

EULAR 2003

Arava az EULAR-on

Tegyük elviselhetővé az arthritist a betegek számára

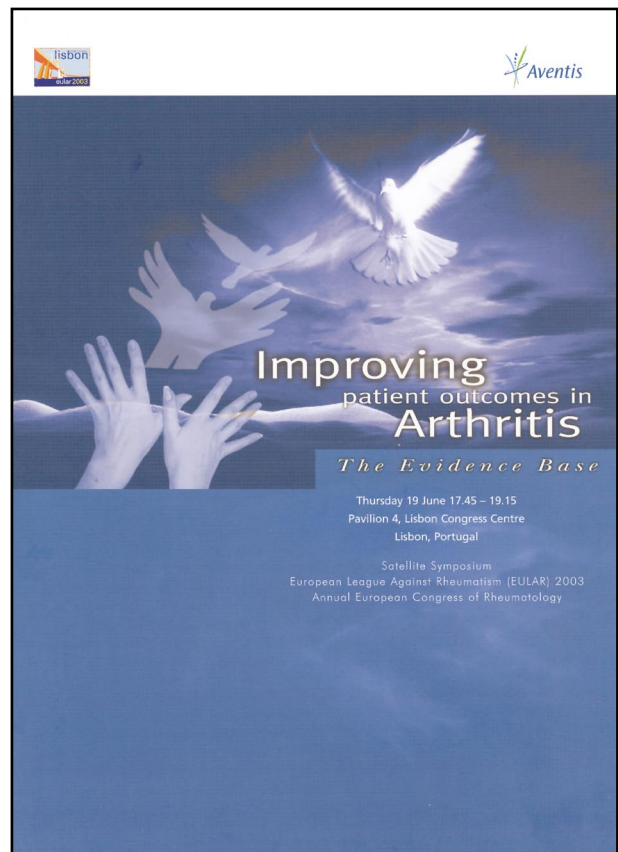
A bécsi J. Smolen professzor moderálásával lezajlott szimpóziumot nagy érdeklődés kísérte.

Deborah Symmons (Manchester, UK) „Lobos polyarthritis korai kezelése – az elmélet és a klinikai gyakorlat diszharmóniája” címmel tartott előadást.

A heveny lobos sokizületi gyulladás (IP – inflammatory polyarthritis) nem feltétlenül fajul idült rheumatoid arthritissé (RA), hanem olykor spontán visszafejlődik. Mindazonáltal, a panaszok jelentkezésétől számítva 12 hete zajló betegség nagy valószínűséggel idültté válik. A betegség kórlefordulására ható antirheumaticumok (DMARD – disease modifying antirheumatic drug) akkor bizonyulnak a legnagyobb eséllyel hatásosoknak, ha az arthritis kialakulása után 12 héttel vagy ennél valamivel később kezdik el az adásukat. A DMARD-kezelést nem szabad addig halogatni, amíg az eredetileg IP miatt kezelt betegen észlelt rendellenességek a RA diagnosztikai kritériumait kielégítő elváltozásokká súlyosbodnak. Az idejekorán elkezdett DMARD-kezelés megakadályozza, vagy legalább késlelteti az irreverzibilis radiológiai károsodás kialakulását. Sőt mi több, korán elkezdett kezelés esetén kisebb a mellékhatások jelentkezésének kockázata és a betegek sem hagyják abba a gyógyszeresedést. A DMARD-ok monoterápiaként és csökkentett kombinációban egyaránt kedvező hatásúak – nem bizonyított, hogy az utóbbi minden, kezdődő IP miatt kezelt beteg számára ideális megoldás-e. A DMARD-kezelés korai elkezdését számos tényező hátráltatja: a betegek későn fordulnak háziorvosukhoz, aki csak bizonyos idő elteltével küldi őket reumatológushoz. A beutalás és a szakvizsgálat között megint csak eltelik egy kis idő. Végül – a vizsgálati eredményekre várakozva, vagy toxikus mellékhatásoktól tartva – a reumatológusok is késlekednek a kezelés elkezdésével. A késedelem ezen összetevői közül az első a legfontosabb és a legnehezebben kiküszöbölhető.

* * *

Vibeke Strand (Stanford University, USA) A rheumatoid arthritis új gyógyszerének előny/kockázat mutatói a leflunomid adatbázis alapján” címmel ismertette, hogy a II/III. fázisú klinikai vizsgálatok 1693 résztvevőjét összesen 2533 beteg-életévnél megfelelő ideig kezelték leflunomiddal (LEF). A kezelés eredményeit a gyógyszer-törzskönyvezési célokra fenntartott két RA-adatbázis egyikében tárolt információk elemzésével értékelték.



ték. A LEF-kezelés hatására 4, illetve 12 hónap elteltével számottevően javult a betegek fizikai funkcióképessége a HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index). Ezt a kettősvak feltételek között végzett kezelés 24 hónapja során mindvégig fennálló javulást az összes elvégzett randomizált-kontrollos vizsgálat (RCT) során észlelték. Az eredmények klinikai értelemben is sokatmondóak. A 2 éven keresztül kezelt kohorszokban LEF alkalmazásakor a betegek 74-86%-a számolt be a legkisebb klinikai szempontból számottevő különbség (MCID – minimum clinically important difference) mértékét megütő vagy azt meghaladó javulásról (HAQ-DI: -0,22). Figyelemre méltó, hogy ez a methotrexattal (MTX) kezelt betegek 69-78%-ára, illetve a sulfasalazint (SSZ) szedők 82%-ára volt jellemző.

Az adatbázis elemzésével kapott eredményeket időközben RCT-val is alátámasztották. E vizsgálat aktív RA-ben szenvedő résztvevőin a 10, illetve 20 mg napi dózisban adagolt LEF hatásait hasonlították össze. A

duzzadt-érzékeny ízületek száma és a HAQ-DI pontszám alapján ítélve a nagyobb dózis volt hatékonyabb. A 20 mg/nap LEF-dal kezelt csoportban több beteg hagyta abba a corticosteroid-szedést. A napi 10 mg LEF-ot szedő betegek csoportjában több volt a jelentős, illetve a RA aktivitás miatt a kezelés abbahagyását indokoló. Az eredmények rácafoltak arra a statisztikai munkahipotézisre, miszerint a 10 mg-os napi dózis hatékonysága nem kisebb a 20 mg-osénál.

Legalább 6 hónapos MTX kezelés után is aktív RA-ben szenvedő betegek kezelését LEF-dal kiegészítve újabb 6 hónap elteltével szignifikáns klinikai javulás mutatkozott, mely a kombinált kezelés 12 hónapja alatt mindvégig fennmaradt. A MTX+placebo kombinációt a kezelés 6. hónapjától kezdve LEF-dal kiegészítve a 12. hónapban mért javulás mértéke azonos volt a kezdettől fogva LEF+MTX kombinációt szedő betegeken 6, illetve 12 havi kezelés után észlelt javulásával. Ez az eredmény összhangban áll egy korábbi, a kombinált LEF+MTX kezelés hatékonyságát tanulmányozó nyílt klinikai vizsgálat megállapításaival.

Más RCT-k – köztük a RELIEF vizsgálat – tapasztalatai is megerősítik, hogy a 4-6 hónapos LEF kezelés után is aktív betegségben szenvedők kezelését SSZ-nal és MTX-tal kiegészítve hasonló javulás érhető el. Újabb RCT-kal kell azonban bizonyítani, hogy aktív RA kezelésekor a LEF valóban kombinálható-e biológiai készítménnyel.

* * *

Francis Guillemin (Nancy, France) „Egyénre szabott egészségfelmérés: új eszközt a reumatoid arthritises betegek funkcionális károsodásának vizsgálatára” címmel azt mondta el, hogy a terápiás beavatkozások végeredményét kutató szakemberek figyelme egyre inkább a betegek által megélt végeredményre (PRO – patient-reported outcome) összpontosul. A betegség következményeinek ezt az új és nagy jelentőségű mutatóját a klinikai kutatások során is hasznosítani kellene.

A döntéshozók kénytelenek elfogadni klinikai vizsgálatok – megbízható és hiteles mérési eljárások alkalmazása folytán minden bizonnyal hitelt érdemlő – eredményeit, például az új gyógyszerek hatékonyságának megítélésékor. A PRO-hoz hasonlóan a HAQ (Health Assessment Questionnaire) is egyre szélesebb körben használatos a funkcióképesség RA-ben meghatározó jelentőségű beszűkülésének mérésére – a kutatásban és a klinikai gya-

korlatban egyaránt.

A HAQ standardizált mutató, ezért minden betegre alkalmas modellt kínál a betegség súlyosságának értékelésére. Mindazonáltal, életkoruktól, nemüktől, foglalkozásuktól, életmódjuktól és társadalmi-gazdasági helyzetüktől függően a mindennapi élet más-más vonatkozásai fontosak a betegek számára. Emiatt már korábban is megkíséreltek egyénre szabott PRO-t kidolgozásával figyelembe venni a betegek egyéni preferenciáit.

Az új indexek nagyobb mértékben tükrözik az egyes betegek személyes és általuk fontosnak ítélt tapasztalatait. Ezeket az új indexeket (individualizált HAQ és HAQ Top 5) IV. fázisú kohorsz-vizsgálat leflunomiddal kezelt résztvevőin tesztelték. Mindkettő hiteles, megbízható és érzékeny mutatónak bizonyult. Az új, a betegek által kitölthető kérdőívvel meghatározható indexek növelik a PRO-elv jelentőségét, és lehetővé teszik a betegek számára igazán fontos egyedi szükségletek feltárását. Mindezek következtében a HAQ és a HAQ Top 5 mutatók értékes, a reumatoid arthritises betegek állapotának értékelésére alkalmazható eszközökké válhatnak.

* * *

Philip Mease (Seattle, USA) „Túl a reumatoid arthritisen: a leflunomid immunmoduláns hatása más gyulladásoos rheumás kórképek terápiájában is ígéretesnek bizonyulhat” c. előadásában azt emelte ki, hogy a leflunomid a pyrimidin-szintézis gátlásával megakadályozza a potenciálisan autoreaktív T- és B-lymphocytá sejtklónok aktiválódását és sokasodását. E hatása révén számos különböző, a lymphocyták aktiválódásával járó autoimmun betegség kezelésére is beválhat. A reumatoid arthritis (RA) terápiájában bizonyított hatékonyságán kívül egyre több esetismertetés, nyílt illetve kontrollós vizsgálatok tapasztalatai tükrözik, hogy más kórképekben is kedvező hatású. Arthritis psoriaticában és psoriasisban, spondylitis ankylopoeticában, SLE-ben, vasculitisben, továbbá nem-rheumás betegségekben (például pemphigoid bullosában) bizonyították hatékonyságát és tolerálhatóságát. Mindezeket kívül transzplantátum-kilökődés megelőzésére is alkalmasnak bizonyult. Az előadó áttekintette a leflunomid hatékonyságát alátámasztó vizsgálatokat és tárgyalta a szteroid-megtakarító hatását is. Összevetette a leflunomid hatáserősségét a methotrexatéval és más immunmoduláns szerekével.