

Včasná intervencia a význam dosiahnutia remisie pri RA

J. Rovenský

Súhrn

Cieľom úvahy bolo poukázať na potrebu rýchlej a účinnej intervencie bazálnou liečbou pri včasnej forme reumatoidnej artritídy. Pri diagnostickom ohraničení je možné použiť nielen klasické kritériá, ktoré sú určené pre RA s istou diagnózou, ale aj nové zobrazovacie a vyšetrovacie metódy, ako je MRI, stanovovanie antiCCP protilátok. Ukazuje sa, že najmä biologická liečba v kombinácii s metotrexátom môže pozitívne ovplyvniť priebeh ochorenia tak, že takmer polovica pacientov s včasnou RA môže dosiahnuť remisiu.

Kľúčové slová

včasná forma reumatoidnej artritídy – nové zobrazovacie a vyšetrovacie metódy (MRI a anti CCP) – účinná bazálna liečba (MTX + biologická liečba) – remisia reumatoidnej artritídy

Summary

Early intervention and the importance of achieving remission in RA. The purpose of the article is to draw attention to the need of timely and efficient intervention in the form of basal treatment in early rheumatoid arthritis. Diagnostic delimitation can be based both on conventional criteria, which are applicable to RA diagnosed with certainty, and on new imaging and examining methods, such as MRI and the determination of anti-CCP antibodies. Especially biological treatment combined with methotrexate has shown to have a potential positive effect on the course of the disease so that nearly half of the patients with early RA may achieve remission.

Keywords

early form of rheumatoid arthritis – new imaging and examination methods (MRI and anti-CCP) – efficient basal treatment (MTX + biological treatment) – remission of rheumatoid arthritis

ÚVOD

Najnovšie poznatky posledných rokov zásadne menia filozofiu liečby RA a významne naznačujú nové terapeutické postupy a ciele liečby. V súčasnosti sa čoraz častejšie hovorí o pozitívach včasnej intervencie a význame dosiahnutia remisie u pacientov s RA. Najnovší výskum dokázal, že pri RA už v priebehu prvého roku vznikajú ireverzibilné zmeny kĺbov, a preto sa ukazuje, že pri jej liečbe sa musí použiť aktívna liečebná stratégia s rýchlym nasadením bazálnej liečby (DMARD) buď v monoterapii, alebo v kombinácii. Výsledky naznačujú, že biologické lieky vrátane inhibítorov TNF by sa pri včasnom podaní mohli významne podieľať na dosiahnutí remisie alebo nízkej aktivity choroby [1, 2, 3]. RA môže mať zo začiatku plazivý priebeh a netypický začiatok. Niekedy ochorenie začína ako oligoartritída alebo len ako ranná stuhnutosť či bolestivosť, ale

postupne sa v priebehu týždňov až mesiacov pridáva opuch a bolestivosť stále väčšieho počtu kĺbov, únavový syndróm, chudnutie, znížená výkonnosť. V minulosti boli reumatológovia opatrní pri monoartritídach alebo oligoartritídach s vyslovením diagnózy RA a odkladali aj liečbu dovtedy, kým nedošlo k rozvinutiu celého klinického obrazu RA. Pojem včasnej RA je významný z teoretického aj praktického hľadiska, aj keď každá časť definície (t. j. „včasná“ a „RA“) je sčasti nejasná, predovšetkým preto, že diagnostické kritériá pre RA sú založené na obraze rozvinutého ochorenia. Doba trvania včasnej RA v literatúre značne kolíše (2 – 3 roky), avšak vo vzťahu k hypotéze „window of opportunity“ je za včasnú RA považované obdobie týždňov až mesiacov a niekedy sa hovorí až o „veľmi včasnej“ fáze [4, 5, 6, 7]. K úplnému rozvinutiu klinického obrazu RA môže

dôjsť až po roku, ale neskorý začiatok liečby po roku, t. j. už v štádiu rádiologických zmien, môže mať vplyv na dlhodobý priebeh ochorenia. Na základe klinických skúseností až 60 % na začiatku nozograficky neohraničených artritíd sa v priebehu roka rozvinie do kompletného klinického obrazu RA a približne pri 40 % sa zistí iná príčina. Niektoré štúdie poukázali na fakt, že fajčenie tabaku sa môže podieľať na rozvoji RA a ovplyvňovať závažnosť ochorenia. V štúdií Manfredsdottirové et al [8] sa dokázalo, že fajčenie zvyšuje aktivitu ochorenia v prvých 24 mesiacoch od vzniku artritídy mechanizmom, ktorý je možno sprostredkovaný imunologicky. Ako špecifické sérologické markery ochorenia slúžia protilátky proti citrulinovým peptidom (anti-CCP), ktorých výskyt v krvi môže dokonca predchádzať začiatku symptómov RA. Pretože kombinované vyšetrenie anti-

CCP a reumatoidného faktora poskytuje presvedčivý sérologický dôkaz pre stanovenie diagnózy RA, môže byť táto kombinácia zvlášť užitočná v diagnostike veľmi včasnej RA [9].

Včasná agresívna liečba RA v klinickej praxi teda znamená vysokú pravdepodobnosť efektívnej liečby – s následným priaznivým priebehom RA. Optimálnym cieľom liečby RA je dosiahnutie kompletnej remisie, ktorá znamená, že žiadny kĺb nie je opuchnutý, ani nie je bolestivý. Pred rokom 1990 bolo v reumatológii navodenie remisie ťažko dosiahnuteľné, v niektorých prípadoch sa dosahovali čiastočné remisie. V súčasnom období biologickej liečby došlo k významnému posunu našich vedomostí a skúseností. U polovice pacientov s RA a vysokou zápalovou aktivitou na začiatku ochorenia sa darí dosiahnuť kompletnú remisiu. Anti-TNFalfa blokátory pritom inhibujú zápalovú zložku, spomaľujú rádiografickú progresiu, zlepšujú kvalitu života, odstraňujú únavu. V reumatológii sa v súčasnom období používa ako liek prvej voľby MTX. Aj pri vysoko dávkovanom MTX sa darí dosiahnuť kompletnú remisiu len u 22 % pacientov s RA, pri použití leflunomidu dokonca len u 19 %. Ak je monoterapia MTX neúčinná, väčšinou sa k liečbe pridáva podľa odporúčaní ďalší DMARDs. Úspešnosť takejto kombinácie sa však zvyšuje len mierne.

Včasná liečba RA pomocou anti-TNF protilátok, spravidla v kombinácii s MTX, vedie u viac ako polovice pacientov ku kompletnej remisii ochorenia. Včasné terapeutické postupy v rámci bazálnej liečby pri RA ukázali, že je možné dosiahnuť kompletnú remisiu ochorenia.

TRVALÁ ÚČINNOSŤ A REMISIA PRI RA DOSIAHNUTÁ BIOLOGICKOU LIEČBOU

Súčasný poznatky poukazujú taktiež na zásadný rozdiel medzi včasnou a neskorou liečbou RA. V súčasnosti sa veľmi veľa hovorí o tzv. kritickom okne, kedy je optimálne začať s imunomodulačnou

liečbou. RA je veľmi intenzívny systémový imunologický zápal, ktorý vedie nielen k deštrukcii kĺbov, ale postihuje aj iné spojivové tkanivá a orgány, v dôsledku čoho môže viesť k predčasnnej smrti. RA je ochorenie, ktoré skrakuje prežívanie pacientov približne o 10 rokov. Z rádiologických sledovaní vyplýva, že približne 50 – 70 % pacientov s RA má totiž rádiologické príznaky poškodenia kĺbov už do 2 rokov od začiatku ochorenia.

Najrýchlejšie rádiologické zmeny sa pozorujú vo včasných štádiách ochorenia. Najmä v prvých 5 – 7 rokoch rýchlo pribúda počet aj závažnosť kĺbového postihnutia. Vďaka zavedeniu nových diagnostických metód sa zisťuje, že rozsah poškodenia kĺbov (tzv. MSE – maximálne skóre erózií) je vo včasných štádiách RA tým väčší, čím citlivejšia metóda sa použije (napr. pri použití klasického RTG skeletu je MSE 13 %, zatiaľ čo pri použití MRI je MSE 45 %). Solau-Gervais et al [10] preukázali v malej prospektívnej štúdiu, že erózie metakarpofalangeálnych kĺbov viditeľné na MRI môžu pomôcť diagnostikovať RA u chorých s miernymi známkami a príznakmi ochorenia, negatívnym výsledkom testu anti-CCP a bez erózií na röntgenových snímkach. Napriek tomu, že MRI je nákladné vyšetrenie, použitie tejto metódy vo včasnom štádiu ochorenia môže objasniť diagnózu a umožniť zahájenie agresívnej liečby alebo potvrdiť prítomnosť erózií nedokázaných na röntgenových snímkach. V poslednom období sa k hodnoteniu kĺbneho poškodenia u pacientov s včasnou RA používa MRI končatín. V štúdiu Lindegaard et al [11] prítomnosť kostných erózií a/alebo opuchu na MRI končatín predpovedala kĺbne poškodenie na röntgenových snímkach o rok neskôr. Podstatným však zostáva, že približne do 10 – 12 rokov od začiatku ochorenia dochádza k ireverzibilnej deštrukcii kĺbov. Protizápalová liečba je účinná v ktoromkoľvek období do 10 – 12 rokov, ale z hľadiska osteoskeletálneho systému platí, že čím neskôr sa zápal potlačí, tým väčší je ireverzibilný funkčný defekt.

V súčasnosti sa v liečbe RA kladie dôraz na včasnú diagnostiku a včas zahájenú protizápalovú liečbu, ktorou sa dosiahne rýchla klinická remisia. Len takáto liečba zabezpečí dlhodobé uchovanie funkčnej kapacity. Výsledky štúdií ERA, ASPIRE a PREMIER u pacientov s relatívne včasnými štádiami RA (trvanie < 3 roky) dokázali, že biologická liečba (etanercept, infliximab alebo adalimumab) pridaná k bazálnej liečbe MTX má preukázateľne lepšie výsledky, hodnotené podľa ACR20, DAS28, Sharpovým skóre alebo HAQ ako samotná liečba DMARDs [12]. V štúdiu BeSt sa ukázalo, že pri včasnej aktívnej forme RA trvajúcej menej ako 2 roky došlo ku klinickému zlepšeniu a zastaveniu rádiologickej progresie či už pri použití iniciálnej kombinovanej liečby (vysokých dávok glukokortikoidov, metotrexátu a sulfasalazínu), alebo pri kombinácii metotrexátu s infliximabom. Výsledky ukázali, že došlo k zlepšeniu kvality života hodnotenej pomocou dotazníku HAQ, inhibícii rádiografickej progresie (Sharp/vdHeide skóre). Sekundárna analýza dokázala, že 80 % pacientov po 2 rokoch dosiahlo zníženie DAS skóre rovné alebo menej ako 2,4 a 42 % pacientov dosiahlo remisiu – DAS menej ako 1,6 [13]. Tieto výsledky sú porovnateľné so zisteniami počas 1. roku v štúdiu COMET.

Najnovšie výsledky prináša štúdia COMET [14], ktorá sledovala vplyv včasnej intervencie na klinický priebeh RA, ale nad predchádzajúcimi štúdiami vyniká v tom, že ako prvá sledovala dosiahnutie kompletnej remisie pomocou biologickej liečby do 52. týždňa. Ide o multicentrickú, dvojito zaslepenú randomizovanú štúdiu, v ktorej boli pacienti s RA (n = 542) na začiatku zaradení náhodným spôsobom do 2 terapeutických ramien. V jednom ramene užívali etanercept (solubilný anti-TNFalfa) v kombinácii s MTX (titrovaný zo 7,5 na 20 mg/týždeň, ak boli prítomné bolestivé alebo opuchnuté kĺby počas 4 – 12 týždňov) a v druhom ramene užívali placebo v kombinácii s MTX. Po 52 týždňoch pokračovali pacienti v prvom

ramene buď v 2-kombinácii etanercept + MTX alebo v monoterapii etanerceptom. V druhom ramene pacienti pokračovali buď v dvojkombinácii etanercept + MTX alebo v monoterapii MTX (Emery et al, abstrakt prezentovaný na ACR 2007) (schéma 1). Primárnym klinickým end-pointom bolo dosiahnutie DAS28 remisie (< 2,6) v 52. týždni. Pri RA existuje niekoľko spôsobov, ako merať aktivitu ochorenia a DAS28 je jedným z najkomplexnejších skórovacích systémov, ktorý berie do úvahy počet zapálených a bolestivých kĺbov, anamnézu aj laboratórne zápalové ukazovatele. Okrem DAS28 sa v štúdiu sledovali aj rádiografické zmeny (TSS v 52. týždni). Sekundárnymi end-pointmi bolo dosiahnutie DAS28 skóre a počet ACR 20 %, ACR 50 % a ACR 70 % odpovedí.

Do štúdie boli zaradení podľa inklúzných kritérií len dospelí pacienti vo včasnej fáze RA (dovolené trvanie RA v rozpätí ≥ 3 mesiacov a ≤ 2 rokov), s minimálne strednou aktivitou ochorenia (DAS28 ≥ 3,2, FW ≥ 28 mm/h/CRP ≥ 20 mg/l), s funkčným nálezom ACR I,II alebo III a bez predchádzajúcej liečby MTX. Jednotlivé ramená pacientov boli dobre vyvážené. V štúdiu COMET bola priemerná dĺžka trvania RA ≤ 9 mesiacov, ide teda o prvú štúdiu, ktorá skúmala efekt biologickej liečby vo veľmi včasných štádiách RA. V oboch ramenách bola priemerná hodnota DAS28 6,5, priemerný počet opuchnutých

kĺbov 17 a priemerný počet citlivých kĺbov 25, čo znamená, že išlo o vysoko aktívne ochorenie. V prípade pacientov zahrnutých do štúdie COMET išlo vo všetkých prípadoch o včasné štádium ochorenia s veľmi vysokou zápalovou aktivitou, indikované iníciaľne na biologickú liečbu. Keďže počet pacientov, ktorí dokončili liečbu v 52. týždni, bol vyšší v etanerceptovom ramene (80,7 v. 70,5 %) a tiež počet stiahnutých zo štúdie bol v tomto ramene nižší (19,3 v. 29,5 %), dal sa už z týchto údajov predpokladať vyšší klinický efekt biologickej liečby. V ramene len s MTX bol vyšší aj počet pacientov bez efektu terapie (9 v. 3,3 %). Výsledky štúdie COMET sú veľkou nádejou pre všetkých pacientov s RA, nakoľko DMARDs a všetky ostatné doteraz používané terapie mohli do istej miery ovplyvniť klinický priebeh ochorenia, ale len veľmi zriedkavo viedli ku kompletnej remisii. V štúdiu COMET dosiahlo v 52. týždni po etanercepte + MTX kompletnú remisiu 50 % pacientov, zatiaľ čo v MTX ramene len 28 % (p < 0,001). Podiel parciálnych remisii s minimálnou zvyškovou aktivitou ochorenia DAS20 LDA bol pri etanercepte ešte vyšší, t. j. 64 % (Emery et al, abstrakt prezentovaný na ACR 2007). Kompletnú remisiu pritom dosiahlo 40 % pacientov v etanerceptovom ramene už po 4 mesiacoch liečby, zatiaľ čo v MTX ramene to bolo v tomto čase o polovicu menej. Aj pokles aktivity

ochorenia bol u respondérov na MTX signifikantne pomalší ako pokles aktivity u respondérov na MTX + etanercept.

Odpoveď v 52. týždni hodnotená podľa ACR bola tiež signifikantne lepšia v prospech etanerceptu a vzhľadom na doterajšie výsledky s DMARDs sa dá povedať, že takýto efekt sa nikdy predtým u pacientov s vysokou aktivitou RA nedosiahol. V ramene s etanerceptom dosiahlo ACR20 až 86 % pacientov, ACR50 71 % a ACR70 až 48 %, čo je doteraz nevidaný efekt antireumatickej liečby. Vo všetkých troch stupňoch klinických odpovedí boli výsledky v etanerceptovom ramene signifikantne lepšie ako v ramene s MTX (p < 0,001). Aj keď HAQ nie je najlepším meradlom kvality života pacientov s RA, predsa sa bežne používa v mnohých svetových centrách na orientačné stanovenie funkčného postihnutia (disability). V štúdiu COMET dosiahlo 55 % pacientov HAQ ≤ 0,5 po etanercepte, teda väčšina pacientov dosiahla tzv. normálnu hladinu disability, zatiaľ čo v ramene s MTX túto hladinu dosiahla signifikantne menšia časť súboru (39 %, p < 0,001). Nezanedbateľným ukazovateľom efektívnosti liečby etanerceptom bol aj priemerný počet vynechaných pracovných dní, ktorý dosiahol v 52. týždni v MTX ramene 15 dní a v etanerceptovom ramene len 5 dní (p < 0,01). Bezpečnostný profil oboch liečebných režimov bol porovnateľný. Ani v jednom ramene sa nevyskytlo úmrtie v dôsledku terapie ani TBC infekcia. V ramene s MTX sa vyskytli 3 prípady rakoviny prsníka a 1 prípad karcinómu prostaty. V etanerceptovom ramene sa vyskytli po jednom prípade CLL, epidermoidný karcinóm jazyka, bazocelulárny karcinóm a Bowenova choroba. Štúdia COMET preukázala, že liečba etanerceptom podľa posledných výskumov vedie k doteraz nevidanému zvýšeniu kvality života a k redukcii fyzickej a sociálnej dysfunkcie pri RA s vysokou zápalovou aktivitou.

Doterajšie výsledky bazálnej terapie RA naznačujú, že v budúcnosti je potrebné terapeuticky intervenovať zavčasu, pretože výsledky poukazujú na to,

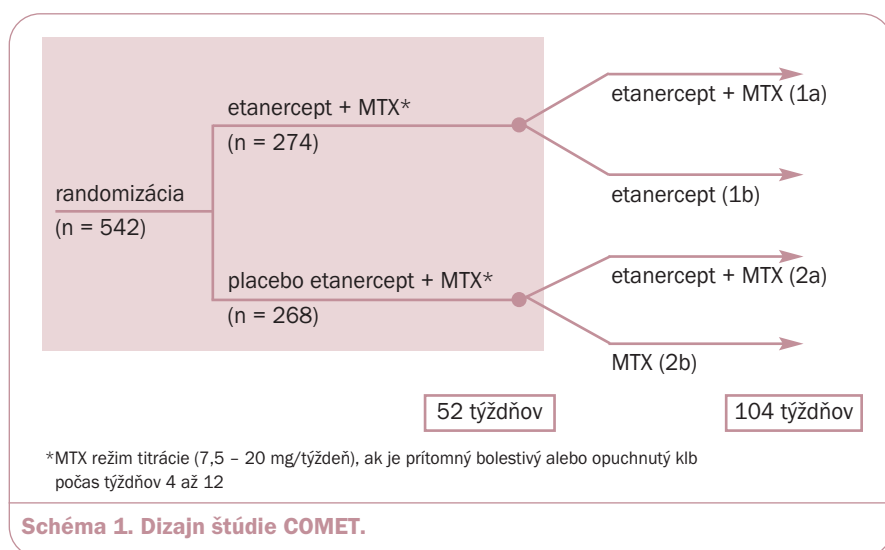


Schéma 1. Dizajn štúdie COMET.

že včasnou a intenzívnou bazálnou liečbou je možné dosiahnuť remisiu ochorenia.

Literatúra

- Mitchell KL, Pisetsky DS. Early rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19(3): 278 – 283.
- Landewé RB, Boers M, Verhoeven AC et al. COBRA combination therapy in patients with RA. Long term structural benefits of brief intervention. *Arthritis Rheum* 2002; 46(2): 347 – 356.
- Bukhari MA, Wiles NJ, Lunt M et al. Influence of disease-modifying therapy on radiographic outcome in inflammatory polyarthritis at five years. *Arthritis Rheum* 2003; 48(1): 46 – 53.
- Boers M. Understanding the window of opportunity concept in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48(7): 1771 – 1774.
- Machold KP, Stamm TA, Eberl GJ et al. Very recent onset arthritis: clinical, laboratory and radiological findings during the first year of disease. *J Rheumatol* 2002; 29(11): 2278 – 2287.
- Hitchon CA, Peschken CA, Shaikh S, El-Gabalawy HS. Early undifferentiated arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31(4): 605 – 626.
- van Aken J, van Dongen H, le Cessie S et al. Comparison of long term outcome of patients with RA presenting with undifferentiated arthritis or with RA: an observational cohort study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(1): 20 – 25.
- Manfredsdottir VF, Vikingsdottir T, Jonsson T et al. The effects of tobacco smoking and rheumatoid factor seropositivity on disease activity and joint damage in early RA. *Rheumatology* 2006; 45(6): 734 – 740.
- Matsui T, Shimada K, Ozawa N et al. Diagnostic utility of anticyclic citrullinated peptide antibodies for very early RA. *J Rheumatol* 2006; 33(12): 2390 – 2397.
- Solau-Gervais E, Legrand JL, Cortet B et al. Magnetic resonance imaging of the hand for the diagnosis of RA in the absence of anticyclic citrullinated peptide antibodies: a prospective study. *J Rheumatol* 2006; 33(9): 1760 – 1765.
- Lindgaard HM, Vallo J, Horslev-Petersen K et al. Low-cost, low-field dedicated extremity MRI in early RA: a 1-year follow-up study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(9): 1208 – 1212.
- Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF 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 RA who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006; 54(1): 26 – 37.
- Allart CF, Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK et al. Aiming at low disease activity in rheumatoid arthritis with initial combination therapy or initial monotherapy strategies: the BeSt study. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24(6 Suppl 43): S77 – S82.
- Emery P, Breedveld F, Hall S et al. Remission Rates in Subjects With Active Early Rheumatoid Arthritis – 1 Year Results of COMET: Combination of Methotrexate and Etanercept in Active Early Rheumatoid Arthritis. Slide presentation at the American College of Rheumatology congress, November 2007.

prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc., FRCP

Národný ústav reumatických chorôb,
Piešťany