



ARTICOL DE CERCETARE

Aprecierea impactului asupra calității vieții al tratamentului biologic anti IL6 versus monoterapia metotrexat și combinația metotrexat și sulfasalazină la bolnavii cu artrită reumatoidă: studiu prospectiv, randomizat

Oxana Bujor^{*†1}, Liliana Groppa^{†1,2}

¹Spitalul Clinic Republican, Laboratorul de reumatologie, Chișinău, Republica Moldova;

²Disciplina reumatologie și nefrologie, Departamentul de medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data depunerii manuscrisului: 07.06.2017

Data acceptării spre publicare: 10.09.2018

Autor corespondent:

Dr. Oxana Bujor

Laboratorul de reumatologie și nefrologie

Spitalul Clinic Republican

str. Nicolae Testemițanu 29, Chișinău, Republica Moldova, MD-2025

e-mail: oxanabujor@yahoo.com

RESEARCH ARTICLE

Assessment of the impact on the quality of life of the biological treatment with IL6 versus methotrexate monotherapy and the combination of methotrexate and sulfasalazine in patients with rheumatoid arthritis: prospective, randomized study

Oxana Bujor^{*†1}, Liliana Groppa^{†1,2}

¹Republican Clinical Hospital, Laboratory of rheumatology, Chisinau, Republic of Moldova;

²Discipline of rheumatology and nephrology, Department of internal medicine, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 07.06.2017

Accepted for publication on: 10.09.2018

Corresponding author:

Dr. Oxana Bujor

Laboratory of rheumatology and nephrology

Republican Clinical Hospital

29, Nicolae Testemitanu str., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2025

e-mail: oxanabujor@yahoo.com

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Nu este cunoscută influența tratamentului anti IL6 asupra stării funcționale a bolnavilor cu artrită reumatoidă (AR), la fel și eficacitatea și tolerabilitatea terapiei biologice prin agentul anti IL6 – tocilizumab (TOC) versus monoterapia metotrexat (MT) și combinația metotrexat și sulfasalazină (MT+SLZ) la bolnavii cu AR. Nu se cunoaște frecvența de realizare a unei îmbunătățiri semnificative (ACR50), în absența reacțiilor adverse care ar induce anularea medicației studiate.

Ipoteza de cercetare

Terapia biologică prin TOC a artritei reumatoide poate fi mai efektivă în ameliorarea stării funcționale a bolnavilor; ar putea induce o ameliorarea clinică prin reducerea semnelor clinice (durerea, redoarea matinală, numărul articulațiilor dureroase și tumefiate), prin dinamică pozitivă a tuturor indicilor de laborator ai activității bolii, iar suportarea terapiei biologice ar putea fi mai bună comparativ cu tratamentul standard cu MT și combinația MT+SSZ.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

O eficacitate mai înaltă a terapiei cu TOC versus tratamentul standard cu MT și combinația MT+SSZ s-a constatat la bolnavii cu AR. Eficacitatea TOC a fost exprimată prin ameliorarea stării funcționale a pacienților; a manifestărilor clinice și paraclinice ale bolii, tolerabilitate satisfăcătoare a aplicării TOC. Acest fapt permite utilizarea acestei scheme de tratament în cadrul AR ca de primă linie.

What is not known yet, about the topic

The influence of anti-IL6 therapy on the functional status of patients with rheumatoid arthritis (RA) is not known to date, as is the efficacy and tolerability of the biological therapy with the anti-IL6 agent tocilizumab (TOC) vs. methotrexate monotherapy (MT) and the combination of methotrexate and sulfasalazine (MT+SLZ) in RA patients. There is no known frequency of significant improvement (ACR50), in the absence of adverse reactions that would induce the withdrawal of the medication studied.

Research hypothesis

Biological therapy with TOC for rheumatoid arthritis may be more effective in improving the functional status of the patients, it could induce a clinical improvement by reducing clinical signs (pain, morning stiffness, number of painful and swollen joints), by a positive dynamics of all the laboratory indices of disease activity, and the toleration of the biological therapy could be better compared to the standard MT and MT+SSZ combination treatment.

Article's added novelty on this scientific topic

A higher efficacy of TOC therapy versus standard MT treatment and MT+SSZ combination treatment was found in patients with RA. The efficacy of TOC was expressed by the improvement of the functional status of the patients, the clinical and paraclinical manifestations of the disease and satisfactory tolerability of TOC application. This allows the use of this treatment regimen in RA as a "front line" therapy.

Rezumat

Introducere. Artrita reumatoidă (AR) afectează aproximativ 0,5-1% din populația europeană și nord-americană, cu variații considerabile regionale. Femeile sunt afectate de 3 ori mai frecvent decât bărbații. Tratamentul necorespunzător conduce, de obicei, spre o evoluție severă și progresivă a maladiei, fiind acompaniată de durere și inflamație articulară, destrucții osteocartilaginoase și handicap funcțional. Abordările moderne ale tratamentului AR sunt bazate pe conceptul terapiei agresive, scopul căreia este supresia inflamației autoimune și prevenirea destrucției articulațiilor încă din primele etape ale bolii. În ultimii ani, atenția se direcționează către remediile anticitokinice și cele biologice.

Material și metode. Studiul s-a desfășurat în baza Spitalul Clinic Republican, Secția artrologie, în perioada anilor 2013-2016. A fost creat un lot general de 150 de pacienți, selectați conform criteriilor de includere/excludere. În rezultatul randomizării oarbe, 50 de pacienți au administrat monoterapia cu metotrexat (MT), 50 de pacienți – tratament combinat, metotrexat + sulfasalazină (MT+SLZ), și alți 50 de pacienți – monoterapie cu tocilizumab (TOC). Evaluată, comparativ, eficiența tratamentelor la etapa inițială și peste 12 luni.

Rezultate. În timpul perioadei de studiu, la pacienții din ambele grupuri de tratament s-a îmbunătățit statutul funcțional. În grupul cu terapie biologică TOC, indicele mediu HAQ a scăzut de la 1,5 până la 0,5. În grupul cu monoterapie MT și MT+SLZ – de la 2,0 și 2,5 până la 0,75 puncte ($p=0,008$). Au fost observate diferențe intergrupale în reducerea sindromului inflamator de către terapia biologică TOC.

Concluzii. Terapia biologică cu TOC a demonstrat o mai bună eficacitate pentru ameliorarea calității vieții, comparativ cu monoterapia MT sau tratamentul combinat MT+SLZ. Suportarea terapiei biologice cu TOC a fost mult superioară monoterapiei cu MT sau terapiei combinate MT+SLZ. Frecvența reacțiilor adverse, care au necesitat întreruperea tratamentului, a fost neînsemnată la bolnavii care au primit terapie biologică, având o rată semnificativ mai mare în grupul cu monoterapie MT și terapie combinată MT+SLZ.

Cuvinte cheie: artrită reumatoidă, tratament biologic, tocilizumab, anti-IL 6, metotrexat, sulfasalazină.

Introducere

Artrita reumatoidă (AR) afectează aproximativ 0,5-1% din populația europeană și nord-americană, cu variații considerabile regionale. Femeile sunt afectate de 3 ori mai frecvent decât bărbații. Tratamentul necorespunzător conduce, de obicei, spre o evoluție severă și progresivă a maladiei, fiind acompaniată de durere și inflamație articulară, destrucții osteocartilaginoase și handicap funcțional. Artrita reumatoidă este o afecțiune severă care afectează capacitatea de muncă. Apariția unor leziuni viscerale reduce speranța de viață cu 5-10 ani. Consecința majoră a acestei afecțiuni este dizabilitatea [1, 2]. Pierderea capacității de muncă este cea mai costisitoare consecință a artritei reumatoide precece, de aceea maladia trebuie tratată cât mai timpuriu.

Abstract

Introduction. Rheumatoid arthritis (RA) affects approximately 0.5-1% of the European and North American population with significant regional variations. Women are affected 3 times more frequently than men. Inappropriate treatment or lack of treatment usually has a severe and progressively aggravating development, generating joint pain and inflammation, osteochondral destructions and functional impairment. Modern approaches to RA treatment are based on “aggressive therapy”, the goal of which is to suppress autoimmune inflammation and prevent joint destruction from the earliest stages of the disease. In the recent years, attention has been focused on the anti-cytokines and biological preparations.

Material and methods. The study was carried out within Republican Clinical Hospital, Arthrology unit, during 2013-2016. A total batch of 150 patients was created, selected according to the inclusion/exclusion criteria. As a result of “blind” randomization, 50 patients received monotherapy with methotrexate (MT), 50 patients – combined, methotrexate + sulfasalazine (MT+SLZ) treatment and other 50 patients – tocilizumab (TOC) monotherapy. Comparative evaluation of treatments` efficacy was performed.

Results. During the study period, functional status was improved in patients of the both treatment groups. In the group with TOC biological therapy, the HAQ average score decreased from 1.5 to 0.5, and in the MT monotherapy and MT+SLZ groups – from 2.0 and 2.5 to 0.75 points ($p=0.008$). Intergroup differences in the reduction of the inflammatory syndrome by TOC biological therapy have been observed.

Conclusions. Biological therapy with TOC has shown greater efficacy in restoring the quality of life compared to MT monotherapy or combined MT+SLZ therapy. Tolerance of the biological therapy with TOC has been much better and significantly differed from MT monotherapy or combined MT+SLZ treatment. The frequency of side effects requiring the discontinuation of treatment was negligible in patients receiving biological therapy and had a significantly higher rate in the MT monotherapy group and MT+SLZ combination therapy group.

Key words: rheumatoid arthritis, biological treatment, tocilizumab, anti-IL 6, methotrexate, sulfasalazine.

Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) affects approximately 0.5-1% of the European and North American population with significant regional variations. Women are affected 3 times more frequently than men. Inappropriate treatment or lack of treatment usually has a severe and progressively aggravating development, generating joint pain and inflammation, osteochondral destructions and functional impairment. Rheumatoid arthritis is a severe condition that affects work capacity. The occurrence of visceral lesions is responsible for shortening the average life span from 5 to 10 years. The major consequence of this condition is disability [1, 2]. Loss of work capacity is the most costly consequence of early rheumatoid arthritis that is why rheumatoid arthritis should be treated in time. Despite

În pofida progreselor majore din domeniul terapiei, până în prezent nu se cunoaște niciun remediu curativ pentru artrita reumatoidă, după cum nu sunt disponibile nici metode profilactice [3]. Tratamentul optim al bolii necesită un diagnostic precoce, precum și utilizarea suficient de devreme a agenților care reduc probabilitatea leziunilor articulare ireversibile [4, 5, 6].

Scopul studiului a fost evaluarea comparativă a calității vieții bolnavilor cu artrită reumatoidă, tratați prin monoterapie cu metotrexat (MT) versus combinație metotrexat cu sulfasalazină (MT+SLZ) sau tratament biologic anti-IL6 – tocilizumab (TOC).

Material și metode

Pentru realizarea obiectivelor propuse, a fost selectat un lot de 150 de pacienți cu diagnosticul de AR, stabilit în conformitate cu criteriile de diagnostic EULAR 2010 [7] (Tabelul 1).

Avizul favorabil al Comitetului de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” (nr. 21/16 din 05.02.2015) a fost obținut.

Studiul s-a desfășurat în baza Spitalul Clinic Republican, Secția artrologie, în perioada anilor 2013-2016. Randomizarea pacienților a fost efectuată folosind carduri, care au indicat numărul unuia dintre cele trei tipuri studiate de tratament (MT+SLZ; MT sau TOC). Cardurile au fost dispersate și plasate în plicuri opace. Plicurile aveau număr de serie (1-150). Această procedură a fost efectuată înainte de cercetare, rata de randomizare fiind de 1:1:1. În rezultatul randomizării, 50 de pacienți au administrat monoterapia cu MT, 50 de pacienți – tratament combinat MT+SLZ, și alți 50 de pacienți – monoterapie cu TOC. Pacienții au fost comparabili după parametrii clinici și demografici relevanți. Toți pacienții din lotul de studiu au fost supuși unei evaluări detaliate, efectuate conform unui program de examinare clinică complexă, pentru a determina atât gradul de avansare clinică și paraclinică a AR, cât și eficacitatea tratamentului administrat.

Criteriile de includere a pacienților în studiu au fost:

- Diagnostic cert de AR, stabilit conform Criteriilor EULAR 2010 [7] (Tabelul 1).
- Vârsta de 18-65 de ani;
- Durata AR de cel puțin 6 luni;
- Disponibilitatea de fază activă a AR, în conformitate cu următoarele criterii:
 - (1) numărul de articulații tumefiate – cel puțin 6;
 - (2) numărul de articulații dureroase – cel puțin 8;
 - (3) durata redorii matinale – cel puțin 45 de minute;
 - (4) VSH-ul de peste 30 mm/oră.

AR activă este admisă prin prezența obligatorie a primului criteriu și oricăror două dintre celelalte trei menționate.

- Lipsa administrării în trecut a DMARD, folosite în acest studiu recunoscut, în mod adecvat, prin utilizarea de MT, SLZ sau a oricărui preparat biologic;
- Lipsa contraindicațiilor pentru aplicarea DMARD din studiu;
- Utilizarea oricărui medicament din grupul de AINS și/ sau corticosteroizi într-o doză stabilă de cel puțin 4 săptămâni

major advances in the domain of therapy, no cure remedy for rheumatoid arthritis is known so far, and also no prophylactic methods are available either [3]. Optimal disease treatment requires early diagnosis, as well as timely (i.e. early enough) use of agents that reduce the probability of irreversible joint damage [4, 5, 6].

The purpose of the study is to assess the impact on the quality of life of methotrexate (MT) monotherapy or its combination with sulfasalazine (SLZ) and of the biological treatment with the anti-IL6 agent tocilizumab (TOC) in patients with rheumatoid arthritis.

Material and methods

In order to perform the study and meet the proposed objectives, we selected a group of 150 patients with RA diagnosis, established in accordance with the EULAR diagnostic criteria (2010) [7] (Table 1).

A favourable notification of the Research Ethics Committee (no. 21/16 from 05.02.2015) was obtained.

The study was carried out within Republican Clinical Hospital, Arthrology unit, during the period 2013-2016. Patient randomization was performed using cards that indicated the number of one of the three treatment types studied (MT+SLZ, MT or TOC). The cards were dispersed and placed in opaque envelopes. Envelopes are described by serial numbers (1-150). This procedure was performed prior to the research, with a 1:1:1 randomization rate. As a result of the randomization, 50 patients received monotherapy with MT, 50 patients – combined MT+SLZ treatment and 50 other patients – TOC monotherapy. The patients were comparable according to relevant clinical and demographic indices. All the patients in the study group were subjected to a detailed assessment, performed according to a complex clinical examination program in order to determine both the clinical and paraclinical advancement degree of RA and the efficacy of the treatment administered.

The criteria for inclusion of the patients in the study were:

- A certain RA diagnosis according to the 2010 EULAR criteria [7] (Table 1).
- Age 18-65 years old;
- RA duration of at least 6 months;
- Active phase availability of RA according to the following criteria:
 - (1) the number of swollen joints – at least 6;
 - (2) the number of painful joints – at least 8;
 - (3) the duration of the morning stiffness – for at least 45 minutes;
 - (4) ESR was not less than 30 mm/h.

Active RA diagnosis is allowed by the mandatory presence of the first criterion and any two of the other three.

- Lack of previous use of DMARDs used in this study, adequately recognized by the use of MT, SLZ or any biological preparation;
- No contraindications for the application of DMARDs in the study;
- The use of any drug in the NSAID and/or corticosteroid group at a stable dose of at least 4 weeks prior to the

tămâni înainte de studiu, doza zilnică de prednisolon să nu depășească 10 mg, de metilprednisolon – 8 mg;

- Excluderea de injectare intraarticulară de corticosteroizi timp de 1 lună înainte de studiu;
- Posibilitatea de vizite regulate a pacientului la SCR, secția artrologie și supraveghere medicală de tratament ambulator;
- Semnarea de către pacient, în scris, a consimțământului informat pentru a participa la acest studiu.

Criterii de excludere a pacienților din acest studiu:

- Dovezi sau suspiciuni la procese inflamatorii active sau non-active (latente) de etiologie infecțioasă (bacteriene, virale, fungice sau parazitare);
- Sindroamele Felty sau Sjogren secundar, vasculită reumatoidă, hipertermie cauzată de AR, o suspiciune la amiloidoză;
- Osteoartroza secundară sau primară, clinic semnificativă, a articulațiilor mici, necroză aseptică de os;
- Boli concomitente severe, care necesită examinare sau tratament activ, inclusiv: tumoră malignă, în antecedente sau în prezent, infecții (inclusiv, cronice), afecțiuni cardiace severe, hipertensiune arterială necontrolată, boli pulmonare severe, inclusiv, fibroză pulmonară severă;
- Ulcere active ale tractului gastrointestinal;
- Boli hepatice, o istorie de abuz de alcool;
- Creșterea testelor funcției hepatice de laborator (ALAT, ASAT, fosfataza alcalină, bilirubina) sau a funcției renale (creatinina), comparativ cu limita superioară a intervalului valorilor normale recomandate;
- Scăderea hemoglobinei – mai puțin de 90 g/l, leucocite – mai puțin de 3000, trombocite – mai puțin de 100.000.

După verificarea criteriilor de includere, pacientul a fost inclus în tratamentul care a fost indicat pe cardul de randomizare.

Doza de MT în grupurile de tratament a fost de 12,5-15 mg pe săptămână. În timpul primei săptămâni de studiu, pacienților randomizați la utilizarea terapiei combinate, li s-a administrat numai MT. În absența unor reacții adverse care pot fi atribuite la MT, a treia săptămână a aderat SLZ. Doza inițială – primele 7 zile a SLZ a fost de 500 mg pe zi, apoi, în absența unor reacții adverse care pot fi atribuite la SLZ, doza a fost crescută la fiecare 7 zile cu 500 mg, până la doza totală de 2,0 g pe zi.

La pacienții cu tratament prin TOC, după diluare, a fost administrat sub formă de perfuzie intravenoasă în decurs de 1 oră. Preparatul a fost diluat până la un volum final de 100 ml, cu o soluție sterilă, apirogenă de clorură de sodiu 0,9%, respectând tehnica aseptică. Dintr-o pungă de perfuzie de 100 ml se extrăgea, în condiții aseptice, un volum de soluție injectabilă sterilă, apirogenă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) egal cu volumul de concentrat de Tocilizumab, necesar pentru doza pacientului. Cantitatea necesară de concentrat de Tocilizumab s-a calculat conform instrucțiunilor de utilizare și constituia 0,4 ml (4mg)/kg, fiind extrasă din flacon și introdusă în punga de perfuzie de 100 ml. Aceasta avea un volum final de 100 ml. Pentru a amesteca soluția, punga se întorcea ușor pentru a se evita formarea de spumă.

study, the daily dose of prednisolone should not exceed 10 mg, of methylprednisolone – 8 mg;

- Exclusion of the intra-articular injection of corticosteroids for 1 month before the study;
- The possibility for the patient of performing regular visits to PMSI CRH Arthrology Department and medical supervision of ambulatory treatment;
- Written signing by the patient of the informed consent for the participation in this study.

Criteria of exclusion for the patients of this study:

- Evidence or suspicion of inflammatory active or non-active (latent) infectious (bacterial, viral, fungal or parasitic) processes;
- Felty or secondary Sjogren syndromes, rheumatoid vasculitis, hyperthermia caused by RA, suspicion of amyloidosis;
- Clinically significant secondary or primary osteoarthritis of the small joints, aseptic bone necrosis;
- Severe concomitant illnesses requiring active examination or treatment, including: malignant tumor, in the past or at present, infections (including chronic ones), severe cardiac diseases, uncontrolled arterial hypertension, severe pulmonary diseases, including severe pulmonary fibrosis;
- Active ulcers of the gastrointestinal tract;
- Liver diseases, a history of alcohol abuse;
- Increased liver function tests (ALT, AST, alkaline phosphatase, bilirubin) or renal function tests (creatinine), compared to the upper limit of the recommended normal range;
- Decrease in haemoglobin – less than 90 g/l, leukocytes – less than 3000, platelets – less than 100,000.

After checking the inclusion criteria, the patient was included in the treatment that was indicated on the card.

The MT dose in the treatment groups was 12.5-15 mg per week. During the first week of the study, patients randomized to the combination therapy received only MT. In the absence of adverse reactions attributable to MT, SLZ was added the third week. The initial dose during the first 7 days of SLZ was 500 mg daily, then, in the absence of adverse reactions attributable to SLZ, the dose was increased every 7 days by 500 mg to a total dose of 2.0 g per day.

In patients treated with TOC, after dilution, it had to be given as an intravenous infusion within 1 hour. The preparation was diluted to a final volume of 100 ml with sterile, 0.9% sodium chloride pyrogen-free solution, following the aseptic technique. From a 100 ml infusion bag, 9 mg/ml (0.9%) of sterile, apyrogenic sodium chloride injection solution was extracted under aseptic conditions, equal to the volume of the Tocilizumab concentrate required for the patient's dose. The required amount of Tocilizumab concentrate was calculated according to the recommendations and consisted of 0.4 ml (4mg/kg), being withdrawn from the vial and inserted into the 100 ml infusion bag. It had a final volume of 100 ml. To mix the solution, the bag was turned slightly to avoid foaming.

Numărul necesar de pacienți pentru cercetare a fost calculat prin utilizarea următoarei formule:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times P(1-P)}{(P_0 - P_1)^2}$$

unde:

P_0 = conform datelor bibliografice, reușita tratamentului prin aplicarea metodei tradiționale (MT), constituie, în mediu, 45.0% ($P_0=0,45$).

P_1 = în lotul de cercetare, pacienții care vor fi tratați prin metoda modificată (MT+SSZ și TOC), reușita tratamentului va fi de 75,0% ($P_1=0,75$).

$$P = (P_0 + P_1)/2 = 0,60$$

Z_{α} - valoare tabelară. Când semnificația statistică este de 95.0%, atunci coeficientul $Z_{\alpha} = 1.96$.

Z_{β} - valoare tabelară. Când puterea statistică a comparației este de 80.0%, atunci coeficientul $Z_{\beta} = 0,84$

f = proporția subiecților care se așteaptă să abandoneze studiul din motive diferite de efectul investigat $q = 1/(1-f)$, $f=10,0\%$ (0,1).

Introducând datele în formulă, am obținut:

$$n = \frac{1}{(1-0.1)} \times \frac{2(1.96 + 0.84)^2 \times 0.60 \times 0.40}{(0.45 - 0.75)^2} = 46$$

Pentru cercetare, s-au aplicat două metode modificate de tratament, în comparație cu metoda clasică.

Așadar, lotul de cercetare L_{1A} a inclus 50 de pacienți cu AR, la care a fost aplicată metoda modificată de tratament cu TOC și lotul L_{1B} , care a inclus 50 de pacienți cu AR, la care a fost aplicată metoda modificată de tratament cu MT+SZ. Lotul de control L_0 a inclus 50 de pacienți cu AR, care au fost tratați prin aplicarea metodei clasice cu MT.

Parametrii principali înregistrați au fost: numărul articulațiilor dureroase (NAD) - indicele articular 28, numărul articulațiilor tumefiate (NAT) - indicele articular 28, intensitatea durerii după scala vizuală analogă (SVA), proteina C reactivă (PCR), viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) și calitatea vieții (HAQ).

Având în vedere prezența în examenul statistic al grupurilor cu mai multe tipuri ale variabilelor (nominale și scalare), au fost aplicate trei variante de prelucrare statistică:

1) dacă ambele variabile corespundeau tipului nominal, atunci s-a calculat tabelul frecvenței distribuțiilor comune, care a fost controlat cu ajutorul criteriului χ^2 ;

2) dacă una din variabile corespundea tipului nominal, iar alta tipului scalar, atunci, după datele variabilei de tip nominal, grupul a fost separat în subgrupe, cu cercetarea inițială a valorilor tip scalar după metoda Student și a analizei dispersiei;

3) dacă ambele variabile corespundeau tipului scalar, deci, inițial sunt determinate valorile medii, atunci, în calitate de analiză statistică s-a efectuat cercetarea cum modificarea unei valori medii influențează modificarea altei valori.

Așa cum s-a menționat anterior, analiza finală principală a eficacității a fost efectuată în toate cele trei grupuri de pacienți: în populația selectată pe bază de corespondere și în rân-

The required number of patients for the research was calculated using the following formula:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times P(1-P)}{(P_0 - P_1)^2}$$

where:

P_0 = according to the bibliographic data, the success of the treatment using the traditional method (MT) represents an average of 45.0% ($P_0 = 0.45$).

P_1 = in the research group of patients who will be treated by the modified method (MT + SSZ and TOC), the treatment success will be 75.0% ($P_1 = 0.75$).

$$P = (P_0 + P_1)/2 = 0.60$$

Z_{α} - table value. When the statistical significance is 95.0%, then the coefficient $Z_{\alpha} = 1.96$

Z_{β} - table value. When the statistical power of the comparison is 80.0%, then the coefficient $Z_{\beta} = 0.84$

f = the proportion of subjects expected to abandon the study for reasons other than the effect investigated $q = 1/(1-f)$, $f = 10,0\%$ (0,1).

By entering the data into the formula we obtained:

$$n = \frac{1}{(1-0.1)} \times \frac{2(1.96 + 0.84)^2 \times 0.60 \times 0.40}{(0.45 - 0.75)^2} = 46$$

For the research, two modified treatment methods were applied compared to the classical method.

Thus, the L_{1A} study group included 50 patients with RA who were treated with the modified TOC treatment method, and L_{1B} included 50 patients with RA who were treated with the modified treatment method MT+SLZ. The L_0 control group included 50 RA patients who were treated using the classical MT method.

The main registered parameters were: number of painful joints (NPJ) - joint index 28, number of swollen joints (NSJ) - joint index 28, pain assessment using the visual analogue pain intensity scale (VAS), C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and quality of life (HAQ).

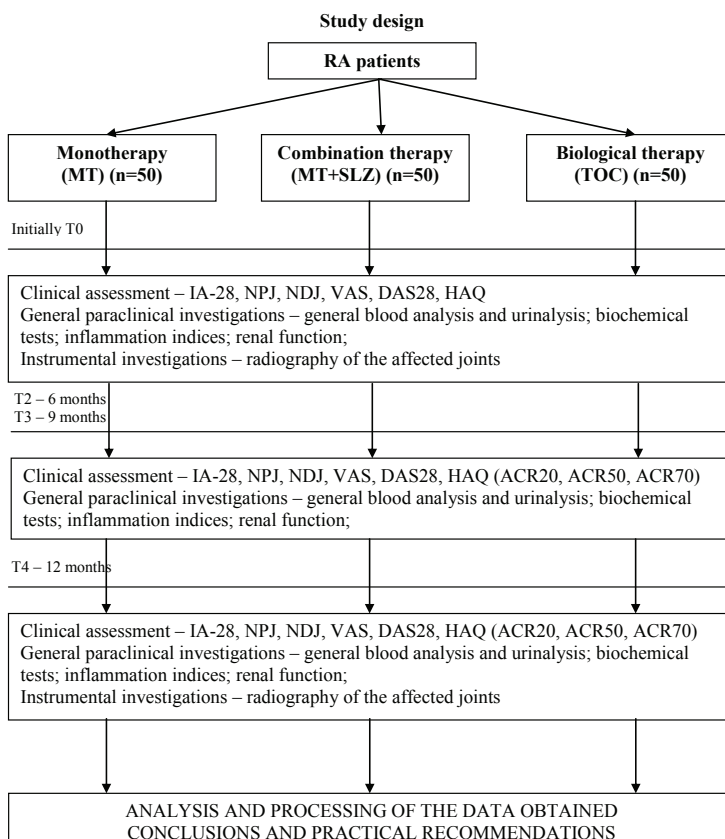
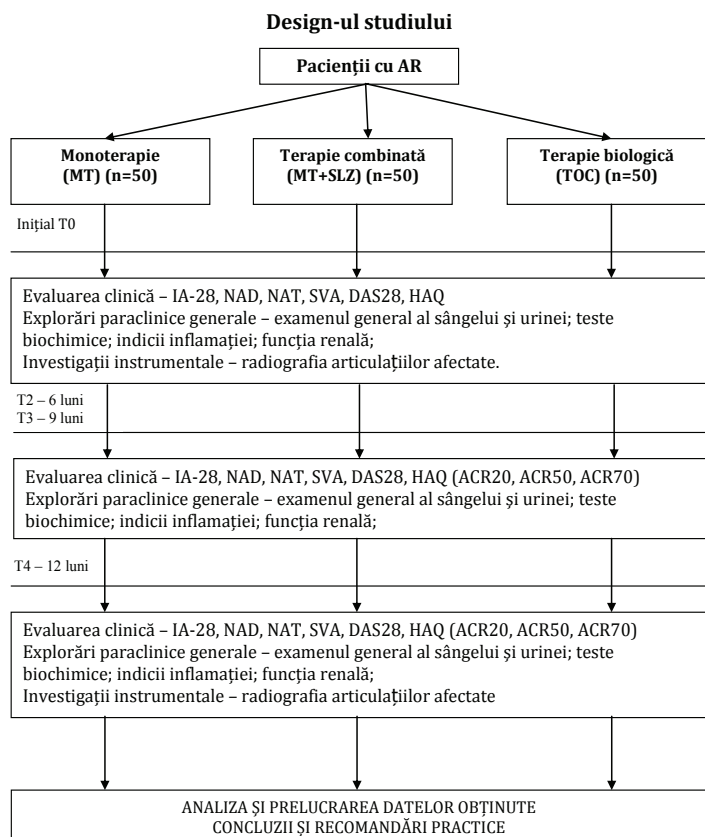
Given the presence in the statistical examination of groups with several types of variables (nominal and scalar), three statistical processing variants were applied:

1) if both variables corresponded to the nominal type, then the table of the frequency of common distributions was calculated, which was controlled by the criterion χ^2 ;

2) if one of the variables corresponded to the nominal type and the other to the scalar type, then according to the data of the nominal type variable, the group was subdivided into subgroups with the initial scalar type value research according to the Student method and the dispersion analysis;

3) if both variables corresponded to the scalar type, and thus the average values are initially determined, then, as a statistical analysis, the research studying the way modifying an average value influences the alteration of another value was carried out.

As mentioned above, the main final analysis of efficacy was performed in all three patient groups: in the population selected on the basis of compliance and among the selected



dul populației selectată pe bază de tratament. Analiza indicilor de performanță a fost efectuată doar într-o populație la pacienții selectați pe bază de corespundere. Analiza siguranței, eficacității și tolerabilității a fost efectuată la toți pacienții care au primit cel puțin o doză de medicament de studiu [3, 7].

Pentru analiza statistică, s-au folosit metode neparametrice. Semnificația dinamică a fost analizată în fiecare grup de tratament, folosind testul Wilcoxon. Pentru a evalua semnificația diferenței caracteristicilor frecvenței, a fost utilizat testul Fisher. Pentru evaluarea semnificației diferențelor la indicatorii cantitativi, în grupuri de tratament individual, s-a folosit U-testul Mann-Whitney. Datele au fost prelucrate statistic cu soft-ul STATISTICA 7.0.

Rezultate

Evaluarea pacienților grupului de tratament biologic cu Tocilizumab

Din 50 de pacienți randomizați cu terapie biologică TOC, au finalizat tratamentul definitiv în cadrul studiului 50 de pacienți, 14 (28%) sunt la tratament continuu. În rezultatul actualului studiu (finalizat în decembrie 2015, timpul mediu de administrare 12 luni, minim – 6 luni), la 13 din 14 bolnavi efectul final obținut se menține ferm: 6 bolnavi cu remisiune, 6 bolnavi cu ameliorare, un pacient prezintă ameliorare conform criteriilor ACR.

Remisiunea precoce persistentă, obținută medicamentos, s-a evidențiat la o pacientă timp de 1,5 ani, la 3 pacienți – timp de 2 ani, la o pacientă – 2,5 ani, la o pacientă – 3,5 ani. La 5 din

treatment-based population. The analysis of performance indices has only been performed in a population of patients selected on the basis of compliance. Safety, efficacy and tolerability analysis was performed in all patients who received at least one dose of the study drug [3, 7].

Nonparametric methods were used for the statistical *analysis*. The significance of the dynamics was analysed in each treatment group using the Wilcoxon test. To evaluate the significance of differences in frequency characteristics we used the Fisher's test. The Mann-Whitney U-test was used to evaluate the significance of differences in the quantitative indices in individual treatment groups. The data were statistically processed in the STATISTICA 7.0 software package.

Results

Evaluation of the patients from the group of biological treatment with Tocilizumab

Out of 50 patients randomized to TOC biological therapy, 50 patients definitively completed the treatment within the study, 14 (28%) of them being on continuous treatment. As a result of the current study (finalized in December 2015, average administration period – 12 months, with a minimum of 6 months), in 13 out of 14 patients, the final effect obtained is firmly maintained: 6 patients with remission, 6 patients with improvement, 1 patient with improvement according to ACR criteria.

Early persistent, drug-obtained remission was seen in 1 female patient for 1.5 years, in 3 patients – for 2 years, in 1 female patient – 2.5 years, in 1 female patient – 3.5 years. In

6 pacienți ai acestui lot, s-a determinat un debut precoce al AR (în mediu, boala a persistat 0,69 ani). Încă la 6 pacienți, pe parcursul a 0,5-2 ani de evidență medicală, au persistat efectele pozitive obținute, constituind îmbunătățire pentru ACR50, iar la un pacient – ACR20, care a fost stabil (acest pacient a schimbat, ulterior, terapia biologică TOC pe LF).

Efectul obținut către sfârșitul terapiei biologice TOC s-a micșorat doar la un pacient (tratamentul studiat a fost schimbat pe tratament DMARD LF).

În rezultatul evidenței pacienților care au realizat terapia biologică TOC, după abandonarea tratamentului reacții adverse nu au fost înregistrate. În cadrul reacțiilor adverse tardive, au fost înregistrate la 2 pacienți creșterea transaminazelor din ser nu mai mult de 2 ori față de valorile normale și anemie cu o hemoglobină nu mai joasă de 100 g/l, iar la 4 pacienți au fost înregistrate infecții respiratorii virale acute.

De asemenea, au fost supravegheați 8 bolnavi, la care terapia biologică TOC a fost schimbată fie chiar după terminarea tratamentului dat, fie către finalizarea studiului propriu-zis,

5 out of 6 patients in this group, an early onset of RA was determined (in average, the disease persisted for 0.69 years). In other 6 patients over the course of 0.5-2 years of medical supervision, persisted the obtained positive effects, constituting improvement for ACR50 and in one patient – ACR20, which was stable (this patient subsequently changed the TOC biological therapy for LF).

The effect achieved at the end of the biological treatment with TOC decreased in only one patient (the treatment studied was changed to DMARD LF treatment).

As a result of the evidence of patients who followed biological therapy with TOC, after the treatment was abandoned, no adverse reactions were recorded. Among the late-onset adverse reactions, in 2 patients serum transaminases increased by no more than 2 times the normal values and anemia with not less than 100 g/l Hb was recorded, and in 4 patients acute viral respiratory infections were recorded.

Also, 8 patients were monitored for which TOC biological therapy was changed either after the end of the given treat-

Tabelul 1. Criteriile de diagnostic EULAR din 2010.

Pentru a stabili diagnosticul de AR este necesar un scor de ≥ 6 din 10 ^c

A. Implicarea articulară ^d	
0 articulație mare ^e	0 puncte
2-10 articulații mari	1 puncte
1-3 articulații mici (cu sau fără implicarea articulațiilor mari) ^f	2 puncte
4-10 articulații mici (cu sau fără implicarea articulațiilor mari)	3 puncte
> 10 articulații (cel puțin 1 articulație mică) ^g	5 puncte
B. Serologie (este necesar cel puțin un rezultat al testului) ^h	
FR negativ și anti-CCP negativ	0 puncte
FR slab-pozitiv sau anti-CCP slab-pozitiv	2 puncte
FR înalt-pozitiv sau anti-CCP înalt-pozitiv	3 puncte
C. Reacții de fază acută (este necesar cel puțin un rezultat al testului) ⁱ	
Valorile normale ale PCR și VSH	0 puncte
Valorile crescute ale PCR și VSH	1 puncte
D. Durata simptomatologiei ^j	
<6 săptămâni	0 puncte
≥ 6 săptămâni	1 puncte

^a Aceste criterii sunt orientate spre clasificarea pacienților primar prezența. În aditie, pacienții cu patologie erozivă tipică pentru artrita reumatoidă și un istoric compatibil de îndeplinire anterioară a criteriilor din 2010, ar trebui, de asemenea, diagnosticați cu AR. Și pacienții cu durata lungă a bolii, inclusiv, cei la care boala este inactivă (cu sau fără tratament), pe baza datelor retrospective disponibile și care au îndeplinit, anterior, criteriile din 2010, ar trebui diagnosticați cu AR.

^b Diagnosticul diferențial variază între pacienții cu prezentări diferite, dar ar putea include așa patologii ca lupusul eritematos de sistem, artrita psoriazică și guta. Dacă maladiile, ce necesită a fi diferențiate, nu sunt clare, se recomandă consultația unui specialist de profil.

^c Deși pacienții cu un scor <6 din 10 nu pot fi diagnosticați cu AR, statutul lor poate fi apreciat din nou și criteriile ar putea fi cumulate pe parcursul timpului.

^d Implicarea articulară se referă la orice articulație tumefiată sau dureroasă la examinare, care ar putea fi confirmată prin date imagistice de sinovită. Articulațiile IFD, prima articulație carpometacarpiană și prima articulație MTP sunt excluse din apreciere. Categoriile de distribuție a articulațiilor sunt determinate în conformitate cu localizarea și numărul celor implicate, iar aprecierea are loc în cea mai înaltă categorie posibilă în baza manierei de implicare articulară.

^e Articulațiile mari sunt umărul, cotul, șoldul, genunchiul și glezna.

^f Articulațiile mici sunt MCP, IFP, MTP II-V, interfalangiene ale policelui, halucelui și radiocarpiană.

^g În această categorie, cel puțin una din articulațiile afectate trebuie să fie mică; celelalte pot include oricare din combinațiile de articulații mari și mici adiționale, alte articulații ce nu au fost enumerate în altă parte (ex. temporomandibulară, acromioclaviculară, sternoclaviculară etc.).

^h Negativ se referă la nivelele ale UI mai joase decât limita superioară a normei corespunzătoare laboratorului și kitului utilizat; slab pozitiv se referă la valori crescute ale UI, dar ≤ 3 ori mai mari decât limita superioară a normei; înalt pozitiv se referă la valori >3 ori mai mari decât limita superioară a normei. Atunci când FR este disponibil sub forma unui rezultat calitativ, rezultatul pozitiv este interpretat ca FR slab pozitiv.

ⁱ Valori normale și anormale sunt determinate pe baza standardelor locale de laborator.

^j Durata simptomatologiei se referă la durata raportată de către pacient a semnelor și simptomelor (ex. durere, tumefiere) sinovitei articulațiilor implicate la momentul examinării, indiferent de tratamentul aplicat.

dar nu mai înainte de 9 luni de cercetări, adică, la etapa când concluziile preventive puteau fi stabilite.

La doi pacienți (unul cu îmbunătățirea efectului cu 50% și al doilea – cu 20%), terapia combinată MT+SLZ a fost schimbată la LF. Cauza de anulare a MT+SLZ la acești pacienți a fost prezența micronefrolitiaziei, obiectivizată prin USG (la inițierea tratamentului studiat, acești bolnavi deja prezentau patologii reno-urinară, menționată anterior). La o pacientă s-a dezvoltat hematurie neînsemnată. Pe parcursul următoarelor 6-12 luni de evidență, cu trecerea de la terapie combinată la monoterapie, s-a evidențiat scăderea progresivă a modificărilor patologice suplimentare (la un pacient, la ACR50 s-a menținut efectul benefic, iar la altul, la ACR20). Creșterea în volum a calculului renal s-a evidențiat la o singură pacientă, terapia combinată fiind sistată.

La o pacientă cu îmbunătățirea stării după criteriile ACR50, MT+SLZ a fost abandonată din cauza prezenței anemiei (Hb 80 g/l), continuând administrarea doar a SLZ. Nivelul Hb pe parcurs s-a ridicat, iar efectul obținut nu s-a modificat în următoarele 12 luni de evidență.

O pacientă a obținut remisiune clinică după 12 de luni de

ment or towards the completion of the study itself, but not earlier than 9 months of research, i.e. at the stage when the preventive conclusions could be established.

Two patients (one with 50% and the other with 20% improvement) with combined MT+SLZ therapy were switched to LF. The cause of MT+SLZ cancellation in these patients was the presence of micronephrolythiasis, echographically documented (at the initiation of the study, these patients already had the above-mentioned reno-urinary tract pathology). A female patient developed insignificant haematuria. During the following 6-12 months of supervision, with the shift from combination therapy to monotherapy, the progressive decrease of the above-mentioned additional pathological changes was noted (one patient at ACR50 and the other at ACR20 maintained the beneficial effect). The increase in volume of the renal calculus was determined in one female patient, the combination therapy being discontinued.

In one female patient with status improvement according to the ACR50 criteria, MT+SLZ was abandoned due to the presence of anemia (Hb 80 g/l), continuing SLZ alone. The Hb level over time has risen and the effect has not changed over the next 12 months of evidence.

Table 1 EULAR criteria from 2010.

In order to establish the RA diagnosis, a score of ≥ 6 out of 10 is required ^c	
A. Joint involvement ^d	
1 large joint ^e	0 points
2-10 large joints	1 points
1-3 small joints (with or without the involvement of large joints) ^f	2 points
4-10 small joints (with or without the involvement of large joints)	3 points
> 10 joints (at least 1 small joint) ^g	5 points
B. Serology (at least one test result is required) ^h	
Negative RF and negative ACPA	0 points
Low positive RF or low positive ACPA	2 points
High positive RF or high positive ACPA	3 points
C. Acute phase reactants (at least one test result is required) ⁱ	
Normal CRP and normal ESR	0 points
High CRP and high ESR	1 points
D. Symptom duration ^j	
<6 weeks	0 points
≥ 6 weeks	1 points
^a These criteria are geared towards the classification of the primary patients presented. Additionally, patients with typical erosive pathology for rheumatoid arthritis and a compatible history of prior fulfillment of the 2010 criteria should also be diagnosed with RA. Also, the patients with a long-term disease, including those with inactive disease (with or without treatment) on the basis of the available retrospective data and who previously met the 2010 criteria, should be diagnosed with RA.	
^b Differential diagnosis varies between patients with different presentations, but could include such pathologies as systemic lupus erythematosus, psoriatic arthritis and gout. If the illnesses that require differentiation are not clear, it is advisable to consult a specialist.	
^c Although patients with a score of <6 out of 10 can not be diagnosed with RA, their status may be appreciated again and the criteria could be cumulated over time.	
^d Joint involvement refers to any joint swollen or painful at examination, which could be confirmed by imaging synovitis data. The DIF joints, the first carpo-metacarpal joint and the first MTP joint are excluded from the evaluation. The distribution categories of the joints are determined according to the location and number of the involved ones, and the appreciation takes place in the highest possible category based on the joint involvement.	
^e The "large joints" are the shoulder, elbow, hip, knee and ankle joints.	
^f The "small joints" are MCP, PIP, MTP II-V, interphalangeal of the police, toe and radiocarpian joints.	
^g In this category, at least one of the affected joints must be small; the other may include any combination of the large and small additional joints, other joints not listed elsewhere (e.g., temporomandibular, acromioclavicular, sternoclavicular joints etc.).	
^h Negative refers to lower IU levels than the upper limit of the standard for the laboratory and kit used; low positive refers to elevated IU values, but ≤ 3 times the upper limit of the norm; high positive refers to values > 3 times the upper limit of the norm. When RF is available as a qualitative result, the positive result is interpreted as a low positive RF.	
ⁱ The normal and abnormal values are determined based on the local laboratory standards.	
^j The duration of the symptoms refers to the duration reported by the patient of the signs and symptoms (e.g., pain, swelling) of the synovitis of the joints involved at the time of examination, regardless of the treatment applied.	

tratament și a fost necesară sistarea MT din cauza apariției gastroduodenitei acute (doza MT a fost micșorată de la 15 mg până la 10 mg pe săptămână). După tratarea gastroduodenitei și trecerea pacientului pe MT, ca monoterapie, peste 3 luni au apărut artralgiile, după care s-a reinițiat.

Pacienta care a dezvoltat distrofie retiniană, după 9 luni de tratament și pozitivarea efectelor în 20%, dubla terapie a fost schimbată cu SLZ monoterapie. Peste 3 luni de administrare de SLZ, efectul obținut s-a menținut.

Pacienta cu TBC pulmonară, agravată de MT (a fost evidențiată însănătoșire cu ACR50), după tratarea TBC-lui, i s-a recomandat continuarea tratamentului cu sulfasalazină.

O pacientă care a finalizat tratamentul cu îmbunătățire de ACR20, terapia biologică TOC a fost schimbată pe MT, doza de administrare fiind de 10 mg/săptămână i/m, însă creșterea dozei și schimbarea modului de administrare a preparatului nu a condus la efectul scontat (fiind examinat peste 3 luni de monoterapie).

La doi pacienți, datorită tratamentului efectiv timp de 9 și, respectiv, 12 luni, terapia biologică TOC a fost substituită cu tratament în monoterapie MT. Într-un caz, a fost obținut efect pozitiv de ACR20, iar la celălalt pacient MT a fost fără efect.

Patru pacienți au fost excluși din studiu peste 9 luni de cercetări, din cauza RA, iar 5 pacienți au fost excluși din studiu la diferiți termeni de tratament din cauza încălcărilor de regulamente al protocolului de cercetare.

Evaluarea pacienților din grupul tratamentului prin monoterapie cu Metotrexat

Din 50 de pacienți randomizați la monoterapie cu MT, au finalizat tratamentul definitiv din cadrul studiului 50 de pacienți, iar 12 sunt la tratament continuu cu aceeași doză (deținem informație la moment doar despre acești 12 pacienți). În rezultatul actualului studiu (terminat în decembrie 2015, timpul mediu de administrare 12 luni, timpul minim – 3 luni, maxim – 4 ani), la 10 din 12 bolnavi, efectul final obținut se menține ferm: un bolnav cu remisiune (timp de 4,5 ani), 4 bolnavi cu ameliorare, un pacient prezintă ameliorare conform criteriilor ACR50 (de la 3 până la 12 luni), iar la 5 bolnavi,

A female patient obtained clinical remission after 12 months of treatment and MT was discontinued due to the occurrence of acute gastroduodenitis (the MT dose was reduced from 15 mg to 10 mg per week). After treating gastroduodenitis and passing the patient on MT, as monotherapy, arthralgias occurred after 3 months, after which it was restarted.

In the female patient who developed retinal dystrophy after 9 months of treatment and the positivity of the effects in 20%, dual therapy was changed with SLZ monotherapy. After 3 months of SLZ administration, the effect obtained was maintained.

In the female patient with pulmonary TB, aggravated by MT (ACR50 was shown to be associated with recovery), after TB was treated, continuation of the treatment with sulfasalazine was recommended.

In a female patient who completed the treatment with ACR20 improvement, TOC biological therapy was switched to MT, the dose being 10 mg/week i/m, but the increase of the dose and the change in the mode of administration of the preparation did not result in the expected effect (being examined over 3 months of monotherapy).

In two patients due to the effective treatment for 9 and 12 months respectively, TOC biological therapy was substituted with MT monotherapy. In one case, a positive ACR20 effect was obtained, and in the other patient, MT had no effect.

Four patients were excluded from the study after 9 months of research due to adverse reactions, and 5 patients were excluded from the study at different treatment terms due to violations of the research protocol regulation.

Evaluation of the patients in the monotherapy treatment group with Methotrexate

Out of the 50 patients randomized to monotherapy with MT, 50 patients definitively completed the study treatment and 12 were on continuous treatment at the same dose (we currently have information only about these 12 patients). As a result of the current study (finished in December 2015, average time of administration 12 months, minimum time – 3 months, maximum – 4 years), 10 out of 12 patients firmly

Tabelul 2. Caracterizarea generală a loturilor de studiu.

Table 2. General characteristic of study groups.

Parametri <i>Parameters</i>	Lot MT (n=50)	Lot MT+SLZ (n=50)	Lot TOC (n=50)
Vârsta, ani <i>Age, y.o.</i>	56,0±1,5	55,0±1,5	54,5±1,5
Durata AR, ani <i>RA duration, years</i>	3,7±0,1	4,1±0,1	4,2±0,1
Evoluția AR <1 an <i>RA evolution <1 year</i>	16 (32%)	12 (24%)	16 (32%)
Manifestări extraarticulare în AR <i>Extraarticular signs in RA</i>	17 (34%)	16 (32%)	20 (40%)
Prezența FR în ser <i>Presence of RF in serum</i>	50 (100%)	50 (100%)	50 (100%)
Anticorpi anti-CCP în ser >10 U/ml <i>Anti-CCP antibodies in serum >10 U/ml</i>	50 (100%)	50 (100%)	50 (100%)

ACR20 de ameliorare. Efectul obținut către sfârșitul studiului pe fundalul de monoterapie MT este: s-a micșorat activitatea bolii la doi pacienți (inițial, fiind îmbunătățirea stării cu 50%, iar spre sfârșit, cu 20% după criteriile ACR, fiind la evidență timp de 6-12 luni).

La examenul pacienților, după realizarea tratamentului cu MT, RA ulterioare nu au fost înregistrate. RA tardive au fost înregistrate la 4 pacienți (creșterea transaminazelor din ser nu mai mult de 2 ori) și 3 cazuri înregistrate de infecții respiratorii virale acute și un pacient cu bronșită acută.

La două paciente s-a relevat insuficiența monoterapiei cu MT (20% de însănătoșire conform criteriilor ACR), iar tratamentul a fost suplimentat cu SLZ. La combinarea acestor două preparate s-a evidențiat îmbunătățirea efectului cu 50% după ACR (fiind la evidență timp de 6-12 luni).

Șaptesprezece pacienți nu au sfârșit monoterapia cu MT inițiată, din cauza reacțiilor adverse dezvoltate peste 9 luni de tratament. La două din paciente li s-a schimbat terapia medicamentoasă cu administrarea de sulfasalazină. O pacientă a fost exclusă din studiu din cauza dezvoltării hepatitei medicamentoase (cu 50% de efect pozitiv), iar pe fundal de tratament cu sulfasalazină a fost prezent 20% de efect pozitiv conform ACR (ultima reevaluare fiind după 18 luni din cadrul acestui studiu). La un pacient cu anularea MT după 17 luni de studiu și cu efect pozitiv ACR50 la acel moment, din cauza herpesu-

maintained the final effect: a patient with remission (for 4.5 years), 4 patients with amelioration, one patient shows improvement according to ACR50 criteria (3 to 12 months), and 5 patients with improvement of ACR20. The effect achieved at the end of the study on the MT monotherapy background was: the disease activity was reduced in two patients (initially by status improvement by 50% and finally by 20% according to ACR criteria, being supervised for 6-12 months).

At the patients' examination after MT treatment completion, subsequent ARs were not recorded. Late ARs were recorded in 4 patients (increased serum transaminases no more than 2 times) and 3 recorded cases of acute viral respiratory infections and one patient with acute bronchitis.

Two female patients presented insufficiency of MT monotherapy (20% recovery according to ACR criteria), and the treatment was supplemented with SLZ. The combination of these two preparations revealed an improvement of the effect by 50% according to ACR (being supervised for 6-12 months).

Seventeen patients did not complete the initiated MT monotherapy due to the adverse reactions developed after 9 months of treatment. Two female patients were switched to sulfasalazine therapy. A female patient was excluded from the study due to the development of drug-induced hepatitis (with 50% of the positive effect), and on the background of sulfasalazine treatment, 20% of the positive effect was present

Tabelul 3. Valorile comparative ale parametrilor studiați, pe loturi, inițial și peste 12 luni de tratament.

Table 3. Comparative values of registered parameters according to study groups, at the beginning and after 12 months of treatment.

Parametrii Parameters	Lot MT		Lot MT+SSZ		Lot TOC		p
	T0	T12	T0	T12	T0	T12	
NAD NPJ	22,0 (9,0-28,0)	10,0 (0,0-28,0)	22,0 (9,0-28,0)	10,0 (0,0-28,0)	22,0 (8,0-36,0)	9,0 (0,0-32,0)	< 0,001
NAT NSJ	15,0 (7,0-26,0)	5,0 (0,0-24,0)	15,0 (7,0-26,0)	5,0 (0,0-24,0)	15,0 (7,0-29,0)	4,0 (0,0-10,0)	< 0,001
Intensitatea durerii articulare, mm SVA Intensity of joint pain, mm VAS	53,0 (35,0-90,0)	20,0 (0,0-80,0)	53,0 (35,0-90,0)	20,0 (0,0-80,0)	56,0 (14,0-90,0)	12,0 (14,0-90,0)	< 0,001
VSH, mm/h ESR, mm/h	37,0 (10,0-65,0)	12,0 (5,0-40,0)	37,0 (10,0-65,0)	12,0 (5,0-40,0)	29,0 (7,0-60,0)	14,0 (4,0-55,0)	< 0,001
PCR, mg/ml CRP, mg/ml	48,0 (0,0-96,0)	12,0 (0,0-24,0)	48,0 (0,0-96,0)	12,0 (0,0-24,0)	96,0 (12,0-124,0)	12,0 (0,0-48,0)	< 0,001
Scor DAS28, puncte DAS28 score, points	4,7 (3,7-6,5)	3,1 (1,0-6,1)	4,7 (3,7-6,5)	3,1 (1,0-6,1)	4,7 (3,6-6,1)	2,6 (0,6-5,4)	< 0,001
Scor HAQ, puncte HAQ score, points	2,5 (0,45-3,0)	0,75 (0,0-1,5)	2,5 (0,45-3,0)	0,75 (0,0-1,5)	1,5 (0,37-3,0)	0,5 (0,0-2,5)	< 0,001

Notă: NAD – număr de articulații dureroase; NAT – număr de articulații tumefiate. T0 – inițial; T12 – peste 12 luni. Valorile numerice ale parametrilor sunt exprimate drept medie și extreme. Test statistic aplicat: Wilcoxon.

Note: NPJ – number of painful joints; NSJ – number of swollen joints. T0 – initially; T12 – after 12 months. The numerical values of the parameters are expressed as mean and extremes. Applied statistical test: Wilcoxon.

lui recidivant a fost modificat tratamentul, fiind administrată sulfasalazină, însă efectul pozitiv nu a fost prezent (fiind la supraviețuire suplimentară 4 luni).

O pacientă a fost exclusă timpuriu din studiu din cauza RA, și anume a herpesului zoster, a avut efect pozitiv de ACR50, a fost modificat pe tratament cu SLZ și efectul obținut de ACR50 s-a menținut pe parcursul următoarelor 12 luni de evidență.

Trei paciente au fost excluse din studiu timpuriu din cauza monoterapiei neefective cu MT timp de 9 luni. La două bolnave, tratamentul cu MT a fost abandonat peste 15 și, respectiv, 18 luni de tratament cu MT, a fost schimbat cu LF, care, de asemenea, a fost neefectiv (fiind la evidență 3 și, respectiv, 4 luni), ulterior, cu administrare de tocilizumab 4 mg/kg/corp, cu efect pozitiv ACR50. A treia pacientă a fost exclusă din studiu după 12 luni de tratament, i s-a indicat LF+SLF (la reevaluarea pacientei peste 3 luni, efectul pozitiv nu s-a semnalat).

Cinci paciente au sfârșit tratamentul studiat și au fost excluse din studiu din cauza RA grave (cancer gastric, limfom malign, fractura colului femural, pneumonie, otită purulentă).

Așadar, au fost acumulate doar 50 de paciente care au continuat administrarea monoterapiei MT până la finalizarea studiului (de la 3 luni până la 2 ani); efectul dorit atins a fost menținut la 13 bolnave (26%), iar din 12 paciente care au administrat monoterapia cu MT (de la 3 luni până la 4 ani) – 7 bolnavi (14%).

Evaluarea pacienților din grupul tratamentului combinat prin Metotrexat și Sulfasalazină

Din 50 de pacienți randomizați la tratament combinat cu MT+SLZ, au finalizat tratamentul definitiv din cadrul studiului 50 de pacienți, iar 9 sunt la tratament continuu cu aceeași doză (deținem informație, la moment, doar despre acești 9 pacienți). În rezultatul actualului studiu (terminat în decembrie 2015, durata medie de administrare – 12 luni, cea minimă – 3 luni, maximă – 2,8 ani), la 6 din 9 bolnavi efectul final obținut se menține ferm: un bolnav cu remisiune (timp de 2,7 ani) și 5 bolnavi cu ameliorare, doi pacienți prezintă ameliorare conform criteriilor ACR50 (de la 2 până la 14 luni), iar la 3 bolnavi – ameliorare ACR20. Efectul obținut către sfârșitul studiului, pe fundal de tratament combinat cu MT+SLZ este: s-a micșorat activitatea bolii la cinci pacienți (inițial, fiind îmbunătățirea stării cu 50%, iar spre sfârșit – cu 20% după criteriile ACR, fiind la evidență timp de 6-12 luni).

La examenul pacienților după terminarea tratamentului combinat cu MT+SLZ, au fost înregistrate reacții adverse ulterioare, manifestate prin hepatită toxică medicamentoasă și anemie. RA tardive au fost înregistrate la 4 pacienți (creșterea transaminazelor din ser mai mult de 2 ori față de valorile normale) și trei pacienți cu bronșită acută și unul cu pneumonie recidivantă.

La două paciente s-a relevat insuficiența tratamentului combinat cu MT+SLZ (20% de însănătoșire, conform criteriilor ACR), iar tratamentul a fost schimbat cu LF și s-a evidențiat îmbunătățirea efectului cu 50% după ACR (fiind la evidență timp de 12 luni).

Douăzeci și trei de paciente nu au finalizat tratamentul

according to ACR (the last reassessment being after 18 months within this study). In a patient with MT discontinuation after 17 months of study and a positive ACR50 effect at that time, due to recurrent herpes, treatment was modified with the administration of sulfasalazine, but the positive effect was not present (being under 4 months of additional surveillance).

A female patient was excluded early from the study due to the ARs, namely herpes zoster, had a positive ACR50 effect, was switched to SLZ treatment, and the obtained ACR50 effect was maintained over the next 12 months of evidence.

Three female patients were excluded early from the study due to ineffective monotherapy with MT for 9 months. In two patients, MT treatment was abandoned after 15 and 18 months of MT treatment, was switched to LF, which was also ineffective (being supervised for 3 and 4 months, respectively), followed by 4 mg/kg/body tocilizumab with positive ACR50 effect. The third female patient was excluded from the study after 12 months of treatment, was indicated LF+SLF (at the re-evaluation of the patient 3 months later, the positive effect was not reported).

Five female patients did not finish the study treatment and were excluded from the study due to serious AR (gastric cancer, malignant lymphoma, femoral neck fracture, pneumonia, purulent otitis).

Thus, only 50 female patients who continued to receive MT monotherapy at study completion were accumulated (from 3 months to 2 years, the achieved desired effect was maintained in 13 female patients (26%), and out of 12 female patients who received monotherapy with MT (from 3 months to 4 years) – 7 patients (14%).

Evaluation of patients in the combined treatment group with Methotrexate and Sulfasalazine

Out of 50 patients randomized to combined treatment with MT+SLZ, 50 patients definitely completed the treatment within the study, and 9 are on continuous treatment at the same dose (we currently have information only about these 9 patients). As a result of the current study (finished in December 2015, average time of administration – 12 months, minimum time – 3 months, maximum – 2.8 years), in 6 out of 9 patients the obtained final effect is firmly maintained: a patient with remission (for 2.7 years) and 5 patients with improvement, 2 patients show improvement according to ACR50 criteria (from 2 to 14 months) and in 3 patients with improvement of ACR20. The effect achieved at the end of the study on the background of combined treatment with MT+SLZ is: the disease activity was reduced in 5 patients (initially improvement of the condition by 50% and finally by 20% according to the ACR criteria, being supervised for 6-12 months).

At the examination of the patients after the completion of the treatment with MT+SLZ, subsequent adverse reactions, manifested by toxic drug-induced hepatitis and anemia, were recorded. Late ARs were recorded in 4 patients (increase in serum transaminases more than 2 times the normal range) and three patients with acute bronchitis and one with recurrent pneumonias were reported.

In two patients, combined treatment with MT+SLZ proved

combinat cu MT+SLZ din cauza reacțiilor adverse dezvoltate peste 9 luni de tratament. La două din ele li s-au schimbat terapia medicamentoasă cu administrarea de SLZ sau LF, iar la cinci s-a început tratamentul cu tocilizumab 4 mg/kg/corp. O pacientă a fost exclusă din studiu din cauza dezvoltării hepatitei medicamentoase (cu ACR50 efect pozitiv), iar pe fundalul de tratament cu SLZ, a fost prezent un efect pozitiv conform ACR20 (ultima reevaluare fiind după 12 luni din cadrul acestui studiu). La trei paciente cu anularea MT+SLZ după 12 luni de studiu și ACR50 efect pozitiv, la acel moment, din cauza herpesului recidivant, a fost modificat tratamentul, fiind administrată SLZ cu prezența îmbunătățirii conform ACR20, fiind la supraveghere suplimentară încă 8 luni.

Trei paciente au fost excluse din studiu la stadiile timpurii din cauza RA, și anume, herpes zoster, a avut efect pozitiv de ACR50, a fost schimbat pe tratament cu SLZ și AINS, iar efectul obținut de ACR20 s-a menținut pe parcursul următoarelor 12 luni de evidență.

Două paciente au fost excluse din studiu timpurii din cauza terapiei combinate cu MT+SLZ, neefective timp de 9 luni. La o bolnavă, tratamentul cu MT a fost abandonat peste 6 luni și s-a modificat cu administrarea de tocilizumab 4 mg/kg/corp, cu efect pozitiv ACR50. Încă o pacientă a fost exclusă din studiu după 9 luni de tratament; ei i s-a indicat asocierea de MT și tocilizumab 4 mg/kg corp, cu efect pozitiv ACR50 (la reevaluarea pacientei peste 3 luni).

Șapte paciente nu au finalizat tratamentul și au fost excluse din studiu din cauza reacțiilor adverse grave (cancer pulmonar, limfom malign, fractura colului femural, fractură prin tasare a vertebrelor, pneumonie, otită purulentă, agranulocitoză).

Discuții

În timpul perioadei de studiu, la pacienții din ambele grupuri de tratament s-a îmbunătățit statutul funcțional. În grupul cu terapie biologică TOC, indicele mediu HAQ a scăzut de la 1,5 până la 0,5. În grupul cu monoterapie MT și MT+SLZ – de la 2,0 și 2,5 până la 0,75 puncte ($p=0,008$). Numărul pacienților cu tulburarea stării funcționale minimă (HAQ 0-1,0), medie (HAQ 1,1-2,0) și exprimată (HAQ 2,1-3,0), la sfârșitul studiului, în ambele grupuri, a fost similară. Astfel, între grupuri nu au fost observate diferențe semnificative în îmbunătățirea stării funcționale.

Utilizarea tuturor tipurilor de terapie a redus doza medie zilnică la luarea simultană a corticosteroizilor de la 5,0 până la 2,5 mg (în ambele grupuri) și s-a anulat AINS la 76% pacienți tratați cu terapie biologică TOC, și la aproximativ 50%, tratați cu monoterapie MT și MT+SLZ (cu diferență semnificativă, $p=0,027$). Astfel, au fost observate diferențele intergrupale în reducerea sindromului inflamator de către terapia biologică TOC.

La compararea eficacității a trei tipuri de terapii de bază, s-a constatat că terapia biologică cu TOC, comparativ cu monoterapia MT și combinația MT+SLZ, are două avantaje semnificative: stabilitate semnificativă ($ACR>50$) a efectului clinic și reducerea ratei reacțiilor adverse. Ar trebui de remarcat faptul

to be insufficient (20% recovery according to ACR criteria), thus the treatment was changed with LF and the effect improved by 50% according to ACR (being supervised for 12 months).

Twenty-three female patients did not complete the combined treatment with MT+SLZ due to adverse reactions developed after 9 months of treatment. Two of them were switched to drug therapy with the administration of SLZ or LF, and in five of them, treatment with tocilizumab 4 mg/kg/body was initiated. A female patient was excluded from the study due to the development of drug-induced hepatitis (with a positive ACR50 effect), and a positive effect according to ACR20 was present on the background of SLZ treatment (the last reassessment being 12 months later within this study). In three female patients with MT+SLZ cancellation after 12 months of study and ACR50 positive effect at that time, due to recurrent herpes, the treatment was modified, being administered SLZ with the presence of improvement according to ACR20, being under additional supervision for another 8 months.

Three female patients were excluded from the study at early stages due to ARs, i.e. herpes zoster, had a positive ACR50 effect, were switched to SLZ and NSAID treatment, and the achieved ACR20 effect was maintained over the following 12 months of supervision.

Two female patients were excluded from the early stages of the study due to ineffective combination therapy with MT+SLZ for 9 months. In a female patient, the treatment with MT was abandoned after 6 months of treatment and was changed with the administration of tocilizumab 4 mg/kg/body with positive ACR50 effect, and another female patient, being excluded from the study after 9 months of treatment, was indicated the association of MT and tocilizumab 4 mg/kg/body with positive ACR50 effect (at the re-evaluation of the patient after 3 months).

Seven female patients did not complete the study treatment and were excluded from the study due to serious adverse reactions (lung cancer, malignant lymphoma, femoral neck fracture, vertebral fracture by compression, pneumonia, purulent otitis, agranulocytosis).

Discussion

During the study period, functional status improved in patients of the both treatment groups. In the TOC biological therapy group, the average HAQ index decreased from 1.5 to 0.5 and in the MT and MT+SLZ monotherapy groups – from 2.0 to 2.5 to 0.75 points ($p=0.008$). The number of patients with a minimal (HAQ 0-1.0), average (HAQ 1.1-2.0) and expressed (HAQ 2.1-3.0) functional disorder at the end of the study in both groups was similar. Thus, true intergroup differences in the improvement of the functional status were not observed.

The use of all types of therapy reduced the daily average dose at the concomitant administration of corticosteroids from 5.0 to 2.5 mg (in both groups), and NSAIDs were cancelled in 76% patients treated with TOC biological therapy and in approximately 50% patients treated with MT monotherapy and MT+SLZ (with a significant difference, $p=0.027$). Thus, intergroup differences in the reduction of the inflammatory syndrome by the biological TOC therapy were observed.

că aceste avantaje sunt menținute și la monitorizarea ulterioară a pacienților în afara studiului (follow-up-ul maxim a fost de 2 ani). În opinia noastră, aceste proprietăți ale terapiei biologice sunt importante din punct de vedere clinic și valoroase pentru pacienții cu AR. În special, se pot reduce necesitățile pacienților într-o terapie cu glucocorticosteroizi și AINS, cât și injecții intra-articulare de corticosteroizi.

Concluzii

Terapia biologică cu TOC a demonstrat o mai mare eficacitate în ameliorarea calității vieții, comparativ cu monoterapia MT sau tratamentul combinat MT+SLZ. Astfel, în grupul cu terapie biologică, indicele mediu HAQ a scăzut de la 1,5 până la 0, iar în grupul cu monoterapie MT sau MT+SLZ – de la 2,0 și 2,5 până la 1,0 puncte. Reducerea scorurilor radiologice de afectare articulară a fost mai semnificativă pentru grupul cu terapie biologică TOC (KD jos la 69% pacienți), comparativ cu monoterapia cu MT (KD jos la 46,15% pacienți, $p < 0,01$) și terapia combinată, MT+SLZ (KD jos la 45% pacienți).

Suportarea terapiei biologice TOC a fost în totalitate mult mai bună și semnificativ s-a deosebit de suportarea monoterapiei cu MT sau a terapiei combinate MT+SLZ. Frecvența reacțiilor adverse care au necesitat întreruperea tratamentului a fost neînsemnată la bolnavii care au fost supuși terapiei biologice (4% pacienți), cu o rată semnificativ mai mare în grupul cu monoterapie MT (14%) și terapie combinată MT+SLZ (16%).

Declarația conflictului de interese

Autorii declară lipsa conflictelor de interese financiare și non-financiare.

Contribuția autorilor

Ambii autori în mod egal au contribuit la *design*-ul studiului, colectarea datelor, scrierea articolului. OB a efectuat analiza statistică. Autorii au citit și aprobat versiunea finală a manuscrisului.

Referințe / references

1. Balsa A., Del Amo J., Blanco F. *et al.* Prediction of functional impairment and remission in rheumatoid arthritis patients by biochemical variables and genetic polymorphisms. *Rheumatology (Oxford)*, 2014; 49 (3): 458-466.
2. Breedveld F., Dayer J. Tocilizumab: mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2013; 59 (11): 841-849.
3. Dominick K., Ahern F., Gold C., Heller D. Health-related quality of life among older adults with arthritis. *Health Qual Life Outcomes*, 2012; 2 (1): 5.
4. Helmick C., Felson D., Lawrence R., Gabriel S., Hirsch R., Kwoh C. *et al.* for the National Arthritis Data Workgroup. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States: Part I. *Arthritis. Rheum.*, 2013; 58 (1): 15-25.
5. Olsen N., Stein C. New drugs for rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.*, 2014; 350 (21): 2167-2179.
6. Smolen J., Kalden J., Scott D. *et al.* Efficacy and safety of tocilizumab compared with placebo and methotrexate in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. European Tocilizumab Study Group. *Lancet*, 2015; 353 (9149): 259-266.
7. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. *Arthritis Rheum.*, 2015; 39 (5): 713-722.

When comparing the efficacy of the three types of basic therapies, we found that biological therapy with TOC, compared to MT monotherapy and the combination of MT+SLZ, has two important advantages: significant stability (ACR>50) of the clinical effect and reduction in the rate of adverse reactions. It should be noted that these benefits are also maintained in the subsequent monitoring of the patients outside the study (maximum follow-up was of 2 years). In our opinion, these properties of the biological therapy are clinically important and valuable for the patients with RA. In particular, patients' needs may be reduced in a therapy with GCS and NSAID, as well as with intraarticular injections of corticosteroids.

Conclusions

Biological therapy with TOC has shown greater efficacy in restoring life quality versus MT monotherapy or combined MT+SLZ treatment, so that in the biological therapy group the average HAQ index decreased from 1.5 to 0 and in the group with MT or MT+SLZ monotherapy – from 2.0 and 2.5 to 1.0 points. Reduction of the radiological scores of joint damage was more significant for the TOC biological therapy group (low KD in 69% of patients) compared with MT monotherapy (low KD in 46.15% patients, $p < 0.01$) and MT+SLZ combination therapy (low KD in 45% of patients).

The tolerance of TOC biological therapy was overall much better and significantly differed from the tolerance of MT monotherapy or MT+SLZ combined therapy. The frequency of adverse reactions requiring the discontinuation of the treatment was negligible in patients who underwent biological therapy (4% of patients), with a significantly higher rate in the MT monotherapy group (14%) and MT+SLZ combined therapy group (16%).

Declaration of conflicting interests

The authors declare the absence of conflicts of financial and non-financial interests.

Contribution of the authors

Both authors equally contributed to the study *design*, collecting data, writing the article. OB carried out the statistical analysis.