

Novosti u medikamentoznom liječenju reumatoidnog artritisa (RA)

Porin PERIĆ

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju

Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

Primljeno / Received : 2007-10-14; Prihvaćeno / Accepted: 2007-10-22

Sažetak

Reumatoidni artritis (RA) kronična je, upalna, autoimuna bolest od koje boluje približno 1% svjetske populacije. Složena mreža citokina odgovorna je za pokretanje i održavanje upalnih zbivanja u reumatoidnom artritisu. Ovaj pregled prikazuje najnovija saznanja o terapiji reumatoidnog artritisa lijekovima usmjerenim prema tumor-necrosis factor-alpha (TNF-alfa), inhibitorima interleukin-1, te lijekovima usmjerenim prema stanicama T i B poput abatacepta i rituksimaba.

Ključne riječi: biološki lijekovi, reumatoidni artritis, anti-TNF lijekovi

The new therapeutic options in the treatment of rheumatoid arthritis

Porin PERIĆ

Clinic for Rheumatic Diseases and Rehabilitation

Clinical Hospital Centar Zagreb, Kišpatićeva 12, Zagreb

Summary

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, inflammatory, autoimmune disease which affects approximately 1% of world population. Multiple cytokines operate as a network in a redundant and overlapping manner in rheumatoid arthritis. This review highlights recent data on tumor-necrosis factor alpha (TNF-alfa), interleukin-1 inhibitors, as well as new biological agents abatacept and rituximab which are specifically targeted to T cells and to population of B cells.

Key words: biological agents, rheumatoid arthritis, TNF-alpha inhibitors

Uvod

Reumatoidni artritis (RA) kronična je, upalna, autoimuna bolest od koje boluje približno 1% svjetske populacije. Čak 75% bolesnika ima razvijene erozije zglobnih tijela unutar prve dvije godine bolesti, a 25% bolesnika ima erozije u trenutku postavljanja dijagnoze bolesti (1). Incidencija bolesti je najveća između 20. i 40. godine života. Nakon 10 godina trajanja bolesti, 50% bolesnika nije radno sposobno. Mortalitet je također povećan u istoj skupini bolesnika s prosječnim skraćenjem životnog vijeka za 10 godina. Čini se da je glavni razlog ove ranije smrtnosti u ubrzanom procesu ateroskleroze (2).

Posljednjih desetak godina došlo je do značajne promjene u medikamentoznom liječenju reumatoidnog artritisa. Tradicionalni konzervativni (gotovo nihilistički) pristup sa svrhom kontrole kliničkih simptoma bolesti promijenjen je u znatno agresivniji pristup temeljen na dokazima (evidence-based) sa svrhom zaustavljanja ili barem usporavanja destrukcije zgloba (3). Umjesto postupnog uvođenja bolest modificirajućih lijekova poput metotreksata, sulfasalazina i klorokina na načelima monoterapije, ti se lijekovi danas daju u ranim fazama bolesti u različitim kombinacijama, a pri tome se koriste i neki noviji lijekovi koje poznajemo pod zajedničkim nazivom biološki lijekovi. Navedene promjene u liječenju reumatoidnog artritisa bile su moguće zahvaljujući primjeni lijekova koje u Hrvatskoj nazivamo bolest modificirajući lijekovi (engl. DMARD-s, disease modifying antirheumatic drugs) i nastale su kao rezultat triju velikih postignuća vezanih uz te lijekove: ranoj primjeni DMARD-s, kombinaciji različitih DMARD-s, te pojavi novih DMARD-s uključujući i biološke lijekove (3).

Bolesnici koji u današnje vrijeme obole od reumatoidnog artritisa mogu očekivati dobru kontrolu svoje bolesti i vrlo vjerojatno imaju veliku šansu za izbjegavanje teških zglobnih oštećenja i nesposobnosti i nakon dugogodišnje bolesti. U velikoj većini slučajeva potreba za medikamentoznim liječenjem je doživotna, budući da RA općenito ide u relaps nakon prekidanja medikamentozne terapije (4).

Praćenje aktivnosti bolesti

Za praćenje aktivnosti bolesti i učinkovitosti liječenja u kliničkoj praksi najčešće se primjenjuju kriteriji Američkoga reumatološkog društva (ACR-American College of Rheumatology) i Europske lige za borbu protiv reumatizma (EULAR – European League Against Rheumatism). ACR kriteriji uključuju brojenje

bolnih i otečenih zglobova, bolesnikovu ocjenu boli na vizualnoj analognoj skali (VAS), bolesnikovu ocjenu aktivnosti bolesti (VAS), liječnikovu ocjenu aktivnosti bolesti (VAS), bolesnikovu ocjenu funkcionalne sposobnosti (HAQ-Health Assessment Questionnaire) i reaktante akutne faze (SE/CRP). EULAR-ova procjena aktivnosti bolesti DAS (Disease Activity Score) temelji se na bolnim i otečenim zglobovima, sedimentaciji (SE) i općenitoj procjeni zdravlja bolesnika na vizualnoj analognoj skali. Doživjela je više modifikacija i u kliničkoj se praksi najčešće primjenjuje DAS28 skor koji uzima u obzir broj bolnih i otečenih od 28 izabраниh zglobova, sedimentaciju eritrocita s bolesnikovom procjenom zdravlja ili bez nje. Ukupni DAS28 skor $<3,2$ označava slabo aktivnu bolest, a skor $>5,1$ jako aktivnu bolest. Smolen i sur. predložili su pojednostavljeni indeks aktivnosti bolesti (SDAI-Simplified Disease Activity Index) temeljen na numeričkom zbroju pet parametara: broj bolnih (28) i otečenih (28) zglobova, bolesnikova ocjena aktivnosti bolesti (VAS), liječnikova ocjena aktivnosti bolesti (VAS) i CRP-u. Aletaha i sur. smatraju da reaktanti akutne faze, neovisno, malo pridonose multikomponentnim indeksima ocjene aktivnosti bolesti pa su predložili klinički indeks aktivnosti bolesti (CDAI- Clinical Disease Activity Index), identičan SDAI-u bez SE i CRP-a. No, u praksi se najčešće za procjenu aktivnosti bolesti i dalje koristi DAS28.

Medikamentozno liječenje reumatoidnog artritisa

Metotreksat (MTX) s vremenom je postao prva terapijska opcija u liječenju svih oblika RA osim izrazito blage forme. MTX je danas postao „zlatni standard“ u liječenju bolesnika s RA, s kojim se uspoređuju drugi oblici liječenja. Usporedbe radi, 1985. godine oko 10% bolesnika s RA liječeno je metotreksatom, a u 2000. godini 76% (5). Primijenjen prema monoterapijskom načelu, MTX smanjuje aktivnost bolesti i broj zglobnih erozija te dovodi do značajnog sniženja mortaliteta u bolesnika s RA (6). Nuspojave vezane uz MTX su prihvatljive u usporedbi s drugim terapijskim opcijama. Razlozi za pojačanu zabrinutost s obzirom na mogućnost oštećenja jetre u početku primjene MTX čini se da nemaju osnove s obzirom na to da je lijek u uporabi od sredine 80-ih godina prošlog stoljeća i velik broj bolesnika uzima ga bez značajnijeg oštećenja funkcije jetre (7). Potrebno je redovito praćenje jetrene funkcije tijekom uzimanja lijeka.

Glukokortikoidi (GK) (koristi se i naziv kortikosteroidi) primijenjeni u niskim dozama i kraćem trajanju postižu izvrstan protuupalni učinak, vrlo

brzo suprimirajući kliničke simptome i ranu nesposobnost (8). Čini se da GK imaju učinak sličan DMARD lijekovima, koji se sastoji u usporavanju progresije zglobnih erozija (9). Međutim, velik broj nuspojava koje uključuju i ozbiljne komplikacije sužava njihovu uporabu među mnogim reumatolozima. Kod nekih liječnika čak postoji i neopravdan „strah“ od njihove primjene. Primijenjeni na pravi način, u pravilno i pomno odabranim indikacijama, GK lijekovi su vrlo učinkoviti i sigurni. Novije studije o primjeni GK u liječenju upalnih reumatskih bolesti usredotočene su na pronalazak novih sličnih lijekova, s boljim odnosom dobrobiti i nuspojava nego kod većih postojećih GK. Na farmakološkoj se razini protuupalna komponenta nastoji odijeliti od one odgovorne za nuspojave postojećih GK. Takva su nastojanja dovela do otkrića selektivnih GK receptor agonista (SEGRA) (10). Ti lijekovi, skupa s otkrićem novih GK receptora liganda i boljim uvidom u molekularne mehanizme djelovanja GK u smislu efikasnosti i sigurnosnog profila čine zanimljivijom budućnost liječenja upalnih reumatskih bolesti (11).

Biološki lijekovi

Autoimuni odgovor koji pokreće i podupire patogenezu RA ovisan je o mreži proteina koju nazivamo citokinima (12). Dva prominentna člana obitelji citokina, interleukin-1 (IL-1) i tumorski nekrotizirajući faktor alfa (TNF-alfa), stvaraju stanice u reumatoidno promijenjenom zglobu i odgovorni su za strukturalno oštećenje zgloba u RA (12,13). Pretklinička ispitivanja fokusirana na ta dva citokina dovela su do otkrića nove skupine lijekova koje nazivamo biološkim lijekovima. Prvi od njih bio je etanercept koji je rekombinantni humani TNF receptor Fc fuzijski protein, dok je infliksimab himeričko anti-TNF-alfa monoklonsko protutijelo. Adalimumab jest potpuno humano monoklonsko anti-TNF-alfa protutijelo (tablica 1.). Sva tri anti-TNF lijeka stvaraju kompleks s TNF-alfa i na taj ga način blokiraju. Anakinra rekombinantni je humani IL-1 receptor antagonist koji kompetitivno inhibira IL-1 vežući se za tip 1 IL-1 receptora.

Tablica 1. Mehanizam djelovanja, nuspojave i način primjene TNF inhibitora
Table 1. Mechanism of action, side-effects, dosage and regimen of anti-TNF agents

TNF inhibitor	Mehanizam djelovanja	Nuspojave	Doziranje i način primjene
Infliksimumab	Veže solubilni i trans	Rizik od aktivacije	3 –10 mg/kg i.v.
	membranski TNF-alfa	TBC, lijekovima	svakih 4 – 8 tjedana
	inhibira vezanje TNF-alfa za TNF receptore	inducirani SLE, stvaranje autoprotutijela demijelinizacijske bolesti citopenija, infuzijske kožne reakcije, anti-infliksimumab protutijela	
Etanercept	Veže TNF-alfa i limfotoksin; kompetitivno inhibira TNF receptore	Isto kao infliksimumab, osim manje prevalencije TBC	25 mg s.c. 2 x tjedno
Adalimumab	Veže solubilni i trans membranski TNF-alfa inhibira vezanje TNF-alfa za TNF receptore	Kao infliksimumab	40 mg s.c. svaki drugi tjedan

Etanercept kao monoterapija evaluiran je u dvije multicentrične studije. U prvoj, 234 pacijenta s aktivnim RA slučajno su odabrana i podijeljena u skupine koje su primale etanercept 10 ili 25 mg ili placebo supkutano dva puta na tjedan. Srednje trajanje bolesti bilo je 12 godina. Nakon šest mjeseci liječenja, obje doze etanercepta bile su značajno učinkovitije od placeba u odnosu na ACR (American College of Rheumatology - ACR) 20 i ACR 50 odgovore. ACR 20 i ACR 50 odgovor dosegnut je u 59% i 40% bolesnika s dozom etanercepta od 25 mg, dok je analogan postotak u placebo grupi iznosio 11 i 5%. U drugoj studiji, uspoređen je etanercept s MTX u bolesnika s RA manje od 3 godine (15). U ovoj studiji, 24% bolesnika uzimalo je DMARD lijekove na početku ispitivanja, a prestalo četiri tjedna prije randomizacije. Tijekom prva četiri mjeseca terapije, etanercept 25 mg pokazao je bolji ACR odgovor u odnosu na MTX, sugerirajući mogući brži početak djelovanja biološkog lijeka. Međutim, nakon pet mjeseci liječenja nije bilo razlike u ACR odgovorima tih dvaju lijekova. Radiološkom usporedbom oba su lijeka pokazala usporavanje radiološke progresije bolesti od očekivane koja je predviđena na osnovi erozija na početku ispitivanja i duljine trajanja bolesti. Bolesnici koji su dobivali etanercept 25 mg pokazali su manji srednji porast broja erozija u usporedbi s MTX nakon šest (etanercept 0,30, MTX 0,68, $p=0,001$) te nakon 12 mjeseci ispitivanja (etanercept 0,47, MTX 1,03, $p=0,002$). Međutim, kod velikog broja pacijenata koji su primali etanercept 25 mg (72% u odnosu na MTX 60%, $p=0,007$) nisu nastale nove

erozije ili nije došlo do njihova pogoršanja erozija u periodu od jedne godine. Ispitivanje je nastavljeno i u studiji otvorenog tipa u kojoj je 512 pacijenata nastavilo originalnu terapiju još jednu godinu. Nakon dvije godine bolesnici na etanerceptu od 25 mg pokazali su značajno nižu radiografsku progresiju bolesti nego oni na MTX. Također u 63% pacijenata na etanerceptu od 25 mg nije došlo do porasta u ukupnom Sharpovom skor u odnosu na 51% u MTX grupi, te nije došlo do porasta erozija u 70% pacijenata u prvoj grupi u odnosu na 58% u grupi koja je primala MTX.

Etanercept 25 mg ispitan je i u kombinaciji s MTX u bolesnika s RA koji su imali aktivnu bolest i metotreksat u terapiji u stabilnoj dozi od 15 do 25 mg na tjedan barem šest mjeseci. Studija je trajala 24 tjedna i u nju je bilo uključeno 89 bolesnika s RA i prosječnim trajanjem bolesti od 13 godina (16). Nakon 24 tjedna, kombinacija etanercept-MTX pokazala je značajno poboljšanje u ACR odgovorima (ACR20: 71% u odnosu na 27%; ACR50: 39% u odnosu na 3%; ACR70: 15% u odnosu na 0%) u usporedbi s pacijentima koji su primali placebo i MTX.

Infliksimumab, himeričko (mišje-ljudsko) protutijelo na TNF alfa ispitan je u kombinaciji s MTX u randomiziranoj, kontroliranoj studiji na 428 pacijenata s aktivnim RA (17). Pacijenti u studiji bili su na stabilnoj dozi MTX (najmanje 12,5 mg tjedno) barem četiri tjedna, a prosječno trajanje bolesti bilo je 8,4 godine. Bolesnici su randomizirani na jednu od dvije doze infliksimumaba (3 ili 10 mg/kg koje su davane na jedan od dva načina (svaka četiri ili svakih osam tjedana). Peta grupa pacijenata primala je placebo i MTX u stabilnoj dozi. Nakon 30 tjedana došlo je do statistički značajno boljeg ACR20 i ACR50 u grupi bolesnika koji su primali infliksimumab-MTX u odnosu na placebo grupu uz $p < 0,001$. Nakon 54 tjedna grupa pacijenata koja je primala kombinaciju infliksimumab-MTX pokazala je statistički značajno poboljšanje ACR20, ACR50 i ACR 70 odgovora u usporedbi s grupom koje je dobivala placebo i MTX u stabilnoj dozi (18). U istoj studiji evaluirana je i radiografska progresija bolesti. U bolesnika koji su primali samo MTX došlo je do suženja zglobne pukotine i povećanja broja erozija. Ti su parametri ostali nepromijenjeni u grupi koja je primala kombinaciju infliksimumab-MTX. U studiji je zabilježen i zanimljiv podatak. Naime, u bolesnika koji su postigli ACR 20 odgovor u grupi s kombiniranom terapijom došlo je do usporenja radiološke progresije bolesti. Ali i u skupini bolesnika na istoj terapiji koji nisu postigli ACR 20 odgovor također je zabilježeno usporenje radiografske progresije. Takav rezultat upućuje na činjenicu da do zaustavljanja ili usporenja

zglobnog oštećenja može doći neovisno o kontroli kliničkih simptoma RA, poput bolnih i otečenih zglobova, boli i reaktanata akutne faze bolesti.

Adalimumab, potpuno humano monoklonsko protutijelo usmjereno prema TNF-alfa ekstenzivno je ispitivano u kliničkim pokusima. ARMADA studija, šestomjesečno, placebo kontrolirano, faza II/III, ispitivanje je pokazalo značajno smanjenje kliničkih znakova RA, poboljšanje fizičke funkcije i sigurnost u primjeni adalimumaba i MTX u odnosu na placebo-MTX grupu (19). Značajno poboljšanje kliničkih znakova zabilježeno je u grupi koja je primala adalimumab u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan u kombinaciji MTX. ACR odgovori u grupi adalimumab+MTX bili su: za ACR20: 67%, ACR50: 55%, ACR70: 27% u odnosu na 15%, 8% i 5% pacijenata u grupi placebo+MTX ($p < 0,001$) (19). Nedavno objavljeni podatci u do četiri godine produljenoj ARMADA studiji pokazuju da adalimumab u kombinaciji s MTX zadržava dobar klinički odgovor i remisiju u bolesnika s RA tijekom četiri godine. Sigurnosni profil lijeka bio je i nakon četiri godine jednak onomu nakon šestomjesečnog ispitivanja (20). Postotak ozbiljnih infekcija bio je nešto niži tijekom cijele studije u odnosu na slijepu studiju. Prije početka ispitivanja učinjen je PPD test i radiogram pluća te nakon 24 mjeseca. Na početku je 11 od 271 pacijenta imalo pozitivan PPD, uključujući i devet u skupini s adalimumabom. Ti su pacijenti dobili antituberkulinsku profilaksu. Nije zabilježen nijedan slučaj tuberkuloze ili oportunističke infekcije. Tijekom studije zabilježeno je 19 slučajeva maligne bolesti. Radilo se o pet bazelioma kože, dok je preostalih 14 bilo na drugim mjestima (četiri na gastrointestinalnom traktu, dva na prostati te po jedan u plućima, bubregu, dojci, ovariju i uterusu). Zabilježen je i jedan melanom, akutna mijeloična leukemija i kronična limfocitna leukemija. Nije bilo limfoma. Niti jedan bolesnik nije dobio SLE ili pancitopeniju. Nakon osam mjeseci liječenja jedna je bolesnica oboljela od multiple skleroze, a kod jednog je pacijenta došlo do kongestivnog zatajenja srca. Tipovi i učestalost malignih bolesti zabilježenih u ARMADA studiji jednaki su dosada opisanim u prethodnim studijama s adalimumabom, drugim anti-TNF lijekovima i u općoj populaciji u bolesnika s RA.

Unatoč nekim razlikama u konstrukciji lijeka, svi TNF-alfa inhibitori imaju relativno brzi početak djelovanja sa značajnim poboljšanjem kliničkih simptoma unutar nekoliko tjedana. Unatoč dramatičnom, promptnom i kontinuiranom odgovoru na ove lijekove, većina pacijenata ne postiže remisiju (vrlo rijetko se postiže tzv. drug-free remisija), nego pokazuje značajnu aktivnost bolesti nakon prestanka uzimanja lijeka.

Kao što je već spomenuto, TNF inhibitori se dobro podnose. Budući da TNF-alfa ima važnu ulogu ne samo u patogenezi autoimunih bolesti nego i u normalnoj imunnoj homeostazi, pojavila se zabrinutost u odnosu na potencijalni veći rizik malignih bolesti i infekcija u pacijenata liječenih tim lijekovima (21). Ocjenu takvog povećanog rizika dodatno komplicira visoka prevalencija infekcija i određenih malignoma u pacijenata s RA, osobito u onih s aktivnom i izrazitom jakom bolešću. Drugim riječima, teško je procijeniti je li povećana podložnost neželjenim efektima posljedica same bolesti ili primjene imunomodulirajućih lijekova. Iako je postotak ozbiljnih infekcija u kliničkim studijama bio jednak kao u placebo grupi, postmarketinška praćenja lijeka pokazala su brojne slučajeve tuberkuloze (TBC) i drugih oportunističkih infekcija (npr. *Pneumocystis carinii*, *Legionella*, *Listeriosis*, atipične mikrobakterije, histoplazmoza, aspergiloza, kokcidomikoza) u bolesnika koji su primali anti-TNF lijekove. FDA (Food and Drug Administration) i druge agencije sada preporučuju rutinski pregled i liječenje latentne tuberkuloze u bolesnika koji započinju liječenje infliksimabom i adalimumabom, uz nužan oprez i razmišljanje o mogućnosti oportunističkih infekcija u bolesnika liječenih anti-TNF lijekovima (22,23). Kao što je već spomenuto, učestalost malignoma zabilježena u pacijenata liječenih anti-TNF lijekovima podjednaka je očekivanoj učestalosti u populaciji bolesnika s RA koji nisu liječeni anti-TNF lijekovima. Međutim, učestalost limfoma je čak 4–6 puta veća nego u općoj populaciji (20). Utvrđeno je da pacijenti s RA imaju veći rizik od nastanka limfoma te da je taj rizik pojačan u bolesnika s težom i aktivnijom formom bolesti. Budući da su takvi bolesnici upravo oni koji zahtijevaju terapiju anti-TNF lijekovima, povećana učestalost limfoproliferativnih bolesti može biti povezana s osnovnom bolešću (21,24).

Nadalje, u kliničkim pokusima i kliničkoj praksi zabilježeni su slučajevi teških demijelinizacijskih bolesti među pacijentima na TNF inhibitorima. Iako je nejasan točan mehanizam moguće povezanosti, anti-TNF lijekovi se ne primjenjuju u bolesnika s dijagnozom demijelinizacijske bolesti (ranije multiple skleroze) (21). Stvaranje autoantitijela, posebice protiv dvostruko uzvojne DNK, zabilježeno je u 10–12% pacijenata liječenih različitim anti-TNF lijekovima. Zabilježeno je i nekoliko slučajeva lupusu slične bolesti, ali su se znaci bolesti brzo povukli nakon izostavljanja anti-TNF lijeka (21). Primjena anti-TNF lijekova može dovesti ne samo do pogoršanja kongestivne srčane bolesti nego i povećava mortalitet u navedenoj skupini bolesnika, pa primjenu tih lijekova treba izbjegavati u slučaju kongestivnog srčanog zatajenja. Pojava antitijela na navedene lijekove također je zabilježena u liječenih bolesnika (21,25). Teorijski, stvaranje antitijela može

dovesti do hipersenzitivne reakcije ili smanjenja učinkovitosti lijeka. Čini se da je pojava protutijela ovisna o različitim činiteljima poput građe proteina, načina primjene (npr. potkožno i intravenozno ili intermitentno i kontinuirano) i primjene konkomitantnih lijekova. Čini se da intermitentni način primjene koji je nešto češći u gastroenterologiji u liječenju Crohnove bolesti povezaniји s većim postotkom antitijela na lijek. MTX smanjuje učestalost protutijela u liječenih bolesnika. Antitijela su češće registrirana u bolesnika liječenih infliksimabom i adalimumabom u odnosu na etanercept.

Ko-stimulirajuće molekule

Postoji velik broj dokaza koji upućuju na to da T-stanice imaju ključnu ulogu u onome što možemo nazvati „orkestriranjem imunološki vođenog upalnog odgovora u RA“. Produktivni imuni odgovor zahtijeva aktivaciju T-stanica ne samo putem antigen – T-stanica – vezanjem MHC molekule sustava nego i putem interakcije s ko-stimulirajućim molekulama. Drugim riječima, imunopatološki odgovor počinje u trenutku kada stanica koja prezentira antigen (APC – antigen presenting cell) aktivira T-limfocite. Za punu aktivaciju T-stanica potrebna su dva signala od APC. Prvi je signal antigen specifičan. Antigen na površini APC prezentira molekula MHC kompleksa (engl. major histocompatibility complex). Stvoreni MHC/antigen kompleks prepoznaje antigen specifični receptor T-stanica i tada T-stanica putem svog receptora veže navedeni antigen/MHC kompleks. Drugi se signal pojavljuje kada se ko-stimulirajuća molekula na površini T-stanice veže na komplementarnu ko-stimulirajuću molekulu na površini APC. Bez ovog drugog ko-stimulirajućeg signala, aktivacija T-stanica koja bi dovela do proliferacije i diferencijacije ne bi se niti dogodila. Postoje mnogi ko-stimulirajući putovi koji služe u regulaciji aktivacije T-stanica (26,27). U animalnim studijama, inhibicija ko-stimulirajućih molekula pokazala se učinkovitom u postizanju dugoročne imunološke tolerancije. Takav način djelovanja može biti važan u liječenju kroničnih imunoloških stanja poput reumatoidnog artritisa. Trenutačno je najveći interes vezan uz primjenu abatacepta (modulatora ko-stimulirajućih molekula) izmjenom funkcije CD80-CD86/CD28-CTLA-4 kostimulirajućeg kompleksa. CD28 i CTLA-4 prisutni su na T-stanicama i vežu se za CD80 i CD86 molekulu prisutnu na antigen prezentirajućoj stanici (APC). CD28 potencijalno stimulira T-stanice, dok CTLA-4 služi kao inhibitor. Danas postoji CTLA-4-Ig, solubilni fuzijski protein ljudskog CTLA-4 kombiniran s Fc dijelom humanog IgG, s pokušajem suprimiranja T staničnog odgovora (28).

Abatacept

U nedavno objavljenoj randomiziranoj, dvostruko slijepoj, faza III studiji provedenoj u bolesnika s RA (studija pod nazivom ATTAIn- Abatacept Trial in the Treatment of Anti-TNF INadequate responders) koji su imali neadekvatan i nedugotrajan odgovor na TNF inhibitore primijenjen je abatacept 1, 15, 29, a poslije svaki 28. dan tijekom šest mjeseci uz bar jedan DMARD (29). Doza abatacepta iznosila je oko 10 mg/kg, što znači da su bolesnici težine oko 60 kg primili 500 mg, oni težine od 60 do 100 kg 750 mg, a pacijenti teži od 100 kg 1000 mg. Lijek se davao putem i. v. infuzije u trajanju od 30 minuta. Bolesnici koji su bili na anti-TNF terapiji prekinuli su terapiju prije randomizacije. U studiju je bilo uključeno 258 bolesnika koji su primali abatacept-DMARD i 133 bolesnika koji su primali placebo i DMARD. Došlo je do statistički značajnog poboljšanja kliničkog ACR20 odgovora (50,4% nasuprot 19,5%, $p < 0,001$) i fizičke funkcije (47,3% nasuprot 23,3%, $p < 0,001$) u odnosu na placebo. Poboljšanje kliničkog odgovora bilo je značajno više u grupi bolesnika koji su primali abatacept i u ACR50 i ACR70 odgovorima. Zabilježen je nešto veći postotak infekcija u grupi pacijenata koji su primali abatacept (37,6% u odnosu na 32,2% u grupi s placebo). Najčešće zabilježene infekcije bile su: nazofaringitis, sinusitis, infekcije gornjega respiratornog trakta i bronhitis. Većina infekcija bila je blažeg do umjerenog intenziteta. U ATTAIn studiji, u grupi bolesnika s abataceptom jedan je bolesnik umro od srčanog infarkta, koji se nije mogao povezati s uzimanjem lijeka. Zabilježene su i češće akutne blage do umjerene infuzijske reakcije u grupi bolesnika s abataceptom u odnosu na placebo (5% nasuprot 3%, $p = 0,35$) s vrtoglavicama i glavoboljama. Tijekom otvorenog dijela studije koji je trajao 24 mjeseca zadržan je učinak postignut u dvostruko slijepom dijelu studije i na kliničke parametre i fizičku funkciju korištenjem upitnika za procjenu kvalitete života SF-36, (engl.Short-Form-36) (30,31).

Rituksimab

Uvođenje anti-TNF lijekova i lijekova usmjerenih prema interleukinu-1 u armamentarij za liječenje RA dovelo je do značajnog poboljšanja ishoda bolesti usporavanjem radiološke progresije bolesti, poboljšanjem kliničkih parametara, poboljšanjem fizičke funkcije i smanjenjem nesposobnosti u bolesnika s RA (18, 19,20,32). Unatoč tomu, u kliničkim pokusima vezanim uz odobrenje primjene anti-TNF lijekova (18,19,32) 25 – 40% bolesnika s RA nije ispunilo minimalno 20-postotno poboljšanje prema ACR kriterijima (ACR20). Prema podacima iz

jednog švedskog registra, samo 44% bolesnika s RA još uvijek uzima TNF inhibitore nakon pet godina praćenja, a čak ih 25% više ne uzima niti jedan anti-TNF lijek (33). Takvi pacijenti danas imaju nekoliko mogućnosti liječenja. Bolesniku s RA i aktivnom bolešću unatoč primjeni anti-TNF lijeka moguće se propisati neki od postojećih drugih anti-TNF lijekova ili započeti liječenje novim biološkim lijekovima poput rituksimaba ili abatacepta (29). Novija saznanja pokazuju da B-stanice mogu imati važnu ulogu ne samo u prekidanju prezentacije antigena putem T-stanica nego i da imaju važnu ulogu u ekspresiji brojnih proupalnih čimbenika poput citokina i autoantitijela, započinjući tako oštećenja zglobova kakva vidamo u RA i sudjelujući u njima (34,35,36).

Rituksimab je himeričko monoklonsko protutijelo, dobiveno genetičkim inženjerstvom, koje djeluje na CD20+ B limfocite. Lijek je odobren u kombinaciji s odgovarajućom kemoterapijom za liječenje CD20+ non-Hodgkinova limfoma u hematologiji. Klinička primjena u reumatologiji datira od početka ovog stoljeća, kada je u nekoliko kliničkih ispitivanja rituksimab pokazao značajnu kliničku učinkovitost i adekvatnu sigurnost u modificiranju simptoma u bolesnika s RA (37,38). Vežući se na CD20, rituksimab dovodi do smanjenja subpopulacije perifernih B-stanica na nekoliko načina. Čini se da je u tom procesu najvažnija stanično posredovana i komplement ovisna citotoksičnost koja u konačnici dovodi do apoptoze (39). CD20 je stabilan i znatno prisutan na površini B-stanica što ga čini potencijalno zanimljivim ciljem za smanjenje populacije B-stanica.

Tijekom 2006. godine objavljeni su rezultati REFLEX (the Randomized Evaluation of Long-Term Efficacy of Rituximab in RA) studije koja je ispitivala učinkovitost i sigurnost primjene rituksimaba (RTX) u kombinaciji s MTX u bolesnika s aktivnim RA koji nisu reagirali na prethodnu anti-TNF terapiju (40). Multicentrično, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje trajalo je dvije godine. Uključeni su bili bolesnici s aktivnim RA i neadekvatnim odgovorom na jedan ili više anti-TNF lijekova. Primarni cilj bila je učinkovitost i sigurnost primjene rituksimaba nakon 24 tjedna terapije (mjereno ACR20 odgovorom). Rituksimab se primjenjivao u obliku dvije i. v. infuzije od 1000 mg, svaka u razmaku od dva tjedna uz MTX u stabilnoj dozi od 10 do 15 mg na tjedan oralno ili parenteralno. Bila je dopuštena i primjena glukokortikoida zbog smanjenja infuzijskih reakcija: intravenozno 100 mg metilprednizolona 30 minuta prije svake infuzije ili oralno prednizon 60 mg drugog i sedmog dana te 30 mg osmog i četrnaestog dana. Preporuča se pri prvoj infuziji primijeniti i antihistaminik. Nakon šest mjeseci terapije 51% bolesnika u skupini

rituksimab+MTX (n=311) doseglo je ACR20 kriterije za razliku od 18% u skupini placebo + MTX (n=209) ($p<0,0001$). Također je došlo do smanjenja DAS28 indeksa za 1,9 jedinica u skupini bolesnika s rituksimabom + MTX za razliku od smanjenja od 0,4 jedinice u skupini placebo +MTX ($p<0,0001$). Zabilježen je visok ukupni postotak neželjenih učinaka u obje skupine bolesnika (rituksimab: 85%, placebo skupina: 88%). Ozbiljne nuspojave zabilježene su u 18% bolesnika s rituksimabom u odnosu na 23% u placebo skupini. U skupini bolesnika s rituksimabom osam ih je prekinulo ispitivanje zbog ozbiljnih nuspojava: pet je imalo ozbiljne infuzijske reakcije tijekom prve infuzije, poput anafilaktičnog šoka, laringealnog edema te urtikarije, a razlog kod preostalih troje su tamponada srca, spontani pobačaj i progresivni RA. Najčešći neželjeni događaj u ovoj studiji bila je egzacerbacija RA. Učestalost infekcija bila je viša u skupini bolesnika s rituksimabom, s najvećom učestalošću infekcija gornjih respiratornih putova. Nije bilo slučajeva oportunističkih infekcija ili TBC tijekom studije koja je trajala 24 tjedna. Dosadašnji podatci iz studija kraćeg trajanja ne pokazuju povećanu učestalost malignih bolesti pri primjeni RTX. Za konačnu ocjenu rizika malignih bolesti potreban je veći broj bolesnika i studije duljeg trajanja. Iz onkološke literature poznata je pojava kasno nastale neutroцитopenije koja je zabilježena u 8% bolesnika na RTX, čak i godinu dana nakon početka liječenja. Eventualno ponavljanje liječenja tim lijekom moguće je nakon najmanje 24 tjedna u bolesnika s dobrim odgovorom koji imaju i dalje prisutnu aktivnost bolesti, i u bolesnika koji su u početku dobro reagirali na liječenje s kasnijim pogoršanjem kliničkih znakova bolesti. Kontraindikacije za primjenu lijeka su: hipersenzitivnost na rituksimab, aktivne infekcije i teško zatajenje srca (NYHA IV).

Najnovija studija iz 2007. godine, usporedila je učinkovitost rituksimaba i alternativnog anti-TNF lijeka u liječenju bolesnika s RA koji su imali loš odgovor na prethodnu anti-TNF terapiju, dakle radilo se o "head-to-head" studiji. U studiju su bili uključeni bolesnici s RA i lošim odgovorom na barem jedan anti-TNF lijek, te su poslije primili ili jedan ciklus rituksimaba ili su dobili alternativni anti-TNF lijek. Primarni cilj studije bilo je praćenje aktivnosti bolesti mjereno DAS28 indeksom. Uključeno je bilo 116 bolesnika s RA; 50 bolesnika primalo je jedan ciklus RTX, a 66 bolesnika drugi ili treći anti-TNF lijek. Nakon šest mjeseci došlo je do smanjenja DAS28 indeksa za 1,61 u RTX skupini u usporedbi s 0,98 u anti-TNF skupini bolesnika ($p=0,01$). U zaključku, autori sugeriraju da liječenje RTX može biti učinkovitije nego primjena drugog anti-TNF lijeka u bolesnika s RA kod kojih je došlo do lošeg odgovora na barem jedan anti-TNF lijek (41).

Recentno je objavljen i konsenzus o uporabi rituksimaba u bolesnika s RA (42). U tablici 2 su najvažnije preporuke o primjeni lijeka.

Tablica 2. Važne značajke pri liječenju rituksimabom
Table 2. Points to consider for treatment with rituximab

Indikacija

- Reumatoidni artritis (RA) sa slabim odgovorom (ili nepodnošenjem) anti-TNF lijekova; aktivni RA (najmanje umjerena aktivnost bolesti)
- Opcije: RA s kontraindikacijom za primjenu anti-TNF lijekova (posebice limfom) i slabi odgovor na DMARDs poput metotreksata (MTX)

Dijagnostička obrada pri uvođenju lijeka

- Anamneza i klinički pregled (razmisliti o kontraindikacijama na lijek, učiniti RTG pluća)
- Rutinske laboratorijske pretrage
- Imunoglobulini
- Testiranje na B hepatitis

Doza rituksimaba i komedikacija

- Dvije 1000 mg i. v. infuzije u razmaku od dva tjedna (uz 100 mg i. v. metilprednizolona ili ekvivalenta prije infuzije)
- MTX tjedno zbog poboljšanja učinkovitosti

Procjena i definicija odgovora na lijek

- Validirani pokazatelji za procjenu odgovora (npr. ACR20, ACR50, ACR70, EULAR kriteriji)
- Minimalno poboljšanje DAS28 od $\geq 1,2$ ili drugih ekvivalentnih mjera
- Cilj: niža aktivnost bolesti (DAS28 $< 3,2$, SDAI ≤ 11 , CDAI ≤ 10) ili remisija (DAS28 $\leq 2,6$, SDAI $\leq 3,3$, CDAI $\leq 2,8$)
- Cilj: poboljšanje u funkcioniranju i kvaliteti života; minimalni odgovor dosegnut obično nakon 16 tjedana

Ponovljeno liječenje

- Razmisliti u bolesnika s dobrim odgovorom (tzv. respondera) nakon 24 tjedna terapije
- Rezidualna aktivnost bolesti (najmanje umjerena aktivnost, npr. DAS28 $> 3,2$, SDAI > 11 , CDAI > 10)
- Reaktivacija bolesti nakon niže aktivnosti bolesti (porast u DAS28 od $\geq 0,6$ ili ekvivalentno)

Nuspojave u RA

- Infuzijske reakcije (30 – 35% nakon prve infuzije, manje nakon druge infuzije)
- teške infuzijske reakcije moguće, ali su rijetke
- Blaži porast infekcija
- Oportunističke infekcije (uključujući tuberkulozu) dosada nisu opisane u RA
- Druge nuspojave dosada opisane u onkološkoj literaturi, ali ne dosada u RA

Kontraindikacije

- Alergija na rituksimab
- Komorbiditet, uključivo aktivne infekcije i teško zatajenje srca (NYHA IV)
- Trudnoća

Zaključak

Primjena anti-TNF lijekova revolucionirala je liječenje ranog i uznapredovanog RA. Unatoč velikom broju studija koje potvrđuju učinkovitost i povoljan sigurnosni profil takvih lijekova, čak 25–40% bolesnika s RA ne ispunjava minimalno 20-postotno poboljšanje u ACR kriterijima (ACR20). Odgovor na pojedine anti-TNF lijekove je individualan, te se čini logičnim pokušati primjenu preostalih anti-TNF lijekova u slučaju lošeg odgovara na prethodno primijenjeni. Rituksimab, u kombinaciji s MTX te abatacept nove su terapijske opcije za liječenje bolesnika s RA, posebice u onih s prethodno lošim odgovorom na primijenjene TNF-inhibitore. Pojava takvih lijekova zasigurno je velik dobitak za pacijente s RA, ali i za reumatologe, koji su na taj način proširili dosada postojeću paletu DMARD sredstava. Kao i drugi biološki lijekovi, rituksimab i abatacept ne liječe RA, te se bolest vraća nakon različitog perioda nakon prestanka uzimanja lijeka. Nedostaju i dugoročne studije koje bi točno procijenile rizik od ozbiljnijih nuspojava, koje su dosada opisane u onkološkoj literaturi.

Literatura:

1. van der Horst-Bruinsma IE, Speyer I, Visser H i sur. Diagnosis and course of early-onset arthritis: results of a special early arthritis clinic compared with routine patient care. *Br J Rheumatol* 1998;37:1084-8.
2. van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2002;46:862-73.
3. O'Dell JR. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2591-602.
4. Gotzsche PC, Hansen M, Stoltenberg M, et al. Randomized, placebo controlled trial of withdrawal of slow-acting antirheumatic drugs and of observer bias in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1996;25:194-9.
5. Pincus T, Sokka T, Kautiainen H. Patients seen for standard rheumatoid arthritis care have significantly better articular, radiographic, laboratory, and functional status in 2000 than in 1985. *Arthritis Rheum* 2005;52:1009-19.
6. GUIPCAR Group. Clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis in Spain. Spanish Society of Rheumatology, Madrid, 2001.
7. Wolfe F. Adverse drug reactions od DMARDs and DC-ARTs in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1997;15(suppl 17):S75-81.
8. Stein CM, Pincus T. Glucocorticoids. U Ruddy S i sur. (ur.) *Kelley's Textbook of Rheumatology* W.B Saunders Company, 2001.

9. Bijlsma JWJ i sur. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: effects on erosions and bone. *Ann N Y Acad Sci* 2002;966:82-90.
10. Schacke H, Berger M, Rehwinkel H, Asaduleah K i sur. SEGRAs: a novel class of anti-inflammatory compounds. *Ernst Schering Res Found Workshop* 2002;40:357-71.
11. Song IH, Gold JR, Straub RH, Burmester GR, Buttgereit F i sur. New glucocorticoids on the horizon: repress, don't activate! *J Rheumatol* 2005;32:1199-207.
12. Choy EHS, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001;344:907-16.
13. Feldman M i sur. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol* 1996;14:397-440.
14. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW i sur. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:478-86.
15. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RH i sur. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1586-93.
16. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD i sur. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999;340:253-9.
17. Maini R, St Clair EW, Breedveld F i sur. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *Lancet*1999;354:1932-9.
18. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW i sur. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1594-602.
19. Weinblatt M, Keystone E, Furst i sur. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:35-45.
20. Weinblatt M, Keystone E, Furst D. Long term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: ARMADA 4 year extended study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:753-9.
21. Criscione LG, St Clair EW. Tumor necrosis factor-alpha antagonists for the treatment of rheumatic diseases. *Current Opinion in Rheumatology* 2002;14:204-11.
22. Wallis WJ, Burge DJ, Sabath D i sur. Tuberculosis report with etanercept therapy. *Arthritis Rheum* 2001;44(suppl):S78.
23. Keane J, Gershon S, Wise RP i sur. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor-alpha neutralizing agent. *New Engl J Med* 2001;345:1098-104.

24. Case JP. Old and new drugs used in rheumatoid arthritis: a historical perspective. Part 2: the newer drugs and drug strategies. *Am J Therapeut* 2001;8:163-79.
25. Shanahan J, St Clair JW. Short analytical review, Tumor necrosis factor-alpha blockade: a novel therapy for rheumatic disease. *Clin Immunology* 2002;103:231-42.
26. Janeway Ca Jr, Travers P, Walport M, Schlomchik MJ. *Immunobiology*. Grand Science Publishing, 6. izdanje, New York, NY, 2005.
27. Paul WE. *Fundamental Immunology*. Lipincott& Wilkins; 5. izdanje, Philadelphia, 2004.
28. Moreland LW, Alten R, van den Bosch F i sur. Costimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:1470-9.
29. Genovese M, Becker JC, Schiff M, i sur. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *New Engl J Med* 2005;353:1114-23.
30. Genovese M, Schiff M, Luggen M i sur. Sustained efficacy and safety through 2 yers in patients with rheumatoid arthritis(RA) in the long-term extension of the ATTAIN trial. *Arthritis Rheum* 2006;54(Suppl 9):S1-890.
31. Luggen M, Emery P, Li T i sur. Abatacept provided clinically meaningful improvements in multiple aspects of health related quality of Life (HRQoL) and physical function through 2 years of treatment in patients with active rheumatoid arthritis (RA): results from the AIM and ATTAIN trials. *Arthritis Rheum* 2006; 54(Suppl 9): S1-890.
32. Keystone EC, Schiff MH, Kremer JM i sur. Once-weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis: a result of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:353-63.
33. Van Vollenhoven RF, Carli CC, Bratt J, Klareskog L. Six year report of the STURE Registry for biologicals in rheumatology: satisfactory overall results but plenty of room for improvement. *Arthritis Rheum* 2005;52 (Suppl 9):S135.
34. Dorner T, Burmester GR. The role of B cells in rheumatoid arthritis: mechanisms and therapeutic targets. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:246-52.
35. Olsen NJ, Stein CM. New drugs for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350: 2167-79.
36. Takemura S, Klimiuk PA, Braun A, Goronzy JJ, Weyand CM. T cell activation in rheumatoid synovium is B cell dependent. *J Immunol* 2001;167:4710-8.
37. Edwards JC, Cambridge G. Sustained imporovement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:205-11.
38. Edwards JC, Szczepansky L, Szechinski J, i sur. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2572-81.

39. Reff ME, Carner K, Chambers KS i sur. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 1994;83:435-45.
40. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW i sur. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006;54:2793-806.
41. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L i sur. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosi factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. *Arthritis Rheum* 2007;56:1417-23.
42. Smolen JS, Keystone EC, Emery P i sur. Consensus statement on the use of rituximab in the patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; published on line first 2007: doi: 10.1136/ard.2006.061002.