

Tratamentul poliartritei reumatoide. *Rolul factorilor cantitativi de evaluare*

Prof. Univ. Dr. RODICA CHIRIAC, Dr. CODRINA ANCUȚA, Dr. CRISTINA MUNTEANU
Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași

REZUMAT

Progresele realizate în ultimii ani în înțelegerea mecanismelor imuno-patogenice ale poliartritei reumatoide (PR) au permis o nouă viziune asupra modului de evaluare a activității și agresivității bolii, răspunsului la tratament și definirii unui algoritm terapeutic. Au fost reconsiderați și identificați noi factori de prognostic nefavorabil ai bolii, cu impact asupra deciziei terapeutice, s-au conturat noi principii de diagnostic și abord terapeutic, care ghidează protocolul actual al management-ului PR. Evaluarea inițială clinico-biologică, imagistică și funcțională, a activității și agresivității bolii și a factorilor de prognostic negativ permite identificarea PR precoce cu sau fără factori de prognostic negativ și a PR în stadiu avansat. Intervenția terapeutică modernă ține cont de durata și stadiul PR, activitatea și severitatea bolii, răspunsul la terapiile anterioare și prezența comorbidităților. Practica de zi cu zi impune evaluarea eficacității terapiei precum și monitorizarea efectelor adverse la intervale bine determinate (1-3 luni) și luarea unei decizii prompte referitoare la menținerea aceleiași scheme terapeutice (dar cu modificarea dozelor) sau asocierea unui alt medicament în caz de răspuns parțial sau, din contră, asocierea unei alte terapii patogenice în lipsa răspunsului la tratament. Un protocol terapeutic corect condus poate recurge la administrarea agenților biologici chiar în primele 6 luni de la debutul bolii dacă sunt îndeplinite condițiile de administrare. Abordul terapeutic modern al pacientului cu PR constituie o adevărată provocare pentru clinician care trebuie să îmbine perfect informațiile oferite de metodele de evaluare a activității, agresivității și afectării funcționale cu alegerea unei terapii optime, menite să inducă remisiunea bolii.

Cuvinte cheie: poliartrită reumatoidă, evaluare, remisiune

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis therapy: the role of quantitative assessment

Recent advances in the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA) have led to a modern approach for the evaluation of both activity and severity of the disease and response to the treatment, therefore defining a new therapeutic algorithm. Prognostic factors and prediction of the disease evolution have been reconsidered as new diagnostic tools and principles of RA management. Early evaluation of disease activity, severity and prognosis factors have led to classification of recent onset RA forms. Duration and stage of the disease, activity and severity, response to other DMARDs, the presence of co-morbidities represent important factors that guide modern RA management. Daily clinical practice requires monitoring of both treatment efficacy and adverse events at pre-defined intervals (1-3 months), resulting in optimization of the therapeutic decision: maintaining the same protocol with dose changing, giving combination therapy in patients with partial response or switching to another therapy. Biological agents could be administered even in the first 6 months from the RA onset if treatment goals are not achieved with conventional DMARDs. New insights in the evaluation of activity, severity and functional RA impairment, but also provocative goals of RA management such as remission and healing of characteristic lesions are the main current challenges for clinicians.

Key words: rheumatoid arthritis, evaluation, remission

Progresele realizate în ultimii ani în înțelegerea mecanismelor imunopatogenice ale poliartritei reumatoide (PR) au permis nu numai identificarea de noi ținte și opțiuni terapeutice

(imunosupresoare moderne, agenți biologici), ci și o nouă viziune asupra modului de evaluare a activității și agresivității bolii și răspunsului la tratament, dar și de definire a unui nou algoritm terapeutic (anexa 1).

S-au conturat noi principii de diagnostic și abord terapeutic, care ghidează protocolul actual al managementului PR, și anume (1-4):

- tratamentul precoce, susținut, intensiv și agresiv, urmărind inducerea remisiunii și „repararea” leziunilor structurale sau doar ameliorarea/minimizarea activității bolii și calității vieții, prevenirea/limitarea distrucției articulare,
- evaluarea și reconsiderarea terapeutică precoce în cazul unui răspuns insuficient (*switching*-ul rapid, obișnuit între 2-4 luni de la inițierea unei terapii),
- evaluarea inițială pentru a documenta *status*-ul clinic și funcțional al bolnavului, precum și monitorizarea răspunsului terapeutic utilizând o serie de parametri și scoruri standardizate: numărul de articulații dureroase și tumefiate, evaluarea activității bolii de către pacient și medic (scala analogă vizuală, SAV), VSH, proteina C-reactivă (PCR), DAS28, SDAI, HAQ, ACR (20, 50, 70), evaluarea radiologică,
- evaluarea factorilor de prognostic nefavorabil,
- utilizarea precoce a metotrexatului (MTX) în monoterapie și optimizarea administrării acestuia, utilizarea terapiei combinate sau a altor terapii patogenice (DMARDs), în caz de contraindicații sau ineficiență la administrarea MTX,
- monitorizarea efectelor adverse.

Au fost reconsiderați și identificați noi factori de prognostic nefavorabil, precum și factorii de predicție ai progresiei radiologice a leziunilor caracteristice PR, cu impact deosebit asupra deciziei terapeutice (1, 3, 5). Între aceștia amintim:

- sexul feminin,
- vârsta avansată la debut,
- prezența terenului genetic (HLA DRB1*04),
- interesarea a mai mult de 12 articulații (mici și mari),
- deficitul funcțional important (*HAQ* > 1 la un an de la debut,
- prezența simptomelor și semnelor extra-articulare (noduli subcutanați, ulcerări cutanate, rash vasculitic, neuropatie, sclerită etc.),
- prezența precoce a eroziunilor decelabile radiologic (< 2 ani de la debutul bolii),
- titru crescut al factorului reumatoid (*ELISA*) și anticorpilor anti-citrulină (anti-CCP),
- creșterea reactanților de fază acută;
- nivelul educațional și statusul socio-economic scăzut

Obiectivul terapeutic principal este considerat în prezent inducerea remisiunii complete, clinice și radiologice, definită conform următoarelor criterii clasice (1, 3):

- redoare matinală cu durată < 15 minute, absența fatigabilității, absența durerii articulare și tumefierii articulare, VSH < 30mm/1h (*American College of Rheumatology*)
- DAS44 < 1,6 sau DAS28 < 2,6 (*EULAR*)

Au fost promovate și criteriile adiționale pentru a caracteriza remisiunea:

- clinice și biologice (absența articulațiilor dureroase și tumefiate, PCR în titru normal);
- radiologice (absența progresiei radiologice),
- funcționale (absența dizabilității, *HAQ* < 0,5).

Abordarea terapeutică modernă ține cont de durată și stadiul PR, activitatea și severitatea bolii, răspunsul la terapiile anterioare (*DAS28*, *SDAI*) și prezența co-morbidităților (1-3).

Evaluarea inițială a pacientului cu PR constă din obiectivarea următoarelor:

- simptomele și semnele clinice de afectare articulară activă: numărul articulațiilor dureroase și tumefiate, scorul durerii articulare (SAV), redoare matinală, astenie,
- gradul de activitate al bolii (*DAS28*, *DAS44*, *SDAI*),
- starea funcțională apreciată prin chestionare clasice (*HAQ*, *M-HAQ*) și teste funcționale (ex. forța de prehensiune),
- *status*-ul mecanic articular (limitarea mobilității, instabilitate, deformare și dezaxare),
- manifestările extra-articulare,
- bilanțul imunologic (factor reumatoid, anticorpi anti-CCP);
- funcția hepatică (inclusiv determinarea antigenelor HBs, anti-HVC), renale și hematologice,
- examinarea radiologică, IRM, ecografică articulară (standard și Doppler color);
- factorilor de prognostic negativ și predicție a progresivității radiologice;
- prezența co-morbidităților.

Evaluarea inițială clinico-biologică, funcțională și imagistică, a activității și agresivității PR, dar și a factorilor de prognostic negativ permite identificarea următoarelor forme de boală (1, 3), cu importanță în definirea schemei terapeutice:

- PR precoce fără factori de prognostic negativ,
- PR precoce cu factori de prognostic negativ,
- PR în stadiu avansat.

Ne atrag însă atenția și alte două situații:

- oligoartrita nediferențiată cu durată < 12 săptămâni și absența factorului reumatoid (*ELISA*) și
- oligoartrita/poliartrita nediferențiată cu durată > 12 săptămâni.

În funcție de formele de boală menționate, noile precepte de abord terapeutic orientează spre următoarea conduită (6-11):

- administrarea, într-o primă etapă, a monoterapiei cu MTX în doză optimă, cu creștere rapidă progresivă în următoarele 2 luni a dozei până la 20-25 mg/săptămână și administrare parenterală, în caz de răspuns parțial și
- administrarea fie a terapiei combinate MTX cu alt DMARD (sulfasalazină – SSZ, hidroxiclorochină – HCQ, leflunomid – LEF), fie a terapiei biologice (infiximab – INF, etanercept – ET, adalimumab – ADA) în asocieră sau nu cu MTX în caz de răspuns inadecvat sau chiar de la început în formele precoce severe sau avansate de PR.

Detaliind funcție de forma de boală la care ne raportăm, atitudinea recomandată este următoarea (1-3, 12):

- oligoartrita nediferențiată cu durată mai mică de 12 săptămâni și factor reumatoid absent:
 - antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și corticosteroizilor *per os*, intra-muscular sau intra-articular,
- oligoartrita/poliartrita nediferențiată cu durată mai mare de 12 săptămâni: MTX în doză optimă, cu creșterea rapidă în caz de ineficiență până la 20-25 mg/săptămână și trecere la administrarea parenterală,
- PR precoce fără factori de prognostic negativ: MTX în monoterapie (cu creșterea rapidă a dozei dacă în interval de 2 luni nu s-a obținut ameliorare semnificativă/remisiune) sau terapie combinată (MTX + HCQ + SSZ) sau inhibitor de TNFa (etanercept sau adalimumab sau infiximab)

+ MTX, în caz de răspuns inadecvat la MTX sau inhibitorul de TNFa în monoterapie (etanercept sau adalimumab),

- PR precoce cu factori de prognostic negativ: MTX + inhibitor de TNFa (etanercept sau adalimumab sau infiximab) sau terapie combinată (MTX + HCQ + SSZ),
- PR avansată: MTX în monoterapie sau terapie combinată (MTX + HCQ + SSZ) sau inhibitor de TNFa (etanercept sau adalimumab sau infiximab) + MTX, în caz de răspuns inadecvat la MTX.

Un protocol terapeutic corect condus poate recurge la administrarea agenților biologici chiar în primele 6 luni de la debutul bolii dacă sunt îndeplinite condițiile de administrare (11, 12).

S-a stabilit că în PR precoce se va administra MTX (7,5-10 mg/săptămână, cu creșterea la 20-25mg/săptămână în 2 luni în caz de răspuns parțial), asociat cu corticosteroizi în doză mică, cu evaluare la interval de 3-4 luni. Obținerea ameliorării ($DAS\ 28 > 1,2$ sau $SDAI > 20$ și $HAQ < 0,5$) permite continuarea terapiei cu reevaluarea activității bolii la 3-4 luni și menținerea atitudinii agresive cu DMARDs dacă $DAS28 < 2,6$ sau $SDAI < 5$. În caz contrar, de răspuns parțial în primele 3-4 luni, se va opta pentru terapie combinată (asocierea altui DMARD) plus corticosteroizi sau asocierea agenților biologici, cu monitorizarea activității și agresivității bolii la interval de 3-4 luni (figura 1) (1, 3).

În stadiile avansate de PR se va opta pentru administrarea terapiei combinate în doze mari în asocieră cu corticosteroizi în doză mică, cu monitorizarea activității bolii la 3-4 luni, urmărind îmbunătățirea $DAS28 > 1,2$ sau $SDAI > 20$, ceea

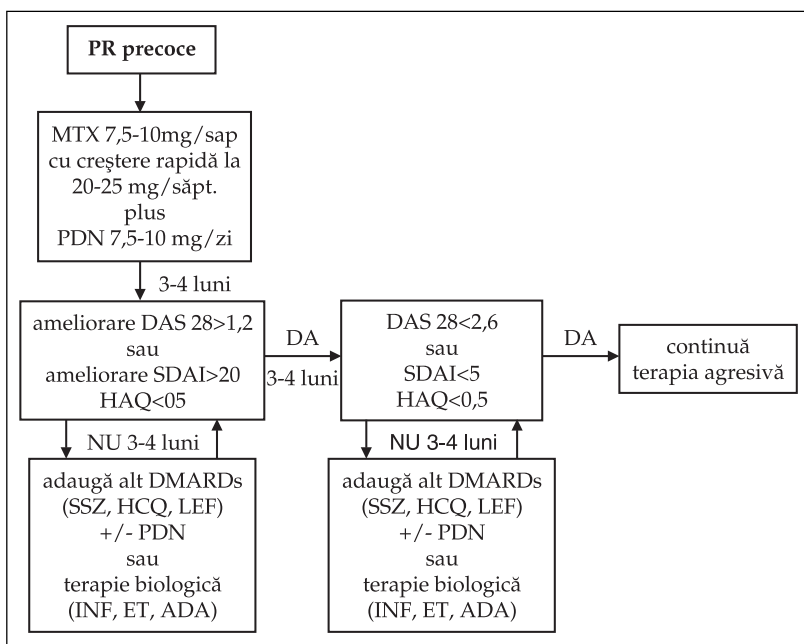


Figura 1. Protocol terapeutic pentru forma precoce de poliartrită reumatoidă (1)

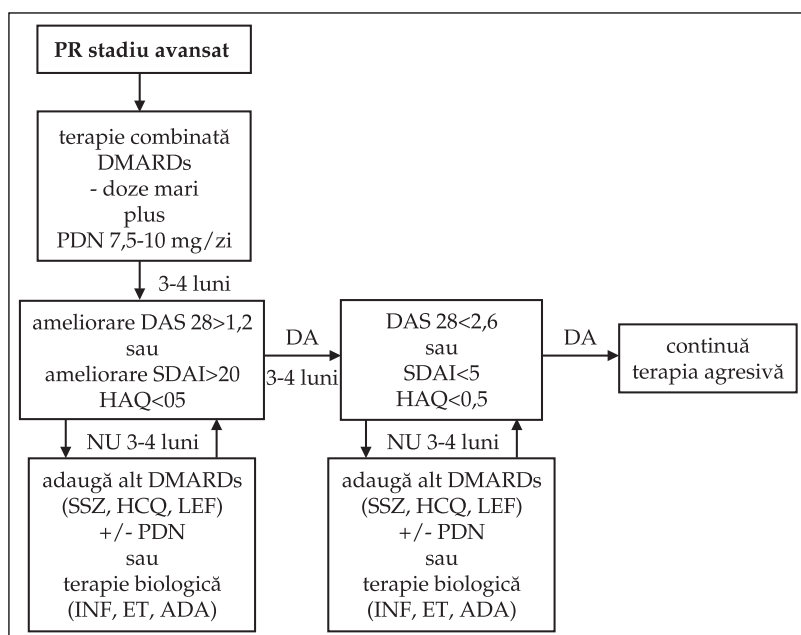


Figura 2. Protocol terapeutic pentru stadiile avansate ale poliartritei reumatoide (1)

ce permite continuarea terapiei în vederea obținerii remisiunii bolii și menținerea acesteia ($DAS28 < 2,6$ sau $SDAI < 5$). Lipsa de răspuns impune asocierea altui DMARD sau inițierea terapiei biologice (figura 2) (1, 3).

Practica de zi cu zi impune evaluarea eficacității terapiei precum și monitorizarea efectelor adverse la intervale bine determinate (între 1 și 3 luni), precum și luarea unei decizii prompte referitoare la menținerea aceleiași scheme terapeutice, cu modificarea dozelor sau asocierea unui alt imunosupresor în caz de răspuns parțial sau, din contră, asocierea unei alte terapii patogene în lipsa răspunsului la tratament. Menținerea sau schimbarea terapiei este motivată de ameliorarea între anumite limite a scorurilor de activitate (1, 3).

Abordul terapeutic modern al pacientului cu PR constituie o adevărată provocare pentru clinician, care trebuie să îmbine perfect informațiile oferite de metodele de evaluare a activității, agresivității și afectării funcționale cu alegerea unei terapii optime, menite să inducă remisiunea bolii și chiar „vindecarea” leziunilor radiologice. □

BIBLIOGRAFIE

1. Emery P, Burmester GR, Breedveld F etc – Is Remission the mission in RA? New Information from the 2005 EULAR Conference, *www.medscape.com*, 2005
2. Yazici Y, Sokka T, Kautiainen H etc – Long term safety of methotrexate in routine clinical care: discontinuation is unusual and rarely the result of laboratory abnormalities, *Ann Rheum Dis* 2005, 64: 207-211
3. Weaver AL, Kavanaugh A, Beutler BA etc – The evolution of biologic DMARD therapy in rheumatoid arthritis management, *www.medscape.com*, 2005
4. Weaver AL, Klareskog L, van der Heijde D etc – Optimizing joint longevity: A new promise in the treatment of rheumatoid arthritis, *www.medscape.com*, 2005
5. Verstappen SMM, van Albeda-Kuipers GA, Bijlsma JW etc – A good response to early DMARD treatment of patients with rheumatoid arthritis in the first year predicts remission during follow up, *Ann Rheum Dis* 2005, 64: 38-43
6. de Rycke L, Verhelst X, Kruithof E etc – Rheumatoid factor, but not anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, is modulated by infliximab treatment in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 2005, 64: 207-211
7. Breedveld FC, Emery P, Keystone E etc – Infliximab in active early rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 2004, 63:149-155
8. Dougados M, Emery P, Lemmel EM etc – When a DMARD fails, should patients switch to sulfasalazine or add sulfasalazine to continuing leflunomide?, *Ann Rheum Dis* 2005, 64: 44-51
9. Fraenkel L, Bogardus ST, Concato J etc – Patient preferences for treatment of rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 2004, 63:1372-1378
10. van Roon EN, Jansen TA, van de Laar MAF etc – Therapeutic drug monitoring of A77 1726, the active metabolite of leflunomide: serum concentrations predict response to treatment in patients with rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 2005, 64: 569-574
11. Sidiropoulos P, Bertsias G, Kritikos ED etc – Infliximab treatment for rheumatoid arthritis, with dose titration based on the disease activity score: dose adjustments are common but not always sufficient to assure sustained benefit, *Ann Rheum Dis* 2004, 63:144-148
12. van Oosterhout M, Levarht EWN, Sont JK etc – Clinical efficacy of infliximab plus methotrexate in DMARD naive and DMARD refractory rheumatoid arthritis is associated with decreased synovial expression of TNF α and IL18 but not CXCL12, *Ann Rheum Dis* 2005, 64: 537-543

Articolul a apărut în REVISTA ROMÂNĂ DE REUMATOLOGIE, Vol. XIV (serie nouă), Nr. 4, An 2005 și este republicat cu permisiunea editorului.