

EFICACITATEA TRATAMENTULUI CU RITUXIMAB PE UN LOT DE PACIENȚI CU POLIARTRITĂ REUMATOIDĂ ÎN FUNCȚIE DE REMISIVUL CLASIC ASOCIAT ȘI INDICELE DE MASĂ CORPORALĂ

Efficacy of rituximab in a group of patients with rheumatoid arthritis is influenced by the associated classic synthetic DMARD and by the body mass index

Cătălina-Elena Ionescu¹, Luminița Enache², Corina Mogoșan², Cătălin Codreanu²,
Denisa Predețeanu¹

¹Clinica de Medicină Internă și Reumatologie „Sfânta Maria“, București

²Centrul Clinic de Boli Reumatismale „Dr. Ion Stoia“, București

Rezumat

Introducere. Rituximab (RTX), anticorp monoclonal anti-CD20, testat în studii clinice randomizate controlate placebo și aprobat în practica clinică curentă, și-a demonstrat eficacitatea în poliartrita reumatoidă (PR), la pacienții care nu au răspuns la terapia cu blocați de TNF α clasici.

Obiective. Studiul de față și-a propus să monitorizeze evoluția unui lot de pacienți cu PR, aflați în tratament cu RTX, pe o perioadă de 12 luni. Obiectivul principal a fost evaluarea parametrilor de activitate a bolii sub tratamentul cu RTX, la 6 luni, respectiv la 12 luni, cu scopul de a urmări activitatea bolii sub tratament. Obiectivele secundare au fost reprezentate de evaluarea răspunsului terapeutic la RTX în funcție de remisivul clasic utilizat în asociere și indicele de masă corporală al pacienților.

Material și metodă. Lucrarea de față este un studiu descriptiv, retrospectiv, de tip serie de cazuri, care a inclus un lot de 30 de pacienți cu PR în tratamentul cu RTX. Eficacitatea terapiei a fost evaluată utilizând valorile VSH, PCR, VAS, NAT28, NAD28 și a indicelui compozit DAS28 la trei momente de timp diferite: inițiere, 6 luni și 12 luni. Prelucrarea statistică a datelor a fost realizată cu ajutorul programelor Microsoft Excel 2010 și SPSS Statistics 20. Testele statistice folosite au fost: testele t împerecheate, testele t independente și testul chi-pătrat.

Rezultate. În cadrul lotului de studiu, media scorului DAS28 scade de la 5,62 la inițiere la 3,69 la 6 luni, iar la finalul perioadei de urmărire atinge valoarea de 3,09. Aceste valori prezintă o tendință de scădere lineară în timp ($R^2 = 0,9157$) și sunt diferite semnificativ statistic conform valorilor p obținute. Variabilele individuale, componente ale scorului DAS28 au prezentat același trend. La 12 luni, subgrupul de pacienți tratat cu asocierea RTX-leflunomid (LEF) a prezentat medii DAS28 și VSH semnificativ statistic mai mici comparativ cu pacienții în tratament cu asocierea RTX-metotrexat (MTX) (2,67 vs 3,28, $p = 0,038$); (16,22 mm/h vs 28,04 mm/h, $p = 0,011$); în plus, procente mai mari dintre aceștia au atins LDA la 6 luni (44,4% vs 0%, $p = 0,001$) și respectiv la 12 luni (55,6% vs 9,5%, $p = 0,006$). La finalul perioadei de urmărire, subgrupul de pacienți normoponderali prezintă valori mai mici ale VSH-ului (20,13 mm/h vs 28,86 mm/h, $p = 0,045$), scoruri mai mici DAS28 (2,82 vs 3,37, $p = 0,042$), o ameliorare superioară a valorilor DAS28 față de inițiere (3,02 vs 2, $p = 0,022$) și un procent mai mare de pacienți aflați în remisiune (40% vs 0%, $p = 0,006$) față de subgrupul de pacienți supraponderali.

Concluzii. Pentru lotul de studiu s-a demonstrat cu semnificație statistică scăderea tuturor parametrilor de activitate a bolii măsurați de la inițiere, la 6 luni și respectiv 12 luni, superioritatea asocierii RTX-LEF și rate de răspuns mai bune la terapie ale pacienților normoponderali.

Cuvinte cheie: poliartrită reumatoidă, rituximab, leflunomid, indice de masă corporală

Abstract

Introduction. Rituximab (RTX), an anti-CD20 monoclonal antibody, tested in randomised placebo-controlled trials and approved for clinical practice, has demonstrated its efficacy in rheumatoid arthritis (RA) in patients with TNF α inhibitor failure.

Objectives. The present study aims to monitor the evolution of a group of RA patients, undergoing RTX treatment over a 12 month period. The main objective was to assess the parameters of disease activity throughout RTX

treatment at 6, respectively 12 months. The secondary objectives were to evaluate the therapeutic response to RTX contingent on the classic disease modifying drug associated and the body mass index.

Materials and method. The present article is a descriptive retrospective case-series study, which included a group of 30 patients with RA treated with RTX. Treatment efficacy was evaluated with the aid of ESR (erythrocyte sedimentation rate), CRP (C-reactive protein), VAS (visual analog scale), SJC (swollen joint count), TJC (tender joint count) and the composite score DAS28 at three different time points: treatment initiation, 6 months and 12 months. For data analysis, the present study used Microsoft Excel 2010 and SPSS Statistics 20. The statistical tests employed for the analysis were: the paired t-test, the independent t-test and the Chi-squared test.

Results. In the study group the mean DAS28 decreases from 5,62 at treatment initiation to 3,96 at 6 months, reaching 3,09 at the end of the study period. These values display a decrease in linear time trend ($R^2 = 0,9157$) and their differences are statistically significant when taking the obtained p-values into account. The individual components of DAS28 display the same trend. At 12 months, the RTX-leflunomide (LEF) patient subgroup displayed statistically significant lower means for DAS28 and ESR in comparison to the association RTX-methotrexate (2,67 vs. 3,28, $p = 0,038$); (16,22 mm/h vs. 28,04 mm/h, $p = 0,011$); moreover, a higher proportion of the first group reached LDA at 6 months (44,4% vs 0%, $p = 0,001$) and at 12 months (55,6% vs 9,5%, $p = 0,006$). At the end of the study period, the patient subgroup with a normal BMI exhibited lower ESR values (20,13mm/h vs 28,86mm/h, $p = 0,045$), DAS28 scores (2,82 vs 3,37, $p = 0,042$), more marked improvement in the DAS28 score from baseline (3,02 vs 2, $p = 0,022$) and a higher proportion of remission (40% vs 0%, $p = 0,006$) in comparison to overweight patients.

Conclusions. For the study group it has been shown that all the parameters of disease activity decrease from baseline at 6 months and, respectively, 12 months. It has also been shown that the RTX-LEF association is superior to the RTX-methotrexate one and that patients with a normal BMI have better treatment response rates.

Keywords: rheumatoid arthritis, rituximab, leflunomide, body mass index

INTRODUCERE

Poliartrita reumatoidă (PR) este o afecțiune inflamatoare cronică sistemică, cu patogenie autoimună, de etiologie necunoscută, care se manifestă predominant la nivelul articulațiilor sinoviale, conducând la distrucții și deformări osteocartilaginoase ireversibile. (1) PR are un impact socio-economic major, scurtează speranța de viață cu 5-10 ani în medie, prin determinările extraarticulare, și compromite calitatea vieții pacienților prin handicapul fizic important determinat de modificările biomecanicii articulare (2).

Incapacitatea de muncă a fost considerată una dintre cele mai importante consecințe socio-economice ale PR, plasând o povară economică semnificativă asupra individului și a societății. Dovezile sugerează îmbunătățirea capacității pacienților de a își menține activitatea profesională dacă se intervine cu un tratament agresiv precoce, în fereastra de oportunitate (3). Studii clinice randomizate au demonstrat eficacitatea blocanților de TNF α în ameliorarea simptomatologiei, îmbunătățirea statusului funcțional și inhibarea distrucțiilor radiologice, motiv pentru care acești agenți au reprezentat terapia biologică de primă linie în PR conform recomandărilor EULAR/ACR 2010. În studiile clinice randomizate mari, proporția pacienților care nu răspund sau nu tolerează blocanții de TNF α și necesită switch în primul an de terapie este foarte mare și variază între 21% și 58% (4).

RTX, unul dintre agenții biologici cu un mecanism de acțiune diferit, testat în studii clinice randomizate controlate placebo, și-a demonstrat eficacitatea prin reducerea activității bolii, la pacienții care nu au răspuns la terapia cu blocanți de TNF α și există posibilitatea ca introducerea lui ca alternativă de tratament, mai rapid, să ducă la o proporție mai mare de pacienți cu răspuns eficient mai precoce în cursul bolii (5). RTX este un anticorp monoclonal himeric potent, realizat prin inginerie genetică, care produce liza celulelor ce exprimă antigenul transmembranar CD20, printr-o varietate de mecanisme, care includ liza mediată de complement, distrugerea celulară anticorp-dependentă și inducerea apoptozei (6). Studiul clinic *REFLEX* a demonstrat eficacitatea și siguranța asocierii RTX cu metotrexat pe remiterea simptomatologiei la pacienții cu forme active de PR, care nu au răspuns anterior la terapia cu unul sau mai mulți blocanți de TNF α (7).

SCOP ȘI OBIECTIVE

Scopul studiului de față este monitorizarea evoluției unui lot de 30 de pacienți cu PR, în tratament cu RTX, pe o perioadă de 12 luni, în vederea aprecierii gradului de răspuns la tratament. Obiectivul principal este evaluarea parametrilor de activitate a bolii (VSH, PCR, VAS, NAT28, NAD28, DAS28) în urma tratamentului cu RTX, la 6 luni, respectiv la 12 luni, de la inițierea acestuia. Obiectivele secundare sunt reprezentate de investigarea eficacității terapiei

cu RTX în funcție de remisivul clasic utilizat în asocieri, MTX sau LEF (LEF), și cercetarea relației dintre indicele de masă corporală (IMC) al pacienților și răspunsul la tratamentul cu RTX.

MATERIAL ȘI METODE

Lucrarea de față, realizată cu date din cadrul Centrului Clinic de Boli Reumatismale „Dr. Ion Stoia”, București (CCBR), este un studiu descriptiv, retrospectiv, de tip serie de cazuri, pentru care colectarea datelor primare a avut loc în perioada august-septembrie 2012. Pacienții incluși în lotul de studiu au fost selecționați din rândul bolnavilor cu PR care au primit tratament cu agenți biologici în perioada 2008-2012, iar datele acestora au fost colectate transversal din dosarele de rambursare existente la CCBR. Criteriul de includere al pacienților în studiu a fost inițierea tratamentului cu RTX. RTX este indicat în formele de PR activă, severă, la pacienții adulți, care au avut un răspuns inadecvat (non-responderi) sau intoleranță la alte medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARD), incluzând unul sau mai multe tratamente cu inhibitori de TNF α . Criteriile de excludere au fost reprezentate de lipsa a cel puțin trei evaluări succesive și decesul. În final a fost constituit un lot de 30 de pacienți.

Descrierea lotului la inițierea terapiei cu RTX

Caracteristicile demografice și clinice ale pacienților incluși în lotul de studiu sunt descrise în Tabelul 1.

Deoarece unul dintre obiectivele secundare și-a propus să observe eficacitatea tratamentului cu RTX în funcție IMC, s-a analizat distribuția acestuia pe lotul de studiu, prezentată în Fig. 1.

În lotul de studiu, conform IMC, sunt 14 pacienți (46,66%) normoponderali, 12 pacienți (40%) supraponderali, 3 pacienți cu obezitate de gradul I (10%) și 1 pacient subponderal (3,33%). Pentru consecvența prelucrării statistice, lotul a fost împărțit în 2 subgrupe: 15 pacienți cu IMC < 25 kg/m², considerați normoponderali și 15 pacienți cu IMC \geq 25 kg/m², considerați supraponderali.

Pentru a monitoriza activitatea bolii pacienților și posibila ameliorare la tratamentul cu RTX la inițierea terapiei, la 6 luni și respectiv la 12 luni au fost colectate valorile următoarelor variabile individuale (core sets measures): numărul de articulații dureroase (NAD28) și numărul de articulații tumefiate (NAT28) din numărătoarea a 28 de articulații, evaluarea globală a activității bolii realizată de pacient pe o scală

analog vizuală (VAS) și reacții de fază acută VSH (mm/h) și PCR (mg/dl). Aceste variabile individuale sunt utilizate pentru calcularea indicelui compozit – DAS28, care apreciază nivelul de activitate a bolii. În cadrul acestui studiu, scorul de activitate a bolii a fost calculat pe baza valorilor VSH. O valoare mai mică de 2,6 a DAS28 indică remisiunea, o valoare mai mică de 3,2 indică o activitate redusă a bolii, o valoare mai mică de 5,1 indică o activitate moderată a bolii, iar un DAS28 mai mare de 5,1 semnaleză o activitate ridicată a bolii.

Doze și mod de administrare a tratamentului

RTX a fost administrat în mediu spitalicesc, sub supravegherea atentă a medicului, în prezența unor mijloace imediate de resuscitare, în cicluri de tratament aplicate la 6 luni, după o abordare „treat to target”. Un ciclu de tratament a constat în 2 perfuzii de 1.000 mg, la distanță de 2 săptămâni, conform dozei recomandate.

TABELUL 1. Descrierea lotului la inițierea terapiei cu RTX

Caracteristici	N = 30	Observații
Vârsta actuală (ani)	58,06 \pm 11,05	Minim 34 ani Maxim 80 ani
Vârsta la inițiere RTX (ani)	56,16 \pm 11,64	Minim 32 ani Maxim 77 ani
Durata bolii la inițiere RTX (ani)	13,3 \pm 8,89	Minim 2 ani Maxim 35 ani
Sex	Femei	26 (86,66%)
	Bărbați	4 (13,33%)
Mediu de rezidență	Urban	20 (66,66%)
	Rural	10 (33,33%)
IMC inițial (kg/m ²)	24,85 \pm 4,39	Minim 17,21 kg/m ² Maxim 33,79 kg/m ²
FR prezent (%)	170,54 \pm 133,75	Titru FR disponibil doar pentru 20 pac
Terapii anti-TNF α anterioare		
	1 anti-TNF α	19 (63,33%)
	2 anti-TNF α	10 (33,33%)
	3 anti-TNF α	1 (3,33%)
Motiv switch anti-TNF α		
	Reacții adverse	9 (30%)
	Non-responderi	21 (70%)

Terapia cu RTX se asociază întotdeauna cu un remisiv tradițional, iar pacienților incluși în studiul de față li s-a administrat MTX sau LEF. MTX a fost administrat subcutanat în doză de 20 mg/săptămână și LEF a fost administrat oral în doză de 20 mg/zi. În Fig. 2 este reprezentată distribuția pacienților în funcție de remisivele clasice asociate terapiei cu RTX.

Astfel, se poate observa că la inițiere, 21 de pacienți (70%) au primit MTX în combinație cu RTX,

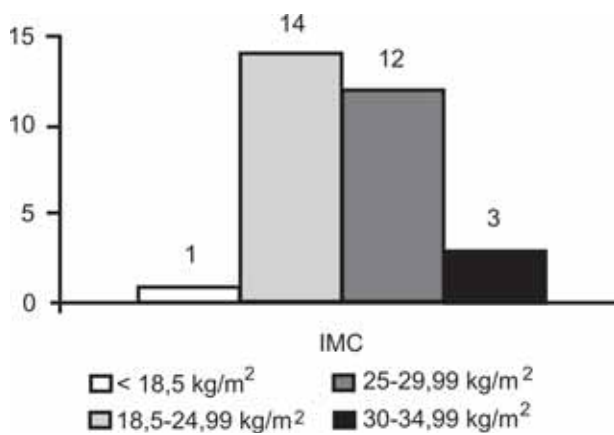


FIGURA 1. Distribuția pe clase conform IMC

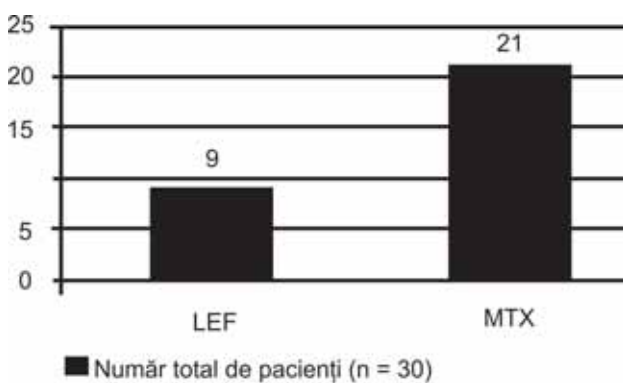


FIGURA 2. Distribuția în funcție de remisiv

asociere care și-a demonstrat eficacitatea în diverse studii clinice, iar 9 dintre pacienți (30%) au fost tratați cu LEF asociat cu RTX.

Analiza statistică

Pentru prelucrarea statistică a datelor au fost utilizate programele Microsoft Excel 2010 și SPSS Statistics 20. Testele statistice folosite au fost: testele t împerecheate și independente și testul chi-pătrat.

Evaluarea parametrilor de activitate a bolii (VSH, PCR, VAS, NAT28, NAD28, DAS28) în tratamentul cu RTX, la 6 luni, respectiv la 12 luni, s-a realizat cu ajutorul unor grafice, ce ilustrează acești parametri în dinamică. Graficele care reprezintă evoluția mediilor au fost completate cu linii de tendință, pentru care s-au calculat coeficienții de corelație R^2 . Pentru a demonstra existența unei diferențe între mediile parametrilor de la inițiere, la 6 luni și respectiv la 12 luni, s-au aplicat teste t împerecheate (cu un nivel de semnificație statistică α de minimum 0,05 – interval de încredere CI 95%).

Pentru evaluarea obiectivelor secundare, au fost utilizate teste t independente și teste chi-pătrat.

Testele t independente au fost utilizate pentru investigarea eficacității terapiei cu RTX, în funcție de remisivul clasic folosit în asociere și IMC al pacienților.

Lotul de studiu a fost împărțit în două subgrupuri, în funcție de obiectiv: după remisivul clasic asociat (MTX vs LEF) și după IMC (normoponderali < 25 kg/m² vs supraponderali \geq 25 kg/m²).

Testele t independente au fost realizate pentru a observa existența unei diferențe între mediile parametrilor cantitativi în cele 3 momente de timp: DAS28, VSH, PCR, VAS, NAT28 și NAD28, după stratificarea lotului (în funcție de remisivul tradițional utilizat în asociere și în funcție de IMC). De asemenea, pe subgrupuri, utilizând teste t independente, s-au comparat și mediile diferențelor dintre DAS28 (Δ DAS28 inițiere – 6 luni, Δ DAS28 inițiere – 12 luni, Δ DAS28 6 luni – 12 luni).

Pentru analiza obiectivelor secundare au fost utilizate și teste chi-pătrat. Pentru determinarea eficacității terapiei cu RTX în funcție de remisivul clasic asociat, testul chi-pătrat a fost realizat între remisivul tradițional (MTX vs LEF) – variabilă nominală, și toți parametrii de activitate la cele trei momente de timp (variabile ordinale), respectiv VSH (normal/crescut), PCR (normal/crescut) și DAS28 (împărțit pe clase de activitate: în remisiune, activitate scăzută a bolii – LDA, activitate moderată a bolii – MDA și activitate crescută a bolii – HDA). Pentru a evalua dacă există o relație între IMC și răspunsul la tratamentul cu RTX, testul chi-pătrat a fost realizat între IMC (normoponderali vs supraponderali) – variabilă nominală, și toți parametrii de activitate menționați mai sus, la cele trei momente de timp, considerați variabile ordinale.

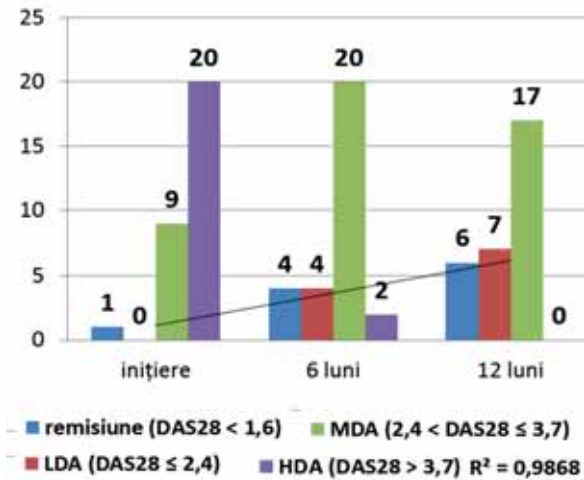
REZULTATE

Obiectiv principal

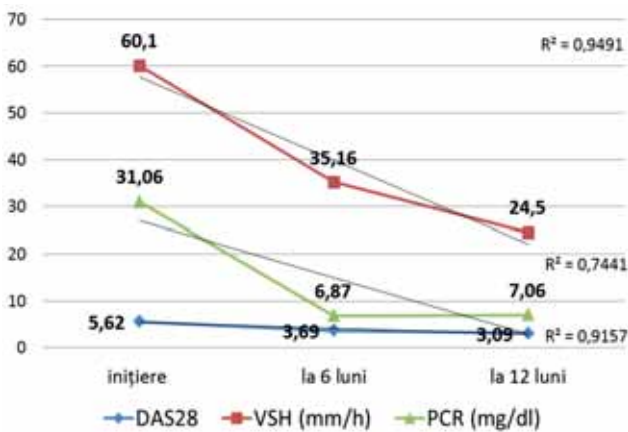
Evaluarea principalilor indicatori urmăriți în PR (VSH, PCR, VAS, NAT28, NAD28, DAS28) între cele trei momente de timp analizate (inițiere, 6 luni, 12 luni) demonstrează că tratamentul cu RTX reduce semnificativ statistic activitatea bolii în lotul de studiu.

Analiza tuturor parametrilor de activitate a bolii demonstrează existența unor diferențe semnificative statistice între mediile acestora la cele trei momente de timp, conform valorilor p obținute (Tabelul 2), și având în vedere tendința de scădere lineară a parametrilor se poate concluziona că tratamentul cu RTX conduce la ameliorarea în timp a activității bolii.

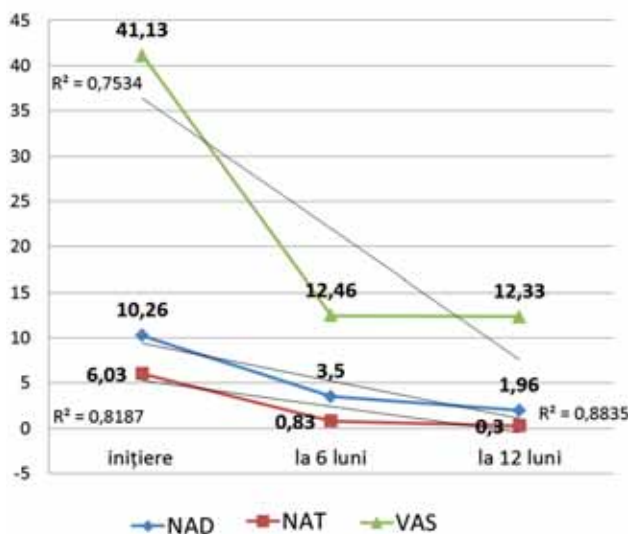
Evoluția DAS 28 de la inițiere la 12 luni



Evoluția în timp a mediilor DAS28, VSH și PCR



Evoluția în timp a mediilor NAD, NAT și VAS



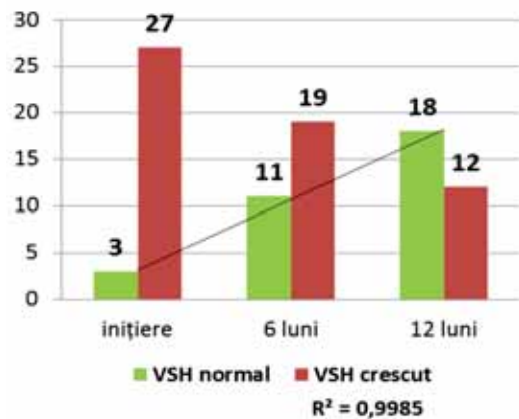
Tratamentul cu RTX ameliorează evoluția scorului DAS28, având în vedere faptul că la 12 luni nu mai există niciun pacient cu activitate ridicată a bolii (HDA), comparativ cu 2 pacienți la 6 luni și 20 de

pacienți la inițierea terapiei. Numărul de pacienți aflați în remisiune prezintă o tendință de creștere liniară conform indicelui de corelație ($R^2 = 0,9868$).

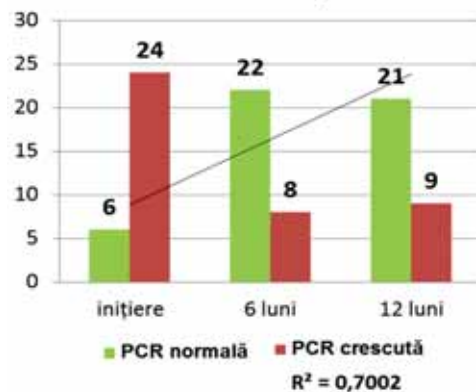
Valorile mediilor DAS28, VSH și PCR prezintă o tendință liniară de scădere în timp, conform indicilor de corelație R^2 calculați, sub tratamentul cu RTX. Suplimentar, și mediile NAD28, NAT28 și VAS ilustrează o tendință liniară de scădere conform indicilor de corelație R^2 , demonstrând eficacitatea terapiei cu RTX.

Tratamentul cu RTX conduce la normalizarea valorilor VSH și PCR pe parcursul studiului, numărul de pacienți cu markeri inflamatori normali prezentând o tendință de creștere liniară în timp, conform indicilor de corelație R^2 determinați.

Normalizarea în timp a VSH



Normalizarea în timp a PCR



TABELUL 2. Analiza parametrilor de activitate a bolii

Parametri	Valoare P (two tail)	Interval de încredere
DAS28		
Inițiere – 6 luni	$2,50 \cdot 10^{-10}$	99% (1,359; 2,486)
6 luni – 12 luni	$1,89 \cdot 10^{-5}$	99% (0,275; 0,922)
Inițiere – 12 luni	$4,32 \cdot 10^{-12}$	99% (1,904; 3,141)

Parametri	Valoare P (two tail)	Interval de încredere
VSH		
Inițiere – 6 luni	5,19*10 ⁻⁷	99% (14,213; 35,652)
6 luni – 12 luni	0,000685	99% (2,930; 18,402)
Inițiere – 12 luni	2,23*10 ⁻¹⁰	99% (25,238; 45,961)
PCR		
Inițiere – 6 luni	7,7*10 ⁻⁶	99% (9,892; 33,755)
Inițiere – 12 luni	1,7*10 ⁻⁵	99% (9,950; 33,220)
NAT28		
Inițiere – 6 luni	1,15*10 ⁻⁵	99% (2,487; 7,913)
6 luni – 12 luni	0,015	95% (0,109; 0,958)
Inițiere – 12 luni	1,54*10 ⁻⁵	99% (2,682; 8,784)
NAD28		
Inițiere – 6 luni	2,5*10 ⁻⁶	99% (3,571; 9,962)
6 luni – 12 luni	0,0001	99% (0,592; 2,475)
Inițiere – 12 luni	1,37*10 ⁻⁷	99% (4,988; 11,612)
VAS		
Inițiere – 6 luni	3,19*10 ⁻⁶	99% (13,358; 37,975)
6 luni – 12 luni	0,01360	95% (0,694; 5,573)
Inițiere – 12 luni	1,41*10 ⁻⁶	99% (15,667; 41,933)

Obiective secundare

Relația dintre eficacitatea RTX și remisivul clasic asociat

La 12 luni, media VSH la subgrupul de 9 pacienți tratați cu asocierea RTX-LEF (16,22 mm/h) este mai mică semnificativ statistic decât media celor 21 de pacienți tratați cu asocierea RTX-MTX (28,04 mm/h). De asemenea, la ultima evaluare, media DAS28 la subgrupul tratat cu asocierea RTX-LEF (2,67) este mai mică semnificativ statistic decât media celor tratați cu asocierea RTX-MTX (3,28), indicând o scădere a activității bolii în favoarea asocierii RTX-LEF (Tabelul 3). Testele t independente realizate pentru ceilalți parametri de activitate a bolii nu au prezentat semnificație statistică.

La 6 luni, din 9 pacienți care au făcut tratament cu asocierea RTX-LEF, 4 pacienți (44,4%) au activitate scăzută a bolii (LDA), în timp ce din 21 de pacienți care au făcut tratament cu asocierea RTX-MTX, niciunul (0%) nu prezintă activitate scăzută a bolii. De asemenea, la 12 luni, din subgrupul tratat cu asocierea RTX-LEF, 5 pacienți (55,6%) au LDA, în timp ce din subgrupul tratat cu asocierea RTX-MTX, doar 2 pacienți (9,5%) au prezentat o LDA. Se poate astfel afirma că asocierea RTX-LEF duce la proporții mai mari de pacienți cu LDA la 6 luni și, respectiv, la 12 luni, comparativ cu asocierea RTX-MTX. Testele chi-pătrat realizate pentru celelalte variabile nu au prezentat semnificație statistică.

TABELUL 3. Mediile VSH și DAS28 la 12 luni, pe subgrupe, în funcție de remisivul clasic asociat

Parametru	LEF (9 pacienți)	MTX (21 de pacienți)	Valoare p	CI 95%
VSH 12 luni (mm/h)	16,22	28,04	0,011	(-20,73; -2,91)
DAS28 12 luni	2,67	3,28	0,038	(-1,18; -0,03)

TABELUL 4. Ponderea pacienților cu LDA în funcție de remisivul clasic asociat

Parametru	LEF (9 pacienți)	MTX (21 de pacienți)	Valoare p
LDA 6 luni	4 (44,4%)	0 (0%)	0,001
LDA 12 luni	5 (55,5%)	2 (9,5%)	0,006

Relația dintre eficacitatea RTX și IMC

Răspunsul la tratamentul cu RTX este influențat de IMC la analiza parametrilor de activitate a bolii la 12 luni. Media DAS28 la subgrupul de 15 pacienți normoponderali (2,82) este semnificativ statistic mai mică decât media celor 15 pacienți supraponderali (3,37), respectiv pacienții normoponderali prezintă o activitate mai scăzută a bolii comparativ cu cei supraponderali. De asemenea, media diferenței dintre DAS28 la inițiere și DAS28 la 12 luni, în subgrupul de 15 pacienți normoponderali (3,02), este mai mare semnificativ statistic decât media celor 15 pacienți supraponderali (2), respectiv DAS28 la 12 luni prezintă o ameliorare superioară în cazul pacienților normoponderali, comparativ cu pacienții supraponderali.

Media VSH la subgrupul de 15 pacienți normoponderali (20,13 mm/h) este mai mică semnificativ statistic decât media celor 15 pacienți supraponderali (28,86 mm/h), respectiv pacienții normoponderali prezintă valori mai mici ale VSH-ului la 12 luni, comparativ cu cei supraponderali. Testele t independente realizate pentru ceilalți parametri de activitate a bolii nu au prezentat semnificație statistică.

TABELUL 5. Evoluția parametrilor de activitate a bolii în funcție de IMC

Parametri	IMC < 25 kg/m ² (n = 15)	IMC ≥ 25 kg/m ² (n = 15)	Valoare p
DAS28 12 luni	2,82	3,37	0,042
ΔDAS28 (inițiere – 12 luni)	3,02	2	0,022
VSH 12 luni (mm/h)	20,13	28,86	0,045
Remisiune 12 luni (n%)	6 (40%)	0 (0%)	0,006

Remisiunea bolii la 12 luni este dependentă de IMC: din cei 15 pacienți normoponderali, 6 pacienți (40%) prezintă remisiune la 12 luni, în timp ce din cei 15 pacienți supraponderali, nici unul (0%) nu prezintă remisiune la 12 luni. Se poate astfel afirma că proporția de pacienți normoponderali care prezintă remisiune la 12 luni este semnificativ statistic mai mare, comparativ cu proporția de pacienți supraponderali. Testele chi-pătrat realizate pentru celelalte variabile nu au prezentat semnificație statistică.

DISCUȚII

În studiul de față, tratamentul cu RTX, ameliorează semnificativ statistic toți parametrii de activitate ai PR (VSH, PCR, VAS, NAT28, NAD28, DAS28) față de momentul inițial, la 6 luni și, respectiv, la 12 luni. Majoritatea parametrilor prezintă o ameliorare semnificativă și între 6 luni și 12 luni, cu nivel de semnificație α minim de 0,05, cu excepția PCR.

Aceste rezultate sunt în conformitate cu literatura de specialitate, în special cu studiul clinic pivot, multicentric, randomizat, placebo-controlat, dublu-orb *REFLEX*, ce a demonstrat eficacitatea și tolerabilitatea asocierii RTX cu MTX prin ameliorarea semnificativă a mediei scorului DAS28, NAD28, NAT28, VAS, PCR și VSH la pacienții cu forme active de PR, care nu au răspuns anterior la terapia cu unul sau mai mulți blocanți de TNF α . În cadrul studiului *REFLEX* la 24 de săptămâni, lotul tratat cu rituximab a prezentat îmbunătățiri semnificative ale scorurilor de activitate a bolii și afectarea structurii articulare a fost mult mai puternic inhibată, comparativ cu brațul placebo. Pacienții care au finalizat cele 24 de săptămâni în cadrul studiului *REFLEX* au fost eligibili pentru a primi cure ulterioare de RTX într-o extensie a studiului. Asocierea RTX cu MTX a dus la o îmbunătățire semnificativă a tuturor măsurătorilor de afectare articulară în comparație cu monoterapia cu MTX și la 2 ani proporția de pacienți fără progresie radiologică a fost semnificativ mai mare în grupul tratat cu RTX față de cel tratat cu placebo (57% față de 39%). Tratamentul continuu cu RTX asociat cu MTX și-a menținut efectul de inhibiție a distucției articulare pe o perioadă de 2 ani (7).

„A study of retreatment with rituximab in patients with rheumatoid arthritis receiving background methotrexate“ (*SUNRISE*), realizat pe pacienți cu PR și răspuns inadecvat la cel puțin un blocant de TNF α , a evaluat eficacitatea unei cure de RTX comparativ cu două cure de RTX. Pacienții din lotul re-tratat cu

RTX au avut rate de răspuns semnificativ mai mari față de cei din lotul placebo și au prezentat și o îmbunătățire majoră a scorului DAS28 (8). RTX este un medicament bine tolerat pe multiple cicluri de tratament, iar rata reacțiilor adverse severe și a infecțiilor rămâne stabilă de-a lungul timpului (9).

Rezultatele observate la lotul de pacienți urmărit în analiza de față demonstrează reducerea activității bolii pe parcursul tratamentului cu RTX, prin scăderea mediilor parametrilor de activitate ilustrată grafic.

Literatura de specialitate oferă date contradictorii în ceea ce privește ameliorarea parametrilor de activitate a bolii în funcție de remisivul clasic utilizat în asociere cu RTX. Studiul prospectiv de cohortă, realizat în Elveția, care a comparat eficacitatea RTX față de blocantele clasice de TNF α la 318 pacienți cu PR, cu răspuns inadecvat la cel puțin un blocant de TNF α , nu a demonstrat nici o asociere între remisivul tradițional utilizat în combinație și rata de ameliorare a DAS28 (10). În timp ce un studiu german realizat pe 2.400 de pacienți a demonstrat superioritatea răspunsului asocierii RTX-LEF, față de asocierea RTX-MTX după 4 luni de tratament ($p < 0,05$), fără creșterea ratei de efecte adverse (11). De asemenea, alte studii sprijină asocierea RTX-LEF, atunci când MTX este contraindicat sau netolerat. Astfel, într-un studiu retrospectiv realizat de Henes et al., din 10 pacienți 7 au atins la 6 luni un răspuns EULAR bun spre moderat cu această combinație terapeutică, iar un alt studiu pe 15 pacienți, cu rezistență la monoterapia cu leflunomid, 80% au prezentat răspuns EULAR, fără creșterea ratei de efecte adverse (10).

Rezultatele studiului de față sunt în favoarea asocierii RTX-LEF, mediile DAS28 (2,67 vs 3,28, $p = 0,038$) și VSH la 12 luni (16,22 mm/h vs 28,04 mm/h, $p = 0,011$) fiind mai mici semnificativ statistic la pacienții din acest subgrup, comparativ cu pacienții în tratament cu asocierea RTX-MTX. De asemenea, a fost demonstrat că procentul de pacienți care prezintă LDA la 6 luni (44,4% vs 0%, $p = 0,001$) și la 12 luni (55,6% vs 9,5%, $p = 0,006$) este mai mare în cadrul subgrupului tratat cu LEF, comparativ cu cel tratat cu MTX.

În literatura de specialitate nu există date cu privire la relația dintre IMC și răspunsul pacienților la terapia cu RTX, dar având în vedere că IMC > 25 kg/m² scade rata de răspuns la remisivele clasice și la inhibitorii de TNF α clasici (12), studiul de față a presupus că această regulă se va aplica și în cazul RTX. La finalul perioadei de urmărire de 12 luni s-a observat cu semnificație statistică faptul că pacienții nor-

moponderali prezintă valori mai mici ale VSH-ului (20,13 mm/h vs 28,86 mm/h, $p = 0,045$), scoruri mai mici DAS28 (2,82 vs 3,37, $p = 0,042$), o ameliorare superioară a valorilor DAS28 față de inițiere (3,02 vs 2, $p = 0,022$) cu un procent mai mare de pacienți aflați în remisiune față de pacienții supraponderali (40% vs 0%, $p = 0,006$).

CONCLUZII

RTX este eficient în tratamentul pacienților cu PR, care au prezentat un răspuns inadecvat sau reacții adverse la tratamentul cu inhibitorii de TNF α clasici, având în vedere că scade semnificativ parametrii de activitate a bolii la 6 luni, respectiv la 12 luni. Pacienții în tratament cu asocierea terapeutică RTX-LEF prezintă o ameliorare semnificativă a anumitor parametri de activitate a bolii, în comparație cu cei în tratament cu asocierea RTX-MTX.

Pacienții supraponderali, cu indice de masă corporală ≥ 25 kg/m², prezintă rate de răspuns mai slabe

la terapia cu RTX, comparativ cu pacienții normoponderali, cu indice de masă corporală < 25 kg/m².

LIMITELE STUDIULUI

Lucrarea de față este un studiu terapeutic fără grup martor, în care se compară starea pacienților cu PR după tratamentul cu RTX cu starea pacienților cu PR la inițierea terapiei și având în vedere că parametrii de activitate s-au ameliorat semnificativ statistic s-ar putea concluziona că această ameliorare se datorează tratamentului cu RTX. Concluziile nu pot fi extrapolate la populația generală de pacienți cu PR severă și sunt valabile doar pentru lotul de studiu din cauza lipsei unui grup martor. O altă limită notabilă a studiului este numărul mic de pacienți ($n = 30$), dar dacă luăm în considerare faptul că pentru un lot atât de mic diferențele parametrilor pretratament și posttratament cu RTX au fost semnificative statistic, putem interpreta că terapia este atât de eficientă încât nu necesită un lot mare pentru a-și demonstra eficacitatea.

BIBLIOGRAFIE

1. **Temprano K.K., Diamond H.S., Smith H.R., Bessman E., Bhagia S.M., Carone H.L., et al.** Rheumatoid Arthritis. Drugs, Diseases & Procedures. Medscape REFERENCE
2. **Bălănescu A.** Poliartrita reumatoidă – de la patogenie la clinică. București (România): Editura Medicală Amaltea, 2007
3. **Filipovic I., Walker D., Forster F., Curry A.S.** Quantifying the economic burden of productivity loss in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*; 2011; 50.6: 1083-1090
4. **Kekow J., Mueller-Ladner U., Schulze-Koops H.** RTX is more effective than second anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis patients and previous TNF α blocker failure. *Biologics: Targets & Therapy* 2012; 6: 191-199
5. **Emery P.** Optimizing outcomes in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-TNF treatment. *Rheumatology*. 2012; 51, no. suppl 5: 22-30
6. **Buch M.H., Smolen J.S., Betteridge N., Breedveld F.C., Burmester G., Dörner T., et al.** Updated consensus statement on the use of RTX in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2011; 70, no. 6: 909-920
7. **Cohen S.B., Emery P., Greenwald M.W., Dougados M., Furie R.A., Genovese M.C., et al.** RTX 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 & RHEUMATISM*, 2006; 54, no. 9: 2793-2806.
8. **Finckh A., Möller B., Dudler J., Walker U.A., Kyburz D., Gabay C.,** (on behalf of the physicians of the Swiss Clinical Quality Management for Rheumatoid Arthritis). Evolution of radiographic joint damage in RTX treated versus TNF-treated rheumatoid arthritis cases with inadequate response to TNF antagonists. *Annals of the rheumatic diseases* 2012; 71, no. 10: 1680-1685
9. **Van Vollenhoven R.F., Emery P., Bingham C.O. 3rd, Keystone E.C., Fleischmann R., Furst D.E. et al.** Longterm safety of patients receiving RTX in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol.* 2010; 37, no.3: 558-67
10. **Mola E.M., Hernández B., García-Arias M., Álvaro-Gracia J.M., Balsa A., Reino J.G. & Martínez-Taboada V.** Consenso de uso de rituximab en artritis reumatoide. Un documento con recomendaciones basadas en la evidencia. *Reumatol Clin.* 2011; 7.1: 30-44
11. **Wendler J., Soerensen H., Tony H., et al.** Effectiveness and safety of RTX (RTX)-monotherapy compared to RTX-combination therapy with methotrexate (MTX) or LEFe (LEF) in the german RTX treatment of active rheumatoid arthritis (RA) in daily practice trial abstract. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68:76.
12. **Morrison A.** Increased Body Mass Index Linked to Failure of Treatments for Rheumatoid Arthritis: Presented at ACR, Peer View Press. Medical Education Resource, 2000-2013.