

Wczesne wyniki leczenia infliksymabem pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów

Early outcome of patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab

Aleksandra Zoń-Giebel, Wiesława Liwoch-Morżoł, Janina Witkowska-Tomiczek, Andrzej Banasik, Piotr Sikora, Eugeniusz Zielonka, Danuta Kapołka

Śląski Szpital Reumatologiczno-Rehabilitacyjny im. gen. J. Ziętka w Ustroniu, dyrektor Szpitala dr med. Ryszard Wąsik

Słowa kluczowe: infliksymab, reumatoidalne zapalenie stawów.

Key words: infliximab, rheumatoid arthritis.

Streszczenie

Celem pracy była analiza wyników leczenia z użyciem infliksymabu pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS).

Analizą objęto 31 chorych (3 mężczyzn, 28 kobiet) w wieku średnio 50 lat (22–67 lat), leczonych w jednym ośrodku reumatologicznym w latach 2001–2003.

Do celów badania aktywność choroby oceniano przed rozpoczęciem leczenia infliksymabem, w 23. tyg. terapii, tj. po 5. wlewie leku, oraz w 54. tyg., tj. po 9. wlewie leku. Dobrą odpowiedź na leczenie wg kryteriów EULAR uzyskano po 23 tyg. i 54 tyg. u 21 chorych (68%). Pacjenci, u których nie uzyskano poprawy po 23 tyg., nie wykazywali jej także po 54 tyg. Żaden z analizowanych czynników (wiek, płeć, czas trwania choroby, liczba wcześniej stosowanych leków modyfikujących jej przebieg) nie miał wpływu na prawdopodobieństwo uzyskania dobrej odpowiedzi na leczenie. Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują na skuteczność terapii antycytokinowej z użyciem infliksymabu u chorych na RZS. Jednocześnie sugerują celowość i możliwość racjonalizacji tej formy leczenia.

Summary

The aim of this study was to analyse the outcome of patients with rheumatoid arthritis (RA) treated with infliximab.

Thirty-one patients (3 male, 28 female), aged 50 years (range 22–67 years), treated in a single institution between 2001–2003 were included.

For the purpose of this study, RA activity was analysed at baseline, after 23 weeks (i.e. after 5 infusions), and after 54 weeks (i.e. after 9 infusions). Twenty-one (68%) patients achieved good response according to EULAR criteria after both 23 and 54 weeks of therapy. None of the patients who failed to respond after 23 weeks responded after 54 weeks. None of the analysed factors (age, sex, disease duration, number of preceding disease-modifying anti-rheumatic drugs) was found to influence the probability to achieve good response.

Our results indicate high efficacy of infliximab in the treatment of RA. They also suggest that the treatment protocol could further be rationalised.

Wstęp i cel badania

Leki antycytokinowe są stosowane u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) od ponad 10 lat. Badania kliniczne wykazały dużą skuteczność tej formy terapii w porównaniu z wcześniej stosowanym leczeniem, z użyciem leków modyfikujących przebieg choroby (DMARD) [1–4]. Uważa się jednak, że terapia

antycytokinowa nie jest leczeniem przyczynowym, a co za tym idzie, nie pozwala na uzyskanie trwałej odpowiedzi u chorych na RZS. Ponieważ jej koszty są wysokie, a liczba leków biologicznych rośnie, istotna jest rzetelna ocena ich skuteczności, co powinno służyć racjonalizacji leczenia chorych na RZS.

Celem niniejszej pracy jest analiza wyników terapii z zastosowaniem infliksymabu u pacjentów z RZS le-

Adres do korespondencji:

dr med. Aleksandra Zoń-Giebel, Śląski Szpital Reumatologiczno-Rehabilitacyjny im. gen. J. Ziętka, ul. Szpitalna 11, 43-450 Ustroń, tel. +48 33 854 26 40, faks +48 33 854 35 99, e-mail: olagiebel@poczta.fm

Praca wpłynęła: 23.01.2006 r.

czonych w Śląskim Szpitalu Reumatologiczno-Rehabilitacyjnym w Ustroniu.

Materiał i metody

Pacjenci

Do leczenia kwalifikowano pacjentów spełniających następujące kryteria:

- 1) rozpoznanie RZS wg kryteriów *American College of Rheumatology* (ACR) z 1987 r.,
- 2) czas trwania choroby od momentu rozpoznania ≥ 6 mies.,
- 3) leczenie metotreksatem (MTX) przez ≥ 3 poprzedzające miesiące w dawce $\geq 7,5$ mg/tydz. (dawka MTX musiała być stała przez 8 tyg. poprzedzających zakwalifikowanie do badania),
- 4) aktywny przebieg choroby pomimo stosowania terapii DMARDs, przy czym aktywność choroby definiowano jako:
 - a) 6 lub więcej obrzękniętych lub sztywnych stawów,
 - b) obecność co najmniej 2 spośród następujących 3 parametrów:
 - sztywność poranna trwająca ≥ 45 min,
 - stężenie CRP ≥ 2 mg/dl,
 - OB ≥ 28 mm/godz.

Do analizy zakwalifikowano kolejnych 31 chorych na RZS leczonych infliksymabem w latach 2001–2003. Mediana wieku 28 kobiet i 3 mężczyzn wyniosła 50 lat (22–67 lat). Charakterystykę demograficzną chorych przedstawiono w tab. I, a parametry związane z aktywnością choroby zestawiono w tab. II.

Leczenie

Infliksymab podawano w trwającym 2 godz. wlewie dożylnym, w dawce 3 mg/kg masy ciała w 1. dniu, dalej w tej samej dawce po 2 i 6 tyg., a następnie co 8 tyg.

Łącznie chorzy otrzymali 9 dawek leku. Jednocześnie kontynuowano leczenie metotreksatem i glikokortykosteroidami w stałej dawce, takiej jak w momencie zakwalifikowania chorych do badania. W zależności od stanu klinicznego pacjenta modyfikowano jedynie dawkę niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).

Ocena aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów

Do celów badania aktywność choroby oceniano przed rozpoczęciem leczenia infliksymabem, w 23. tyg. leczenia, tj. po 5. wlewie leku, oraz w 54. tyg., tj. po ostatnim, 9. wlewie.

Do oceny aktywności choroby stosowano wskaźnik DAS 28, uwzględniający liczbę bolesnych uciskowo stawów, liczbę obrzękniętych stawów, wartość OB i ogólną aktywność choroby w ocenie pacjenta z użyciem analogowej skali wzrokowej (VAS) [5, 6]. Zgodnie z wytycznymi Europejskiej Ligi do Walki z Reumatyzmem (EULAR) wyróżniono następujące stopnie aktywności choroby [7, 8]:

- bardzo wysoka aktywność choroby – DAS 28 $> 5,1$,
- duża aktywność choroby – DAS 28 w przedziale 3,2–5,1,
- umiarkowana aktywność choroby – DAS 28 $> 2,6 < 3,2$,
- remisja choroby – DAS 28 $\leq 2,6$.

Oprócz oceny 28 bolesnych i obrzękniętych stawów dokonano niezależnej oceny 44 stawów wg wskaźnika stawowego Ritchiego [9]. Stawy były badane pod względem bolesności uciskowej, jednak nie oceniano stopnia nasilenia bolesności, upraszczając formę badania do stwierdzenia bolesności (1 punkt) lub braku bolesności stawu (0 punktów), zachowując pozostałe kryteria oceny. Podobnie oceniono 44 stawy pod względem obecności obrzęku.

Tabela I. Charakterystyka pacjentów

Table I. Patient characteristics

liczba chorych	31
wiek (mediana, zakres)	50 (22–67) lat
płeć (kobiety/mężczyźni)	28 (90%)/3 (10%)
obecność czynnika reumatoidalnego	26 (84%)
wskaźnik masy ciała (BMI) (mediana, zakres)	25,5 (17–36) kg/m ² powierzchni ciała
czas od rozpoznania (mediana, zakres)	10 (1–26) lat
liczba stosowanych DMARDs (mediana, zakres)	5 (1–8)
terapia steroidami w momencie włączenia	30 (97%)

DMARDs – leki modyfikujące przebieg choroby

Tabela II. Wskaźniki aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów przed rozpoczęciem, w trakcie i po zakończeniu leczenia infliksymabem

Table II. Indices and markers of disease activity before, during and after treatment with infliximab

Wskaźnik aktywności RZS	Przed leczeniem	23. tydz.	p*	54. tydz.	p*
DAS 28	6,3 (4,5–8,2)	4,5 (2,3–7,5)	0,000003	5,1 (0,5–7,6)	0,00002
szttywność poranna (min)	60 (0–240)	20 (0–180)	0,0007	30 (0–180)	0,009
VAS (0–100)	60 (6–90)	30 (0–80)	0,00003	30 (0–80)	0,0004
liczba bolesnych stawów (z 44)	25 (6–44)	11 (0–44)	0,00007	10 (0–36)	0,00003
liczba obrzękniętych stawów (z 44)	11 (0–30)	2 (0–33)	0,0004	5 (0–31)	0,006
liczba bolesnych stawów (z 28)	14 (3–28)	7 (0–28)	0,00008	9 (0–28)	0,002
liczba obrzękniętych stawów (z 28)	8 (0–28)	1 (0–20)	0,001	2 (2–21)	0,01
OB (mm/godz.)	54 (9–122)	37 (6–82)	0,0008	34 (2–90)	0,008
białko C-reaktywne (mg/l)	17 (0–107)	10 (0–116)	0,13	1 (1–137)	0,04
hemoglobina (g/dl)	13,1 (10,8–16,3)	13,5 (10,6–15,4)	0,06	12,8 (9,8–15,6)	0,95
płytki krwi (G/L)	275 (187–472)	300 (161–480)	0,72	286 (169–427)	0,49
żelazo (μmol/l)	10 (2–24,4)	12 (6,96–26,2)	0,38	9,8 (4,5–20,8)	0,55

*W odniesieniu do wartości początkowych

Ponadto oceniano czas trwania sztywności porannej, a spośród parametrów laboratoryjnych stężenie białka C-reaktywnego (CRP), stężenie hemoglobiny, liczbę płytek krwi i stężenie żelaza.

Kryteria odpowiedzi na leczenie

W celu oceny odpowiedzi na zastosowane leczenie wykorzystano kryteria poprawy wg EULAR. Zgodnie z tymi kryteriami za dobrą odpowiedź na leczenie uznawano redukcję DAS 28 o $>1,2$ w stosunku do wartości wyjściowej, za umiarkowaną – zmniejszenie DAS 28 o $>0,6$ i $\leq 1,2$. Za brak poprawy uznano zmniejszenie DAS 28 o $\leq 0,6$ w porównaniu z wartością wyjściową.

Metody obliczeń statystycznych

Ponieważ rozkład zmiennych numerycznych różnił się istotnie od rozkładu normalnego, do ich opisu stosowano medianę (zakres), a do weryfikacji hipotez – testy nieparametryczne. Wartości poszczególnych wskaźników związanych z aktywnością RZS uzyskane po 23 i 54 tyg. leczenia infliksymabem porównywano z wartościami przed leczeniem z zastosowaniem testu Wilcoxon. Wpływ poszczególnych zmiennych na prawdopodobieństwo uzyskania dobrej odpowiedzi na leczenie analizowano za pomocą dokładnego testu Fishera – dwustronnego. Zależności, dla których wartość p wyniosła $<0,05$, uznawano za znamienne statystycznie.

Wyniki

Odpowiedź na leczenie

Dobrą odpowiedź na leczenie infliksymabem, zgodnie z kryteriami EULAR, uzyskano po 23 tyg. u 21 chorych (68%). Odsetek ten nie zmienił się po 54 tyg. terapii (tab. III). Odpowiedź umiarkowaną uzyskano u 5 chorych (16%) po 23 tyg. i u 1 pacjenta (3%) po 54 tyg. leczenia. Żaden z analizowanych czynników (wiek, płeć, czas trwania choroby, liczba DMARD) nie wpływał na prawdopodobieństwo uzyskania dobrej odpowiedzi.

Aktywność choroby

Wskaźnik DAS 28 przed rozpoczęciem leczenia wynosił 6,3 (zakres 4,5–8,2) i uległ zmniejszeniu do 4,5 (zakres 2,3–7,5) po 23 tyg. leczenia ($p=0,000003$) (tab. II). Po 54 tyg. terapii infliksymabem DAS 28 wynosił 5,1 (zakres 0,5–7,6) i pozostał znamienne mniejszy w porównaniu z wartościami wyjściowymi ($p=0,0002$).

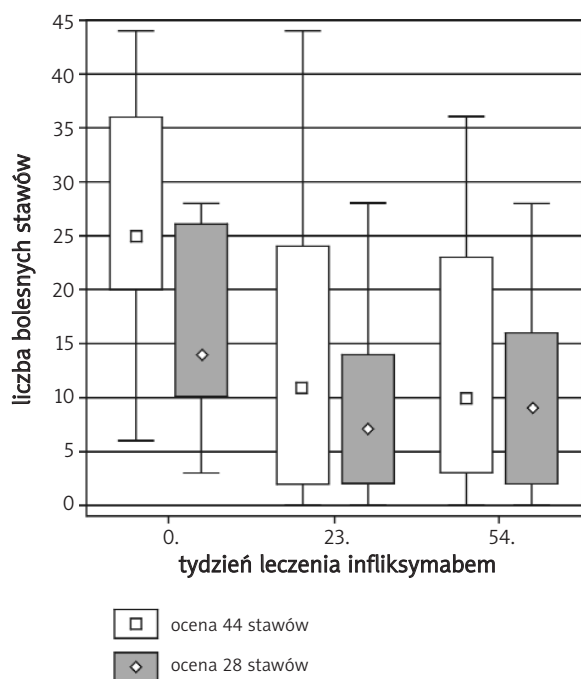
Przed rozpoczęciem leczenia infliksymabem wysoką aktywność choroby stwierdzano u 90% pacjentów, umiarkowaną – u 10% (tab. IV). Po 23 tyg. terapii odsetek ten wyniósł odpowiednio 35% i 52%. Po 54 tyg. leczenia wysoką aktywność choroby stwierdzano u 16 chorych (52%), co oznacza, że u 5 pacjentów doszło do zaostrzenia po uzyskanej uprzednio poprawie. Remisję RZS uzyskano w okresie 54 tyg. u 10% chorych.

Tabela III. Odpowiedź na leczenie po 23 i 54 tyg. leczenia infliksymabem – zgodnie z kryteriami EULAR

Table III. Response after 23 and 54 weeks of infliximab therapy (according to EULAR criteria)

Odpowiedź na leczenie	23. tydz.	54. tydz.
dobra	21 (68%)	21 (68%)
umiarkowana	5 (16%)	1 (3%)
brak	5 (16%)	9 (29%)

Stwierdzono znamienne zmniejszenie następujących klinicznych i laboratoryjnych wskaźników aktywności RZS po 23 i 54 tyg. w stosunku do wartości przed rozpoczęciem terapii infliksymabem: czas trwania sztywności porannej, VAS, liczba bolesnych i obrzękniętych stawów (spośród 28 i spośród 44 badanych), OB (tab. III, ryc. 1., 2.).



Ryc. 1. Liczba bolesnych stawów przed rozpoczęciem, w trakcie i po zakończeniu leczenia infliksymabem. Przedstawiono wyniki oceny 28 i 44 stawów.

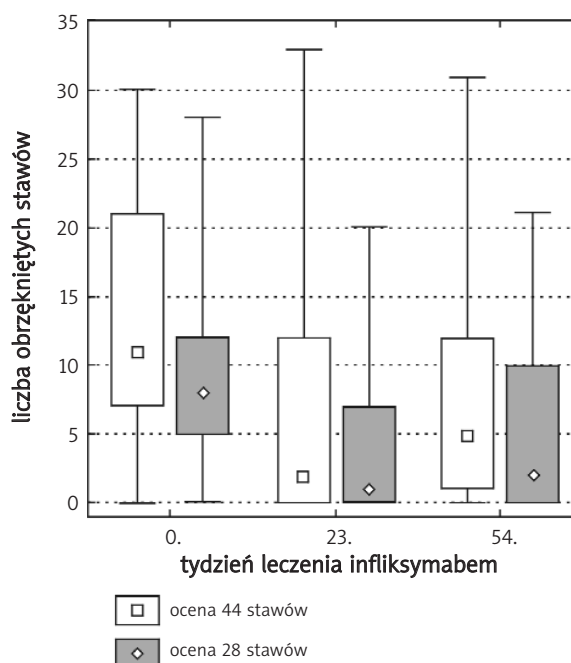
Fig. 1. The number of tender joints at baseline, after 23 weeks of infliximab therapy, and after 54 weeks of the treatment. Assessment of 28 and 44 joints is presented.

Tabela IV. Aktywność choroby przed rozpoczęciem, w trakcie i po zakończeniu leczenia infliksymabem wg kryteriów EULAR

Table IV. Disease activity before, during and after treatment with infliximab (according to EULAR criteria)

Aktywność choroby	Przed leczeniem	23. tydz.	54 tydz.
znaczna	28 (90%)	11 (35%)	16 (52%)
umiarkowana	3 (10%)	16 (52%)	7 (23%)
mała	–	3 (10%)	5 (16%)
remisja	–	1 (3%)	3 (10%)

W odniesieniu do stężenia CRP znamienne zmniejszenie stwierdzono dopiero po 54 tyg. leczenia. Nie wykazano zmian w zakresie parametrów morfologii krwi obwodowej i stężenia żelaza.



Ryc. 2. Liczba obrzękniętych stawów przed rozpoczęciem, w trakcie i po zakończeniu leczenia infliksymabem. Przedstawiono wyniki oceny 28 i 44 stawów.

Fig. 2. The number of swollen joints at baseline, after 23 weeks of infliximab therapy, and after 54 weeks of the treatment. Assessment of 28 and 44 joints is presented.

Objawy niepożądane

U 4 pacjentów (13%) wystąpiły objawy uczuleniowe w postaci łagodnej wysypki, u 7 chorych (22%) stwierdzono pojawienie się w surowicy przeciwciał przeciwdrożdżowych – bez objawów klinicznych wskazujących na obecność innej choroby autoimmunologicznej. U 1 pacjentki po 8. wlewie infliksymabu wystąpiło patologiczne złamanie typu Collesa. W trakcie leczenia nie obserwowano poważnych powikłań infekcyjnych.

Dyskusja

Terapia antycytokinowa z użyciem infliksymabu była przedmiotem wielu badań klinicznych u chorych na RZS. W największym przeprowadzonym dotąd randomizowanym badaniu – ATTRACT, do którego zakwalifikowano 428 pacjentów z aktywną postacią RZS, wykazano, że skojarzone leczenie infliksymabem i metotreksatem w porównaniu z leczeniem samym MTX zwiększa odsetek poprawy z 17 do 51,8%, przy czym poprawa odnosi się do wszystkich uznanych klinicznie i biochemicznie wskaźników choroby [6].

Wyniki przeprowadzonej analizy potwierdzają skuteczność leczenia infliksymabem z możliwością uzyskania dobrej odpowiedzi u ponad 2/3 pacjentów z RZS, charakteryzujących się długim przebiegiem choroby i opornością na wiele wcześniej stosowanych metod terapii. Należy przy tym podkreślić, że efekt leczenia zostaje osiągnięty już po 23 tyg., tj. po zastosowaniu 5 dawek leku. Jednak chorzy, u których nie uzyskano poprawy po tym okresie, nie wykazywali jej także po 54 tyg. Co więcej, u części pacjentów, u których uzyskano umiarkowaną poprawę po 23 tyg., została ona utraczona w okresie kolejnych 31 tyg., pomimo kontynuacji leczenia infliksymabem. Może to być wynikiem wydłużenia czasu między kolejnymi wlewami.

Uwzględniając wysoki koszt leczenia, a także możliwość wystąpienia związanych z nim ciężkich objawów niepożądanych, celowe byłoby wyodrębnienie grupy, która może odnieść z leczenia największą korzyść, a także grupy, w której szansa uzyskania poprawy jest znikoma. Niestety, w badanej populacji nie wykazano wartości prognostycznej dla żadnego z analizowanych czynników, odnoszących się do charakterystyki pacjenta przed zakwalifikowaniem do badania. W tej sytuacji uzasadnione wydaje się podejście empiryczne, w którym szansę uzyskania długotrwałej poprawy szacuje się na podstawie wyników leczenia po zastosowaniu kilku pierwszych wlewów infliksymabu. U pacjentów, u których po tym okresie uzyskano poprawę, leczenie powinno być kontynuowane. Pacjenci, u których takiej odpowiedzi nie uzyskano, mogliby być kandydatami do terapii z użyciem innych, różniących się mechanizmem działania leków.

Przedstawione powyżej rozważania uwzględniają analizę odpowiedzi na podstawie wskaźnika DAS 28, co wymaga oceny bolesności i obrzęku 28 stawów. W ten sposób jednak pomija się badanie stawów stóp, skokowych, biodrowych, stawów skroniowo-żuchwowych czy mostkowo-obojczykowych, których zajęcie spostrzega się często w przebiegu RZS. Te ostatnie są uwzględniane w przypadku wskaźnika stawowego Ritchiego, który jest innym, aprobowanym w badaniach klinicznych sposobem oceny odpowiedzi na leczenie. Jego mniejsza popularność wynika z czasochłonności i złożoności. W przeprowadzonym badaniu nie wykonaliśmy prawidłowej analizy wskaźnika stawowego Ritchiego, ograniczając się jedynie do stwierdzenia obecności bólu i obrzęku w obrębie 44 stawów, nie uwzględnialiśmy natomiast stopnia nasilenia tych objawów. Pomimo tego przeprowadzona analiza wskazuje, że badanie 44 stawów w odniesieniu do oceny wyników leczenia infliksymabem może być bardziej adekwatne niż badanie 28 stawów. W istocie, przed rozpoczęciem leczenia liczba zajętych stawów była istotnie wyższa, gdy badano 44 stawy w porównaniu z 28 stawami, podczas gdy po 23 i 54 tyg. terapii różnice przy uwzględnieniu obu wskaźników były znikome. Sugeruje to, że poprawa w zakresie stawów uwzględnianych przy wskaźniku Ritchiego, a nie branych pod uwagę przy DAS 28, była większa niż w odniesieniu do stawów uwzględnianych jednocześnie w obu wskaźnikach.

Wyniki analizy chorych na RZS leczonych w jednym ośrodku reumatologicznym wskazują na dużą skuteczność terapii antycytokinowej z użyciem infliksymabu. Jednocześnie sugerują celowość i możliwość racjonalizacji tej formy leczenia, a także wskazują na konieczność optymalizacji metod oceny odpowiedzi po leczeniu.

Wnioski

1. Dobrą odpowiedź na leczenie infliksymabem, wg kryteriów EULAR, uzyskano u 60% pacjentów.
2. Jeśli po 5. wlewie infliksymabu (23. tydz. leczenia) nie nastąpi poprawa, to dalsze leczenie wydaje się niecelowe lub należy zwiększyć częstotliwość podawania leku z 8 do 6 tyg.
3. Ocena badania stawów wskaźnikiem Ritchiego może być bardziej adekwatna niż ocena na podstawie wskaźnika DAS 28 przy kwalifikacji do leczenia i w ocenie wyników terapii.

Piśmiennictwo

1. Charles P, Elliot MJ, Davis D, et al. Regulation of cytokines inhibitors, and acute-phase proteins following anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis. *J Immunol* 1999; 163: 1521-8.
2. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 30: 1586- 93.

3. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1552-63.
4. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-tumor necrosis factor trail in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1549-602.
5. Prevoo MLL, van't Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 44-8.
6. Van den Haijde DM, van't Hof MA, van Riel PL, et al. Development of a disease activity score based on judgement in clinical practise by rheumatologists. *J Rheumatol* 1993; 20: 579-81.
7. Van Gestel AM, Anderson JJ, van Riel PLCM, et al. ACR and EULAR improvement criteria have comparable validity in rheumatoid arthritis trials. *European League of Associations for Rheumatology. J Rheumatol* 1999; 26: 705-11.
8. Van Gestel AM, Prevoo MLL, van't Hof MA, et al. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization (International League Against Rheumatism Criteria). *Arthritis Rheum* 1996; 39: 34-40.
9. Ritchie DM, Boyle JA, McInnes JM, et al. Clinical studies with an articular index for the assessments of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis. *Quat J Med* 1968; 147: 393-406.