

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

RITUXIMAB (MABTHERA®) - LIJEK ZA BOLESNIKE S REUMATOIDNIM ARTRITISOM S NEADEKVATNIM ODGOVOROM NA TNF INHIBITORE - KADA MIJENJATI TERAPIJU?

RITUXIMAB (MABTHERA®) - TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS WITH INADEQUATE RESPONSE TO TNF INHIBITORS - WHEN TO CHANGE THERAPY?

Jadranka Morović-Vergles

Sažetak

B stanice imaju važnu ulogu u patogenezi reumatoidnog artritisa (RA). U posljednje vrijeme, u RA se primjenjuju biološki lijekovi koji su usmjereni na B limfocite kao ciljne stanice. Prvi iz ove skupine lijekova koji je u kliničkoj primjeni bio je rituximab (RTX).

U 25 do 40% bolesnika liječenih s anti-TNF α lijekovima ne postiže se adekvatan odgovor. Neadekvatno (neučinkovito) liječenje jest ako u bolesnika s RA ne

postignemo remisiju, odnosno nisku aktivnost bolesti. Koje su daljnje opcije liječenja tih bolesnika? Primjena drugog anti-TNF α lijeka ili započinjanje liječenja biološkim lijekom koji ima različit mehanizam djelovanja. Liječenje s rituksimabom bolesnika s RA s perzistentnom aktivnom bolesti unatoč primjeni anti-TNF α lijeka može biti učinkovitije nego liječenje drugim anti-TNF α lijekom.

Ključne riječi

rituksimab, reumatoidni artritis, neadekvatan (neučinkovit) odgovor na liječenje, anti-TNF α lijekovi

Summary

B cells play a critical role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Recently, a number of biological agents that target B cells have been tested as therapies for these conditions. Of this group of agents, the first in clinical use has been rituximab, a chimeric monoclonal antibody that depletes B cells by binding to the CD20 cell-surface antigen.

25-40% of patients treated with a TNF inhibitor fail to achieve adequate response. A treatment response

is inadequate if low disease activity or remission is not achieved. Treatment of patients with inadequate response to TNF inhibitors represents a challenge. What are the options? Switch to another anti-TNF α agent or initiate treatment with a biological agent with a different mechanism of action? In patients with persistent active disease despite anti-TNF α therapy, treatment with rituximab may be more effective than switching to another anti-TNF α .

Key words

rituximab, rheumatoid arthritis, inadequate response, anti-TNF α therapy

Usprkos činjenici da patogeneza reumatoidnog artritisa (RA) nije u potpunosti jasna, zna se da B stanice imaju važnu ulogu u patogenezi (1,2). U posljednje vrijeme, u RA se primjenjuju biološki lijekovi koji su usmjereni na B limfocite kao ciljne stanice. Ovim lijekovima se ili postiže deplecija B limfocita (djelujući na površinski antigen B stanica kao što je to CD 20) ili inhibicija aktivacije B stanica. Prvi iz ove skupine lijekova koji je u kliničkoj primjeni bio je rituximab (RTX), kimerično monoklonsko protutijelo koje dovo-

di do deplecije B limfocita vežući se na površinski antigen B limfocita, na CD20. RTX je kimerično protutijelo koje se sastoji od postojanog dijela ljudskog IgG1 kapa i promjenjivog dijela mišjeg protu-CD20 protutijela. Selektivno uklanja CD20-pozitivne B limfocite na tri načina: komplementom posredovanom razgradnjom limfocita B, stanično posredovanom citotoksičnošću i apoptozom (1,2).

Brojne studije potvrdile su kliničku djelotvornost RTX (u monoterapiji ili u kombinaciji s metotreksatom)

u bolesnika s refraktornim RA (tj. onih koji nisu odgovorili na liječenje anti-TNF α lijekovima) uz zadovoljavajući sigurnosni profil (3,4). Iz dosadašnjih iskustava koja se osnivaju na rezultatima kliničkih ispitivanja jasno je da RTX u RA djelotvoran. Dokazano je učinkovit u teškim oblicima RA u kojih je izostao učinak klasičnih DMARD-a i/ili anti-TNF α lijekova. Učinak RTX u tih bolesnika dokazan je nizom uvriježenih pokazatelja aktivnosti bolesti (ACR; EULAR-ov) uz prihvatljiv sigurnosni profil.

S obzirom da se RTX primjenjuje nakon neadekvatnosti (neučinkovitosti) DMARD-a i anti-TNF α lijekova, postavlja se pitanje: kako procjenjujemo neadekvatnost (neučinkovitost) primjenjenog lijeka u RA bolesnika?

U procjeni aktivnosti i progresije RA moramo promatrati i objediniti tri komponente: aktivnost bolesti (upalni proces u sklopu bolesti: bol, otekline, ukočenost, biomarkeri), oštećenje zglobova (destruktivni proces u sklopu bolesti: suženje zglobnog prostora, erozije i dr), nesposobnost (posljedice bolesti: oštećenje funkcije i kvalitete života bolesnika). Dakle, kako definirati neadekvatan (neučinkovit) odgovor na primjenjeni lijek u RA bolesnika? Koliko ćemo tolerirati ostatne kliničke aktivnosti bolesti, progresije oštećenja zglobova i oštećenja funkcije?

Smolen i suradnici (5) su utvrdili da bolesnici s niskom aktivnošću bolesti (određivanom SDAI skorom - Simplified Disease Activity Index) imaju manju radiološku progresiju bolesti, mjerenu promjenom u Sharp skoru nakon 54 tjedna liječenja, u odnosu na bolesnike od RA s umjerenom odnosno visokom aktivnosti bolesti. Nadalje, Smolen i suradnici (6) jasno su pokazali da je nesposobnost (mjerena HAQ skorom) održana s radnom nesposobnošću i sljedstveno ekonomskim posljedicama - kako za pojedinca tako i za društvo. Zaključno, definirali su da je neadekvatan (neučinkovit) odgovor na liječenje ako u bolesnika od RA nismo postigli remisiju odnosno nisku aktivnost bolesti (5,6).

Rana dijagnoza RA i čim raniji početak liječenja od izuzetnog je značaja za optimalnu kontrolu bolesti tj. kontrolu progresije i prognozu bolesti, jer je poznato da se oštećenja zglobova javljaju vrlo rano po početku simptoma bolesti (7). Nadalje, brižljivo praćenje aktivnosti bolesti (svaka 3 mjeseca) od posebne je važnosti zbog ciljane terapijske odluke. Neadekvatan (neučinkovit) odgovor na liječenje možemo izreći i na drugi način: umjerena aktivnost bolesti je neadekvatan (neučinkovit) odgovor. Znači bolesnika liječimo učinkovito ako postignemo remisiju ili nisku aktivnost bolesti!

U Hrvatskoj su registrirana četiri biološka lijeka: tri anti-TNF α lijeka (infliksimab, etanercept i adalimumab) koji jesu i RTX koji, za sada, nije na HZZO listi.

U propisivanju anti-TNF α lijekova pridržavamo se preporuka Hrvatskoga reumatološkog druš-

tva HLZ-a (8). Usprkos, poznatog sigurnosnog profila ovih lijekova, valja istaći i moguće nuspojave, primjerice ozbiljne i oportunističke infekcije, tuberkulozu, malignome (uključujući limfome), demijelinizirajuće poremećaje, zatajivanje srca, alergijske reakcije, nastanak autoantitijela i pojavu sindroma nalik lupusu. Nadalje, anti-TNF α lijekovi nisu ni pogodni za sve bolesnike. Kontraindicirani su u onih s aktivnom infekcijom, septičkim artritismom, kongestivnom bolesti srca (NYHA III-IV), u onih s demijelinizirajućom bolesti kao i aktivnom odnosno latentnom tuberkulozom te hepatitisom B.

Poznato je da u oko 30% bolesnika od RA anti-TNF α terapija ne postiže adekvatan (učinkovit) odgovor odnosno gubi djelotvornost tijekom liječenja. Koje su sljedeće terapijske opcije za takve bolesnike? Ili zamjena neadekvatnog (neučinkovitog) anti-TNF α lijeka s drugim anti-TNF α lijekom ili liječenje s biološkim lijekom različitog mehanizma djelovanja. Zamjena drugim anti-TNF α lijekom može biti djelotvorna jer se anti-TNF α lijekovi razlikuju u mehanizmu djelovanja, farmakokinetičkim značajkama i načinu primjene. Međutim, Navarro i suradnici 2006. godine prvi su ukazali u kohorti španjolskih RA bolesnika na smanjenu učinkovitost drugog anti-TNF α lijeka u bolesnika s neadekvatnim odgovorom na prvi anti-TNF α lijek (9). Naime, samo u 20% bolesnika od RA koji nisu imali adekvatan odgovor na prvi anti-TNF α lijek postignut je dobar odgovor na drugi primjenjeni anti-TNF α , dok je neadekvatni odgovor (umjerena + visoka aktivnost RA) utvrđena u 80% bolesnika (9). Finch i suradnici (10) su u kohorti švicarskih RA bolesnika koji su neadekvatno odgovorili na prvi anti-TNF α lijek utvrdili da je postizanje remisije i niske aktivnosti bolesti (procjenjene DAS28) bilo značajno bolje u bolesnika koji su primili RTX kao drugi biološki lijek od onih koji su primili drugi anti-TNF α lijek (10). Stoga, autori zaključuju da u bolesnika s perzistentno aktivnom bolesti unatoč anti-TNF α terapiji, liječenje s RTX može biti učinkovitije nego liječenje drugim anti-TNF-om (10). Nadalje, treba istaknuti da tijekom praćenja bolesnika od RA liječenih RTX nije uočen nastanak oportunističkih infekcija, niti tuberkuloze. Također, primjena drugog biološkog lijeka u bolesnika liječenih RTX nije udružena s povećanjem učestalosti ozbiljnih infekcija.

Bilo bi neophodno da i RTX bude uvršten na listu HZZO-a, a da Hrvatsko reumatološko društvo HLZ-a razmotri sve mogućnosti i farmakoe ekonomske aspekte te donese preporuke o liječenju bolesnika od RA u kojih je neadekvatan odgovor na primjenu jednog anti-TNF α lijeka. Nadalje treba razmotriti može li RTX biti prvim lijekom izbora u onih bolesnika u kojih je neadekvatan odgovor na primjenu DMARD-a, a kontraindicirana je primjena anti-TNF α lijekova.

Literatura

1. Dörner T, Burmester GR. The role of B cells in rheumatoid arthritis: mechanisms and therapeutic targets. *Curr Opin Rheumatol* 2003;19:246-52.
2. Dörner T. Crossroads of B cell activation in autoimmunity: rationale of targeting B cells. *J Rheumatol* 2006;33:3-11.
3. Cohen SB, Greenwald M, Dougados MR. i sur. Efficacy and safety of rituximab in active RA patients who experienced an inadequate response to one or more anti-TNF α therapies. *Arthritis Rheum* 2005;52:1830-7.
4. Keystone EC, Burmester GR, Furie R. i sur. Improved quality of life with rituximab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis who experienced inadequate response to one or more anti-TNF α therapies. *Arthritis Rheum* 2005;52:287-92.
5. Smolen JS, Chenglong H, van der Heijde D. i sur. Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and TNF-blockade. *Ann Rheum Dis* 2008;52:1-13.
6. Smolen JS, Han C, van der Heijde D. i sur. Infliximab treatment maintains employability in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:716-22.
7. Aletaha D, Machold KP, Nell VPK, Smolen JS. The perception of rheumatoid arthritis core set measures by rheumatologist. Results of a survey. *Rheumatol* 2006;45:1133-39.
8. Ćurković B, Babić-Naglić Đ, Morović-Vergles J, Anić B, Grazio S. Prijedlog primjene antagonista TNF α u reumatoidnom artritisu. *Reumatizam* 2007;54(1):16-19.
9. Navarro F, Reino JG, Marsal S. i sur. Eular response in clinical practice in RA patients treated with one, two or three anti-TNF-alpha agents: Results of an observational, prospective, cohort study in Spain. *Arthritis Rheum* 2006;54:Abstract 873.
10. Finch A, Ciurea A, Brulhart L. 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;56:1417-23.