

## Wpływ wybranych czynników demograficznych i klinicznych na przebieg leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów – obserwacja długoterminowa

### Influence of selected demographic and clinical factors on the treatment of rheumatoid arthritis – a long-term follow-up

Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii CSK MON WIM, Warszawa, Polska. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Witold Tlustochowicz

Adres do korespondencji: Lek. Robert Kruszewski, Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii CSK MON WIM, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, tel.: +48 261 817 418, e-mail: rkruszewski@wim.mil.pl

**Streszczenie** Aktualne standardy postępowania rekomendują zastosowanie metotreksatu jako leku pierwszego wyboru w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, jednak w praktyce klinicznej nierzadkie są sytuacje wymagające intensyfikacji lub modyfikacji terapii. Celem niniejszej pracy była analiza wpływu wybranych parametrów demograficznych i związanych z chorobą na przebieg leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów. Grupę 143 chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, wyjściowo leczonych metotreksatem w monoterapii lub w skojarzeniu z glikokortykosteroidami, poddano 7,5-letniej obserwacji. Przeprowadzono analizę zależności między wybranymi czynnikami (wiek, płeć, wiek zachorowania, czas trwania choroby, wskaźnik masy ciała, palenie papierosów, obecność i stężenia czynnika reumatoidalnego oraz przeciwciał przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi, aktywność choroby, obecność zmian radiologicznych) a rodzajem leczenia stosowanego w okresie obserwacji. Chorzy, u których włączono leczenie biologiczne, byli istotnie młodsi w porównaniu z chorymi leczonymi innymi metodami ( $50,57 \pm 13,39$  vs  $58,86 \pm 11,67$  roku;  $p = 0,0013$ ), cechowali się niższym wiekiem zachorowania ( $41,78 \pm 13,03$  vs  $47,88 \pm 13,74$  roku;  $p = 0,035$ ) oraz częstszym występowaniem wysoko pozytywnych przeciwciał przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi (91% vs 66%;  $p = 0,02$ ). Chorzy leczeni metotreksatem w monoterapii byli starsi w porównaniu z pacjentami leczonymi innymi metodami ( $61,51 \pm 10,86$  vs  $53,97 \pm 12,61$  roku;  $p = 0,0002$ ) i później zapadali na reumatoidalne zapalenie stawów ( $52,08 \pm 13,20$  vs  $42,55 \pm 12,82$  roku;  $p = 0,000026$ ). Wyższa wyjściowa aktywność choroby (według DAS28) wiązała się z częstszą potrzebą długotrwałego stosowania leków biologicznych w monoterapii lub w skojarzeniu z klasycznym syntetycznym lekiem modyfikującym przebieg choroby innym niż metotreksat. Nie zaobserwowano związku między płcią, czasem trwania choroby, wskaźnikiem masy ciała, paleniem papierosów, obecnością zmian radiologicznych a stosowanymi lekami modyfikującymi. Wiek pacjenta oraz wiek, w jakim zachorował, wydają się wywierać najwyraźniejszy wpływ na przebieg leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów.

**Słowa kluczowe:** reumatoidalne zapalenie stawów, leki modyfikujące przebieg choroby, metotreksat

**Abstract** Methotrexate is recommended as a first-line drug in the treatment of rheumatoid arthritis, however, clinical practice often requires a change in the therapeutic approach. Our objective was to evaluate the influence of several demographic and disease-related factors on the treatment of rheumatoid arthritis. A group of 143 rheumatoid arthritis patients, initially treated with methotrexate in monotherapy or in combination with glucocorticoids, was followed for an average of 7.5 years. A search for associations between age, sex, disease onset age, disease duration, body mass index, smoking, rheumatoid factor and anti-citrullinated protein antibodies status, initial disease activity, bone erosions and rheumatoid arthritis treatment during the follow-up was performed. Patients receiving biological therapy were younger than those on other types of treatment ( $50.57 \pm 13.39$  vs.  $58.86 \pm 11.67$  years;  $p = 0.0013$ ), had slightly lower disease onset age ( $41.78 \pm 13.03$  vs.  $47.88 \pm 13.74$  years;  $p = 0.035$ ) and more prevalent high levels of anti-citrullinated protein antibodies (91% vs. 66%;  $p = 0.02$ ). On the other hand, patients on methotrexate monotherapy were older than those receiving other therapies ( $61.51 \pm 10.86$  vs.  $53.97 \pm 12.61$  years;  $p = 0.0002$ ) and had slightly higher disease onset age ( $52.08 \pm 13.20$  vs.  $42.55 \pm 12.82$  years;  $p = 0.000026$ ). Higher initial disease activity (DAS28) was associated with a need for prolonged treatment with biological agents or biological therapy with addition of synthetic disease modifying antirheumatic drugs other than methotrexate. We found no relationships between sex, disease duration, body mass index, smoking or radiological erosions and the type of received disease modifying antirheumatic drug. Patient's actual age and disease onset age seem to have the most significant impact on rheumatoid arthritis treatment course.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, disease-modifying antirheumatic drugs, methotrexate

## WSTĘP

**R**eumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą chorobą zapalną o podłożu autoimmunologicznym. Charakteryzują ją ból i obrzęk stawów, a z czasem również ich trwałe uszkodzenie, prowadzące do ograniczenia sprawności chorego<sup>(1)</sup>. Według różnych szacunków na RZS choruje około 0,5–1,5% populacji<sup>(2)</sup>. Pomimo intensywnych badań nad mechanizmami leżącymi u podłoża choroby czynniki ją wywołujące nie zostały dotąd dokładnie poznane.

Leczenie RZS, jako choroby przewlekłej, obejmuje stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh) w celu uzyskania remisji lub – jeśli nie jest to możliwe – przynajmniej niskiej aktywności choroby. Dodatkowo, w celu doraźnego opanowania objawów, stosuje się także glikokortykosteroidy lub niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Leczenie LMPCh powinno zostać wdrożone niezwłocznie po ustaleniu rozpoznania. Wśród LMPCh można wyróżnić konwencjonalne leki syntetyczne (ksLMPCh), np. metotreksat, leflunomid, sulfasalazynę, oraz leki biologiczne (bLMPCh), takie jak m.in. blokery czynnika martwicy nowotworów (*tumour necrosis factor*, TNF), tocilizumab czy rytuksymab. Wyróżniono również grupę celowanych syntetycznych LMPCh (csLMPCh), do których zaliczono inhibitory kinaz janusowych (JAK), np. tofacitinib, baricitinib. W ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat metotreksat uzyskał status leku pierwszego wyboru w leczeniu RZS<sup>(3)</sup>. Liczne publikacje potwierdziły jego skuteczność oraz bezpieczeństwo na tle innych form terapii. Znalazło to swoje odzwierciedlenie w rekomendacjach towarzystw naukowych.

Od 2010 roku Europejska Liga do Walki z Reumatyzmem (European League Against Rheumatism, EULAR) regularnie opracowuje rekomendacje dotyczące leczenia RZS<sup>(1)</sup>. Stanowią one podsumowanie aktualnie dostępnej wiedzy, opartej na publikowanych badaniach klinicznych i opiniach ekspertów. Ich zastosowanie w praktyce klinicznej umożliwia dobór optymalnego postępowania, uwzględniającego bezpieczeństwo i skuteczność terapii, jak również aspekt farmakoekonomiczny.

Obecnie zalecana strategia leczenia RZS nastawiona jest przede wszystkim na osiągnięcie celu terapeutycznego (*treat-to-target*)<sup>(1,4,5)</sup>, jakim jest remisja lub niska aktywność choroby. Wiąże się to z potrzebą stopniowego modyfikowania leczenia w przypadku nieuzyskania pożądanego efektu. Ogólny rekomendowany schemat postępowania zakłada zastosowanie metotreksatu w pierwszej linii leczenia, a w przypadku jego nieskuteczności lub przeciwwskazań – innego ksLMPCh, łącznie z metotreksatem lub w monoterapii. Kolejna linia leczenia przewiduje zastosowanie bLMPCh lub csLMPCh, łącznie z ksLMPCh lub w monoterapii. Nieosiągnięcie celu terapeutycznego na tym etapie wiąże się z potrzebą dalszej zmiany leków w obrębie tej samej klasy, z uwzględnieniem ich mechanizmów działania oraz profilu bezpieczeństwa. Zidentyfikowano ponadto czynniki niekorzystnego rokowania (wysokie stężenia czynnika reumatoidalnego i przeciwciał przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi – *anti-citrullinated protein*

*antibody*, ACPA – utrzymująca się wysoka aktywność choroby, wczesne zmiany radiologiczne lub nieskuteczność co najmniej 2 ksLMPCh), których wystąpienie wskazuje na potrzebę szybkiej eskalacji terapii<sup>(1)</sup>, tj. włączenia bLMPCh lub csLMPCh już w drugiej linii leczenia.

W praktyce zdarza się, że chorzy na RZS otrzymują kilka różnych rodzajów terapii przed osiągnięciem niskiej aktywności choroby bądź remisji. W większości przypadków regularna kontrola reumatologiczna i szybka adekwatna modyfikacja leczenia pozwalają osiągnąć cel terapeutyczny i uniknąć powikłań choroby. Jednak opóźnienia w dostosowaniu terapii mogą się wiązać z przedłużonym utrzymywaniem się stanu zapalnego stawów, a w konsekwencji z ich trwałym uszkodzeniem. Ponadto sytuacja taka często prowadzi do przewlekłego stosowania NLPZ lub glikokortykosteroidów i powoduje szerokie spektrum powikłań polekowych. Należy w tym miejscu podkreślić, że aktualne rekomendacje EULAR przewidują stosowanie glikokortykosteroidów nie dłużej niż przez 3 miesiące w początkowym okresie choroby<sup>(1)</sup>.

## CEL PRACY

Celem pracy była ocena wpływu wybranych parametrów demograficznych i klinicznych na przebieg leczenia i wybór strategii terapeutycznej u chorych na RZS.

## MATERIAŁ I METODY

W badaniu wzięło udział 230 dorosłych chorych na RZS, hospitalizowanych w Klinice Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Wojskowego Instytutu Medycznego (WIM) w latach 2008–2013, spełniających kryteria klasyfikacyjne Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (American College of Rheumatology, ACR) z 1987 roku<sup>(6)</sup>. Badanie miało charakter obserwacyjny, nieinterwencyjny, a zgoda na udział w badaniu nie miała żadnego wpływu na wybór formy leczenia. Każdy chory wyraził świadomą zgodę na udział, uzyskano również pozytywną opinię Komisji Bioetycznej WIM. W chwili włączenia do badania wszyscy pacjenci przyjmowali metotreksat w monoterapii lub łącznie z glikokortykosteroidami. Dalsze leczenie w przypadku większości badanych było prowadzone w ich miejscu zamieszkania.

Schemat badania uwzględniał dwie analizy: w chwili włączenia do badania i po średnio  $7,5 \pm 1,5$  roku obserwacji. Po upływie tego czasu podjęto próbę ponownego kontaktu z uczestnikami badania. Ankieta przeprowadzona wyjściowo z każdym z pacjentów uwzględniała dane demograficzne, takie jak: wiek, płeć, masa ciała oraz wzrost, a także czas trwania RZS, wiek, w jakim rozpoznano chorobę, palenie papierosów i stosowane leczenie. Ponadto oceniano aktywność choroby za pomocą kwestionariusza DAS28 (*disease activity score*) w wersjach z wykorzystaniem odczynu Biernackiego (OB) oraz stężenia białka C-reaktywnego (*C-reactive protein*, CRP). Wykorzystane parametry laboratoryjne: OB, CRP, czynnik reumatoidalny (*rheumatoid factor*, RF) oraz ACPA oznaczano metodami standardowymi w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej

Wiek [lata] (n = 143)	57,24 (12,42)
Płeć (mężczyźni) (n = 143)	23 (16,08%)
BMI [kg/m <sup>2</sup> ] (n = 139)	26,28 (4,57)
Wiek wystąpienia choroby [lata] (n = 143)	46,68 (13,78)
Czas trwania choroby [lata] (n = 143)	10,58 (9,00)
Palenie papierosów (n = 143)	20 (14%)
OB [mm/h] (n = 143)	33,52 (26,13)
CRP [mg/dl] (n = 143)	2,3 (3,28)
Dodatni RF (n = 139)	104 (72,72%)
Stężenie RF [IU/ml] (n = 139)	291,18 (512,62)
Wysoko dodatni RF* (n = 138)	76 (53,14%)
Dodatnie ACPA (n = 123)	95 (66,43%)
Stężenie ACPA [U/ml] (n = 123)	221,42 (279,94)
Wysoko dodatnie ACPA* (n = 122)	86 (60,13%)
DAS28 OB (n = 142)	4,91 (1,53)
DAS28 CRP (n = 142)	4,53 (1,49)
Obecność nadżerek w RTG stawów (n = 116)	88 (55,94%)
Dawka metotreksatu [mg/tydz.] (n = 142)	20,72 (5,37)
Czas obserwacji [lata] (n = 143)	7,6 (1,48)
Dane prezentowane jako średnia (odchylenie standardowe) dla zmiennych ciągłych oraz liczebność (%) dla zmiennych nominalnych. Niektóre dane nie były dostępne dla wszystkich badanych osób. * Wartości powyżej 3-krotności górnej granicy normy (norma RF: <35 IU/ml; norma ACPA: <7 U/ml – negatywne, >10 U/ml – pozytywne). ACPA – anti-citrullinated protein antibody, przeciwciała przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi; BMI – body mass index, wskaźnik masy ciała; CRP – C-reactive protein, białko C-reaktywne; DAS28 – disease activity score, indeks oceny aktywności choroby; OB – odczyn Biernackiego; RF – rheumatoid factor, czynnik reumatoidalny; RTG – badanie rentgenograficzne.	

Tab. 1. Charakterystyka grupy skontrolowanej w momencie włączenia do badania (n = 143)

WIM. Wartości RF >35 IU/ml oraz ACPA >10 U/ml uznawano za pozytywne, przekraczające 3-krotnie górną granicę normy – za wysoko dodatnie. Wykonywano również klasyczne badanie rentgenograficzne (RTG) rąk w projekcji przednio-tylnej oraz stóp w projekcjach przednio-tylnej i bocznej, z oceną zmian radiologicznych typowych dla RZS przeprowadzoną przez doświadczonego radiologa z Zakładu Radiologii i Diagnostyki Obrazowej WIM. Wizyty kontrolne prowadzono za pomocą ankiety telefonicznej, bezpośredniej rozmowy w trakcie pobytu w Klinice Reumatologii WIM lub udostępnionej dokumentacji medycznej i uzyskano kompletne informacje dotyczące przebiegu leczenia RZS od 143 spośród 230 chorych włączonych do badania.

Uzyskane dane poddano analizie statystycznej z użyciem pakietu Statistica 12.0 dla Windows (StatSoft). Zastosowano test *t*-Studenta lub *U* Manna-Whitneya (w zależności od normalności rozkładu) w przypadku zmiennych ciągłych oraz test Chi-kwadrat w przypadku zmiennych nominalnych (nieciągłych). Wartości *p* < 0,05 uznano za statystycznie istotne (tab. 1).

## WYNIKI

Ankiety kontrolną przeprowadzono u 143 spośród 230 chorych włączonych do badania, co stanowiło 62% grupy.

Główną przyczyną tej sytuacji były nieaktualne dane kontaktowe. Dziewięć chorych (6,29%) zmarło w okresie obserwacji. Żaden z pacjentów, z którymi przeprowadzono rozmowę, nie odmówił dalszego udziału w badaniu.

Leczenie metotreksatem w monoterapii lub łącznie z innym LMPCh kontynuowało 75% chorych. W badanej próbie nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie ocenianych parametrów między pacjentami, którzy przyjmowali metotreksat (w monoterapii lub łącznie z innymi lekami) w okresie obserwacji w porównaniu z chorymi, u których ten lek odstawiono.

Średni wiek chorych, u których wdrożono leczenie biologiczne (n = 28), był niższy w porównaniu z chorymi, którzy nigdy go nie przyjmowali (odpowiednio 50,57 ± 13,39 vs 58,86 ± 11,67 roku; *p* = 0,0013). Grupa ta cechowała się również średnio niższym wiekiem wystąpienia choroby (odpowiednio 41,78 ± 13,03 vs 47,88 ± 13,74 roku; *p* = 0,035). Istotnie częściej stwierdzano u tych chorych wysoko dodatnie ACPA (91% vs 66%; *p* = 0,02). Jednak sama obecność ACPA lub RF nie wykazywała istotnego związku ze stosowaniem terapii biologicznej. Niższą średnią wieku odnotowano także w grupie chorych, którzy przyjmowali lek biologiczny przez ponad połowę okresu obserwacji (n = 13), w stosunku do pozostałych badanych (odpowiednio 49,38 ± 11,61 vs 58,03 ± 12,27 roku; *p* = 0,016). Charakteryzowali się oni również istotnie wyższymi średnimi wartościami DAS28 w chwili włączenia do badania, obliczonego zarówno dla OB (5,92 ± 1,64 vs 4,80 ± 1,49; *p* = 0,012), jak i dla CRP (5,52 ± 1,51 vs 4,43 ± 1,46; *p* = 0,012). 69 chorych (48%) deklarowało stosowanie glikokortykosteroidów przez cały okres obserwacji, a 97 (68%) – dłużej niż przez jego połowę. Wśród nich 13 osób (9%) przyjmowało długotrwale dawki powyżej 5 mg prednizonu dziennie. Średnia wieku chorych przyjmujących glikokortykosteroidy przez ponad połowę okresu obserwacji była niższa w porównaniu z pozostałymi badanymi (55,25 ± 12,35 vs 61,41 ± 11,63 roku; *p* = 0,0053). W grupie tej obserwowano również: niższy średni wiek zachorowania w stosunku do pozostałych chorych (44,34 ± 13,54 vs 51,63 ± 13,09 roku; *p* = 0,002) oraz niższy wskaźnik masy ciała (*body mass index*, BMI) (25,71 ± 4,41 vs 27,46 ± 4,72; *p* = 0,034). W badanej grupie nie stwierdzono związku między długotrwałym przyjmowaniem glikokortykosteroidów a rodzajem stosowanego LMPCh.

Wśród badanych wyodrębniono grupy określone przez rodzaj terapii stosowanej w chwili kontroli:

1. metotreksat w monoterapii – 62 chorych (43%);
2. inny ksLMPCh – 21 (14%);
3. metotreksat w połączeniu z innym ksLMPCh – 28 (20%);
4. metotreksat w połączeniu z bLMPCh – 17 (12%);
5. bLMPCh w monoterapii – 3 (2%);
6. inny niż metotreksat ksLMPCh wraz z bLMPCh – 8 (6%);
7. wyłącznie glikokortykosteroidy – 4 (3%).

Spośród skontrolowanych osób 6 pacjentów (4%) zgłosiło remisję utrzymującą się po całkowitym odstawieniu leczenia; zostali oni przyporządkowani do grup według ostatniego stosowanego schematu terapeutycznego. Każdą z tak wyodrębnionych grup porównano z pozostałymi

Parametr	Chorzy leczeni bLMPCh (n = 28)	Chorzy otrzymujący inne terapie (n = 115)	p
Wiek [lata] (n = 143)	50,57 (13,39)	58,86 (11,67)	0,0013
Płeć (mężczyźni) (n = 143)	7 (25%)	16 (13,91%)	0,15
BMI [kg/m <sup>2</sup> ] (n = 139)	26,43 (4,93)	26,43 (4,51)	0,85
Wiek wystąpienia choroby [lata] (n = 143)	41,78 (13,03)	47,88 (13,74)	0,035
Czas trwania choroby [lata] (n = 143)	8,80 (8,91)	11,01 (8,9890)	0,24
Palenie papierosów (n = 143)	3 (11%)	17 (15%)	0,57
RF obecny (n = 139)	85 (75%)	19 (73%)	0,82
RF [IU/ml] (n = 139)	334,61 (423,98)	281,19 (532,09)	0,63
Wysoki RF* (n = 139)	18 (69%)	58 (52%)	0,10
ACPA obecne (n = 123)	20 (91%)	75 (74%)	0,09
ACPA [U/ml] (n = 123)	299,06 (198,11)	204,50 (292,83)	0,15
Wysokie ACPA* (n = 122)	20 (91%)	66 (66%)	0,02
DAS28 OB (n = 142)	5,41 (1,68)	4,78 (1,48)	0,054
DAS28 CRP (n = 142)	5,09 (1,57)	4,39 (1,45)	0,027
Obecność nadzerek w RTG stawów (n = 116)	14 (64%)	66 (70%)	0,54

Dane prezentowane jako średnia (odchylenie standardowe) dla zmiennych ciągłych oraz liczebność (%) dla zmiennych nominalnych. Niektóre dane nie były dostępne dla wszystkich badanych osób.

\* Wartości powyżej 3-krotności górnej granicy normy (norma RF: <35 IU/ml; norma ACPA: <7 U/ml – negatywne, >10 U/ml – pozytywne).

ACPA – anti-citrullinated protein antibody, przeciwciała przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi; BMI – body mass index, wskaźnik masy ciała; CRP – C-reactive protein, białko C-reaktywne; DAS28 – disease activity score, indeks oceny aktywności choroby; OB – odczyn Biernackiego; RF – rheumatoid factor, czynnik reumatoidalny; RTG – badanie rentgenograficzne.

Tab. 2. Porównanie chorych leczonych bLMPCh z chorymi, którzy nigdy ich nie otrzymywali

badanymi pacjentami pod względem rozkładu analizowanych parametrów.

Chorzy leczeni metotreksatem w monoterapii byli średnio starsi w odniesieniu do pozostałych badanych (odpowiednio  $61,51 \pm 10,86$  vs  $53,97 \pm 12,61$  roku;  $p = 0,0002$ ). Początek choroby występował w tej grupie istotnie później (odpowiednio  $52,08 \pm 13,20$  vs  $42,55 \pm 12,82$  roku;  $p = 0,000026$ ). Nie stwierdzono istotnych różnic między tą grupą a innymi chorymi w rozkładzie pozostałych ocenianych parametrów.

Grupa chorych przyjmujących metotreksat wraz z innym syntetycznym LMPCh cechowała się wyższymi stężeniami RF w porównaniu z pozostałymi badanymi (średnio  $466,28 \pm 940,42$  vs  $247,01 \pm 320,65$  IU/l;  $p = 0,04$ ). Inne porównywane parametry nie różniły się w istotny sposób między tymi grupami.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między chorymi przyjmującymi inny niż metotreksat ksLMPCh a pozostałymi badanymi.

Chorzy przyjmujący metotreksat w połączeniu z bLMPCh byli średnio młodsi w porównaniu z pozostałymi uczestnikami badania (odpowiednio  $49,23 \pm 11,73$  vs  $58,32 \pm 12,15$ ;  $p = 0,0042$ ), nie obserwowano natomiast istotnej różnicy w wieku zachorowania na RZS. Inne porównywane parametry nie różniły się w istotny sposób między tymi grupami.

Podobnie średni wiek badanych w grupie przyjmującej bLMPCh w monoterapii był niższy w stosunku do reszty badanych, jednak różnica ta nie była statystycznie istotna (odpowiednio  $47,66 \pm 15,3$  vs  $57,45 \pm 12,34$ ;  $p = 0,17$ ). Nie wykazano również istotnych różnic między tą grupą a pozostałymi pacjentami w rozkładzie innych ocenianych parametrów.

Z kolei grupa chorych leczonych innym niż metotreksat ksLMPCh w połączeniu z bLMPCh wykazywała się wyższą aktywnością choroby według DAS28 obliczanego

zarówno dla OB, jak i dla CRP. Różnice sięgały 1 punktu (DAS28 OB  $5,85 \pm 1,53$  vs  $4,85 \pm 1,52$ ;  $p = 0,07$  oraz DAS28 CRP  $5,48 \pm 1,59$  vs  $4,48 \pm 1,48$ ;  $p = 0,06$ ), jednak nie były statystycznie istotne. Analiza statystyczna nie ujawniła różnic pomiędzy tą grupą a pozostałymi chorymi w rozkładzie innych ocenianych parametrów.

Chorzy, którzy w okresie obserwacji przyjmowali wyłącznie glikokortykosteroidy, nie różnili się w zakresie analizowanych parametrów od pozostałych pacjentów.

W okresie obserwacji u 27 pacjentów (19%) spośród 143 zaistniała potrzeba zastosowania 3 lub więcej różnych LMPCh. W tej grupie 4 osoby (2%) przyjmowały 5 lub więcej różnych leków w mono- lub politerapii. Nie stwierdzono jednak istotnych statystycznie zależności między analizowanymi parametrami a liczbą stosowanych leków (tab. 2).

## OMÓWIENIE

Opisane badanie pozwoliło prześledzić średnio 7,5-letni przebieg leczenia RZS u 143 chorych, którzy wyjściowo przyjmowali metotreksat. Po upływie tego czasu mniej niż połowa chorych kontynuowała to leczenie bez modyfikacji. Należy jednak zauważyć, że blisko 75% badanych utrzymało leczenie metotreksatem w monoterapii lub z dołączeniem innego LMPCh. Jeśli weźmie się pod uwagę podkreślaną w rekomendacjach rolę metotreksatu w leczeniu RZS, jest to niewątpliwie pozytywne zjawisko.

Spośród ocenianych parametrów aktualny wiek chorego i wiek, w jakim rozpoczęła się choroba, wydają się mieć największe znaczenie dla przebiegu leczenia RZS. Młodszy chory częściej wymagał włączenia bLMPCh, jak również częściej otrzymywali długotrwale glikokortykosteroidy. Może

to wynikać z sugerowanego przez niektórych autorów lżejszego przebiegu RZS u osób starszych lub z obawy reumatologów przed eskalacją terapii wobec większego ryzyka powikłań oraz cięższych chorób współistniejących w tej grupie pacjentów<sup>(7,8)</sup>. Według danych z rejestru CORRONA (the Consortium of Rheumatology Researchers of North America) osoby, które zachorowały na RZS w późniejszym wieku (po 60. roku życia), częściej utrzymują leczenie metotreksatem i rzadziej zgłaszają działania niepożądane, niezależnie od aktywności choroby lub czasu jej trwania. Ponadto rzadziej stosuje się u nich leczenie biologiczne lub politerapię<sup>(9)</sup>, co potwierdzają także inne prace<sup>(10)</sup>. Wyniki prezentowanego badania są zgodne z przytoczonymi obserwacjami. Warto jednak zauważyć, że badacze tureccy stwierdzili podobny odsetek zgłaszanych działań niepożądanych u chorych stosujących długotrwałe leczenie ksLMPCh w przypadku zarówno wczesnych, jak i późnych zachorowań na RZS<sup>(11)</sup>.

Pomimo podkreślanego znaczenia ACPA i RF jako czynników rokowniczych nie zaleca się, aby od tych wskaźników uzależniać rodzaj terapii w początkowej fazie leczenia RZS<sup>(12)</sup>. Prezentowana analiza nie wykazała szerszego związku między obecnością auto-przeciwciał a rodzajem stosowanego leczenia w badanej grupie. Wyjątek stanowiło tu częstsze stwierdzanie wysokiego miana ACPA u chorych leczonych bLMPCh oraz wyższych stężeń RF u chorych stosujących ksLMPCh wraz z metotreksatem, jednak w drugim przypadku różnica znajdowała się na granicy istotności statystycznej ( $p = 0,04$ ). W badaniu IMPROVED wykazano związek między obecnością RF a mniejszą szansą uzyskania remisji w początkowym okresie leczenia (3–6 miesięcy), takiego związku nie obserwowano natomiast w przypadku ACPA, których występowanie wiązało się jednak z większym ryzykiem nawrotu choroby po odstawieniu lub zmniejszeniu dawek leków<sup>(13)</sup>. Również w badaniu ARCTIC stwierdzono odwrotną korelację między obecnością RF a uzyskaniem remisji w okresie 16–24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia<sup>(14)</sup>. Z kolei wyniki badania RETRO potwierdziły większe ryzyko nawrotu choroby u pacjentów z ACPA w przypadku odstawienia lub redukcji dawek leków, niezależnie od rodzaju stosowanej terapii (ksLMPCh lub bLMPCh)<sup>(15)</sup>. Z drugiej strony wnioski uzyskane na podstawie obserwacji grupy ponad 1826 chorych na RZS, leczonych wyjściowo metotreksatem w ramach badania METEOR, nie potwierdzały związku między występowaniem RF lub ACPA a uzyskaniem remisji w ciągu pierwszych 3–6 miesięcy<sup>(16)</sup>. Jakkolwiek dostępne publikacje nie wskazują na istnienie zależności między obecnością auto-przeciwciał a odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF<sup>(17)</sup>, to jednak znane są doniesienia o korzystnym wpływie auto-przeciwciał na skuteczność leczenia rytuksymabem<sup>(18)</sup>.

Wczesne wykrycie zmian radiologicznych jest traktowane jako niekorzystny czynnik rokowniczy w RZS<sup>(1)</sup>. Wyniki prezentowanego badania nie ujawniły, by występowanie takich zmian miało istotny wpływ na przebieg leczenia, w tym potrzebę intensyfikacji terapii. Jest to zgodne ze stwierdzeniami niektórych autorów, wskazujących, że obecność nadzerek nie musi wpływać na szanse uzyskania remisji lub niskiej aktywności choroby<sup>(19)</sup>.

W badanej grupie stosunkowo duży odsetek chorych zgłosił długotrwałe lub przedłużone leczenie glikokortykosteroidami. Na podstawie uzyskanych wyników nie można ustalić jednoznacznej przyczyny takiego stanu. Należy jednak zauważyć, że były to osoby młodsze i o niższym przeciętnym wieku zachorowania oraz niższym BMI. Nie stwierdzano natomiast różnic pod względem obecności RF i ACPA, wyjściowej aktywności choroby lub rodzaju stosowanego LMPCh. Można zatem przypuszczać, że efekt ten nie ma związku z ciężkością lub przebiegiem choroby. Mimo że przyjmowane dawki prednizonu na ogół nie przekraczały 5 mg, pozostaje to w sprzeczności z rekomendacjami leczenia RZS wydanymi przez EULAR. Z kolei wyniki metaanalizy, którą przeprowadzili Strehl i wsp., sugerują dobry profil bezpieczeństwa długotrwałego przyjmowania prednizonu w dawkach poniżej 5 mg dziennie<sup>(20)</sup>. Prace oceniające aktualne trendy w stosowaniu glikokortykosteroidów u chorych na RZS wskazują, że około 30–50% pacjentów przyjmuje je długotrwałe<sup>(21,22)</sup>. W obecnym czasie może to wynikać z presji młodych, aktywnych chorych na minimalizację występujących u nich dolegliwości, bez względu na odległe konsekwencje stosowanego leczenia.

Analizowane przez autorów parametry z pewnością nie wyczerpują listy czynników mogących mieć wpływ na przebieg leczenia RZS. Dane od większości pacjentów uzyskiwano poprzez ankietę telefoniczną, co nie pozwalało na przeprowadzenie bezpośredniego badania stawów. Z tego powodu nie oceniano w miarodajny sposób aktywności choroby po zastosowanym leczeniu. Należy też zauważyć, że stosunkowo długi czas obserwacji spowodował, iż utracono kontakt z blisko 1/3 chorych i nie udało się przeprowadzić u nich wizyty kontrolnej, nawet w tak komfortowy dla nich sposób.

Przebieg leczenia RZS wymaga niewątpliwie dalszych badań i analiz. Znajduje to odzwierciedlenie w stale zwiększającej się liczbie publikacji naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii, aktywności choroby, niepełnosprawności i poprawy jakości życia pacjentów, a także wpływu leczenia RZS na choroby współistniejące<sup>(23)</sup>. Szczególnie cenne są analizy odzwierciedlające faktyczną skuteczność tego leczenia, które – choć prowadzone pod nadzorem lekarza – muszą uwzględniać nie tylko wytyczne, ale i preferencje chorego, bardzo często kształtowane na bazie wątpliwej wiedzy internetowej. Nowe możliwości, jakie pojawiły się z wprowadzeniem leków biologicznych oraz inhibitorów JAK, stwarzają szansę na ograniczenie skutków RZS u chorych, którzy nie uzyskują zadowalających efektów terapii ksLMPCh. Należy jednak zauważyć, że to właśnie metotreksat, zaliczany do ksLMPCh, ciągle pozostaje podstawowym lekiem zalecanym w terapii RZS. Lepsza znajomość czynników determinujących odpowiedź na leczenie mogłaby pomóc w szybszym wdrażaniu skutecznej terapii w tych grupach pacjentów, które nie uzyskują oczekiwanej poprawy zgodnie z zasadą *treat-to-target*, co podkreślano w opublikowanej w 2019 roku aktualizacji rekomendacji leczenia EULAR<sup>(1)</sup>. Ma to znaczenie również ze względu na sugerowany wpływ wczesnego intensywnego leczenia w początkowym okresie RZS na odległe rokowanie<sup>(24)</sup>.

## WNIOSKI

Na podstawie przeprowadzonego badania można wysunąć wnioski, że aktualny wiek chorego oraz wiek, w jakim rozpoczęła się choroba, mają istotny wpływ na przebieg leczenia. Ponadto osoby starsze częściej utrzymują terapię metotreksatem i rzadziej stosuje się u nich leki biologiczne. Z kolei stosowanie leków biologicznych, w tym długotrwałe (tj. przez ponad połowę okresu obserwacji), częściej dotyczy chorych młodszych, u których obserwuje się wysokie wartości miana ACPA (powyżej 3-krotności górnej granicy normy) oraz wyższą aktywność choroby. Płeć, czas trwania choroby, palenie papierosów, obecność RF i ACPA lub zmian radiologicznych nie korelują z rodzajem stosowanej terapii.

### Konflikt interesów

*Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

### Piśmiennictwo

- Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ et al.: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 685–699.
- Tobón GJ, Youinou P, Saraux A: The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: rheumatoid arthritis. *J Autoimmun* 2010; 35: 10–14.
- Pincus T, Yazici Y, Sokka T et al.: Methotrexate as the “anchor drug” for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21 (Suppl 31): S179–S185.
- Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR et al.: Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 3–15.
- Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr et al.: 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 1–26.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al.: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315–324.
- Corrigan AB, Robinson RG, Terenty TR et al.: Benign rheumatoid arthritis of the aged. *Br Med J* 1974; 1: 444–446.
- Innala L, Berglin E, Möller B et al.: Age at onset determines severity and choice of treatment in early rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther* 2014; 16: R94.
- Tutuncu Z, Reed G, Kremer J et al.: Do patients with older-onset rheumatoid arthritis receive less aggressive treatment? *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1226–1229.
- Richter MD, Matteson EL, Davis JM 3<sup>rd</sup> et al.: Comparison of biologic discontinuation in patients with elderly-onset versus younger-onset rheumatoid arthritis. *ACR Open Rheumatol* 2019; 1: 627–631.
- Alpay-Kanitez N, Pehlivan Ö, Omma A et al.: Favorable retention rates and safety of conventional anti-rheumatic drugs in older patients with rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99: e19696.
- Bugatti S, Manzo A, Montecucco C et al.: The clinical value of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Front Med (Lausanne)* 2018; 5: 339.
- Wevers-de Boer K, Visser K, Heimans L et al.: Remission induction therapy with methotrexate and prednisone in patients with early rheumatoid and undifferentiated arthritis (the IMPROVED study). *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1472–1477.
- Paulshus Sundlisæter N, Olsen IC, Aga AB et al.: ARCTIC study group: Predictors of sustained remission in patients with early rheumatoid arthritis treated according to an aggressive treat-to-target protocol. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57: 2022–2031.
- Haschka J, Englbrecht M, Hueber AJ et al.: Relapse rates in patients with rheumatoid arthritis in stable remission tapering or stopping antirheumatic therapy: interim results from the prospective randomised controlled RETRO study. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 45–51.
- Dekkers JS, Bergstra SA, Chopra A et al.: Autoantibody status is not associated with early treatment response to first-line methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2019; 58: 149–153.
- Lv Q, Yin Y, Li X et al.: The status of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody are not associated with the effect of anti-TNF $\alpha$  agent treatment in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e89442.
- Isaacs JD, Cohen SB, Emery P et al.: Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 329–336.
- Baganz L, Richter A, Albrecht K et al.: Are prognostic factors adequately selected to guide treatment decisions in patients with rheumatoid arthritis? A collaborative analysis from three observational cohorts. *Semin Arthritis Rheum* 2019; 48: 976–982.
- Strehl C, Bijlsma JWJ, de Wit M et al.: Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 952–957.
- Makol A, Davis JM 3<sup>rd</sup>, Crowson CS et al.: Time trends in glucocorticoid use in rheumatoid arthritis: results from a population-based inception cohort, 1980–1994 versus 1995–2007. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014; 66: 1482–1488.
- Roubille C, Rincheval N, Dougados M et al.: Seven-year tolerability profile of glucocorticoids use in early rheumatoid arthritis: data from the ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1797–1802.
- Cho SK, Sung YK: A paradigm shift in studies based on rheumatoid arthritis clinical registries. *Korean J Intern Med* 2019; 34: 974–981.
- Combe B, Landewe R, Daien CI et al.: 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 948–959.