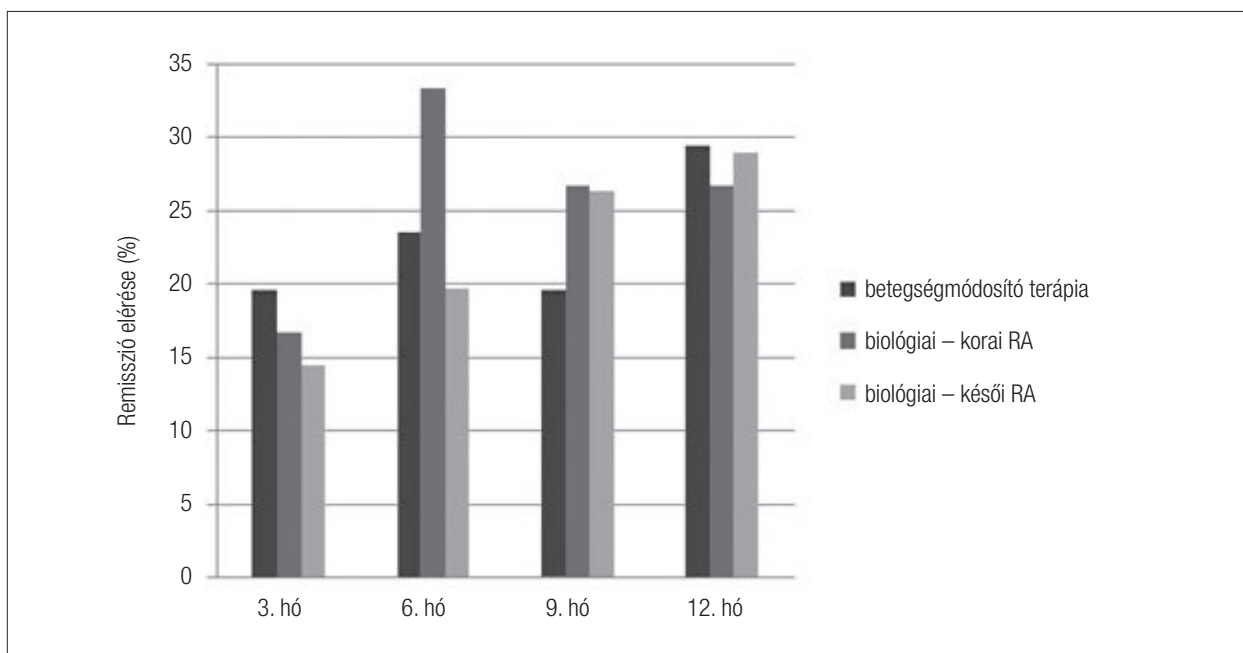
A DAS28 remisszió és az alacsony betegségaktivitás (LDA) elérése

A DAS28 alapú alacsony betegségaktivitás állapotát a biológiai terápiás korai RA-es betegcsoport a 3. havi vizit kivételével és a biológiai terápiás késői RA-es csoport a 9. havi vizit kivételével nagyobb százalékban érte el, mint a hagyományos betegségmódosító terápiával kezelt betegek (3. ábra).

A remisszió elérése szempontjából a biológiai terápiás korai RA-es betegcsoport a 3. és 12. havi vizit kivételével, a biológiai terápiás késői RA-es csoport a 3., 6. és 12. havi vizit kivételével nagyobb százalékban érte el, mint a hagyományos betegségmódosító terápiával kezelt betegek, de statisztikailag egyik esetben sem volt szignifikáns a különbség (4. ábra).



3. ábra. Az alacsony betegségaktivitás elérésének aránya a különböző terápiás csoportoknál



4. ábra. A remisszió elérésének aránya a különböző terápiás csoportoknál

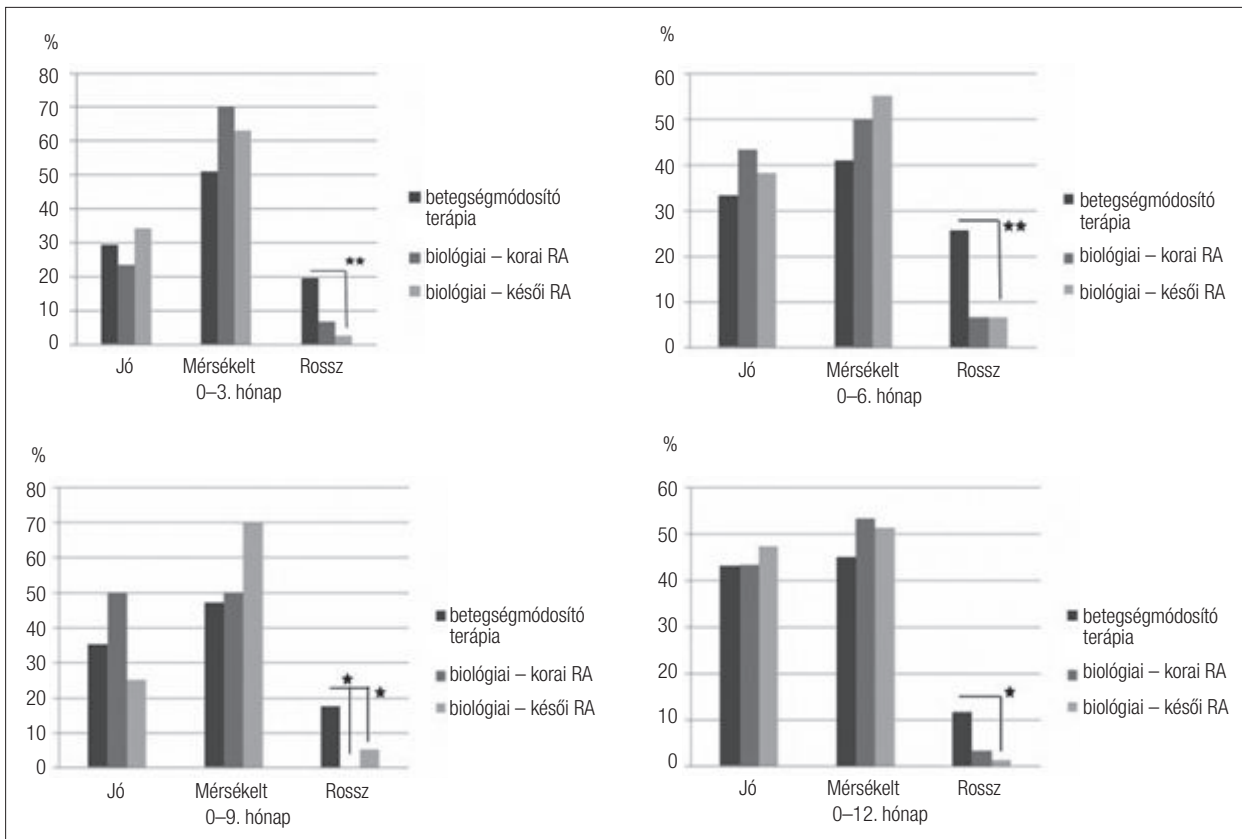
Az EULAR terápiais válasz alakulása

A három betegcsoport EULAR terápiais válaszok szempontjából történő százalékos összehasonlítása során a különböző viziteken számszerűleg két eset (0–3. hónap biológiai terápiais korai RA-es csoport és a 0–9. hónap biológiai terápiais késői RA-es csoport jó terápiais válasz) kivételével mindig jobb terápiais eredményt adtak mind a korai RA-es, mind a késői RA-es biológiai terápiais csoport betegek, mint a hagyományos betegségmódosító terápiais csoport részesei, de statisztikailag szignifikáns különbséget csak abból a szempontból találtunk, hogy a betegek

milyen arányban nem adtak jó vagy mérsékelt terápiais választ, vagyis kerültek a rossz terápiais válasz csoportjába (5. ábra).

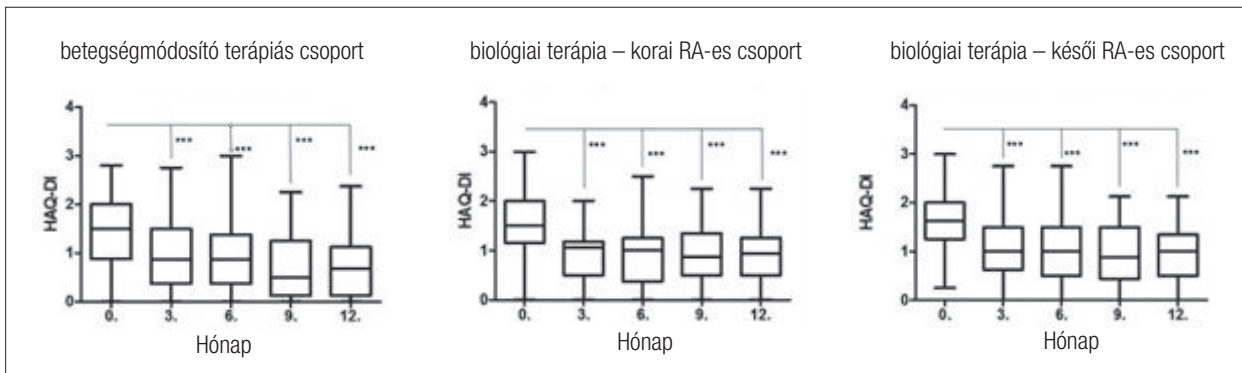
A funkcionális állapot javulása

A funkcionális állapot (HAQ-DI) átlagos csökkenése a kezdeti HAQ-DI átlagok és a további viziteken értékelt HAQ-DI átlagok közötti különbséget nézve szignifikáns volt mindegyik terápiais csoport esetén. A soron következő vizitek között egymáshoz képest további szignifikáns javulás már nem volt észlelhető (6. ábra).



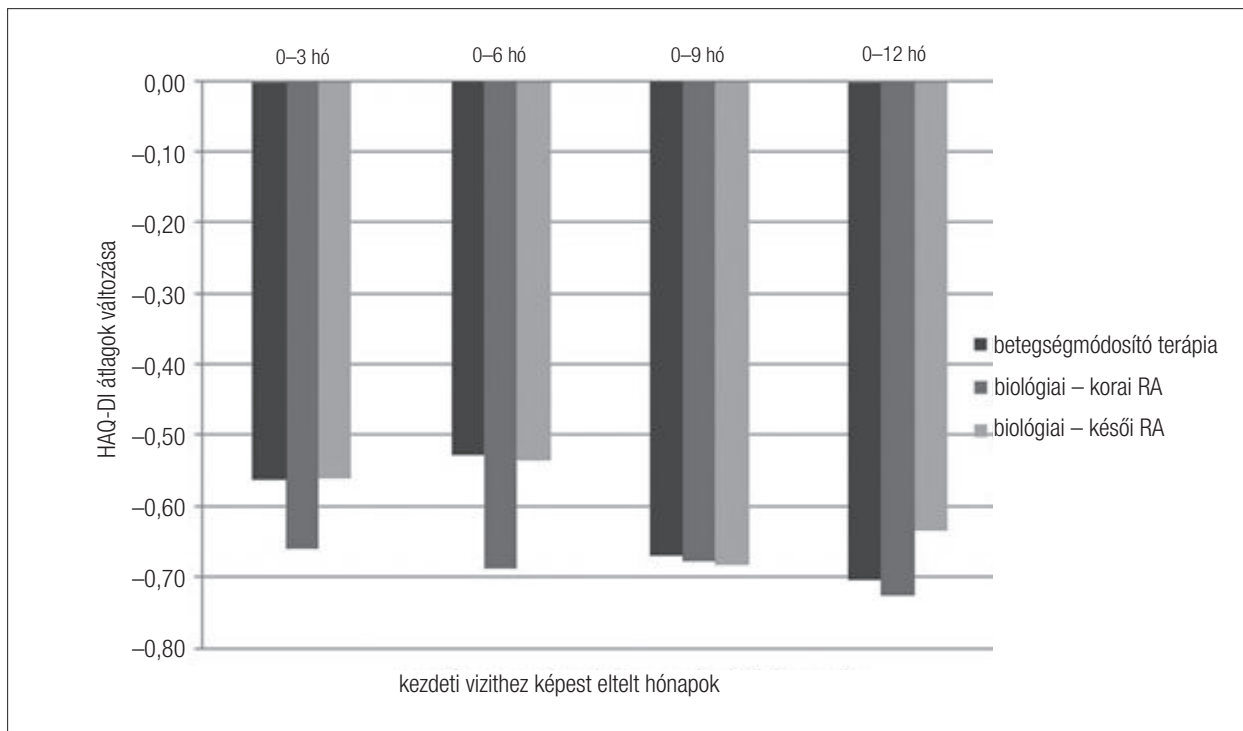
(*: p<0,05 **: p<0,01)

5. ábra. Az EULAR terápiais válaszok elérése a különböző terápiais csoportoknál



(***: p<0,001)

6. ábra. A HAQ-DI átlagok a különböző viziteken a különböző terápiais csoportoknál



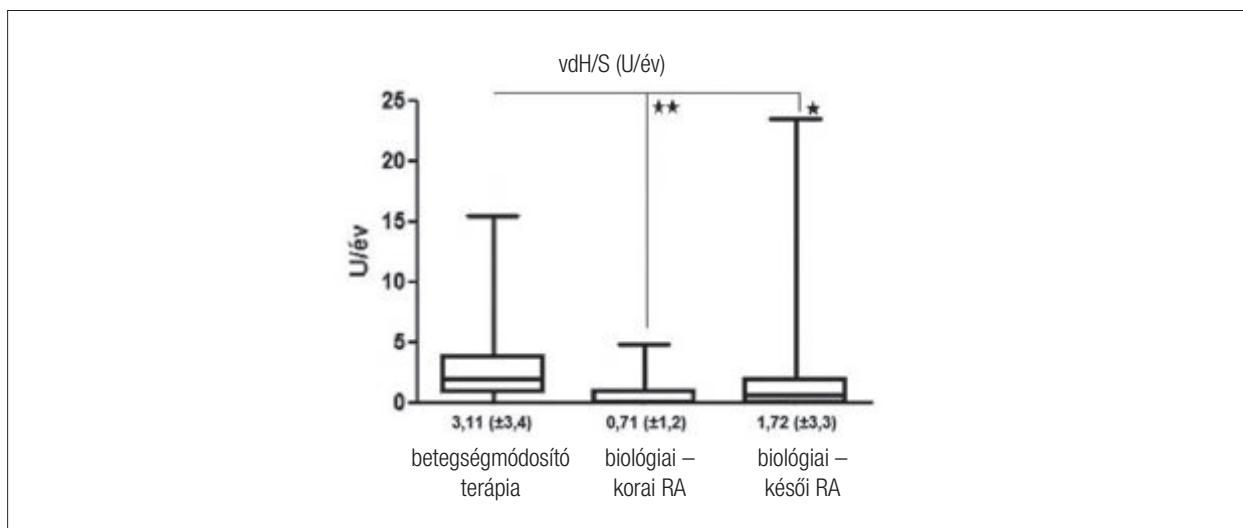
7. ábra. A HAQ-DI átlagok változásának mértéke a kezdeti átlaghoz képest a különböző terápiás csoportoknál

A különböző terápiás csoportok HAQ-DI átlagának változása a kezdeti vizitthez képest számszerű különbséget adott a biológiai terápiás korai RA-es betegcsoport javára, de statisztikailag szignifikáns különbséget a csoportok között nem találtunk (7. ábra).

A radiológiai progresszió változása

Az egyéves radiológiai progresszió (vdH/S U/év) a hagyományos betegségmódosító terápiával kezelt

betegcsoportnál 3,11(±3,4) U/év (95%CI 2,152–4,066), a biológiai terápiás korai RA-es betegcsoportnál 0,71(±1,2) U/év (95%CI 0,215–1,148), míg a biológiai terápiás késői RA-es betegcsoportnál 1,72 (±3,3) U/év (95%CI 0,965–2,481) volt. A betegségmódosító és a biológiai terápiás korai RA-es, illetve késői RA-es betegcsoport között a radiológiai progresszió szempontjából szignifikáns különbséget találtunk (8. ábra).



(*: p<0,05 **: p<0,01)

8. ábra. Az egyéves radiológiai progresszió értéke a különböző terápiás csoportoknál

| | Betegségmódosító terápia | Biológiai terápia korai RA | Biológiai terápia késői RA |
|-------------------------------|--------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Radiológiai non-progresszió | 17,6% | 53,3% ** | 42,1% ** |
| Rapid radiológiai progresszió | 17,6% | 0% * | 6,6% |

*: $p < 0,05$ a betegségmódosító terápiás csoporthoz képest

** : $p < 0,01$ a betegségmódosító terápiás csoporthoz képest

II. táblázat. A radiológiai non-progresszió (vdH/S=0 U/év) és a rapid radiológiai progresszió (vdH/S≥5 U/év) aránya a különböző terápiás csoportoknál

A II. táblázatban látható, hogy a betegségmódosító terápiás betegcsoporttal szemben a biológiai terápiás korai RA-es és késői RA-es betegcsoportnál szignifikánsan több betegnél észleltünk radiológiai non-progressziót (delta vdH/S=0 U/év) és szignifikánsan kevesebb betegnél találtunk rapid radiológiai progressziót (vdH/S≥5 U/év). A biológiai terápiás korai RA-es betegcsoportnál rapid radiológiai progressziót egyáltalán nem találtunk.

A funkcionális állapottal és a radiológiai progresszióval korrelációban lévő független paraméterek vizsgálata

A két betegcsoportnál vizsgált független tényezők közül az összes beteg szempontjából értékelt kezdeti funkcionális állapottal (HAQ-DI) mérsékelt erősséggel összefüggőnek találtuk a kezdeti DAS28 értéket (Pearson $r=0,48$, $p < 0,001$), a kezdeti SJC-t (Pearson $r=0,41$, $p < 0,001$) és a kezdeti TJC-t (Pearson $r=0,46$, $p=0$). A HAQ-DI változásával gyenge, illetve mérsékelt erősséggel összefüggőnek találtuk a DAS28 változását a kiindulási vizitethez képest a különböző viziteken (Pearson $r=0,29-0,49$, $p < 0,001$), a 3. havi vizit kivételével az SJC változását (Pearson $r=0,23-0,43$, $p < 0,01$) és a 3. havi vizit kivételével a TJC változását (Pearson $r=0,19-0,31$, $p < 0,05$) a kiindulási vizit értékéhez képest.

Az egyéves radiológiai progresszió, illetve a rapid radiológiai progresszió fennállásával összefüggésben a biológiai terápiás csoportnál a minden viziten észlelt magas CRP-t ($>0,5$ mg/l) találtuk nagyon erősen korrelálóknak (Pearson $r=1$, $p < 0,05$).

A többi paraméter szempontjából sem a funkcionális állapottal, sem a radiológiai progresszióval való összefüggés szempontjából nem találtunk szignifikáns mértékű összefüggést.

Megbeszélés

Az ABRAB-vizsgálat eredményei a nemzetközi vizsgálatokkal megegyezően a kezelt RA-es betegcsoportoknál a biológiai terápia nagyobb hatékonyságát igazolták a betegségmódosító terápiával szemben. Vizsgálatunkban a betegségmódosító

terápiás és biológiai terápiás csoportoknál mért betegségaktivitás-csökkenés közötti szignifikáns különbséget a biológiai terápia előnye mellett a biológiai terápiás betegcsoport magasabb kezdeti betegségaktivitása is magyarázhatja, mivel a magasabb betegségaktivitás mellett a gyulladás hatékony gátlása nagyobb betegségaktivitás-változást jelenthet.

Bár a RA kezelésében a terápiás célérték a DAS28 remisszió, illetve hosszan fennálló RA-nél az alacsony betegségaktivitás [35], ebből a szempontból a biológiai terápiával kezelt betegcsoportok nem mutattak szignifikánsan jobb eredményt. Ennek ellenére a radiológiai progresszió mégis szignifikáns mértékben lassult, illetve megállt a betegségmódosító terápiás csoporthoz képest.

A funkcionális állapot szempontjából nézve a mindhárom betegcsoportnál alkalmazott terápia melletti szignifikáns javulás a betegségaktivitás csökkenésével párhuzamosnak tekinthető. A HAQ-DI értékét alapvetően két tényező együttesen adja, az ún. reverzibilis és az irreverzibilis HAQ-DI komponens [36]. A reverzibilis HAQ-DI az a rész, amit a megfelelő terápia mellett beálló remisszió elérésével a beteg funkcionális állapotában visszanyer, mivel a reverzibilis HAQ-DI értékét elsősorban a betegségaktivitással járó ízületi érintettség miatt kialakuló ízületi mozgáskorlátozottság és fájdalom adja. Ezt alátámasztja azon vizsgálati eredményünk, mely szerint a HAQ-DI értéke és változása korrelál a DAS28, ezen belül a TJC és SJC értékével és változásával. A remisszió mellett is fennálló funkcionális állapotromlás az irreverzibilis komponens, melyet a már kialakult radiológiai eltérések okoznak, elsősorban a porckárosodás és szubluxáció, kevésbé az eróziók [37]. Mivel a biológiai terápiás késői RA-es betegcsoportnál eleve magasabb kezdeti radiológiai score-t észleltünk, ők magasabb kezdeti irreverzibilis HAQ-DI értékkel rendelkezettek, ami mellett a korai RA-es betegségmódosító terápiás csoporttal azonos mértékű HAQ-DI javulást a biológiai terápia késői RA-ben is jelentős sikerének könyvelhetjük el, mivel ez a reverzibilis HAQ-DI komponens nagyobb arányú csökkenését jelenti.

Számos nemzetközi vizsgálat igazolta már, hogy a biológiai terápia hatékonyabban csökkenti a radiológiai progressziót, mint a betegségmódosító terápia. Ezt erősítve saját vizsgálatunkban mind a késői RA-es, mind a korai RA-es betegcsoportnál szignifikánsan nagyobb mértékű volt a radiológiai progresszió lassulása, illetve megállásának aránya a betegségmódosító terápiás csoporttal szemben annak ellenére is, hogy a biológiai terápiás betegcsoportok, a hazai bevásztási kritériumok alapján eleve a betegségmódosító terápiára nem megfelelően reagáló, nehezebben kezelhető, agresszívabb betegségfolyású, magasabb betegségaktivitású betegekből álltak. A biológiai terápiás késői RA-es betegcsoport eleve magasabb kezdeti radiológiai score-ja ugyanakkor feltételezi, hogy a progresszió a továbbiakban biológiai terápia nélkül sem haladt volna előre olyan mértékben, mint a betegségmódosító terápiával kezelt korai RA-es betegcsoportnál. A biológiai terápiás korai RA-es betegek ilyen irányú analízise viszont megerősíti a biológiai terápia előnyét a radiológiai progresszió gátlásában. Összességében elmondhatjuk, hogy a biológiai terápia mellett a radiológiai progresszió lassítása/megállítása korai RA-es betegek esetén hatékonyabb, mint az előrehaladottabb állapotú késői RA-es betegeknél, akiknél szintén észlelhető a betegségmódosító terápiás csoporthoz képest szignifikánsan nagyobb radiológiai progressziógátlás.

A radiológiai progresszió gátlása annak ellenére is hatékonyabb, hogy a DAS28 remisszió és alacsony betegségaktivitás elérése szempontjából a biológiai terápiás csoportok nem adtak jobb eredményt. Ez megfelel az irodalmi adatoknak is, miszerint a radiológiai progresszió lassul azon biológiai terápiával kezelt betegeknél is, akiknél a klinikai betegségaktivitás nem csökkent megfelelő mértékben [21–24].

Az irodalomban számos közlemény foglalkozik a terápiás időablak fogalmával RA-ben, ennek alapján feltételezzük, hogy a minél korábbi, minél agresszívabb kezelés a betegség lefolyását jelentősen megváltoztatja, progresszióját lassítja/megállítja. Egyre több adat szól a korai agresszív terápia egyértelmű klinikai és radiológiai előnyeiről [38, 39]. Vizsgálatunk alapján a korai RA-es betegek biológiai terápiája előnyösebb volt, mint késői RA-ben alkalmazva.

A vizsgálati eredmények értékét csökkenti, hogy az egyéves radiológiai progresszió számításánál a 12 hónaptól eltérő időintervallumban készült ismételt röntgenfelvételek esetén a radiológiai progressziót lineárisnak tekintve a progresszió értékét időarányosan módosítottuk. A radiológiai progresszió ütemével kapcsolatban az irodalomban eltérő adatokat találhatunk, de a radiológiai progresszió kezdeti betegevekben lévő nagyobb mértéke mel-

lett lineáris változásról is számolnak be közlemények [40]. A vizsgálat statisztikai erejét csökkenti a csoportok közötti eltérő betegszám és a korai RA-es biológiai terápiás betegek relatíve alacsony száma. A biológiai terápiával kezelt – elsősorban korai RA-es – betegek követésével a jövőben az esetszám tovább nőhet.

Összefoglalás

Összefoglalóan elmondhatjuk, hogy a biológiai terápia hatékonyabbnak bizonyult a hagyományos betegségmódosító kezeléshez képest a betegségaktivitás csökkentésében, még ha ez a korai és késői RA-es betegeket tartalmazó csoportnál sem eredményezett szignifikánsan jobb arányokat a remisszió és az alacsony betegségaktivitási állapot elérésében. Annak ellenére, hogy a terápiás céltétet kezelt betegeink nagy részénél nem tudtuk elérni, a radiológiai progresszió gátlása eredményes volt, nemcsak a korai, hanem a késői RA-es betegek biológiai terápiájával is.

Köszönetnyilvánítás

Tisztelettel köszönjük dr. Nagy Orsolyának (Abbott Laboratories Hungary Kft.) a statisztikai elemzésben és Petri Péternek a röntgenfilmek digitalizálásában nyújtott segítségét.

Irodalom

- [1] Gabriel, S. E.: The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2001, 27, 269–281.
- [2] Kiss, Cs. Gy., Lövei, C., Sütő, G., et al.: Prevalence of rheumatoid arthritis in the South-Transdanubian region of Hungary based on a representative survey of 10,000 inhabitants. *J Rheumatol* 2005, 32, 1688–1690.
- [3] Kuper, H. H., van Leeuwen, M. A., van Riel, P. L., et al.: Radiographic damage in large joints in early rheumatoid arthritis: relationship with radiographic damage in hands and feet, disease activity, and physical disability. *Br J Rheumatol* 1997, 36, 855–860.
- [4] Corbett, M., Dalton, S., Young, A., et al.: Factors predicting death, survival and functional outcome in a prospective study of early rheumatoid disease over fifteen years. *Ann Rheum Dis* 1993, 32, 717–723.
- [5] Fuchs, H.A., Kaye, J., Callahan, L.F., et al.: Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first 2 years of disease. *J Rheumatol* 1989, 16, 585–591.
- [6] Van der Heijde, D.: Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995, 34, 74–78.
- [7] Myasoedova, E., Davis, J. M., Crowson, C. S., et al.: Epidemiology of rheumatoid arthritis: rheumatoid arthritis and mortality. *Curr Rheumatol Rep* 2010, 12, 379–385.

- [8] Gonzalez, A., Kremers, H. M., Crowson, C. S., et al.: The widening mortality gap between rheumatoid arthritis patients and the general population. *Arthritis Rheum* 2007, 56, 3583–3587.
- [9] Kaiser, R.: Incidence of lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Clin Lymphoma Myeloma* 2008, 8, 87–93.
- [10] Gergely, P., Poór, Gy.: A rheumatoid arthritis modern kezelési és gondozási lehetőségei Magyarországon. *LAM* 2007, 17, 1–8.
- [11] Keystone, E. C., Schiff, M. H., Kremer, J. M., et al.: Once-weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004, 50, 353–363.
- [12] Weinblatt, M. E., Keystone, E. C., Furst, D. E., et al.: Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alfa monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003, 48, 35–45.
- [13] Keystone, E., Heijde, D., Mason, D. Jr., et al.: Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008, 58, 3319–3329.
- [14] Keystone, E. C., Genovese, M. C., Klareskog, L.: Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor α given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis* 2009, 68, 789–796.
- [15] Emery, P., Keystone, E., Tony, H. P., et al.: IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: Results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008, 67, 1516–1523.
- [16] Cohen, S. B., Emery, P., Greenwald, M. W., 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.
- [17] Lipsky, P. E., Van der Heijde, D., St. Clair, E. W., et al.: Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000, 343, 1594–1602.
- [18] Van der Heijde, D., Klareskog, L., Rodriguez-Valverde, V., et al.: Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: Two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum* 2006, 54, 1063–1074.
- [19] Breedveld, F. C., Weisman, M. H., Kavanaugh, A. F., et al.: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006, 54, 26–37.
- [20] Emery, P., Fleischmann, R., Van Der Heijde, D., et al.: The effects of golimumab on radiographic progression in rheumatoid arthritis: Results of randomized controlled studies of golimumab before methotrexate therapy and golimumab after methotrexate therapy. *Arthritis Rheum* 2011, 63, 1200–1210.
- [21] Smolen, J. S., Han, C., Bala, M., et al.: Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement: A detailed subanalysis of data from the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study. *Arthritis Rheum* 2005, 52, 1020–1030.
- [22] Landewé, R., Van der Heijde, D., Klareskog, L., et al.: Disconnect between inflammation and joint destruction after treatment with etanercept plus methotrexate: results from the trial of etanercept and methotrexate with radiographic and patient outcomes. *Arthritis Rheum* 2006, 54, 3119–3125.
- [23] Emery, P., Genovese, M. C., van Vollenhoven, R., et al.: Less radiographic progression with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate monotherapy across the spectrum of clinical response in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009, 36, 1429–1441.
- [24] Smolen, J. S., Avila, J. C. M., Aletaha, D.: Tocilizumab inhibits progression of joint damage in rheumatoid arthritis irrespective of its anti-inflammatory effects: Disassociation of the link between inflammation and destruction. *Ann Rheum Dis* 2012, 5, 687–693.
- [25] Arnett, F. C., Edworthy, S. M., Bloch, D. A., et al.: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988, 31, 315–324.
- [26] Kate, L., Mitchella, S., David, S., et al.: Early rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2007, 19, 278–283.
- [27] Prevoo, M. L., van't Hof, M. A., Kuper, H. H., et al.: Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts: development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995, 38, 44–48.
- [28] Van Gestel, A. M., Prevoo, M. L. L., Van't Hof, M. A., et al.: Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996, 39, 34–40.
- [29] Wells, G., Becker, J. C., Teng, J., et al.: Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis*. 2009, 68, 954–960.
- [30] Bruce, B., Fries, J. F.: The Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Clin Exp Rheumatol* 2005, 23, 14–18.
- [31] Van der Heijde, D.: How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol*. 1999, 26, 743–745. Corrected and republished in *J Rheumatol*. 2000, 27, 261–263.
- [32] Bruynesteyn, K., Boers, M., Kostense, P., et al.: Deciding on progression of joint damage in paired films of individual patients: smallest detectable difference or change. *Ann Rheum Dis* 2005, 64, 179–182.
- [33] Bruynesteyn, K., Van der Heijde, D., Boers, M., et al.: Determination of the minimal clinically important difference in rheumatoid arthritis joint damage of the Sharp/van der Heijde and Larsen/Scott scoring

- methods by clinical experts and comparison with the smallest detectable difference. *Arthritis Rheum* 2002, 46, 913–920.
- [34] Visser, K., Goekoop-Ruiterman, Y. P. M., de Vries-Bouwstra J. K., et al.: A matrix risk model for the prediction of rapid radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis receiving different dynamic treatment strategies: post hoc analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis* 2010, 69, 1333–1337.
- [35] Smolen, J., Aletaha, D., Bijlsma J. W. J. et al.: Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010, 69, 631–637.
- [36] Aletaha, D., Smolen, J., Ward, M. M.: Measuring function in rheumatoid arthritis: identifying reversible and irreversible components. *Arthritis Rheum* 2006, 54, 2784–2792.
- [37] Aletaha, D., Funovits, J., Smolen, J.: Physical disability in rheumatoid arthritis is associated with cartilage damage rather than bone destruction. *Ann Rheum Dis* 2011, 70, 733–739.
- [38] Cush, J. J.: Early rheumatoid arthritis – is there a window of opportunity? *J Rheumatol* 2007, 34, 1–7.
- [39] Breedveld, F.: The value of early intervention in RA – a window of opportunity. *Clin Rheumatol* 2011, 30, 33–39.
- [40] Wolfe, F., Sharp, J. T.: Radiographic outcome of recent-onset rheumatoid arthritis: a 19-year study of radiographic progression. *Arthritis Rheum* 1998, 41, 1571–1582.

Levelezés: Poór Gyula dr., ORFI, 1023 Budapest, Frankel Leó u. 38-40., email: poor.gyula@orfi.hu

„A zene az érzelmek gyorsírása.”

Lev Tolsztoj