

# COMPLIANȚA LA TRATAMENT DE FOND ÎN ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ

## THE OF TREATMENT IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

### Rezumat

În studiu au fost incluși 358 copii cu artrită idiopatică juvenilă (AIJ), la care erau afectate e" 6 articulații, proteina C-reactivă >20 mg/l și VSH >25 mm/h. În studiul aprecierii complianței la tratament de fond au fost evaluate 3 loturi de copii cu AIJ: lotul cu tratament cu metotrexat (MTX) – 133 copii, cu sulfasalazină (SZ)– 133 copii și în lotul cu placebo – 92 copii. După 6 luni de tratament în studiu au rămas – 197 copii, după 12 luni – 146 copii și după 24 luni - 116 copii. Eficiența, tolerabilitatea și siguranța tratamentului au fost analizate în luna 6, 12 și 24. Proporția totală a copiilor cu AIJ excluși din studiu a fost mai mare după 6 luni de tratament (MTX – 40,0% vs SZ – 43,0%) decât după doi ani de tratament (MTX - 18% vs SZ - 23%). Efectele adverse și lipsa complianței la tratament au fost principalele cauze comune a excluderii pacienților din studiu în loturile cu MTX și SZ. Excluderea din studiu din cauza efectelor adverse în general în lotul cu MTX a fost mai mică decât în lotul cu SZ pe tot parcursul studiului (14% vs 19%; 3% vs 7% și 10% vs 15%, respectiv după 6 luni, 1 an și 2 ani de tratament).

Nineli REVENCO

Conferențiar universitar,

Catedra de Pediatrie Nr.1,

USMF „Nicolae Testemițanu”

(șef catedră - profesor universitar M. Rudi)

### Summary

In the study were involved 358 children with IJA with the more than 6 affected joints, PCR at 20mg/l, SVE > 25mm/h. 358 children were divided into 3 groups, the first group included 133 children, they received

MTX (methotrexat) treatment, second group received SZ (sulfasalazin) treatment –133 children, and the control group treated with placebo – 92 children. After 6 months of treatment in the group remained 197 children, after 12 months -146 children, after 24 months 116 children. Effectiveness, tolerance and safety of treatment were analyzed through 6, 12 and 24 months. The main common cause of excluding the patients was the secondary effects and absence of response to the treatment. In general, dismissal from the group, which was treated with MTX, was smaller, than in the second group (14% vs 19%; 3% vs 7% și 10% vs 15%, accordingly after 6 month, 1 and 2 year of treatment).

### Introducere

Tratamentul de lungă durată a AIJ este efectuat în funcție de forma clinică a AIJ, manifestările specifice ale bolii și de răspunsul individual al pacientului la tratament [1,4,7]. Tratamentul optim al bolii necesită un diagnostic precoce, precum și utilizarea la timp a medicamentelor care reduc probabilitatea leziunilor articulare ireversibile [2,3,5]. Un rol important i se atribuie evaluării periodice a activității bolii, a eficienței medicamentoase, cu revizuirea la timp a schemei de tratament în funcție de rezultatul acestor evaluări [6,7]. Analiza raportului risc/beneficiu este importantă ținând cont mereu de maxima "non nocere" [7]. În această ordine de idei medicul în primul rând trebuie să evidențieze copii cu AIJ care au o probabilitate crescută de a dezvolta eroziuni articulare sau complicații sistemice precoce (AIJ sistemică, poliarticulară, seropozitivă, prezența AAN etc.). Este demonstrat că în așa cazuri medicația adecvată și timpurie poate să amelioreze evoluția în timp a bolii, motiv pentru care majoritatea reumatologilor optează pentru un tratament precoce și agresiv.

### Material și metodă

În studiu au fost incluși 358 copii cu AIJ, la care erau afectate e" 6 articulații, proteina c-reactivă >20mg/l și VSH >25mm/h. Pacienților li se permitea includerea dozelor stabile de antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), glucocorticoizi (prednizolon <10mg/zi) și până la 3 proceduri anuale intraarticulare cu steroizi cu acțiune îndelungată. Studiul a fost randomizat, dublu-orb, placebo controlat (în primele 6 luni) cu grupuri paralele de studiu.

După perioada de o săptămână de screening a urmat tratamentul de 24 luni cu metotrexat (MTX)[10mg/mp/săptămână] sau sulfasalazină (SZ) [50mg/kg, maxim 2000mg în zi; cu respectarea următoarelor indicații - 0,5g, 1,0g și 1,5g respectiv, în săptămâna 1,2,3; maxim 2g de la săptămâna a 4 până la finalul tratamentului]. La fel a fost indicat placebo pentru primele 6 luni de tratament.

După 6 luni pacienții rămași în studiu au fost selectați pentru continuarea tratamentului până la 1 an sau 2 ani. Pacienții din lotul cu MTX și SZ au continuat să administreze preparatele respective în aceiași doză. Pacienților din grupul cu placebo li s-a administrat în continuare SZ în trepte până la doza respectivă care a fost descrisă în rândurile anterioare.

Astfel în studiul aprecierii complianței la tratament de fond au fost evaluate 3 loturi de copii cu AIJ: lotul cu MTX – 133 copii, cu SZ – 133 copii și în lotul cu placebo – 92 copii. După 6 luni de tratament în studiu au rămas – 197 copii, după 12 luni – 146 copii și după 24 luni - 116 copii. Eficiența, tolerabilitatea și siguranța tratamentului au fost analizate în luna 6, 12 și 24.

Criteriile de eficacitate a tratamentului au inclus: numărul de articulații dureroase și tumefiate, evaluarea globală a activității bolii de către medic și pacient, intensitatea durerii, durata redorii matinale, VSH, PCR, și statutul funcțional (clasa funcțională după Șteinbrocker și scorul HAQ).

Eficiența tratamentului a fost apreciată după criteriile American College of Rheumatology (ACR): o ameliorare cu 20% a fost definită după reducerea cu cel puțin 20% a numărului articulațiilor dureroase și/sau tumefiate, pe lângă ameliorarea cu 20 % a cel puțin 3 din criteriile de evaluare menționate mai

sus. A fost de asemenea calculată ameliorarea cu 50% și 70% a parametrilor respectivi.

## Rezultate

Cele trei loturi de pacienți supuși tratamentului cu preparatele de fond și placebo erau similare după caracteristicile demografice generale (tab. 1). Vârsta medie era cuprinsă între 10,6 și 12,4 ani. Majoritatea pacienților au avut clasa funcțională II și III și 39-53% din ei nu au administrat anterior medicația de fond. Un număr impunător de copii (72-85%) au utilizat AINS, corticoizi au utilizat 32-52%.

În tab. 2 sunt prezentate cauzele principale ale pacienților retrași din studiu. Astfel, în primele 6 luni de tratament cu MTX au abandonat studiul 53 (40%) copii cu AIJ din următoarele cauze: absența unui efect adecvat la tratament – 10 (8%) copii, efecte adverse – 19 (14%) copii, non-complianța la tratament – 21 (16%) copii și din alte motive – 3 (2%) copii.

În primele 6 luni de tratament cu SZ au abandonat studiul 57 (43%) copii din următoarele motive: absența efectului la tratament – 14 (11%) copii, efecte adverse – 25 (19%) copii, non-complianța la tratament – 14 (10%) și din alte cauze – 4 (3%) copii.

În lotul cu placebo după 6 luni de tratament au abandonat studiul 51 (55%) copii din următoarele cauze: absența efectului la tratament – 29 (32%) copii, efecte adverse – 6 (7%) copii, lipsa complianței la tratament – 15 (16%) și din alte motive – 1 (1%) copil.

După 12 luni de tratament în lotul cu MTX au abandonat studiul 20 (25%) copii din următoarele motive: absența efectului la tratament – 4 (5%) copii, efecte adverse – 2 (3%) copii, lipsa complianței la tratament – 13 (16%) copii și din alte motive – 1 (1%) copil.

În lotul cu SZ după 12 luni de tratament au abandonat studiul 16 (21%) copii din următoarele motive: lipsa efectului la tratament – 2 (3%) copii, efecte adverse – 5 (7%) copii, lipsa complianței la tratament – 8 (10%) copii și din alte motive – 1 (1%) copil.

În lotul placebo/SZ după 12 luni de tratament au abandonat studiul 15 (37%) copii din următoarele cauze: lipsa efectului la tratament 2 (5%) copii, efecte adverse – 9 (22%) copii, lipsa complianței la tratament – 4 (10%) copii.

La 24 luni de tratament în lotul cu MTX au abandonat studiul 11 (18%) copii din următoarele motive: lipsa efectului la tratament – 1 (2%) copil, efecte adverse – 6 (10%) copii, lipsa complianței la tratament – 3 (5%) copii și din alte motive – 1 (2%) copil.

În lotul cu SZ la 24 luni de tratament au abandonat studiul 14 (23%) copii din următoarele motive: lipsa efectului la tratament – 3 (5%) copii, efecte adverse – 9 (15%) copii, lipsa complianței – 1 (2%) copii și din alte motive – 1 (2%) copil.

În lotul placebo/SZ la 24 luni de tratament au abandonat studiul 5 (19%) copii din următoarele cauze: lipsa efectului la tratament 3 (12%) copii, efecte adverse – 1 (4%) copil, din alte motive – 1 (4%) copil.

## Date generale a pacienților supuși medicației de fond

	6 luni			1 an			2 ani		
	SZ	MTX	PI	SZ	MTX	PI-SZ	SZ	MTX	PI-SZ
<b>Vârsta medie, ani</b>	<b>10,6±1,8</b>	<b>11,2 ±1,2</b>	<b>12,1±1,2</b>	<b>12,0±1,5</b>	<b>11,8±1,3</b>	<b>11,2±1,1</b>	<b>11,4±2,1</b>	<b>12,4±1,3</b>	<b>11,9±1,5</b>
Clasa funcțională									
1	6 (5%)	10 (8%)	3 (3%)	3 (4%)	5 (6%)	1 (2%)	1 (2%)	3 (5%)	0
2	76 (57%)	74 (56%)	50 (54%)	45 (59%)	46 (58%)	21 (51%)	38 (63%)	36 (60%)	15 (58%)
3	51 (38%)	49 (37%)	39 (42%)	28 (37%)	28 (36%)	19 (46%)	24 (35%)	21 (35%)	11 (42%)
Absența medicației de fond anterioare	68 (51%)	53 (40%)	49 (53%)	39 (51%)	31 (39%)	21 (51%)	32 (53%)	24 (40%)	13 (50%)
AINS	99 (74%)	112 (84%)	78 (85%)	55 (72%)	66 (83%)	33 (81%)	47 (78%)	48 (80%)	22 (85%)
Steroizi	42 (32%)	45 (34%)	30 (33%)	36 (47%)	35 (44%)	19 (46%)	31 (52%)	30 (50%)	12 (46%)

## Evaluarea abandonului pe parcursul etapei de tratament al studiului

Motivele întreruperii tratamentului	6 luni			12 luni			24 luni		
	MTX (n=133)	SZ (n=92)	PI (n=133)	MTX (n=80)	SZ (n=76)	PI/SZ (n=41)	MTX (n=40)	SZ (n=60)	PI/SZ (n=26)
Lipsa efectului	10(8%)	14 (11%)	29 (32%)	4 (5%)	2 (3%)	2 (5%)	1 (2%)	3 (5%)	3 (12%)
Efecte adverse	19 (14%)	25 (19%)	6 (7%)	2 (3%)	5 (7%)	9 (22%)	6 (10%)	9 (15%)	1 (4%)
Lipsa complianței	21 (16%)	14 (10%)	15 (16%)	13 (16%)	8 (10%)	4 (10%)	3 (57%)	1 (2%)	0
Altele	3 (2%)	4 (3%)	1 (1%)	1 (1%)	1 (1%)	0	1 (2%)	1 (2%)	1 (4%)
<b>Total</b>	<b>53 (40%)</b>	<b>57 (43%)</b>	<b>51 (55%)</b>	<b>20 (25%)</b>	<b>16 (21%)</b>	<b>15 (37%)</b>	<b>11 (18%)</b>	<b>14 (23%)</b>	<b>5 (19%)</b>

## Discuții

Proporția totală a celor excluși din studiu a fost mai mare după 6 luni de tratament decât la un an de tratament. După 6 luni de tratament au rămas în studiu 55% copii, după 12 luni – 41% copii și în așa mod au finalizat tratamentul cu durata de 2 ani 32% din cei 358 copii care au inițiat etapa de tratament al studiului, inclusiv 37% în lotul cu MTX, 35% - în lotul cu SZ și 23% - în lotul placebo/sulfasalazină.

La 6 luni de tratament procentajul copiilor care au întrerupt studiul față de cei care au inițiat studiul a fost 45%, la 12 luni – 59% și la 24 luni de tratament – 68%. Cu alte cuvinte numai o treime din copii care au administrat preparate de fond mențin tratamentul la 12 luni, inclusiv inclusiv 37% în lotul cu MTX, 35% - în lotul cu SZ și 23% - în lotul placebo/SZ.

Analiza motivelor întreruperii tratamentului la fiecare segment a studiului a relevat că ș-a 6 luni au abandonat tratamentul 40% copii în lotul cu MTX, 43% copii – în lotul cu SZ și 55% copii – în lotul cu placebo. Lipsa efectului la tratament în loturile cu MTX, SZ și placebo a fost respectiv 8%, 11% și 29% copii. Efectele adverse au fost notate, respectiv la 14%, 19% și 6% copii. Lipsa unei complianțe la tratament s-a constatat, respectiv la 16%, 10% și 16% copii. Din alte motive au abandonat tratamentul, respectiv 2%, 3% și 1% copii.

Așadar, la 6 luni de tratament procentul maximal a copiilor care au abandonat tratamentul a fost în lotul placebo, și după cum era de așteptat, motivele principale au fost lipsa efectului la tratament (32%) și lipsa complianței la tratament (16%). În loturile cu MTX și SZ diferența în motivele abandonării tratamentului nu era esențială, cu toate că am remarca, că la MTX vs SZ era mai mare procentajul lipsei complianței (respectiv 16% vs 10%) în timp ce la SZ vs MTX – efectelor adverse (respectiv 19% vs 14%). Este dificil de explicat lipsa mai mare a complianței la tratament în lotul cu MTX în primele 6 luni. O explicare ar fi particularitățile administrării preparatului (o dată pe săptămână în două prize) și mulți din pacienți au relatat că uitau să administreze acest preparat, alții că nu prea credeau în efectul unui preparat care se administrează numai săptămânal.

La 12 luni au abandonat tratamentul 25% copii în lotul cu MTX și 21% copii – în lotul cu SZ. Astfel, în lotul cu MTX și SZ motivele întreruperii tratamentului au fost următoarele: lipsa efectului la tratament (respectiv 5% și 3%), efecte adverse (respectiv 3% și 7%), lipsa complianței (respectiv 16% și 10%).

La 24 luni au abandonat tratamentul 18% copii în lotul cu MTX și 23% copii – în lotul cu SZ. Motivele abandonării tratamentului în lotul cu MTX și SZ au fost următoarele: lipsa efectului la tratament (respectiv 2% și 5%), efecte adverse (respectiv 10% și 15%), lipsa complianței la tratament (respectiv 5% și 2%).

Așadar, efectele adverse și lipsa complianței la tratament au fost principalele cauze comune a excluderii pacienților din studiu în loturile cu MTX și SZ. Excluderea din studiu din cauza efectelor adverse în general în lotul cu MTX a fost mai mică

decât în lotul cu SZ pe tot parcursul studiului (14% vs 19%; 3% vs 7% și 10% vs 15%, respectiv după 6 luni, 1 an și 2 ani de tratament). De aici reiese importanța monitorizării mai stricte în primele luni de la inițierea tratamentului, pentru că anume în această perioadă se pot evidenția persoanele care nu tolerează bine medicația de fond.

## Concluzii

1. Proporția totală a copiilor cu AIJ excluși din studiu a fost mai mare după 6 luni de tratament.

2. Efectele adverse și lipsa complianței la tratament au fost principalele cauze comune a excluderii pacienților din studiu în loturile cu MTX și SZ.

3. Excluderea din studiu din cauza efectelor adverse în general în lotul cu MTX a fost mai mică decât în lotul cu SZ pe tot parcursul studiului.

4. Este importantă monitorizarea mai strictă în primele luni de la inițierea tratamentului, pentru că anume în această perioadă se pot evidenția persoanele care nu tolerează bine medicația de fond.

## Bibliografia

- BREEDVELD, FERDINAND C., WEISMAN, MICHAEL H., KAVANAUGH, ARTHUR F., et. al.** The premier study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexat versus methotrexat alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexat treatment. *Arthritis & Rheumatism*, january 2006, vol. 54, no.1, p.26-37.
- BROOKS, CD.** Sulfasalazine for the management of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 2001, vol.28, p.845.
- IONESCU Ruxanda, C11:** Monitorizarea toleranței tratamentului poliartritei reumatoide în rezumatele lucrărilor Conferinței naționale de reumatologie cu participare internațională, Mangalia, România, 12-14 septembrie 2002, Revista de reumatologie, supliment 3, vol.X, p.22- 23.
- ROZIN A., SCHAPIRA D., BALBIR-CURMAN A.** et. al. Relapse of rheumatoid arthritis after substitution of oral for parenteral administration of metotrexate. [nahir@rambam.health.gov.il](http://nahir@rambam.health.gov.il), 2002.
- RUPERTO, N, MURRAY, KJ, GERLONI, V., et.al.** A randomized trial of parenteral methotrexate comparing a intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond standard doses of methotrexate. *Arthritis Rheum*, 2004, vol.50, p.2191.
- VAN DER HEIJDE, Desiree, KLARESKOG, Lars, RODRIGUEZ-VALVERDE, Vicente, et. al.** Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis & Rheumatism*, april 2006, vol. 54, no.4, p. 1063-1074.
- WESSELS, Judith A. M., DE VRIES-BOUWSTRA, Jeska K., HEIJMANS, Bas T., et. al.** Efficacy and toxicity of methotrexate in early rheumatoid arthritis are associated with single-nucleotide polymorphisms in genes coding for folate pathway enzymes. *Arthritis & Rheumatism*, april 2006, vol. 54, no.4, p. 1087-1095.