

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb

SIGURNOST PRIMJENE RITUXIMABA U BOLESNIKA S REUMATOIDNIM ARTRITISOM

SAFETY OF RITUXIMAB IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Jadranka Morović-Vergles

Sažetak

Reumatoidni artritis kronična je sistemska bolest u kojoj liječenje biološkim lijekovima usmjerenim na TNF ili B stanice je dugotrajno zbog kontrole aktivnosti bolesti. Rituximab je kimerično monoklonsko protutijelo usmjereno na antigen CD20 koji se nalazi na B limfocitima. Vežući se na CD20 dovodi do deplecije B limfocita. Pri dugoročnoj primjeni rituximaba i pri

ponavljanim ciklusima lijeka, stopa infekcija je stabilna. Također, pri dugoročnoj primjeni rituximaba stopa malignoma konzistentna je onoj u općoj populaciji. Sigurnost (neškodljivost) dugoročne primjene rituximaba očituje se i nepovećanjem stope ozbiljnih infekcija. Zaključno, rituximab je učinkovit lijek dobrog sigurnosnog profila.

Ključne riječi

reumatoidni artritis, biološki lijekovi, rituximab, sigurnost primjene

Summary

RA is a chronic disease and long-term use of treatments that target TNF or B cells will be required for continued disease control. One approach to targeting B cells in RA is the use of rituximab. It is a genetically engineered chimeric monoclonal antibody that selectively depletes peripheral B lymphocytes by binding CD20 on the cell surface. Long-term safety data show that rituximab treatment

is associated with rates of infections and serious infections that remain stable over multiple treatment courses. Also, is associated with rates of malignancy consistent with data from the general RA population and is not associated with an increase in the rate of serious infections in patients who receive subsequent biologic treatment. In conclusion, rituximab is generally safe and well tolerated.

Keywords

arthritis rheumatoides, biological agents, rituximab, safety

Reumatoidni artritis (RA) kronična je sistemska bolest koja zahtjeva višegodišnje liječenje nerijetko primjenom velikog broja različitih lijekova. Biološki lijekovi, koji se u liječenju RA primjenjuju posljednjih 15 do 20 godina, učinkovito djeluju inhibirajući specifične komponente imunskog sustava kao što su citokini ili stanice imunskog sustava. Šest bioloških lijekova je za sada odobreno u liječenju RA u Hrvatskoj: infliximab, etanercept, adalimumab, rituximab, tocilizumab i golimumab.

Podatci iz literature, u periodu prije uporabe glukokortikoida, ukazuju na povećan broj infekcija u bo-

lesnika od RA (1). Smrtnost bolesnika od RA veća je u odnosu na opću populaciju, a jedan od razloga većeg mortaliteta su i infekcije posebice pluća i genitourinarnog trakta (2,3). U retrospektivnom, longitudinalnom kohortnom istraživanju, Doran i suradnici (4) uspoređivali su 609 bolesnika od RA u kojih je RA dijagnosticiran prije ere bioloških lijekova i 609 osoba (odgovarajućih po spolu i dobi) iz iste populacije, bez RA, a s obzirom na učestalost svih infekcija (i onih koje su zahtjevale bolničko liječenje). Utvrdili su da bolesnici od RA imaju dvostruko veći rizik za razvoj infekci-

prof.dr.sc. Jadranka Morović-Vergles

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti

Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb

e-mail: jmorovic@kdbd.hr

je (objektivno potvrđene infekcije, dakle, izoliranjem infektivnih čimbenika iz uzoraka krvi, mokraće i dr.). Najčešća sjela infekcije su kosti, zglobovi, koža, meka tkiva i dišni sustav (4).

Tijekom liječenja RA upotrebljavaju se različiti lijekovi. Za sigurnu primjenu lijekova, nužno je poznavati i njihove nuspojave. Posljednjih godina posebna pozornost usmjerena je na biološke lijekove i njihove nuspojave. Izvješća o ozbiljnim infekcijama u bolesnika od RA koji primaju biološke lijekove, aktualizirala je pitanje je su li bolesnici od RA koji se liječe biološkim lijekovima u povećanom riziku od prijemljivosti i razvoja infekcija u odnosu na opću populaciju.

U ljudi je TNF- α važan čimbenik u imunom odgovoru na infekciju. Oslobođa se iz aktiviranih makrofaga, limfocita T i drugih stanica u odgovoru na različite infektivne čimbenike, a uključen je i u antivirusnu i antitumorsku aktivnost (5). Važnu ulogu ima i u imunom odgovoru na infekcije uzrokovane Mikobakterijem tuberkuloze i drugim intracelularnim patogenima. Liječenje RA blokatorima TNF- α je povezano s umjerenim porastom teških infekcija u odnosu na konvencionalne bolest-modificirajuće lijekove (DMARDs), pa je njihova primjena kontraindicirana u bolesnika s aktivnom infekcijom. Najopasnija je reaktivacija latentne tuberkuloze, što se može dogoditi pri primjeni svakog od tri blokatora TNF- α , te je prije započinjanja liječenja obvezatno učiniti odgovarajuće testove, primjerice PPD ili Quantiferonski test. Nedavnom metaanalizom devet velikih, randomiziranih ispitivanja u kojima su bolesnici od RA liječeni infliximabom ili adalimumabom, utvrđen je dvostruko veći rizik od ozbiljnih infekcija u bolesnika od RA u odnosu na opću populaciju (6). Podatci pak dobiveni na osnovu opservacijskih istraživanja (uglavnom iz registara liječenih primjenom bioloških lijekova) su oprečni. U jednom, od dva najveća registra, rizik za infekciju je dvostruko veći za razliku od drugog gdje nije povećan (7).

Za razliku od blokatora TNF α , rituximab (RTX) je kimerično monoklonsko protutijelo usmjereno na antigen CD20 na B limfocitima, koje vežući se na taj površinski antigen dovodi do deplecije B limfocita. Rituximab selektivno uklanja CD20-pozitivne B limfocite na tri načina: komplementom posredovanom razgradnjom limfocita B, stanično posredovanom citotoksičnošću i apoptozom. Dokazano je učinkovit u teškim oblicima RA u kojih je izostao učinak klasičnih DMARD-a i/ili blokatora TNF- α .

Kakav je sigurnosni profil rituximaba s obzirom na pojavnost infekcija, malignoma i infuzijskih reakcija pri primjeni lijeka?

Emery i suradnici (8) u kliničkom ispitivanju procjenjivali su učinkovitost i sigurnost primjene rituximaba uz metotrexat (MTX) u bolesnika s aktivnim RA ko-

ji nisu adekvatno odgovorili na MTX i koji nisu nikada primali biološki lijek tzv. "naivni" bolesnici. Bolesnici s aktivnim RA koji su bili na stabilnoj dozi MTX randomizirani su tako da je jedna skupina bolesnika primala RTX u dozi 2x500mg, druga 2x1000 mg a treća placebo. Nakon 24 tjedna bolesnici koji nisu postigli remisiju primili su drugi ciklus RTX. Bolesnici su praćeni 48 tjedana. Jasno je utvrđeno značajna učinkovitost rituximaba (i u dozi od 2x500 i 2x1000mg) u liječenju bolesnika od RA nakon 24 tjedna s još boljim rezultatima nakon 48 tjedana. Uz učinkovitost, Emery i suradnici ispitivali su i sigurnost primjenjenog rituximaba i zaključili da je tijekom 24-tjednog placebo-kontroliranog razdoblja incidencija nuspojava, ozbiljnih nuspojava i nuspojava koje su zahtjevale prekid liječenja bila podjednaka u sve četiri skupine. Najčešće zabilježene nuspojave bile su infuzijske reakcije, pogoršanje osnovne bolesti, nazofaringitisi i infekcije gornjeg dijela dišnog sustava. Infuzijske reakcije (IR) javljale su se češće pri prvoj dozi prvog ciklusa u sve tri liječene skupine bolesnika nego pri drugoj dozi istog ciklusa (8). Veća incidencija IR zabilježena je pri primjeni prve doze RTX od 1000 mg (25%) u odnosu na prvu dozu od 500 mg ili placebo (19% odnosno 14%) (8). Nije zabilježeno ozbiljnih IR tijekom primanja prve doze RTX (ukupno 337 bolesnika primilo je 1000 odnosno 500 mg RTX). Incidencija IR u onih bolesnika koji su primili 2. ciklus RTX bila je niža nego u početnog ciklusa. Iako pri primjeni prvog ciklusa RTX nije bilo ozbiljnih infuzijskih reakcija, pri primjeni drugog ciklusa RTX, dva bolesnika koja su primila uz MTX dozu od 1000 mg RTX isključeni su iz kliničkog ispitivanja jer se u jednog javila glavobolja, mučnina uz letargiju a u drugog izraziti pruritus i crvenilo te blagi "svrbež" u grlu. (8)

Tijekom prva 24 tjedna praćenja bolesnika, pojava infekcija (svih i ozbiljnih infekcija) bila je niža u skupini liječenih s RTX+MTX u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo+MTX. Broj infekcija, uključujući i ozbiljne, nije se povećavao tijekom daljnjeg liječenja i praćenja bolesnika te nije bilo razike u odnosu na dozu lijeka. Uočeno je sniženje razine imunoglobulina, prvenstveno imunoglobulina razreda M (IgM), ali nije utvrđena povezanost snižene razine Ig i infekcija.

Incidencija malignoma, srčanih i vaskularnih događaja te događaja u području donjeg dijela probavnog sustava nije bila veća u bolesnika koji su primali RTX + MTX naspram onih na placebo+ MTX. (8). Emery i suradnici ovim su kliničkim ispitivanjem uz učinkovitost potvrdili i dobar sigurnosni profil RTX. Nadalje, Keystone i sur. (9) su u skupini više od 1000 bolesnika od RA koji su primili jedan ili više ciklusa RTX, utvrdili da ponavljani ciklusi rituximaba pokazuju jednaku i trajnu djelotvornost te da je primjena RTX sigurna u "naivnih" RA bolesnika kao i onih u kojih inhibitori TNF- α nisu bili učinkoviti

Van Vollenhoven i suradnici (10) analizirali su sigurnosni profil RTX u kliničkim ispitivanjima koja su brojila 2578 bolesnika od RA s 5013 bolesnik-godina. Analiza je to najduljeg longitudinalnog praćenja sigurnosti primjene RTX u bolesnika od RA. Premda su neki bolesnici primili i više od 10 ciklusa RTX, evaluirani su samo bolesnici koji su primili do 5 ciklusa, jer je broj onih koji su primili više od 5 ciklusa malen. Utvrdili su da je najčešća nuspojava infuzijska reakcija. Broj IR smanjuje se sa svakom slijedećom dozom lijeka. Ozbiljne infekcije zabilježene su kao i u primjeni drugih bioloških lijekova. Međutim, treba naglasiti da nema razlike u pojavnosti ozbiljnih infekcija u bolesnika na RTX u odnosu na one na placebo tijekom placebo-kontroliranog opservacijskog perioda. Pojava herpes zoster infekcije slična je kao u ostalih RA bolesnika. Nije zabilježena pojava tuberkuloze, diseminirane gljivične infekcije ili drugih ozbiljnih oportunističkih infekcija. U jednog bolesnika, koji je zbog orofaringealnog karcinoma primio kemoterapiju i bio zračen, utvrđena je progresivna

multifokalna leukoencefalopatija (PML). PML je zabilježen 18 mjeseci nakon zadnje doze RTX i 9 mjeseci po zračenju i primitku kemoterapije. Uočeno je snižavanje razine IgM s ponavljanim ciklusima RTX, ali nije utvrđena povezanost niže razine IgM i infekcija. Nadalje, nije uočena razlika ozbiljnih kardiovaskularnih događaja tijekom placebo kontroliranog perioda. Standardizirana incidencija (SIR) za malignome među bolesnicima koji su na terapiji RTX je 1,05. Iz tog podatka se može zaključiti da bolesnici od RA liječeni RTX nisu u povećanom riziku od malignoma u usporedbi s drugim bolesnicima od RA i općom populacijom u SAD-u. Van Vollenhoven i suradnici, zaključuju da je RTX u liječenju bolesnika od RA, uz napomenu da se radi o bolesnicima su bili uključeni u klinička ispitivanja, pokazao jednak i dobar sigurnosni profil te da i u ponavljanih ciklusa RTX (više od 5) nije zabilježen porast infekcija, uključujući i ozbiljne i infuzijske reakcije.

Na osnovu ovih ispitivanja možemo zaključiti da je RTX učinkovit lijek dobrog sigurnosnog profila.

Literatura

1. Baum J. Infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1971;14:135-7.
2. Myllykangas-Luosujarvi R, Aho K, Kautiainen H, Isomaki H. Shortening of life span and causes of excess mortality in a population-based series of subjects with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:149-53.
3. Reilly PA, Cosh JA, Maddison PJ, Rasker JJ, Silman AJ. Mortality and survival in rheumatoid arthritis: a 25 year prospective study of 100 patients. *Ann Rheum Dis* 1990;49:363-9.
4. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls. *Arthritis Rheum* 2002;46:2287:93.
5. Ellerin T, Rubin RH, Weinblatt ME. Infections and anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Arthritis Rheum* 2003;48:3013-22.
6. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies. *JAMA* 2006;295:2275-85.
7. Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, von Hinueber U, Stoyanova-Scholz M. i sur. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2005;52:3403-12.
8. Emery P, Deodhar A, Rigby WF, Isaacs JD, Combe B, Racewicz AJ. i sur. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (SERENE). *Ann Rheum Dis* 2010;69:1629-.
9. Keystone E, Fleischmann R, Emery P, Furst DE, van Vollenhoven R, Bathon J. i sur. Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:3896-08.
10. van Vollenhoven R, Emery P, Bingham III CO, Keystone EC, Fleischmann R, Furst DE i sur. Long-term safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheum* 2010;37:3; doi:10.3899/jrheum.090856.