

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

**RITUKSIMAB (MABTHERA®) - NOVI PRISTUP
U TERAPIJI REUMATOIDNOG ARTRITISA**
**RITUXIMAB (MABTHERA®) - NEW APPROACH
IN TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS**

Branimir Anić

Studija Edwardsa i sur. objavljena 2001. prvi je puta prikazala rezultate primjene RTX u bolesnika s RA. Rezultati primjene RTX na 5 bolesnika s refrakternim RA (studija naknadno proširena na 22 bolesnika) (12,13) pokazala je veću stopu kliničkog poboljšanja u bolesnika liječenih RTX-om u odnosu na očekivane rezultate (bolji odgovori ACR20, ACR50 i ACR 70). Istodobna primjena glukokortikoida i ciklofosfamida pobudila je sumnju u djelotvornost RTX koja je otklonjena u kasnijim randomiziranim kliničkim studijama (RCT). Rezultati studija koje su slijedile - monoterapijska primjena RTX ili u kombinaciji s metotreksatom (MTX) - potvrdili su kliničku djelotvornost uz zadovoljavajuću sigurnosni profil u bolesnika s refraktornim oblicima RA (14-17).

Rezultati prvog RCT objavljeni su 2004. (10).¹⁰ Studija je uključila 161 bolesnika s aktivnim RA usprkos primjeni standardne terapije MTX. RTX je primijenjen u 2 infuzije od 1000 mg u razmaku od 14 dana, a učinak liječenja je procijenjen nakon 24 i 48 tjedana. Sve skupine liječene rituksimabom pokazale su značajno bolje kliničke odgovore izražene kao postotak bolesnika koji su postigli odgovore ACR 50 i ACR20. Ova jednogodišnja studija nije dokazala razliku u pojavi infekcija između skupine liječene metotreksatom i one liječene rituksimabom.

DANCER studija objavljena 2006. godine predstavlja rezultate faze IIb ispitivanja djelotvornosti i sigurnosti primjene RTX (11).¹¹ Studija je uključila 465 bolesnika s aktivnim RA usprkos standardnoj terapiji uključujući biološke lijekove. Bolesnici su podijeljeni u skupine, a u svim su skupinama primali MTX u dozi od 10 do 25 mg tjedno. Bolesnici u skupinama koje su primile RTX postigli su statistički značajno veću stopu odgovora ACR20 (55% i 54%), u odnosu na placebo (28%). Isti je rezultat dobiven i s odgovorom ACR50 (33% i 34%, u odnosu na 13%) i odgovorom ACR70 (13% i 20% u odnosu na 5%). Svi promatrani indeksi aktivnosti bolesti, odnosno djelotvornosti lije-

čenja (DAS28, EULAR-ov odgovor), slijedili su prikazani obrazac rezultata. Funkcionalni indeksi FACIT-F, HAQ i DI također su pokazali povoljne učinke RTX u bolesnika s RA. Studija DANCER pokazala je da primjena glukokortikoida značajno smanjuje učestalost i intenzitet infuzijskih reakcija.

Djelotvornost RTX u bolesnika s RA prethodno liječenih blokatorima TNF- α dokazana je studijom faze III - REFLEX. Ovaj dvogodišnji RCT je uključio 517 bolesnika s aktivnim RA usprkos primjeni najmanje 1 blokatora TNF- α (8). Svi su bolesnici trajno uzimali MTX (10-25 mg tjedno). Odgovor ACR20 je nakon 24 tjedna postignut u skupini koja je primila RTX u značajno većoj mjeri u odnosu na skupinu koja je primila placebo (51% vs. 18%; $p < 0,0001$). Jednaki su rezultati dobiveni s odgovorima ACR50 (27% vs. 5%) i ACR70 (12% vs. 1%), EULAR-ovim umjerenim do dobrim odgovorom (65 vs. 22%). RTX je pokazao dobar učinak na pojedinačne laboratorijske pokazatelje aktivnosti bolesti kao što su brzina sedimentacije eritrocita i koncentracija CRP-a. U studiji REFLEX pokazale su se indicije koje upućuju na usporenje radiološke progresije bolesti uz primjenu RTX. Promatrani funkcionalni parametri i pokazatelji kvalitete života bolesnika također su pokazali značajno poboljšanje u bolesnika koji su primali RTX. Najčešće nuspojave bile su infuzijske reakcije, a zabilježena je nešto veća stopa infekcija u skupini liječenoj rituksimabom.

Na temelju podataka iz RCT (8,10,1), jasno je da primjena RTX u bolesnika s RA pokazuje izvrsnu djelotvornost. RTX je pokazao učinak u teškim oblicima RA u kojih je izostao učinak klasičnih DMARD i/ili bioloških lijekova. Učinak RTX na bolesnike s RA dokazan je nizom složenih općeprihvaćenih pokazatelja aktivnosti bolesti (odgovori ACR i EULAR-ov). Učinci RTX postignuti su uz nisku stopu nuspojava što govori o prihvatljivom sigurnosnom profilu.

Ključne riječi

reumatoidni artritis, B-limfociti, rituksimab

Literatura

1. Harris ED, Jr. Rheumatoid arthritis. Pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med* 1990;322:1277-1289.
2. Morgan AW, Griffiths B, Ponchel F, Monague BM, Ali M, Gardner PP. i sur. Fcγ receptor type IIIA is associated with rheumatoid arthritis in two distinct ethnic groups. *Arthritis Rheum* 2000;43:2328-2334.
3. Benoist C, Mathias D. A revival of the B cell paradigm for rheumatoid arthritis pathogenesis? *Arthritis Res* 2000;22:90-94.
4. Edwards JC, Cambridge G. Prospects for B-cell-targeted therapy in autoimmune disease. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:151-156.
5. Kim H-J, Berek C. B cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2000;2:126-131.
6. Panayi GS. B-cells: a fundamental role in pathogenesis of rheumatoid arthritis? *Rheumatology* 2005;44(Suppl 2):ii3-ii7.
7. Braun A, Takemura S, Vallejo AN, Goronzy JJ, Weyand CM. Lymphotoxin β-mediated stimulation of synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2140-2150.
8. Cohen SB, Emery P, Greenwald M, Dougados MR, Furie R, Genovese M. i sur. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2006;54:2793-2806.
9. Reff ME, Carner K, Chambers KS, Chinn PC, Leonard JE, Raab R. i sur. Depletion of B-cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 1994;83:435-44510.
10. Edwards JC, Szczepański L, Szechiński J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR. i sur. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2572-2581.
11. Emery P, Fleischman R, Filipowicz-Sosnowska A. i sur. DANCER Study Group. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment - results of a phase II b randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1390-1400.
12. Edwards JCW, Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. *Rheumatology* 2001;40:205-211.
13. Leandro MJ, Edwards JCW, Cambridge G. Clinical outcome in 22 patients with rheumatoid arthritis treated with B lymphocyte depletion. *Ann Rheum Dis* 2002;61:883-888.
14. Kramm H, Hansen KE, Gowing E, Bridges A. Successful therapy of rheumatoid arthritis with rituximab: renewed interest in the role of B cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J Clin Rheum* 2004;10:2832.
15. Gottenberg JE, Guillevin L, Lambotte O. i sur. Tolerance and short-term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* published Online First 18th Nov 2004. doi:10.1136/ard.2004.029694.
16. 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.
17. 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.