

Matryce modeli przewidywania ryzyka szybkiej progresji radiologicznej u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów

Matrix risk models for the prediction of rapid radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis

Hanna Przepiera-Będzak, Marek Brzosko

Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

Słowa kluczowe: szybka progresja radiologiczna, reumatoidalne zapalenie stawów.

Key words: rapid radiographic progression, rheumatoid arthritis.

Streszczenie

Szybka progresja radiologiczna (*rapid radiographic progression* – RRP) w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) występuje u niewielkiego odsetka chorych. Zastosowanie efektywnej terapii pozwoli zwolnić postęp zmian radiologicznych w tej grupie chorych. Szybka identyfikacja czynników ryzyka RRP ma zatem istotne znaczenie w leczeniu RZS. Korzystanie z pojedynczych zmiennych mających wpływ na RRP może mieć ograniczone znaczenie, skuteczniejsze jest zastosowanie kombinacji wielu zmiennych. W tym celu opracowano matryce modeli przewidywania RRP u chorych na RZS. W tworzeniu tych modeli wykorzystano wyniki badań klinicznych ASPIRE, ATTRACT oraz badania BEST. Stworzone matryce modeli ryzyka wystąpienia RRP mogą być przydatne reumatologom w ich codziennej praktyce w podejmowaniu decyzji o zastosowaniu leczenia u chorych na RZS. Pozwalają one na ocenę ryzyka wystąpienia RRP u każdego chorego, z uwzględnieniem kombinacji specyficznych czynników ryzyka. Wymagają zastosowania kilku prostych do oceny zmiennych, uwzględniają różne opcje leczenia i są łatwe w zastosowaniu.

Kluczowymi elementami brnymi pod uwagę w ocenie wyników leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) są: przetrwałe zapalenie stawów, destrukcja stawów, upośledzenie funkcjonalne, objawy pozastawowe (np. zapalenie naczyń), choroby współistniejące (choroby układu krążenia, infekcje) oraz czynniki związane z chorym (np. stopień odczuwanego zmęczenia) [1, 2].

Głównym celem leczenia RZS jest uzyskanie remisji bez cech aktywnego zapalenia i upośledzenia funkcji oraz zapobieganie powstawaniu nadżerek. Inne cele leczenia RZS obejmują redukcję bólu, umożliwienie kontynuacji pracy zawodowej oraz korzystania z rekreacji. Szacuje się, że 10–50% chorych z wczesnym RZS osiąga remisję. Niezdolność do pracy jest wykładnikiem obciążenia chorobą [1, 2].

Summary

Rapid radiographic progression (RRP) in rheumatoid arthritis (RA) occurs in a small percentage of patients. The use of effective therapy can slow radiographic progression in these patients. Rapid identification of risk factors for RRP is therefore important for patients with RA. Using a single variable affecting RRP may be of limited importance. Much more effective is a combination of many variables affecting RRP. For this purpose, matrix models for predicting RRP in patients with RA were prepared. Data from patients from the clinical trials ASPIRE, ATTRACT and BEST were used.

The designed matrix risk models for the prediction of RRP could help rheumatologists in their daily practice in making decisions about the use of treatment strategies in patients with RA. They allow one to assess the risk of RRP in each patient taking into account the combination of specific risk factors. They require the use of several variables that are easy to evaluate, take into account the different treatment options and are easy to use.

Badania przeprowadzone w ostatnich latach wykazały, że sprawność funkcjonalna chorych na RZS ulega z czasem pogorszeniu. Mają na nią wpływ takie czynniki, jak aktywność choroby, destrukcja stawów, stan psychiczny chorego. Leczenie chorych na RZS powinno być prowadzone przez reumatologa, z uwzględnieniem świadomej decyzji chorego co do wyboru sposobu leczenia. Leczenie RZS wymaga dużych nakładów finansowych, w skład których wchodzi opieka medyczna oraz zabezpieczenie rentowe. Z uwagi na znaczny koszt leków biologicznych powinny być one stosowane z zachowaniem odpowiednich wskazań [1, 2].

Szybka progresja radiologiczna (*rapid radiographic progression* – RRP) w przebiegu RZS występuje u niewielkie-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Hanna Przepiera-Będzak, Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1, ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin, tel. +48 91 425 33 21, faks +48 91 425 33 44, e-mail: hannapb@wp.pl

Praca wpłynęła: 24.09.2012 r.

go odsetka chorych. Zastosowanie efektywnej terapii przez podanie leków biologicznych może w sposób istotny zwolnić postęp zmian radiologicznych w tej grupie chorych. Szybka identyfikacja czynników ryzyka RRP ma zatem istotne znaczenie u tych chorych [1–4].

Na ocenę liczby bolesnych stawów ma wpływ odczucie chorego co do jego aktualnej sprawności, natomiast liczba obrzękniętych stawów ma związek z ich destrukcją, co ma duże znaczenie w długofalowym rokowaniu. Parametry ostrej fazy mają związek z destrukcją stawów, która z kolei wiąże się z przewlekłą niepełnosprawnością. Monitorowanie chorych na RZS jest kluczowe w ustaleniu docelowego leczenia. Diagnostyka ultrasonograficzna oraz badanie za pomocą tomografii rezonansu magnetycznego (TRM) pozwoli na rozszerzenie arsenatu metod monitorowania progresji RZS [5].

Korzystanie z pojedynczych zmiennych oddziałujących na RRP może mieć ograniczone znaczenie, skuteczniejsze jest zastosowanie kombinacji wielu zmiennych mających wpływ na RRP. W tym celu opracowano matryce modeli przewidywania RRP u chorych na RZS [3, 4].

Podobne modele są od wielu lat z powodzeniem wykorzystywane w innych dziedzinach medycyny. Najbardziej znany jest stosowany w kardiologii model przewidywania ryzyka zgonu w ciągu 10 lat z powodu chorób sercowo-naczyniowych (*systemic coronary risk evaluation – SCORE*) na podstawie oceny dobrze znanych czynników ryzyka, takich jak płeć, wiek, ciśnienie tętnicze, profil lipidowy, palenie papierosów [6].

Na podstawie analizy populacji chorych na RZS, u których stosowano monoterapię lub intensywne leczenie skojarzone, opracowano matryce modeli pozwalających na ocenę ryzyka RRP [3, 4]. W tworzeniu modeli przewidywania ryzyka RRP u chorych na RZS wykorzystano wyniki trzech wieloośrodkowych badań klinicznych z randomizacją, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby:

1. *The active-controlled study of patients receiving infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis of early onset study group – ASPIRE* [7].
2. *Anti-TNF Trial In Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy – ATTRACT* [8].
3. *The study to compare the clinical and radiographic outcomes of 4 different treatment strategies: sequential monotherapy, step-up combination therapy, initial combination therapy with tapered high-dose prednisone, and initial combination therapy with the TNF antagonist infliximab –* akronim od duńskich słów *Behandel-Strategieën – BEST* [9].

W badaniu ASPIRE wzięło udział 1049 chorych na RZS, nieleczonych wcześniej metotreksatem (MTX), u których czas trwania choroby wynosił od 3 miesięcy do 3 lat. W leczeniu stosowano albo monoterapię MTX, albo leczenie skojarzone MTX z infliksymabem (IFX) przez 46 tygodni [7].

W badaniu ATTRACT wzięło udział 428 chorych na RZS leczonych stabilną dawką MTX ($\geq 12,5$ mg/tydz.) otrzymujących dodatkowo placebo albo IFX przez 54 tygodnie [8].

W obu badaniach w ocenie chorych przed leczeniem brano pod uwagę następujące parametry: liczbę bolesnych i obrzękniętych stawów, OB, stężenie białka C-reaktywnego (CRP), obecność czynnika reumatoidalnego (RF) oraz zmiany radiologiczne na radiogramach rąk i stóp. Progresja radiologiczna była oceniana za pomocą indeksu Sharpa w modyfikacji van der Heijde'a (SHS) [10, 11]. Biorąc pod uwagę fakt, że całkowita destrukcja jednego stawu w ciągu roku to wzrost o 5 jednostek w skali SHS, jako definicję RRP przyjęto wzrost wskaźnika SHS o 5 jednostek/rok [12, 13].

Analiza danych klinicznych (liczba obrzękniętych stawów), wskaźników serologicznych (OB, CRP, RF) i radiograficznych (SHS indeks) uzyskanych z badania ASPIRE pozwoliła na opracowanie dwóch alternatywnych matryc modeli regresji oceny RRP: jeden z wykorzystaniem czynników ryzyka z wyłączeniem OB i drugi z wykorzystaniem czynników ryzyka z wyłączeniem CRP.

Problem oceny RRP został już poruszony w publikacji Wilanda, w której dostępne są tabele pozwalające na ocenę RRP na podstawie wyżej wymienionych parametrów [2]. Zamieszczone tam tabele zostały opracowane przez Vastesaegera i wsp. na podstawie wyników badań ASPIRE [3]. Na podstawie analizy tych tabel można wnioskować, że chory na RZS mający 18 obrzękniętych stawów, stężenie CRP 7 mg/dl i aktywność RF 380 j./ml ma prawdopodobieństwo RRP 47% przy stosowaniu monoterapii MTX lub 14% przy zastosowaniu terapii skojarzonej MTX z IFX [2, 3].

Podobnego opracowania danych dokonano, opierając się na wynikach badania ATTRACT, co pozwoliło na opracowanie kolejnych dwóch alternatywnych modeli oceny RRP: jednego z wykorzystaniem czynników ryzyka z wyłączeniem OB oraz drugiego z wykorzystaniem czynników ryzyka z wyłączeniem CRP.

Analiza wyników badania BEST, w którym oceniano cztery różne strategie leczenia osób z RZS o krótkim czasie trwania choroby, pozwoliła natomiast na stworzenie kolejnego modelu przewidywania RRP [4].

W badaniu BEST chorzy byli podzieleni na 4 grupy: w grupie I (126 chorych) i w grupie II (121 chorych) leczenie rozpoczynano od monoterapii MTX, która mogła zostać zmodyfikowana przez dołączenie kolejnego leku modyfikującego przebieg choroby (LMPCh). W grupie III (133 chorych) leczenie rozpoczynano od skojarzonego leczenia MTX, sulfasalazyną, hydroksychlorochiną i wysokich dawkach prednizonu. W grupie IV (128 chorych) leczenie rozpoczynano od skojarzonego leczenia MTX i IFX [9].

Ostatecznej analizie poddano wyniki badań 465 z 508 chorych (92%), a dane z grupy I i II analizowano wspólnie [4]. W analizie wyników badania BEST, w odróżnieniu od modeli powstałych na podstawie badań ASPIRE i ATTRACT,

wśród ocenianych parametrów brano pod uwagę liczbę nadżerek i obecność przeciwciał przeciw cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi (aCCP), nie brano natomiast pod uwagę liczby obrzękniętych stawów. Stworzono 3 matryce modeli regresji dla trzech grup chorych: pierwszej, w której stosowano monoterapię, drugiej, w której stosowano skojarzoną terapię MTX z prednizonem, i trzeciej, w której stosowano skojarzoną terapię MTX z IFX [4].

Ponadto, opierając się na wynikach badania BEST dla każdej kombinacji czynników ryzyka, oszacowano ryzyko związane z wyborem sposobu leczenia, określając tzw. liczbę konieczną do leczenia (*numbers needed to treat* – NNT) pozwalające na zabezpieczenie jednego chorego przed wystąpieniem RRP. Można to też określić oceną ryzyka wyboru zbyt intensywnego leczenia. Dla przykładu, analizując te modele, można stwierdzić, że NNT jest małe u chorych, u których stwierdza się wysokie wartości parametrów ryzyka, co wskazuje, że zastosowanie terapii skojarzonej u tych chorych w sposób znaczący obniży ryzyko RRP. U chorych ze stwierdzanymi niskimi wartościami parametrów ryzyka wartość NNT jest natomiast wysoka. U chorych z wysokim ryzykiem RRP ($\geq 50\%$) wartość NNT wynosi 2–3, u chorych z umiarkowanym ryzykiem RRP (20–50%) wynosi 3–7, a u chorych z małym ryzykiem RRP ($< 20\%$) 7–25 [4].

Matryce opracowane na podstawie badania ASPIRE mają pewne ograniczenia, gdyż uwzględniają jedynie zmienne oceniane w tym badaniu. Badanie ASPIRE nie było opracowywane z myślą o stworzeniu matrycy do przewidywania RRP. Ponadto w badaniu ASPIRE nie brano pod uwagę stężenia przeciwciał aCCP, które mają wpływ na przebieg RZS. Z kolei grupa chorych w badaniu ATTRACT była o wiele mniej liczna niż grupa biorąca udział w badaniu ASPIRE [3].

Opierając się na matrycach stworzonych na podstawie wyników badania BEST, można stwierdzić, że wstępne leczenie skojarzone MTX z prednizonem lub IFX w sposób znaczący zmniejsza ryzyko RRP w porównaniu ze stosowaniem monoterapii MTX, szczególnie u chorych z wysokimi wartościami czynników ryzyka. Wstępnie zastosowana terapia skojarzona może być zmieniona lub przerwana u 50% chorych w momencie osiągnięcia małej aktywności choroby. Stworzona matryca pozwala na ocenę ryzyka wystąpienia RRP u każdego chorego z kombinacją specyficznych czynników ryzyka. Wymaga zastosowania kilku prostych do oceny zmiennych, uwzględnia różne opcje leczenia i jest łatwa w zastosowaniu [4].

Stworzone matryce modeli ryzyka wystąpienia RRP mogą ułatwić reumatologom podejmowanie decyzji o wyborze leczenia u chorych na RZS [1, 2].

Piśmiennictwo

1. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 964-975.
2. Wiland P. Czynniki prognostyczne progresji radiologicznej w reumatoidalnym zapaleniu stawów. *Reumatologia* 2010; 48: 213-214.
3. Vastesaeger N, Xu S, Aletaha D, et al. A pilot risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 1114-1121.
4. Visser K, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, et al. A matrix risk model for the prediction of rapid radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis receiving different dynamic treatment strategies: post hoc analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1333-1337.
5. Smolen JS, Aletaha D. Monitoring rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23: 252-258.
6. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003.
7. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, et al. Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset Study Group. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3432-3443.
8. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, et al. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1594-1602.
9. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3381-3390.
10. Bruynesteyn K, Boers M, Kostense P, et al. Deciding on progression of joint damage in paired films of individual patients: smallest detectable difference or change. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 179-182.
11. Bruynesteyn K, van der Heijde D, Boers M, et al. Determination of the minimal clinically important difference in rheumatoid arthritis joint damage of the Sharp/van der Heijde and Larsen/Scott scoring methods by clinical experts and comparison with the smallest detectable difference. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 913-920.
12. Sharp JT, Bluhm GB, Brook A, et al. Reproducibility of multiple-observer scoring of radiologic abnormalities in the hands and wrists of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 16-24.
13. Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 44-48.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.