

COMPARAREA EFICIENȚEI TERAPIILOR BIOLOGICE ÎN OBTINEREA REMISIEI CLINICO-BIOLOGICE, FUNCȚIONALE ȘI STRUCTURALE ÎN POLIARTRITA REUMATOIDĂ

A comparison of the clinical, functional and structural efficacy of biologic agents therapy in rheumatoid arthritis

Anna Julianna Biró¹, Péter Juhász^{2,3}, Ádám Mester^{2,3}, Horațiu Popoviciu¹, Gyula Poór^{2,3}

¹Clinica de Reumatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu Mureș

²National Institute of Rheumatology and Physiotherapy, Budapest, Hungary

³Semmelweis University, Budapest, Hungary

Rezumat

Obiective. Compararea eficienței diferitelor terapii remisive biologice în obținerea remisiei clinice, funcționale și structurale la pacienții cu poliartrită reumatoidă.

Material și metode. Au fost incluși în studiu 96 de pacienți cu poliartrită reumatoidă care au beneficiat de terapie remisivă biologică (adalimumab – ADA, etanercept – ETA, infliximab – IFX, tocilizumab – TCZ sau rituximab – RTX). La inițierea tratamentului și apoi la 12 luni, pacienții au fost evaluați clinic (DAS28), funcțional (HAQ-DI) și s-a calculat răspunsul EULAR la tratament. Progresia radiologică la un an a fost evaluată utilizându-se scorul Sharp modificat de van der Heijde.

Rezultate. 59,46% dintre pacienții aflați sub tratament cu ADA, 35,71% din grupul sub ETA, 28,57% IFX respectiv 29,58% sub RTX au fost în remisie sau LDA ($p > 0,5$). Răspuns EULAR bun a fost prezent la 56,76% (ADA), 35,72% (ETA), 28,57% (IFX), 28,57% (RTX), respectiv la 50% (TCZ) dintre pacienți. Remisia funcțională a fost atinsă în cel mai mare procent (40,63%) de pacienții aflați sub tratament cu ADA, urmat de cei sub RTX (28,57%), IFX (25%), ETA (13,64%) însă fără diferențe semnificative statistic între loturile de pacienți. Remisia structurală a fost observată într-un procent aproximativ egal la pacienții din fiecare braț terapeutic (ADA – 44,74%, ETA – 41,38%, IFX – 42,86%, RTX – 44,44%, TCZ – 50%).

Concluzii. Rata remisiei clinice, funcționale și structurale la un an a fost similară din punct de vedere statistic pentru fiecare braț terapeutic, agenții biologici dovedind o eficiență similară în tratamentul poliartritei reumatoide.

Cuvinte cheie: poliartrită reumatoidă, remisie, DAS28, HAQ-DI, scor Sharp modificat, DMARDs biologice

Abstract

Objective. To compare the rate of the clinical, functional and structural remission in rheumatoid arthritis patients treated with different biological disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs)

Methods. 96 patients with rheumatoid arthritis treated with biological DMARDs (adalimumab – ADA, etanercept – ETA, infliximab – IFX, tocilizumab – TCZ or rituximab – RTX) were included. 28-joints Disease Activity Score (DAS28), European League Against Rheumatism (EULAR) response, Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI) were assessed at baseline and months 12. Radiological progression after 12 months of treatment was evaluated using the van der Heijde – modified Sharp score.

Results. The proportion of patients who achieved clinical remission or LDA at 12 months was 59,46% in ADA group, 35,71% in ETA, 28,57% in IFX, and 29,58% in RTX group ($p > 0,5$). EULAR good response was achieved in 56,76% (ADA), 35,72% (ETA), 28,57% (IFX), 28,57% (RTX), and 50% (TCZ) of patients. Functional remission (HAQ-DI score $\leq 0,5$) was observed in 40,63% in ADA group, 13,64% in ETA, 25% in IFX, and 28,57% in RTX group ($p > 0,5$). Structural remission was achieved in similar proportions in all groups (ADA > 44,74%, ETA – 41,38%, IFX > 42,86%, RTX – 44,44%, TCZ – 50%).

Conclusions. Clinical, functional and structural remission was statistically similar in all groups. Biological DMARDs showed similar efficacy for controlling rheumatoid arthritis.

Keywords: rheumatoid arthritis, remission, DAS28, HAQ-DI, modified Sharp score, biological DMARDs

Adresă de corespondență:

Dr. Biró Anna Julianna, Spitalul Clinic Județean de Urgență Mureș, Str. Gheorghe Marinescu, nr. 50, Târgu-Mureș, jud. Mureș
E-mail: biro_julia2006@yahoo.com

INTRODUCERE

Poliartrita reumatoidă (PR) este o afecțiune autoimună sistemică, care are ca punct central sinovita exudativ-proliferativă cronică, responsabilă de distrucțiile osteo-cartilaginoase, cu potențial invalidant demonstrat și alterarea calității vieții (1). Arsenalul terapeutic de fond în PR cuprinde medicația modificatoare a evoluției bolii (DMARDs) clasică sau convențională, de primă intenție metotrexatul și terapia biologică, care acționează pe verigile lanțului patogenetic, inhibând diferite citokine proinflamatoare (TNF-alfa, IL-6, IL-1) sau celule implicate în procesul imuno-inflamator (limfocitul B și T).

Scopul acestei lucrări a fost evaluarea comparativă a eficienței terapiilor biologice în obținerea remisiei clinico-biologice, funcționale și structurale la pacienții cu poliartrită reumatoidă în *real-life*.

MATERIAL ȘI METODE

Lotul de pacienți și tratamentul medicamentos administrat

Studiu analitic observațional, longitudinal, de cohortă, efectuat prospectiv și retrospectiv, în perioada 2008-2011, pe un număr de 96 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 27 și 80 ani, aflați în evidența Institutului Național de Reumatologie și Fizioterapie (ORFI) din Budapesta. Toți pacienții îndeplineau criteriile Colegiului American de Reumatologie pentru diagnosticul poliartritei reumatoide, revizuite în 1987.

Din cei 96 de pacienți, 81 au beneficiat de tratament cu blocați TNF-alfa, 9 pacienți au primit rituximab (RTX), iar 6 tocilizumab (TCZ). Dintre agenții antiTNF-alfa, cel mai uzitat a fost adalimumabul (ADA) – 38 de pacienți, urmat de etanercept (ETA) la 29 de pacienți și infliximab (IFX) la 14. Terapia biologică a fost administrată în monoterapie la 29 dintre pacienți, la restul agentul biologic fiind asociat terapiei DMARDs clasice existente și devenită ineficientă. Remisivul clasic a fost reprezentat de metotrexat (MTX) la 40 de pacienți, leflunomid (LFL) la 8, sulfasalazină (SSZ) la 3, hidroxiclorochină (HCQ), azatioprină (AZT) și ciclosporina A (CSA) la câte un pacient. 13 pacienți au primit două DMARDs convenționale: 6 MTX+SSZ, 3 LFL+SSZ, 2 MTX+LFL, și câte un pacient MTX+HCQ, respectiv LFL+HCQ.

Terapia biologică a fost administrată conform Protocolului Terapeutic în Tratamentul Poliartritei Reumatoide al Ministerului Sănătății din Ungaria, care prevede administrarea blocaților TNF-alfa sau TCZ la acei pacienți diagnosticați cu PR, care după

3 luni de tratament cu DMARDs clasice (de primă intenție Metotrexat, în doze maxime) prezintă în continuare boală activă definită printr-un scor DAS28 $\geq 5,1$, respectiv administrarea RTX la pacienții cu răspuns insuficient (scăderea DAS28 cu mai puțin de 1,2 puncte) la 3 luni de tratament cu blocați TNF-alfa (2).

Evaluarea clinico-biologică

Pacienții au fost evaluați clinic (număr de articulații dureroase – NAD, număr de articulații tumefiate – NAT), biologic (VSH, PCR), inițial (vizita V0), apoi la 3, 6, 9 respectiv 12 luni notate cu V1, V2, V3, V4. La fiecare vizită, s-a întocmit o fișă tip pentru fiecare pacient. S-a calculat scorul de activitate a bolii utilizând DAS28 -VSH. Se consideră că boala este în remisie la un scor DAS28 $<2,6$, boală cu activitate scăzută (LDA) la DAS28 $\geq 2,6$ și $\leq 3,2$, moderat activă DAS28 $>3,2$ și $<5,1$ și boală cu activitate înaltă la un scor DAS28 $\geq 5,1$ (3). S-a determinat răspunsul EULAR la tratament (bun, moderat, absent), combinând valorile DAS28 cu îmbunătățirea scorurilor comparativ cu *baseline* (4). S-a calculat remisia pe baza noilor criterii de remisie ACR/EULAR elaborate în 2011. Conform definiției Boolean se consideră în remisie pacienții cu NAT ≤ 1 , NAD ≤ 1 , PCR ≤ 1 mg/dl și VAS ≤ 10 (evaluarea globală a bolii de pacient pe scala analogă vizuală de la 0 la 10) (5).

Evaluarea dizabilității

La fiecare vizită pacienții au completat chestionarul HAQ-DI.

Evaluarea distrucției articulare

Pentru aceasta s-au evaluat radiografiile comparative de mâini și picioare, utilizând scorul Sharp modificat de van der Heijde (SmvdH) la V0 și V4. S-au însumat scorul eroziunilor cu cel al îngustării spațiului articular la mâini și picioare. La scorul de îngustare a spațiilor articulare s-au evaluat articulațiile MCF I-V, CMC III-V, IFP II-V, spațiul os scafoid – trapez, os scafoid – capitat, os scafoid – radius, IF I picioare și MTF I-V și s-au notat cu valori de la 0 la 4 (0 = normal, 1 = îngustare focală, 2 = îngustare uniformă $<50\%$, 3 = îngustare uniformă $\geq 50\%$ sau subluxație, 4 = anchiloză sau luxație). Punctajul maxim admis a fost de 4/articulație. Pentru scorul eroziunilor au fost evaluate articulațiile IFP I-V, MCF I-V, MC I suprafața articulară proximală, os trapez, scafoid, lunat, suprafața articulară a radi-

usului și ulnei, IF I picioare MTF I–V și s-a notat de la 0 la 5 (0 = normal, 1 = eroziune mică, 2 = eroziune medie, 3 = eroziune mare, afectează peste 50% din articulație). Punctaj maxim = 5/articulație mână, 10/articulație picioare. Scor total maxim: spațiu articular + eroziune mâini și picioare = (120+48)+(160+120)=448. (6) S-a calculat delta scor SmdvH. La pacienții la care intervalul dintre radiografii a fost diferit de 12 luni, s-a făcut corecția delta scorului SmdvH la un an.

Prelucrarea statistică a datelor

Pentru compararea datelor inițiale V0 s-a aplicat testul ANOVA plus testul Tukey, pentru DAS28, a răspunsului EULAR, a HAQ-DI și al gradului de progresie radiologică tabel de frecvență, testul chi-pătrat, iar pentru evaluarea remisiei clinice, funcționale și radiologice testul de comparare a proporțiilor. Programele utilizate au fost GraphPad Prisma5 și MedCalc.

REZULTATE

Vârsta pacienților a fost cuprinsă între 27-80 de ani ($54,58 \pm 12,70$), raport femei/bărbați 79 (82,29%) / 17 (17,71%).

Caracteristicile clinice și paraclinice inițiale (V0)

Analizând caracteristicile clinice ale pacienților incluși în studiu se constată diferență statistic semnificativă la scorul DAS28 inițial ($p=0,04$). Diferența observată a fost dată de valoarea medie DAS28 al pacienților sub tratament cu ETA ($6,75 \pm 0,88$) și cel a grupului tratat cu RTX ($5,75 \pm 0,73$), la compararea celorlalte brațe terapeutice nu am constatat diferențe statistic semnificative. Indexul de dizabilitate HAQ a variat între $1,31 \pm 0,59$ (RTX) și $1,99 \pm 0,57$ (TCZ) fără diferență statistic semnificativă între loturi. Deși au existat diferențe mari în ceea ce privește titrul FR și Ac antiCCP, acestea nu au atins semnificația statistică (Tabelul 1). Scorul radiologic al pacienților a variat între $71,07 \pm 56,18$ și $137,0 \pm 90,54$ ($p=0,14$).

TABELUL 1. Datele clinice și paraclinice inițiale

Parametrii	ADA n = 38	ETA n = 29	IFX n = 14	RTX n = 9	TCZ n = 6	p
DAS28	$6,35 \pm 0,97$	$6,75 \pm 0,88$	$6,32 \pm 0,65$	$5,75 \pm 0,73$	$6,39 \pm 0,23$	0,04*
HAQ	$1,61 \pm 0,77$	$1,76 \pm 0,55$	$1,52 \pm 0,39$	$1,31 \pm 0,59$	$1,99 \pm 0,57$	0,22
FR	$174,3 \pm 289,3$	$210,9 \pm 272,2$	$116,6 \pm 134,7$	$65,11 \pm 53,00$	$140,7 \pm 134,1$	0,54
Ac antiCCP	$446,5 \pm 510,0$	$325,8 \pm 424,8$	$678,3 \pm 648,6$	$722,1 \pm 575,7$	$386,5 \pm 295,4$	0,16
sSmdvH	$104,5 \pm 65,90$	$137,0 \pm 90,54$	$71,07 \pm 56,18$	$123,0 \pm 122,1$	$113,3 \pm 71,23$	0,14

* Test ANOVA

Evaluarea eficienței terapeutice în atingerea remisiei clinico-biologice, funcționale și structurale

Remisia clinico-biologică

La 90 dintre pacienți am avut toate variabilele necesare calculării DAS28. Analiza scorurilor DAS28 ne arată că 59,46% dintre pacienții sub tratament cu ADA ating remisiei sau statusul de LDA, față de 35,71% din grupul sub ETA, 28,57% (IFX) respectiv 29,58% sub RTX (Fig. 1).

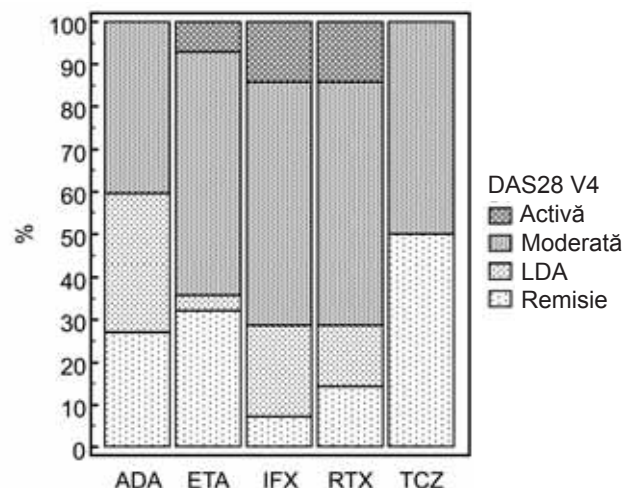


FIGURA 1. Activitatea bolii după un an de tratament

Analizând comparativ brațele nu se constată diferențe semnificative, astfel obținem un $p=0,09$ pentru ADA vs. ETA și ADA vs. IFX, respectiv $p=0,29$ pentru ADA vs. RTX. Rezultate similare am obținut și la compararea celorlalte brațe terapeutice. Boală activă se constată la 5,6% dintre pacienți (Tabelul 2).

Tabelul 2. Analiza scorului DAS28 final

DAS28 V4	ADA n = 37	ETA n = 28	IFX n = 14	RTX n = 7	TCZ n = 4	
Remisie	10 27,03%	9 32,14%	1 7,14%	1 14,29%	2 50%	23 25,6%
LDA	12 32,43%	1 3,57%	3 21,43%	1 14,29%	0	17 18,9%
Boală moderat activă	15 40,54%	16 57,14%	8 57,14%	4 57,13%	2 50%	45 50,0%
Boală activă	0	2 7,14%	2 14,28%	1 14,29%	0	5 5,6%

p = 0,11

În lotul nostru răspunsul EULAR bun după un an de tratament a fost obținut de 43,3% dintre pacienți. 21/37 de pacienți din brațul sub tratament cu ADA, 10/28 pacienți din brațul ETA, 4/14 din brațul IFX, 2/7 din brațul RTX au obținut un răspuns EULAR bun (Tabelul 3). Comparând brațele între ele, nu am găsit diferențe statistic semnificative: ADA vs. ETA ($p=0,15$), ADA vs. IFX ($p=0,13$), ADA vs. RTX ($p=0,33$). Rezultate similare am obținut și la compararea celorlalte brațe terapeutice.

TABELUL 3. Răspunsul EULAR la un an

Răsp. EULAR V4	ADA n = 37	ETA n = 28	IFX n = 14	RTX n = 7	TCZ n = 4	
Bun	21 56,76%	10 35,72%	4 28,57%	2 28,57%	2 50%	39 43,3%
Moderat	16 43,24%	17 60,71%	10 71,43%	5 71,43%	2 50%	50 55,6%
Non-responder	0	1 3,57%	0	0	0	1 1,1%
p = 0,5						

Remisia ACR/EULAR 2011 a fost evaluată la 69 de pacienți, la 27 de pacienți nu am avut valorile PCR. Dintre cei 69 de pacienți, remisia ACR/EULAR 2011 a fost atinsă de 8 din 29 de pacienți (27,59%) din brațul ADA și de 2 din 21 (9,52%) din brațul ETA și la niciunul dintre pacienții aflați pe celelalte terapii (RTX, IFX, TCZ).

Remisia funcțională

Remisia funcțională considerată la o valoare a HAQ-DI $\leq 0,5$ a fost atinsă în cel mai mare procent (40,63%) de pacienții aflați sub tratament cu ADA, fără să fie însă rezultat statistic semnificativ (Tabelul 4). Astfel, comparând brațul ADA cu brațul ETA am obținut un $p=0,06$, ADA vs. IFX $p=0,54$, ADA vs. RTX $p=0,86$. Rezultate similare am obținut și la compararea celorlalte brațe terapeutice. La 19 pacienți nu am avut completat formularul HAQ-DI la un an.

TABELUL 4. Evoluția statusului funcțional

HAQ-DI	ADA n = 32	ETA n = 22	IFX n = 12	RTX n = 7	TCZ n = 4	
$\leq 0,5$	13 40,63%	3 13,64%	3 25%	2 28,57%	0	21 27,3%
$>0,5$	19 59,37%	19 86,36%	9 75%	5 71,43%	4 100%	56 72,7%
p = 0,16						

Remisia radiologică

În studiul nostru, remisia structurală a fost atinsă într-un procent aproximativ egal de pacienții fiecărui

braț terapeutic (ADA - 44,74%, ETA - 41,38%, IFX - 42,86%, RTX - 44,44%, TCZ - 50%) (Fig. 2).

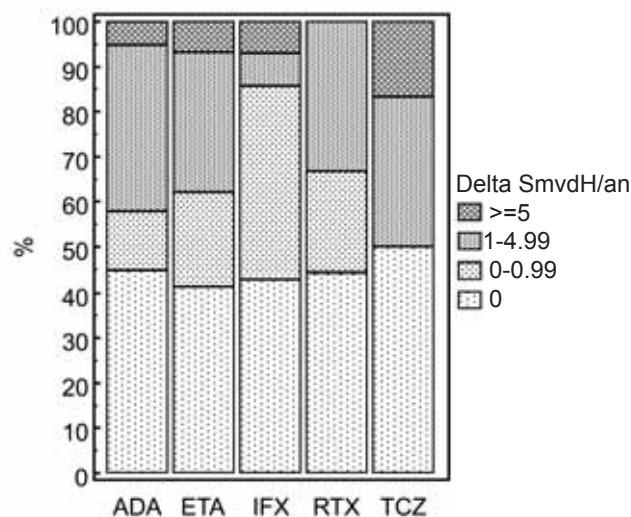


FIGURA 2. Progresia radiologică la un an

Progresie radiologică importantă (delta scor ≥ 5) am înregistrat la 2/38 dintre pacienții sub tratament cu ADA, 2/29 sub ETA, 1/14 IFX și 1/6 TCZ (Tabelul 5).

TABELUL 5. Progresia radiologică

Δ SmvdH	ADA n = 38	ETA n = 29	IFX n = 14	RTX n = 9	TCZ n = 6	
0	17 44,74%	12 41,38%	6 42,86%	4 44,44%	3 50%	42 (43,7%)
$>0-\leq 0,99$	5 13,16%	6 20,69%	6 42,86%	2 22,22%	0	19 (19,8%)
1-4,99	14 36,84%	9 31,03%	1 7,14%	3 33,33%	2 33,33%	29 (30,2%)
≥ 5	2 5,26%	2 6,90%	1 7,14%	0	1 16,67%	6 (6,2%)
p = 0,55						

DISCUȚII

Lotul de pacienți analizat a fost unul omogen, comparabil din punct de vedere clinic, funcțional și structural, singurul domeniu în care s-a înregistrat diferență semnificativă fiind scorul DAS28 mult mai mare în brațul la care s-a inițiat ETA, comparativ cu brațul sub RTX (cei din urmă având în arsenal un agent antiTNF-alfa anterior). Toți pacienții au pornit de la un scor DAS28 $\geq 5,1$, ceea ce semnifică o boală activă, necontrolată prin DMARDs clasice administrate până în acel moment sau *nonresponder* antiTNF-alfa în cazul celor din brațul RTX. În general, pacienții cu scor DAS28 mare înregistrează scăderi importante ale acestuia, dar remisia EULAR (DAS28 $< 2,6$) este mai greu de atins (7). Valorile HAQ-DI inițiale încadrează pacienții într-un grad

moderat de dizabilitate. Datele *real life* din registre arată că valorile mari ale HAQ-DI prezic, în general, un răspuns terapeutic slab la agenții antiTNF-alfa. Pacienții au avut titruri moderat/mari de FR ($N < 20$ UI/ml) și Ac antiCCP ($N < 25$ UI/ml), ceea ce teoretic semnifică un prognostic nefavorabil cu progresie radiologică rapidă. Rezultatele din studiile REFLEX și IMAGE sugerează că pacienții seropozitivi (FR și/ sau Ac antiCCP) au un răspuns terapeutic mai bun la RTX, comparativ cu cei seronegativi. Datele referitoare la agenții antiTNF-alfa sunt neconcludente, iar pentru TCZ există un singur studiu care nu a găsit asociere între seropozitivitate și răspuns terapeutic (7). Scorul radiologic *baseline* a fost, de asemenea, mare, acești bolnavi având în istoric cel puțin un eșec terapeutic, prin urmare un control insuficient al inflamației, o boală activă, agresivă.

În momentul de față există doar două studii randomizate *head-to-head* care compară eficiența agenților biologici, ADACTA (TCZ vs. ADA în monoterapie) și AMPLE (ABA+MTX vs. ADA+MTX). Restul datelor provin din metaanalize și studii care compară agenții biologici cu placebo sau DMARDs convenționale. Recomandările EULAR 2013 plează agenții antiTNF-alfa (ADA, certolizumab – CTZ, ETA, golimumab – GLB, IFX), ABA, TCZ și RTX pe același nivel de eficiență și îi recomandă în tratamentul pacienților cu eșec la două DMARDs convenționale sau ca a doua opțiune terapeutică la *non-responderii* la un DMARD convențional, având factori de prognostic nefavorabili (8).

În studiul nostru, la analiza scorurilor DAS28 după un an de tratament se observă că un procent mai mare dintre pacienții sub tratament cu ADA (59,46%) ating remisia sau statusul de LDA, urmați de pacienții din grupul sub ETA (35,71%), IFX și RTX, însă analiza statistică a datelor arată că diferențele constatate nu sunt semnificative din punct de vedere statistic. Boală activă am constatat la 5,6% dintre pacienți. Răspunsul EULAR bun a fost obținut de 43,3% dintre pacienți, fără să înregistrăm diferențe semnificative între terapii. Remisia ACR/EULAR 2011 a fost atinsă de 27,59% dintre pacienții sub ADA și de 9,52% din brațul ETA.

În studiul ADACTA TCZ la 6 luni se dovedește superior statistic ADA atât în obținerea remisiei EULAR (39,9% vs. 10,5%), a LDA (51,5% vs. 19,8%), răspunsului ACR20 (65% vs. 49,4%), ACR50 (47,2% vs. 27,8%), ACR70 (32,5% vs. 17,9%) și remisia CDAI (17,2% vs. 9,3%). Rata efectelor adverse a fost similară în cele două loturi (9).

Rezultatele studiului AMPLE demonstrează eficiența similară a ABA sc și ADA, cu rată relativ egală de efecte adverse (mai multe reacții locale postinjecționale la ADA). La un an, 59,3% dintre pacienții tratați cu ABA sc și 61,4% dintre pacienții sub ADA sc au atins un $DAS28-PCR \leq 3,2$. La 2 ani procentele au fost 65,3% și 68%. Remisia ($DAS28-PCR < 2,6$) a fost atinsă în procente similare atât la 1 an (ABA 43,3% vs. ADA 41,9%), cât și la 2 ani (50,6% vs. 53,3). Procentul mai mic obținut de pacienții noștri aflați sub ADA (27,03%) s-ar explica prin calcularea DAS28 utilizând VSH, știut fiind că folosind PCR mai mulți pacienți sunt clasificați ca fiind în remisie. 13,5% dintre pacienții tratați cu ABA și 15,7% sub ADA ating remisia ACR/EULAR 2011 la un an, și 20,7% respectiv 20,5% la 2 ani (10,11).

În studiul ATTEST, comparând ABA+MTX cu placebo, respectiv IFX+MTX cu placebo, nu s-au înregistrat diferențe semnificative privind rata LDA (35,3% ABA respectiv 22,4% IFX), remisiei (18,7% vs. 12,2%), răspunsului EULAR bun (32% vs. 18,5%) sau îmbunătățirea HAQ-DI la un an între cei doi agenți biologici (12).

În studiul nostru procentul pacienților aflați în remisie DAS28 și al celor cu răspuns EULAR bun a fost mai mare comparativ cu cel al pacienților care îndeplinesc noile criterii de remisie ACR/EULAR 2011, prin urmare un număr mare de pacienți etichetați ca fiind în remisie sau având un răspuns EULAR bun nu ating remisia ACR/EULAR 2011. Din acest motiv, scorul DAS28 sub 2,6 ar trebui considerat ca scor pentru boală minim activă și nu remisie, teoretic ea permițând prezența a până la 10 articulații tumefiate. (13, 14) De asemenea, pacienții cu LDA sau boală moderată, respectiv cu răspuns EULAR moderat îndeplinesc criteriile de remisie 2011. Această aparentă inadvertență se explică prin calcularea DAS28 utilizând VSH, respectiv al remisiei ACR/EULAR utilizând PCR, o altă explicație ar fi imposibilitatea calculării remisiei ACR/EULAR la 27 dintre pacienții noștri datorită lipsei PCR.

Metaanaliza publicată în 2011 de Salliot și colab. evidențiază la *non-responderii* la MTX superioritatea agenților antiTNF-alfa în atingerea răspunsului ACR50 comparativ cu ABA, dar nu și comparativ cu RTX sau TCZ. La *non-responderii* la antiTNF-alfa GLB, TCZ, RTX și ABA s-au dovedit la fel de eficienți. O altă metaanaliză sugerează că răspunsul ACR70 (nu și ACR50) la TCZ este mai bun decât la agenții antiTNF-alfa și ABA (15).

Nu am înregistrat diferențe semnificative statistice în atingerea unui indice HAQ $\leq 0,5$ (valoare egală cu cea înregistrată la populația sănătoasă). În studiul AMPLE nu s-au înregistrat diferențe între ABA și ADA în îmbunătățirea HAQ-DI la 1 și 2 ani de tratament. (10, 11) La rezultate similare au ajuns și Callhof și colab. (2013) în metaanaliza efectuată – eficiență similară din punct de vedere funcțional pentru agenții biologici (16). La analiza HAQ-DI din 16 studii, Schmitz și colab. (2012) ajung la concluzia că ADA, ETA, CTZ, GLB sunt mai eficiente comparativ cu IFX, iar ETA față de ADA (17).

În studiul nostru, remisia structurală (delta SmdvH=0) a fost relativ similară ca frecvență în toate grupurile (între 41 și 50%). Statusul de non-progresie definit printr-un scor delta $\leq 0,5$ a fost atins de 89/99 de pacienți sub ETA + MTX respectiv 56/83 dintre pacienții pe tratament cu MTX (1,18). Terapia biologică (IFX+MTX) ca terapie inițială în artritele precoce se dovedește mult mai eficientă din punct de vedere clinic și radiologic față de administrarea lui la pacienții ce au eșuat la un tratament cu DMARDs clasic (19). Rezultate similare au fost obținute și la administrarea de ADA, acesta oprind

pierderea de masă osoasă și obținând chiar vindecarea în anumite cazuri a eroziunilor (20,21). ABA a redus progresia leziunilor structurale cu 50% după un an de administrare, modificând atât scorurile de eroziune, cât și de îngustare a spațiilor articulare. Dacă în grupul control progresia a fost de peste 2 unități/an, în grupul pe medicație activă a fost sub o unitate (22). În primul studiu head-to-head, care compară două terapii biologice și din punct de vedere al progresiei structurale, studiul AMPLE, statusul de non-progresie radiologică la un an (delta SmdvH $\leq 2,8$) a fost observat la 84,8% sub ABA și la 88,6% sub ADA, iar la doi ani (delta SmdvH $\leq 2,2$) a fost înregistrat la 84,8% respectiv 83,8% din pacienți. Rata progresiei structurale $\leq 0,5$ a fost de 70,8% respectiv 73,1% (10,11).

CONCLUZII

Atingerea remisiei clinico-biologice, funcționale și structurale după 1 an de tratament a fost similară la agenții antiTNF-alfa (abalimumab, etanercept, infliximab), tocilizumab și rituximab, aceștia dovedindu-se a fi terapii similare ca eficiență în tratamentul poliartritei reumatoide.

BIBLIOGRAFIE

1. van der Heijde D., Lendewe R., van Vollenhoven et al. Level of radiographic damage and radiographic progression are determinants of physical function: a longitudinal analysis of the TEMPO trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1267-1270
2. http://www.mre.hu/upload/reuma/document/rheumatoid_arthritis_finansz_prot_B_OEP_2010.pdf?web_id
3. Dougados M., Schmidely Le Bars M., et al. Evaluation of different methods used to assess disease activity in rheumatoid arthritis: analysis of abatacept clinical trial data. *Ann Rheum Dis* 2009, 68:484-489
4. van Riel PLCM, Fransen J., Weising P.M.J. Evaluation and outcome of the patient with established rheumatoid arthritis in Hochberg M., Silman A., Smolen J.S. et al: *Rheumatology*, 4th Edition, Elsevier Mosby, Philadelphia, 2008, 875-886
5. Jacobson L.T.H., Hetland M.L. New remission criteria for rheumatoid arthritis: modern times in rheumatology – not a silent movie, rather a 3D movie. *Ann Rheum Dis* 2011, 70:401-422
6. van der Heijde D. Plain X-rays in rheumatoid arthritis: overview of scoring methods, their reliability and applicability. *Balliere's Clin Rheumatol* 1996; 10:435-453
7. Emery P., Dornier T. Optimising treatment in rheumatoid arthritis: a review of potential biological markers of response. *Ann Rheum Dis* 2011, 70:2063-2070
8. Smolen J.S., Landewé R., Breedveld F.C. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014;73:492–509
9. Favalli E.G., Bugatti S., Biggoggero M., et al. Treatment comparison in rheumatoid arthritis: head-to-head trials and innovative study designs. *BioMed Research International* 2014, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/831603>
10. Weinblatt M.E., Schiff M., Valente R. et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis & Rheumatism* 2013; 65:28-38
11. Weinblatt M.E., Schiff M., Valente R. et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:86-94
12. Schiff M., Keiserman M., Codding C. et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1096-1103
13. Jacobson L.T.H., Hetland M.L. New remission criteria for rheumatoid arthritis: modern times in rheumatology – not a silent movie, rather a 3D movie. *Ann Rheum Dis* 2011, 70:401-422
14. Iking-Konert C., Aringer M., Wollenhaupt J. et al. Performance of the new 2011 ACR/EULAR remission criteria with tocilizumab using the phase IIIb study TAMARA as an example and their comparison with traditional remission criteria. *Ann Rheum Dis* 2011, 70:1986-1990
15. Salliot C., Finckh A., Katchamart W., et al. Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumour necrosis factor agent: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2011, 70:266-271

16. Callhoff J., Weiß A., Angela Zink A. et al. Impact of biologic therapy on functional status in patients with rheumatoid arthritis a meta-analysis. *Rheumatology* 2013, 52:2127-2135
17. Schmitz S., Adams R., Walsh C.D. et al. A mixed treatment comparison of the efficacy of anti-TNF agents in rheumatoid arthritis for methotrexate non-responders demonstrates differences between treatments: a Bayesian approach. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:225-230
18. Emery P., Breedveld F., van der Heijde D., et al. Two-year clinical and radiographic results with combination etanercept-methotrexate therapy versus monotherapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2010, 62:674-682
19. van der Kooij S., Cessie S., Goekoop-Ruiterman, et al. Clinical and radiological efficacy of initial vs delayed treatment with infliximab plus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009, 68:1153-1158
20. Wijnbrandts C.A., Klaasen R., Dijkgraaf M., et al. Bone mineral density in rheumatoid arthritis patients 1 year after adalimumab therapy: arrest of bone loss. *Ann Rheum Dis* 2009, 68:373-378
21. Dohn U., Booen A., Hetland M., et al. Erosive progression is minimal, but erosion healing rare, in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. A 1 year investigator-initiated follow-up study using high-resolution computed tomography as the primary outcome measure. *Ann Rheum Dis* 2009, 68:1585-1590
22. Genant H.K., Peterfy C.G., Westhovens R. et al. Abatacept inhibits progression of structural damage in rheumatoid arthritis: results from the long-term extension of AIM trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1084-1089