



Katarzyna Nowacka, Anna Wawryn-Ozdowy, Wojciech Romanowski

Wielkopolski Ośrodek Reumatologiczny SP Specjalistyczny Zespół Opieki Zdrowotnej, Śrem

Czynniki wpływające na długość remisji po zakończeniu leczenia tocylicumabem u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów

The indicators of long-lasting remission after treatment of patients with rheumatoid arthritis with the use of tocilizumab

STRESZCZENIE

Celem leczenia chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest osiągnięcie remisji lub niskiej aktywności choroby w pierwszych 6 miesiącach leczenia. Wprowadzenie programów lekowych z lekami biologicznymi o różnych mechanizmach działania zwiększyło szansę na spowolnienie, a nawet zatrzy-

manie postępu choroby, zmniejszenie dolegliwości bólowych, poprawę sprawności i jakości życia u chorych na RZS. W artykule przedstawiono czynniki wpływające na długość remisji po zakończeniu leczenia tocylicumabem.

Forum Reumatol. 2018, tom 4, nr 3: 158–162

Słowa kluczowe: reumatoidalne zapalenie stawów (RZS); remisja; tocylicumab

WSTĘP

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) należy do grupy chorób autoimmunologicznych o nieznannej etiologii, charakteryzuje się przewlekłością procesu zapalnego z zajęciem symetrycznych stawów, występowaniem zmian pozastawowych i zajęciem narządów wewnętrznych. Przebieg choroby jest postępujący, skutkuje deformacją stawów prowadzącą w odległym czasie do: pogorszenia sprawności, jakości życia, często również niepełnosprawności oraz skrócenia długości życia.

STRATEGIA LECZENIA RZS

Zalecenia dotyczące postępowania z chorym po rozpoznaniu RZS określają opublikowane w marcu 2017 roku zaktualizowa-

ne rekomendacje EULAR. Sformułowano 4 zasady nadrzędne i 12 zaleceń (odpowiednio z 3 zasadami i 14 zaleceniami opublikowanymi w 2013 r.) (tab. 1).

Aktualna strategia leczenia zakłada uzyskanie 50% poprawy w pierwszych 3 miesiącach leczenia, a niskiej aktywności lub remisji po 6 miesiącach terapii [2].

PROGRAMY LEKOWE

W Polsce w ramach programów lekowych chorzy na RZS mają dostęp do leków biologicznych i leków biopodobnych: adalimumab — Humira; certolizumab pegol — Cimzia; etanercept — Benepali, Enbrel, Erelzi; golimumab — Simponi; infliksimab — Inflectra, Remicade, Remsima; rituksymab — Mabthera; tocylicumab — RoActemra, forma dożył-

Adres do korespondencji:

lek. Anna Wawryn-Ozdowy
Wielkopolski Ośrodek
Reumatologiczny
SP Specjalistyczny Zespół Opieki
Zdrowotnej,
ul. Adama Mickiewicza 95
63-100 Śrem
e-mail: wawryn_anna@o2.pl

Tabela 1. Uaktualnione rekomendacje EULAR 2016 [1–3]

Zasady nadrzędne	
A	Terapia pacjentów z rozpoznaniem RZS powinna opierać się na wspólnych decyzjach chorego i reumatologa. Celem jest jak najlepsza opieka
B	Decyzje terapeutyczne powinny być oparte na ocenie aktywności choroby oraz ocenie postępu uszkodzenia strukturalnego z uwzględnieniem chorób współistniejących i bezpieczeństwa stosowanej terapii
C	Opieka nad pacjentami z RZS powinna spoczywać w rękach reumatologów
D	W gestii reumatologa leży uwzględnienie w leczeniu wszystkich kosztów generowanych przez RZS, tj. koszty własne chorego, koszty medyczne i społeczne
Zalecenia	
1	Leczenie LMPCh należy rozpocząć z chwilą rozpoznania RZS
2	Celem leczenia jest uzyskanie utrzymującej się remisji lub niskiej aktywności choroby.
3	Aktywna faza choroby wymaga częstego monitorowania (co 1–3 mies.). W razie braku poprawy po 3 miesiącach od wdrożenia terapii lub braku osiągnięcia celu leczenia w ciągu 6 miesięcy, leczenie należy zmodyfikować
4	Metotreksat powinien być stosowany jako lek pierwszego rzutu
5	W razie wczesnej nietolerancji lub występowania przeciwwskazań do stosowania MTX, jako lek pierwszego rzutu należy włączyć leflunomid lub sulfasalazynę
6	Należy rozważyć krótkotrwałą kortykoterapię w chwili rozpoczynania leczenia ksLMPCh lub zmiany ksLMPCh na inny ksLMPCh. Leczenie GKS powinno być stopniowo odstawiane w możliwie najkrótszym czasie, z uwzględnieniem stanu klinicznego pacjenta
7	U chorych bez czynników złej prognozy* w razie nieskuteczności terapii lekiem ksLMPCh pierwszego rzutu, należy zastosować inny ksLMPCh
8	U chorych z czynnikami złej prognozy, w razie nieskuteczności terapii lekiem ksLMPCh pierwszego rzutu, należy rozważyć wdrożenia leczenia bLMPCh lub csLMPCh. Aktualnie zaleca się rozpoczynanie terapii od bLMPCh
9	Zalecane jest stosowanie skojarzenia bLMPCh lub csLMPCh z ksLMPCh. W razie braku możliwości stosowania ksLMPCh w leczeniu skojarzonym, zastosowanie csLMPCh i inhibitorów IL-6 wydaje się korzystniejsze niż pozostałych bLMPCh
10	W przypadku stwierdzenia nieskuteczności terapii bLMPCh lub csLMPCh należy rozważyć zmianę na inny bLMPCh lub csLMPCh. W leczeniu RZS dopuszczalne jest stosowanie kolejnego inhibitora TNF lub zamiana na lek o innym mechanizmie działania
11	U pacjentów, u których utrzymuje się remisja po odstawieniu GKS, można podjąć próbę stopniowego odstawienia bLMPCh. Dotyczy to głównie pacjentów leczonych terapią skojarzoną z ksLMPCh
12	U chorych z długotrwałą remisją można rozważyć zmniejszenie dawek ksLMPCh, a tylko w wyjątkowych sytuacjach ich odstawienie

*Czynniki złej prognozy 1) umiarkowana lub duża aktywność choroby po leczeniu ksLMPCh oceniona wg złożonych wskaźników; 2) wysokie parametry zapalne (CRP, OB); 3) wiele obrzękniętych stawów; 4) obecność w surowicy RFI CCP zwłaszcza w wysokim mianie; 5) wczesne wystąpienie nadżerek; 6) niepowodzenie leczenia dwoma lub więcej ksLMPCh

na oraz podskórna [4]. Wybór leku biologicznego w pierwszej linii leczenia jest dowolny. W celu osiągnięcia większej skuteczności terapii wszystkie biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (bLMPCh) powinny być stosowane w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) lub innymi klasycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (ksLMPCh) [1, 2, 5]. Celowane syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby csLMPCh dla pacjentów z rozpoznaniem RZS, czyli inhibitory JAK-kinazy (barycytynib — Olumiant, tofacytynib — Xeljanz) nadal oczekują na decyzje ministra zdrowia dotyczące refundacji [4]. W razie nieskuteczności bLMPCh lub csLMPCh należy rozważyć leczenie innym bLMPCh lub csLMPCh [1, 6]. W ramach programów lekowych dopuszczalne

jest zastosowanie maksymalnie pięciu leków biologicznych, w tym dwóch inhibitorów czynnika martwicy nowotworu (TNF, *tumor necrosis factor*) w wypadku nieskuteczności ich działania, a trzech jeśli obserwowano nietolerancję lub istotne działania niepożądane będące powodem odstawienia leku [7]. Po niepowodzeniu leczenia lekiem biologicznym, nie powinno się stosować leku biopodobnego do leku referencyjnego i odwrotnie w kolejnej linii [3].

CEL PRACY

Celem pracy było wyłonienie czynników prognozujących długotrwałą remisję po zakończeniu terapii tocylicumabem u chorych na RZS leczonych w ramach programu lekowego NFZ B33.

MATERIAŁ I METODY

Badaniem objęto 24 chorych (22 kobiety i 2 mężczyzn) leczonych w Wielkopolskim Ośrodku Reumatologicznym w Śremie. Grupę badawczą stanowili pacjenci chorujący na RZS leczeni tocylicumabem zgodnie z założeniami programu lekowego B33 w skojarzeniu z metotreksatem (15 osób), leflunomidem (6 osób), sulfasalazyną (1 osoba) oraz bez ksLMPCh (2 osoby). Oceniono pacjentów w pierwszej, drugiej i trzeciej linii leczenia. Do analizy statystycznej danych zastosowano korelację danych według Pearsona, uznając za istotne wyniki, które uzyskały zakres współczynnika w przedziale: 0,5 do 1 lub -1 do -0,5.

OCENA CZYNNIKÓW PROGNOZUJĄCYCH DŁUGOTRWAŁOŚĆ REMISJI

W pracy brano pod uwagę między innymi następujące czynniki mogące mieć wpływ na czas trwania remisji:

- wartość DAS28 w chwili włączenia tocylicumabu,
- wartość DAS28 w chwili osiągnięcia remisji,
- wysokość OB przed włączeniem tocylicumabu i w chwili zakończenia terapii,
- obecność cyklicznego cytrulinowanego peptydu (CCP) w wysokim mianie,
- kolejną linię leczenia,
- wskaźnik funkcjonalności według American College of Rheumatology (ACR), dawkę MTX w chwili włączenia leczenia biologicznego, liczby wcześniej stosowanych ksLMPCh, palenie tytoniu, wiek, wykształcenie, płeć i miejsce zamieszkania.

I LINIA LECZENIA

W ocenie zależności długości remisji od wyjściowej wartości DAS 28 oraz DAS 28 w chwili zakończenia terapii uzyskano istotność statystyczną dla obu mierzonych cech. W badaniu wykazano, że niższa wartość wyjściowa DAS 28 i niższa wartość DAS 28 na zakończeniu terapii korelują z uzyskaniem przez pacjenta dłuższego czasu remisji. Badając zależność czasu remisji od wyjściowej wartości OB, jak również OB na końcu terapii, uzyskano istotność statystyczną jedynie dla niższych wyjściowych wartości OB. Oceniani pacjenci z niższymi wartościami wyjściowymi OB w momencie włączenia do programu lekowego uzyskali dłuższy czas remisji. Nie stwierdzono natomiast wpływu wartości OB

na zakończeniu terapii na czas trwania remisji. Analiza wpływu wysokich wartości CCP ($> 3 \times$ norma) wykazała istotność statystyczną dla badanej cechy. Wysokie stężenia CCP wybitnie korelują z krótszym czasem remisji. Oceniono również inne cechy między innymi: wskaźnik funkcjonalności według ACR, dawkę MTX w chwili włączenia leczenia biologicznego, liczbę wcześniej stosowanych ksLMPCh, palenie tytoniu, wiek, wykształcenie, płeć i miejsce zamieszkania, stwierdzając ich brak wpływu na długość uzyskiwanej remisji w pierwszej linii leczenia.

II LINIA LECZENIA

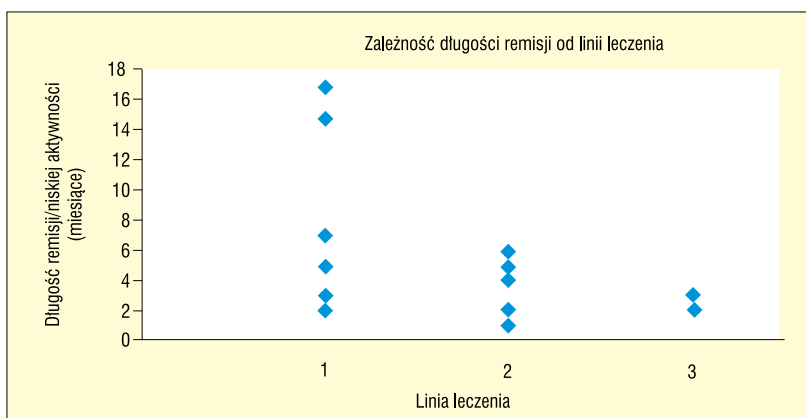
W II linii leczenia ponownie oceniono wpływ wyjściowej wartości DAS 28 oraz DAS 28 na zakończeniu terapii. Zaobserwowano utratę wpływu obu parametrów na czas uzyskiwanej remisji. Również na podstawie oceny wpływu wyjściowych wartości OB oraz OB na zakończeniu nie uznano wpływu obu parametrów na czas uzyskanej remisji. Jedynym parametrem, dla którego odnotowano wpływ na długość remisji w II linii leczenia pozostał negatywny wpływ wysokich wartości CCP. W II linii oceniono również: wskaźnik funkcjonalności według ACR, dawkę MTX w chwili włączenia leczenia biologicznego, liczbę wcześniej stosowanych ksLMPCh, palenie tytoniu, wiek, wykształcenie, płeć i miejsce zamieszkania na długość uzyskanej remisji, stwierdzając brak wpływu wyżej wymienionych cech na długość remisji.

III LINIA LECZENIA

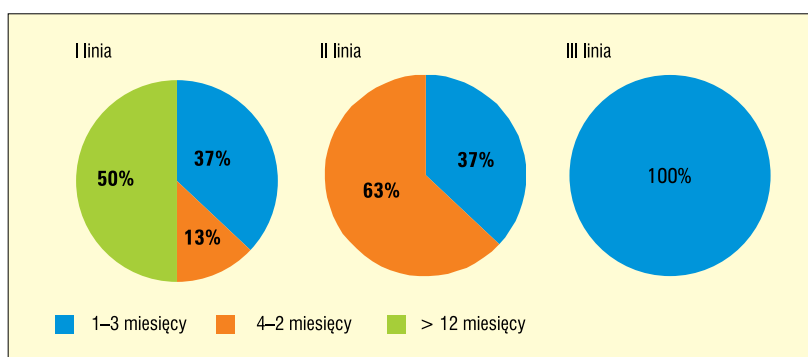
W związku z małą grupą chorych (2 osoby) w trzeciej linii leczenia zebrano za mało danych do wysuwania wniosków statystycznych.

OCENA CZASU REMISJI W KOLEJNYCH LINIACH LECZENIA

Obserwowano skrócenie czasu trwania remisji w kolejnych liniach leczenia (ryc. 1). Po zakończeniu terapii tocylicumabem w I linii obserwowano remisję 1–3 miesięcy u 37% badanych, w przedziale 4–12 miesięcy u 13% oraz powyżej 12 miesięcy u 50% chorych. W II linii remisja utrzymywała się odpowiednio 1–3 miesięcy u 37%, 4–12 miesięcy u 63% badanych osób. W III linii wszyscy pacjenci uzyskali czas remisji do 3 miesięcy (ryc. 2). Wydzielenie czasu 3 miesięcy trwania remisji w pracy ma dodatkowe znaczenie w związku ze zmianą wprowadzoną w marcu 2017 roku w programie lekowym B33. W przypadku



Rycina 1. Zależność długości remisji od linii leczenia



Rycina 2. Czas trwania remisji w I, II i III linii leczenia tocylicumabem

nawrotu aktywnej choroby w okresie poniżej 3 miesięcy od zakończenia programu lekowego, decyzja o czasie trwania leczenia, dawkowaniu i częstotliwości podawania leku biologicznego po ponownym uzyskaniu przynajmniej niskiej aktywności choroby należy do lekarza prowadzącego [7].

WNIOSKI

1. W pierwszej linii leczenia tocylicumabem istotny statystycznie wpływ na czas trwania

remisji uzyskały: DAS 28 w chwili rozpoczęcia i zakończenia terapii, wartość OB w chwili rozpoczęcia terapii, wysoka wartość CCP.

2. W drugiej linii leczenia istotny statystycznie wpływ na czas trwania remisji uzyskała wysoka wartość CCP.
3. Czas trwania remisji ulega skróceniu w kolejnych liniach leczenia.
4. Pracę oparto na ocenie małej grupy pacjentów, w związku z czym uzyskane wyniki wymagają potwierdzenia w badaniach obejmujących większą grupę chorych.

ABSTRACT

A treatment of patients with rheumatoid arthritis (RA) should be aimed at reaching remission or low disease activity by 6 months. Providing new treatment methods of patients with RA according to therapeutic programs with the use of bDMARD with different modes of actions in-

crease the chance to inhibit the progression of the disease, relieve the pain, improve in physical function and life quality. The article presents indicators of long-lasting remission after therapy with tocilizumab.

Forum Reumatol. 2018, tom 4, nr 3: 158–162

Key words: rheumatoid arthritis (RA); remission; tocilizumab

1. Goncerz G, Tuchocka-Kaczmarek A. Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów syntetycznymi i biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby. Omówienie zaleceń European League Against Rheumatism 2016. *Medycyna Praktyczna*. 2017; 317, 318: 10–14.
2. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(6): 960–977, doi: [10.1136/annrheumdis-2016-210715](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210715), indexed in Pubmed: [28264816](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28264816/).
3. Felis-Giemza A. Strategia leczenia chorych na reumatoidalne zapalenie stawów z uwzględnieniem obecności czynników „złej prognozy”. *Forum Reumatologiczne*. 2017; 3(2): 57–64.
4. Stanowisko Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego z dn. 23.12.2017 r. dot. dostępności pacjentów z chorobami reumatycznymi do innowacyjnych terapii w 2017.
5. Bednarek A, Samborski W. Leczenie biologiczne w reumatologii. In: Adamski Z, Linke K, Samborski W. ed. *Leczenie biologiczne w dermatologii, gastroenterologii i reumatologii*. Wyd. Termedia, Poznań 2010: 285–288.
6. Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(6): 1101–1136, doi: [10.1136/annrheumdis-2016-210708](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210708), indexed in Pubmed: [28298374](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28298374/).
7. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dn. 23.02. 2017 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2017.17).