

A rheumatoid arthritis kezelésére adott leflunomid és a methotrexat összehasonlító értékelése dinamikus, kontraszt-kiemeléses mágnesrezonanciás képalkotó eljárással

R. Reece, L. Maayrten, C. Kraan, és mtsai. *Arthr. Rheum.* 2002. 46. 366-372

A súlyos, idült kórképek (pl. rheumatoid arthritis, RA) új gyógymódjainak placebo-kontrollos értékelése etikai megfontolásokba ütközik, ezért aktív-kontrollos vizsgálatok céljaira alkalmas eljárásokat szükséges kidolgozni. A RA-ban kialakuló synovia-gyulladás kimutatásának érzékeny módszere a DEMRI (dynamic, gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging). A szerzők randomizált, aktív-kontrollos vizsgálat során azt tanulmányozták, beválik-e a DEMRI a leflunomid, illetve a methotrexat terápia hatékonyságának összehasonlító értékelésére.

A mágnesrezonanciás képalkotás figyelemre méltó diagnosztikai érzékenységgel mutatja ki a synovia gyulladásos elváltozásait. A synovitiset többek között a natív röntgenfelvételen is ábrázolódó subchondrális erosiók, valamint az ízületi rés beszűkülése jelzik. Bár vitatott, hogy a synovitis a csontkárosodás közvetlen oka lenne, újabb adatok alapján a korai csontelváltozások csak elvéve észlelhetők synovitis híján.

A radiológiai eljárások diagnosztikai érzékenysége nem elegendő a korai elváltozások felismeréséhez. A hagyományos röntgenvizsgálattal szemben a MRI egyértelmű előnye, hogy a csontokon kívül a lágyrészeket (pl. a synoviát és az ízületi nedvet) is ábrázolja. Ezen kívül, a gadolinium intravénás adása után végzett MRI a gyulladásos elváltozások kimutatására is kiválóan megfelel. DEMRI alkalmazásával kvantitatívan mérhető a gyulladásos reakció intenzitása. A számítógépes kvantitatív analízissel kiegészített DEMRI lehetővé teszi a synovitis lefolyását tükröző mutatók, vagyis a synovia véráramlásának, a capillaris-permeabilitás, valamint az extracelluláris folyadék térfogatának mérését. Újonnan kórismézett RA-ben a mihamarabb elkezdett aktív kezelés késleltetheti a radiológiai eljárásokkal felismerhető csontkárosodás kialakulását.

Számos, a RA akut szakában fellépő gyulladásos reakciót elnyomó, a betegség kórlefolyását befolyásoló gyógyszerrel bizonyították, hogy késleltetik a porc- és csontkárosodás kialakulását. Egy új készítmény a leflunomid mind klinikai, mind a radiológiai progressziót lassító hatása alapján hatékonyan bizonyult a RA kezelésére. A leflunomid ún. „prodrug”, mely a szervezetben rövid idő alatt aktív metabolitá alakul át. Az utóbbi megakadályozza az aktivált T-sejt klón felszaporodását.

A szerzők aktív RA-ben szenvedő betegeken elvégzett vizsgálat során a methotrexatával vetették össze a leflunomid hatásait – hagyományos klinikai ismérvek, illetve a synoviális gyulladás DEMRI segítségével tanulmányoz-

zott mutatói alapján. A térdízületet vizsgálták, mert ez az ember legnagyobb synoviális ízülete., Synoviális biopsziát is végeztek és a szövetmintákban immunhisztokémiai eljárásokkal vizsgálták a citokin-termelés jellemzőit.

Betegek és módszerek

39, az ACR (korábban ARA) kritériumai alapján aktív RA-ben szenvedő, 18 éves vagy idősebb beteget vizsgáltak. Prospektív, randomizált, kettős-vak, párhuzamos csoportos, két klinikai központban lebonyolított vizsgálatot végeztek. A betegek azonos arányban kerültek a leflunomiddal vagy methotrexattal kezelt csoportokba. A leflunomid kezdő (telítő) adagja 100 mg volt naponta, 3 napon keresztül, ezt követően a vizsgálat hátralévő szakaszában 20 mg/nap dózist adtak fenntartó adagként. A methotrexat kezdő adagja 7,5 mg/hét volt; ezt 12 hét alatt fokozatosan heti 15 mg-ra növelték.

A kezelés előtt, ill. 4 havi kezelés után elvégzett klinikai kivizsgálás során számba vették az érzékeny és a duzzadt ízületek számát (28 ízület értékelésével), a reggeli ízületi merevség időtartamát (percben), az orvosok és a betegek átfogó értékelését a betegség aktivitásáról, valamint a betegek által érzékelt szubjektív fájdalomintenzitást (vizuális analóg skálán), a vörösvérsejt-süllyedés sebességét, a C-reaktív protein szintet, a rheumatoid faktor szintet, valamint a betegek egészségfelmérő kérdőívvel értékelt funkcióképességét.

Dinamikus MRI-felvételek. A kezelés elkezdése előtt, illetve 4 hónapos kezelés után végzett DEMRI vizsgálatokkal meghatározták a kezdeti jelerősödési rátát (IRE – initial rate of enhancement), valamint a jelintenzitást (SI – signal intensity) maximális mértékét (ME – maximal enhancement). A klinikai javulást hagyományos mutatók alapján ítélték meg.

A térdízületek vizsgálatát 1,5T Gyroscan ACS-NT típusú MRI készülékekkel, azonos vizsgálati protokoll szerint végezte a két együttműködő klinikai központ. A tájékoztató jellegű felvétel után több coronális ill. axiális T1-súlyozott felvétel készítésével azonosították a fossa suprapatellaris és a tibiofemorális ízület anatómiai tájékoztató pontjait. Az utóbbiak alapján határozták meg a sagittális síkú DEMRI sorozatfelvételek készítésére megfelelő, reprodukálható testhelyzetet. Elemzésre azokat a voxeleket választották, amelyeken az alapértékhez képest legalább 30%-os maximális jelintenzitás-fokozódás

(ME) volt észlelhető. Ezt a küszöbértéket 5, véletlenszerűen kiválasztott adatkészleten határozták meg.

A kvantitatív mérést dinamikus, T1-súlyozott, gradiens-echo képsorozatból származtatták. Ily módon 5 mm rétegvastagságú, 5 mm-es térközü, 8 másodperces időfelbontású felvételeket készítettek 321 másodperc alatt. A sorozat első képének elkészülte után 0,1 ml/kg Gd-DTPA-t adtak intravénásan. A reprodukálhatóság érdekében az injekciót mindig ugyanaz a radiológus adta be, 15 másodperc alatt.

Összesen 40 dinamikus felvételt készítettek, mind-egyiket 8 másodperc időfelbontással. A képek elemzését saját fejlesztésű szoftverekkel végezték. A synovián áthaladó gadolinium kiemeli a térdízületet ábrázoló és a MRI-képen megjelenő voxeleket. A minimálistól a maximális dúsulásig terjedő tartomány színekódolt (vörös-sárga) spektrumát a képsorozat minden elemén meghatározva felmérhető a Gd-izotóp dúsulásának sebessége. A képelemzés teljes egészében automatizált és ezért 100%-os reprodukálhatóságú folyamat volt.

Eredmények

A betegek kezelés előtti jellemzői. A leflunomiddal kezelt csoportot 9 férfi- és 9 nőbeteg alkotta; átlagéletkoruk 60 év (tartomány: 36-77 év) volt. A RA fennállásának átlagos időtartama 3,25 év (2 hónap-12 év) volt. A methotrexattal kezelt csoport 9 férfi- és 12 nőbetegből állt; átlagéletkoruk 61 (27-77) év; a RA fennállásának időtartama 6 év (3 hónap-26 év).

Klinikai hatékonyság. A 4 hónapos kezelés hatékonyságát tükröző mutatók kezelés előtti értékekhez képest észlelhető változásai hasonló mértékűek voltak a két terápiás csoportban. Jóllehet a leflunomiddal kezelt csoportban nagyobb volt az érzékeny ízületek számának, a reggeli ízületi merevség időtartamának, a fájdalomintenzitásnak a csökkenése

Dinamikus MRI. A leflunomid-kezelés hatására a methotrexattal elérhetőnél szignifikánsan nagyobb mértékben javult az IRE ($p > 0,05$). A ME értékek átlagai mind a leflunomiddal, mind a methotrexattal kezelt csoportokban a gyulladás mérséklődését tükrözték. A szubjektív panaszok és a klinikai tünetek hagyományos módon felmért enyhülésének mértéke hasonló volt a két terápiás csoportban. A leflunomid-csoportra jellemző, összevont hisztogram alapján meghatározott, IRE-átlag a görbe balra tolódását jelzi – ez az betegek általános állapotának javulását tükrözi. Ezzel szemben, a methotrexat-csoportban az IRE-görbe végső (izotóp adása utáni) sza-

kasának kismértékű jobbra tolódása enyhe fokú állapotromlást jelez.

Megbeszélés

Randomizált, aktív kontrolllos, összehasonlító vizsgálatot azt kívánták tisztázni, hogy elegendő-e a DEMRI diagnosztikai érzékenysége az aktív RA kezelése érdekében adott leflunomid, ill. methotrexat hatékonyságában esetleg fellelhető különbség kimutatására. A vizsgálat mindkét szer hatékonyságát bizonyította.

Bár a leflunomid nagyobb mértékben csökkentette az érzékeny ízületek számát, ill. javította a betegek szubjektív, egészségfüggő életminőségét és erőteljesebben enyhítette a fájdalmat, ezek a különbségek statisztikailag nem voltak szignifikánsak. Statisztikailag egyértelműen szignifikáns különbséget találtunk a két csoport között a synovitis DEMRI-val értékelt intenzitása tekintetében.

A synovia gyulladásának vizsgálatára két MRI-eljárás használatos. Az első a synoviális hártya térfogatának mérésén alapul. A synovia térfogatának változásai, a synovitis klinikai tünetei, valamint a szövettani pontszámok között bizonyított a korreláció.

A másik eljárás azon a kísérletes megfigyelésen alapul, miszerint a synovia Gd-DTPA-felvételének üteme a gyulladás súlyosságával arányos. Így bizonyították, hogy a leflunomid hatékonyan mérsékelte a macrophagok migrációját, továbbá a gyulladásgátlóknál nagyobb mértékben csökkent a gyulladáskeltő citokinek expresszióját. Más klinikai vizsgálatok leflunomiddal kezelt résztvevőin rövid időn belül észlelték a RA okozta panaszok és tünetek enyhülését.

A térd helyett a csuklóízület vizsgálata is szóba jöhet – az utóbbi kevésbé tágulékony, ezért üregében kevesebb izadmány halmozódhat fel. Ennek megfelelően, a csuklóízületben pontosabban mérhető a synovia térfogata és ezáltal a DEMRI alkalmával is pontosabban illeszthetők a perfúzió változásainak elemzése érdekében vizsgálat szeletek.

Következtetések

A vizsgálat eredményei megerősítik, hogy a DEMRI diagnosztikai érzékenysége valóban megfelelő az aktív RA-ben kialakuló gyulladásos elváltozások kezeléssel elért mérséklődésének kimutatására. A synoviális gyulladás enyhülésének mértéke 4 havi kezelés után a leflunomid-csoportban szignifikánsan nagyobb volt, mint methotrexattal kezelt betegeken. A leflunomid hatásának korai jelentkezése feltehetően a telítő dózis adásának köszönhető.

Forgács Sándor dr.