

Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju ♦ Klinika za internu medicinu
Klinički bolnički centar Rijeka ♦ Krešimirova 42 ♦ 51000 Rijeka

OPTIMIZACIJA LIJEČENJA REUMATOIDNOG ARTRITISA RITUKSIMABOM - INDIVIDUALNI PRISTUP BOLESNIKU

OPTIMIZING RHEUMATOID ARTHRITIS TREATMENT WITH RITUXIMAB - INDIVIDUALIZED PATIENT APPROACH

Srđan Novak

Sažetak

Praćenje aktivnosti bolesti osnova je u usmjeravanju liječenja reumatoidnog artritisa rituksimabom (RTX). Uz praćenje kliničkih znakova i biomarkeri (RF i anti-CCP) mogu rano usmjeriti liječenje i ukazati na vjerojatan terapijski odgovor. Seropozitivnost (RF i/ili anti-CCP) povezani su dobrim odgovorom na liječenje s RTX u bolesnika koji nisu imali odgovarajući odgovor na anti-TNF lijek i DMARD te u bolesnika koji nisu liječeni metotreksatom (MTX). U odabiru lijeka za

bolesnike koji nisu imali odgovarajući odgovor na anti-TNF lijekove treba uzeti u obzir rezultate recentnih publikacija. One ukazuju da se u takvih bolesnika liječenih s RTX postiže značajno poboljšanje DAS8 u odnosu na liječenje novim anti-TNF lijekom. Recentne NICE smjernice preporučuju primjenu RTX u kombinaciji s MTX nakon izostanka odgovarajućeg odgovor na anti-TNF lijek umjesto ponovne primjena novog anti-TNF lijeka.

Ključne riječi

biološki lijekovi, rituksimab, reumatoidni artritis, RF, anti-CCP, plazma stanice

Summary

Disease activity assessment is a cornerstone of monitoring rheumatoid arthritis (RA) development and guidance for rituximab treatment. Beside clinical signs and symptoms biomarkers (RF and anti-CCP) are important early predictors of response to therapy and they can predict disease development. Autoantibody (RF and anti-CCP) seropositivity has been associated with positive response to rituximab (RTX) in anti-TNF-IR patients, DMARD-IR patients and MTX-

naive patients. Selecting therapy for TNF-IR patients providing most likely response it should be taken in consideration results from recently published assessments demonstrating for RTX treated patients significant improvement in DAS28 from baseline versus alternative TNF inhibitor treatment. Recently published NICE treatment guideline is recommending upon anti-TNF failure RTX treatment (in combination with MTX) instead anti-TNF cycling.

Keywords

biological agents, rituximab, rheumatoid arthritis, RF, anti-CCP, plasma cells

Rituksimab je kimerično mišje/ljudsko monoklonsko antitijelo koje se veže isključivo za transmembranski antigen CD20 - neglikozilirani fosfoprotein smješten na pre-B i zrelih B limfocitima a može promijeniti događaje u upalnom procesu zahvaljujući središnjoj ulozi i mnogobrojnim aktivnostima B stanica u patogenezi reumatoidnog artritisa (RA). Rituksimab je u kombinaciji s metotreksatom indiciran za liječenje odraslih bolesni-

ka s teškim oblikom aktivnog RA u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na primjenu drugih antireumatskih lijekova koji modificiraju tijekom bolesti (disease-modifying anti-rheumatic drugs - DMARDs), uključujući liječenje inhibitorima faktora nekroze tumora (tumor necrosis factor - TNF), ili ih nisu podnosili (1). Primjenjuje se u ciklusima i to u dozi od 2 x 1000 mg intravenozno s razmakom od 15 dana.

doc.dr.sc. Srđan Novak

Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju ♦ Klinika za internu medicinu
Klinički bolnički centar Rijeka ♦ Krešimirova 42 ♦ 51000 Rijeka

Dugotrajno praćenje bolesnika uključenih u klinička ispitivanja učinkovitosti primjene rituksimaba u RA (studije Ila faze, DANCER, REFLEX, SERENE, SUNRISE, MIRROR, SIERRA, DANCER-ekstenzija i REFLEX-ekstenzija) obuhvatilo je 2758 bolesnika. Od ukupnog broja bolesnika koji su primili jedan ciklus rituksimaba, 1890 primila su dva ciklusa, 1043 bolesnika primila su tri ciklusa, 425 bolesnika primila su četiri ciklusa, 133 bolesnika primilo je pet, a 50 bolesnika primilo je šest ciklusa. Praćenje aktivnosti bolesti temeljem kliničke aktivnosti, prvenstveno primjenom DAS-a, osnova je u usmjeravanju liječenja reumatoidnog RA rituksimabom. Optimizacija liječenja uspostavlja se ponavljanjem ciklusa svakih 6-8 mjeseci (2). Analiza podataka iz Švicarskog i Belgijskog registra bolesnika liječenih biološkim lijekovima pokazala je da je prije svakog novog ciklusa postignuta aktivnost bolesti niža u odnosu na prethodnu dok je u istraživanju Thurlinga i sur. (3) u bolesnika koji su pokazali klinički odgovor na I. ciklus rituksimaba, II. i III. ciklus liječenja doveo do sličnih EULAR odgovora kao što su bili oni opaženi nakon I. ciklusa i u njih se nisu pojavila pogoršanja prije ponovljenog liječenja.

Uz praćenje kliničkih znakova sve veći značaj dobivaju i biomarkeri koji mogu rano usmjeriti liječenje i ukazati na vjerojatan terapijski odgovor. Poznato je da su reuma faktori (RF) i protutijela na citrulinirane pepti-

de (anti-CCP) osjetljivi i specifični dijagnostički markeri za RA, a oni mogu ukazati i na brzu radiološku progresiju RA (4). Seropozitivnost (RF i/ili anti-CCP) je povezana sa dobrim odgovorom na liječenje s rituksimabom u bolesnika koji nisu imali odgovarajući odgovor na antiTNF lijek i DMARD (5) te u bolesnika koji nisu liječeni metotreksatom (MTX). Nadalje i promjena broja CD138 pozitivnih plazma stanica ukazuje na klinički odgovor na liječenje s rituksimabom (3).

U odabiru lijeka za bolesnike koji nisu imali odgovarajući odgovor na anti TNF lijekove treba uzeti u obzir rezultate recentnih publikacija. One ukazuju da se u tih bolesnika liječenjem s rituksimabom postiže značajno poboljšanje DAS8 u odnosu na liječenje novim anti-TNF lijekom ("cycling").(6) U ograničenom broju slučajeva terapijska "cycling" opcija je prihvatljiva, ali u veći slučajeva nadomještanje anti-TNF lijeka koji nije imao odgovarajući učinak s novim antiTNF lijekom nije racionalno (6,7). Nadalje, bolesnici u kojih je postignut odgovarajući terapijski odgovor primjenom rituksimaba imat će i usporavanje radiološke progresije RA, a time se smanjuje mogućnost ireverzibilnog oštećenja zglobova i gubitka funkcije (8). Recentne NICE smjernice preporučuju primjenu rituksimaba u kombinaciji s MTX nakon izostanka odgovarajućeg odgovora na anti TNF lijek umjesto ponovne primjena novog antiTNF lijeka (9).

Literatura

1. Edwards JCW, Szczepanski L, Szechinski J. i sur. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350(25):2572-2584.

2. Keystone E, Fleischmann R, Emery P, Furst DE, van Vollenhoven R. i sur. Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56(12):3896-3908.

3. Thurlings RM, Vos K, Gerlag DM, Tak PP. Disease activity-guided rituximab therapy in rheumatoid arthritis: the effects of re-treatment in initial nonresponders versus initial responders *Arthritis Rheum* 2008 Dec;58(12):3657-64.

4. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T. i sur. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2007 Jun 5;146(11):797-808.

5. Cohen S, Emery P, Greenwald M, Dougados M, Furie R, Genovese M. i sur. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy:

Results of a multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006;54:2793-2806.

6. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, Kyburz D, Möller B. i sur. B Cell Depletion May Be More Effective Than Switching to an Alternative Anti-Tumor Necrosis Factor Agent in Rheumatoid Arthritis Patients With Inadequate Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Agents. *Arthritis Rheum* 2007;56:1417-1423.

7. Isaacs JD. Therapeutic agents for patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Expert Opin Biol Ther* 2009 Dec;9(12):1463-75.

8. Keystone E, Emery P, Peterfy CG. et al. Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:216-21.

9. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13108/50413/50413.pdf>; pristupljeno 26. kolovoza 2010.