

Adalimumab – pierwsze całkowicie ludzkie przeciwciało monoklonalne stosowane w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów

Adalimumab – the first fully human monoclonal antibody used in the treatment of rheumatoid arthritis

Jacek Szechiński¹, Krzysztof Borysewicz¹, Anna Filipowicz-Sosnowska², Sławomir Jeka³, Katarzyna Kolossa³, Eugeniusz J. Kucharz⁴, Beata Nowak¹, Jerzy Świerkot¹, Piotr Wiland⁵

¹Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Akademii Medycznej we Wrocławiu, kierownik Katedry i Kliniki prof. dr hab. med. Jacek Szechiński

²Klinika i Poliklinika Reumatologii Instytutu Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Anna Filipowicz-Sosnowska, dyrektor Instytutu prof. dr hab. med. Sławomir Maśliński

³Oddział Reumatologii, Szpital im. dr. J. Bizuela w Bydgoszczy, ordynator Oddziału dr med. Sławomir Jeka

⁴Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, kierownik Katedry i Kliniki prof. dr hab. med. Eugeniusz J. Kucharz

⁵Zakład Balneologii Akademii Medycznej we Wrocławiu, kierownik Zakładu dr hab. med. Piotr Wiland

Słowa kluczowe: adalimumab, reumatoidalne zapalenie stawów.

Key words: adalimumab, rheumatoid arthritis.

Streszczenie

Reumatoidalne zapalenie stawów jest układową chorobą zapalną prowadzącą do trwałego uszkodzenia stawów i narządów wewnętrznych. Adalimumab należy do nowej grupy leków stosowanych w terapii chorych na to zapalenie stawów. W artykule omówiono wyniki badań klinicznych przemawiające za skutecznością tego leku w terapii chorych na reumatoidalne zapalenie stawów.

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest chorobą układową o nieznannej etiologii, której istotą jest przewlekły proces zapalny uszkodzający stawy i odpowiedzialny za liczne objawy pozastawowe. Leczenie chorych na RZS polega na wczesnym rozpoznaniu choroby i jak najszybszym rozpoczęciu terapii lekami, określonymi jako modyfikujące przebieg choroby (LMPCh). Celem leczenia jest uzyskanie remisji, a tym samym zahamowanie lub istot-

Summary

Rheumatoid arthritis is a systemic inflammatory disease leading to joint deformation and multiorgan dysfunction. Adalimumab belongs to a new class of antirheumatic drugs. This article gives a systematic review of data supporting the efficacy of adalimumab in the treatment of rheumatoid arthritis.

ne zmniejszenie procesu uszkodzającego stawy oraz eliminacja ogólnoustrojowych skutków zapalenia.

Nową grupą leków hamujących reakcję zapalną związaną z RZS są tzw. leki biologiczne. Stosowane obecnie leki z tej grupy hamują aktywność czynnika martwicy nowotworów (*tumour necrosis factor* – TNF- α) i interleukiny 1 (IL-1), eliminują limfocyty B oraz modulują aktywację limfocytów T [1–3]. Spośród leków oddziałujących na ak-

Adres do korespondencji:

dr med. Beata Nowak, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Akademii Medycznej we Wrocławiu, Akademicki Szpital Kliniczny, ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław; tel. +48 71 734 33 00, faks +48 71 734 33 09, e-mail: betanowak@interia.pl

Praca wpłynęła: 7.04.2008 r.

tywność TNF- α zarejestrowane są trzy preparaty: infliksymab, adalimumab i etanercept. Dwa pierwsze są przeciwciałami monoklonalnymi swoiście reagującymi z TNF- α i tą drogą dezaktywującymi tę cytokinę. Infliksymab to białko chimeryczne zbudowane z fragmentu mysiego i ludzkiego, natomiast adalimumab jest białkiem całkowicie ludzkim. Etanercept jest połączeniem części zewnątrzkomórkowej receptora dla TNF- α (tzw. receptora rozpuszczalnego) z fragmentem immunoglobuliny G i ma zdolność łączenia się z TNF- α na zasadzie agonista-receptor, będąc „fałszywym receptorem” [4].

Celem artykułu jest przedstawienie własności farmakologicznych, skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa adalimumabu, który jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko TNF- α .

Skuteczność adalimumabu stosowanego w monoterapii

Badaniem opisanym przez den Broedera i wsp. [5] objęto chorych z długotrwałym aktywnym RZS, którzy otrzymywali w przeszłości w terapii RZS liczne LMPCh. W badaniu tym wykazano bardzo dobrą skuteczność adalimumabu i dobrą tolerancję stosowanej terapii. Najwyższy odsetek chorych spełniających kryteria ACR 20 (*American College of Rheumatology*) i ACR 50 obserwowano w przypadku stosowania dawek 3 mg/kg m.c. oraz dawki 5 mg/kg m.c.

Do badania przedstawionego przez van de Puttego i wsp. [6] zakwalifikowano chorych na RZS, z długotrwałą aktywną chorobą, u których nie uzyskano poprawy po kilku uprzednio stosowanych LMPCh. U wszystkich chorych leczonych adalimumabem obserwowano szybką poprawę. Najlepsze wyniki obserwowano w grupach otrzymujących adalimumab w dawkach 40 mg i 80 mg tygodniowo. Adalimumab stosowany w monoterapii u chorych z długotrwałym aktywnym RZS, nieodpowiadających na LMPCh prowadzi zatem do szybkiej poprawy klinicznej, z istotnym spadkiem wartości DAS 28 (*Disease Activity Score*) i poprawą wydolności funkcjonalnej, ocenianą w HAQ (*Health Assessment Questionnaire*).

W badaniu DEO11 [7] uczestniczyli chorzy na RZS charakteryzujący się znaczną aktywnością choroby i dużym upośledzeniem wydolności funkcjonalnej, u których stosowane wcześniej LMPCh były nieskuteczne. Spełnienie kryteriów poprawy ACR 20, 50, 70 stwierdzono w stosunku do istotnie wyższego odsetka chorych we wszystkich grupach leczonych adalimumabem, w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo. Podobne wyniki uzyskano, stosując kryteria odpowiedzi na leczenie zalecane przez EULAR (*European League Against Rheumatism*). Znamienna poprawa stanu kli-

nicznego występowała już po 2 tyg. leczenia i utrzymywała się przez cały okres badania. Autorzy sugerują, że dawka adalimumabu 40 mg stosowana co drugi tydzień w iniekcjach podskórnych stanowi optymalny schemat terapeutyczny (tab. I, II).

Skuteczność adalimumabu stosowanego w leczeniu skojarzonym

W badaniu STAR [8] dokonano oceny skuteczności i tolerancji adalimumabu stosowanego w skojarzeniu z LMPCh. Wykazano dobrą skuteczność i tolerancję leku stosowanego w skojarzeniu z różnymi LMPCh.

W badaniu ARMADA [9] oceniano skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) u chorych z aktywnym RZS. W grupach leczonych adalimumabem i MTX istotnie częściej obserwowano osiągnięcie kryteriów poprawy ACR 20, 50, 70. Najwyższy odsetek chorych spełniających kryteria ACR 50 obserwowano w grupie chorych otrzymujących MTX i 40 mg adalimumabu co drugi tydzień. W grupach otrzymujących adalimumab poprawę obserwowano już po pierwszej dawce leku. Adalimumab okazał się w tym badaniu lekiem bezpiecznym i dobrze tolerowanym.

Głównym celem badania DEO19 [10] była ocena progresji zmian strukturalnych w stawach, redukcji objawów i dolegliwości oraz poprawy wydolności funkcjonalnej u chorych na aktywną postać RZS leczonych adalimumabem w skojarzeniu z MTX. Postęp zmian radiologicznych był istotnie mniejszy u otrzymujących MTX i 40 mg adalimumabu co drugi tydzień w porównaniu z leczonymi MTX i adalimumabem w dawce 20 mg co tydzień oraz w porównaniu z grupą chorych otrzymujących MTX w monoterapii.

W badaniu PREMIER [11] oceniano skuteczność adalimumabu we wczesnym agresywnym RZS u chorych uprzednio nieleczonych MTX. Wykazano, że u chorych z wczesnym agresywnym RZS leczenie skojarzone adalimumabem i MTX okazało się istotnie skuteczniejsze w porównaniu z terapią samym adalimumabem lub tylko MTX. Kryteria poprawy ACR 50 spełniło 59% chorych stosujących leczenie skojarzone adalimumabem i MTX, 37% osób leczonych tylko adalimumabem oraz 43% pacjentów otrzymujących tylko MTX. Progresja radiologiczna była istotnie mniejsza w grupie, w której prowadzono leczenie skojarzone w porównaniu z chorymi stosującymi adalimumab bądź MTX w monoterapii. Po 2 latach leczenia 49% chorych leczonych adalimumabem i MTX osiągnęło remisję kliniczną (DAS 28 <2,6), z jednoczesnym zahamowaniem progresji radiologicznej, natomiast u chorych leczonych tylko adalimumabem lub tylko MTX remisja kliniczna dotyczyła 25% pacjentów (tab. III, IV).

Tabela I. Badania kliniczne z randomizacją oceniające skuteczność adalimumabu stosowanego w monoterapii u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów

Table I. Randomized clinical trials assessing efficacy of adalimumab used in monotherapy in patients with rheumatoid arthritis

Autor	Faza badania	Stosowane leczenie	Cel badania	Liczba chorych	Czas trwania badania (tygodnie)	Dawkowanie i droga podania adalimumabu
den Broeder i wsp. [5]	I	ADA vs placebo	ocena skuteczności i tolerancji	120	4	0,5–10 mg/kg m.c. pojedyncza dawka i.v.
van de Putte i wsp. [6]	II	ADA vs placebo	ocena skuteczności i tolerancji, ustalenie dawki	284	12	20 mg, 40 mg, 80 mg tygodniowo s.c.
DEO11 van de Putte i wsp. [7]	III	ADA vs placebo	ocena skuteczności i tolerancji, ustalenie schematu leczenia	544	26 t	20 mg, 40 mg tygodniowo 20 mg, 40 mg co 2 tyg. s.c.

ADA – adalimumab; i.v. – dożylnie; s.c. – podskórnie

Tabela II. Skuteczność adalimumabu stosowanego w monoterapii u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów – wyniki badań klinicznych z randomizacją

Table II. Efficacy of adalimumab used in monotherapy in patients with rheumatoid arthritis – results of randomized clinical trials

Autor	Poprawa wg ACR (% chorych)			Zmiana DAS 28*	Zmiana HAQ*	Progresja zmian radiologicznych
	20	50	70			
den Broeder i wsp. [5]	• 3 mg/kg m.c.			No	No	No
	78	28	No			
	• 5 mg/kg m.c.			No	No	No
	67	28	No			
van de Putte i wsp. [6]	• 20 mg/raz w tyg.			-1,8	-0,45	No
	51	24	11			
	• 40 mg/raz w tyg.			-2,1	-0,47	No
	• 80 mg/raz w tyg.			-2,0	-0,48	No
	57	27	10			
	54	19	8			
DEO 11 van de Putte i wsp. [7]	• 20 mg raz w tyg.			-1,6	-0,39	No
	39	21	10			
	• 20 mg co 2. tydz.			-1,3	-0,29	No
	• 40 mg raz w tyg.			-2,0	-0,49	No
	36	19	9			
	• 40 mg co 2. tydz.			-1,3	-0,38	No
	53	35	18			
	46	22	12			

No – nie oceniano; * wartość ujemna oznacza redukcję w stosunku do wartości wyjściowej

Tabela III. Podwójnie ślepe kontrolowane *placebo* badania kliniczne z randomizacją oceniające skuteczność adalimumabu stosowanego w leczeniu skojarzonym u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów
Table III. Randomized double-blind placebo-controlled trials assessing the efficacy of adalimumab in therapy of patients with rheumatoid arthritis

Autor	Faza badania	Stosowane leczenie	Cel badania	Liczba chorych	Czas trwania badania (tygodnie)	Dawkowanie adalimumabu
STAR Furst i wsp. [8]	III	ADA + LMPCh vs LMPCh	ocena skuteczności i tolerancji w skojarzeniu z lekami standardowymi	636	24	40 mg co 2. tydz. s.c.
ARMADA Weinblatt i wsp. [9]	III	ADA +MTX vs MTX	ocena skuteczności i tolerancji w skojarzeniu z MTX	271	24	20 mg, 40 mg, 80 mg co 2. tydz. s.c.
DEO19 Keystone i wsp. [10]	III	ADA +MTX vs MTX	ocena progresji radiologicznej, ACR, wydolności funkcjonalnej w skojarzeniu z MTX	619	52	20 mg co tydz. 40 mg co 2. tydz. s.c.
PREMIER Breedveld i wsp. [11]	III/IV	ADA vs ADA + MTX vs MTX	ocena ACR 50, progresji radiologicznej we wczesnym RZS	799	104	40 mg co 2. tydz. s.c.

ADA – adalimumab; MTX – metotreksat

Skuteczność adalimumabu w otwartych badaniach obserwacyjnych

Wiele badań fazy I, II i III jest kontynuowanych jako otwarte badania obserwacyjne (*open label extension* – OLE). Poza tym prowadzone są liczne badania porejestrycyjne, które poszerzają wiedzę na temat skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu w naturalnej nierandomizowanej populacji chorych na RZS.

Długotrwałe stosowanie adalimumabu w formie monoterapii oceniano u chorych na RZS leczonych uprzednio adalimumabem w badaniach I i II fazy. Leczenie w tej grupie kontynuowano przez 5 lat. Dobrą lub bardzo dobrą odpowiedź na leczenie (wg kryteriów EULAR) uzyskano u 79% chorych już w ciągu 1. roku leczenia, która u 81% chorych utrzymywała się przez 5 lat [12].

W porejestryjnym badaniu ReAct adalimumab był dodawany do już stosowanego schematu leczenia w przypadku nieadekwatnej odpowiedzi na terapię standardowymi LMPCh u 6610 chorych w normalnych warunkach opieki zdrowotnej. Wśród chorych, którzy ukończyli 12. tydz. leczenia, kryteria poprawy ACR 20 spełniało 69%. Zgodnie z kryteriami EULAR umiarkowaną odpowiedź na leczenie stwierdzono u 83%, a dobrą u 33% chorych. U 20% chorych obserwowano remisję kliniczną, a u 25% chorych z uprzednio upośledzoną wydolnością funkcjonalną stwierdzono prawidłową funkcję układu ruchu [13]. Obserwację 52-tygodniową ukończyło 1251 cho-

rych. Zgodnie z kryteriami EULAR umiarkowaną odpowiedź na leczenie uzyskano u 82%, a dobrą u 38% chorych. U 35% chorych uzyskano remisję kliniczną [14].

Innym aspektem badania ReAct było porównanie wyników leczenia adalimumabem w skojarzeniu z MTX z wynikami adalimumabu w kombinacji z innymi LMPCh. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w kryteriach poprawy ACR, EULAR oraz aktywności choroby u leczonych adalimumabem i MTX w porównaniu z leczonymi adalimumabem i innymi niż MTX lekami modyfikującymi przebieg choroby [15]. Wyniki te wskazują, że leczenie skojarzone adalimumabem prowadzi do utrzymującej się poprawy w zakresie objawów i dolegliwości w naturalnej populacji chorych na RZS, którzy stosują inne niż metotreksat LMPCh.

W badaniu opisanym przez Emery'ego i wsp. [16] oceniano częstość występowania utrwalonej remisji zarówno we wczesnym, jak i zaawansowanym RZS u pacjentów leczonych adalimumabem w skojarzeniu z MTX. Trwającym 4 lata badaniem objęto chorych na RZS, którzy ukończyli badania kliniczne z randomizacją: ARMADA, STAR i dwa badania I fazy. Remisję, która utrzymywała się średnio przez 24 mies., stwierdzono u 29% chorych. Chorzy z umiarkowaną aktywnością choroby osiągnęli istotnie częściej długotrwałą remisję w porównaniu z chorymi z dużą aktywnością choroby. Czynniki predysponującymi do wystąpienia remisji były młodszy wiek i mniejsza wartość CRP, natomiast wy-

Tabela IV. Skuteczność adalimumabu stosowanego w terapii skojarzonej u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów

Table IV. The efficacy of adalimumab used in combined therapy in treatment of patients with rheumatoid arthritis

Autor	Poprawa wg ACR (% chorych)			Zmiana DAS 28*	Zmiana HAQ*	Progresja zmian radiologicznych
	20	50	70			
STAR Furst i wsp. [8]	52	29	15	No	No	No
ARMADA Weinblatt i wsp. [9]	• 20 mg s.c. co 2. tydz.			No	-0,54	No
	48	32	10	No	-0,62	No
	67	55,2	27			
• 80 mg s.c. co 2. tydz.			No	-0,59	No	
DEO 19 Keystone i wsp. [10]	• 20 mg s.c. co 2. tydz.			No	-0,61	0,8
	55	38	21	No	-0,59	0,1
	59	41	23			
PREMIER Breedveld i wsp. [11]	• adalimumab + MTX			DAS 28 <2,6	-1,0	1,9
	69	59	47	49%	-0,9	5,3
	• adalimumab (tylko)			25%		
	49	37	28			

No – nie oceniano; * wartość ujemna oznacza redukcję w stosunku do wartości wyjściowej

stępowanie i miano czynnika reumatoidalnego (RF), test zmęczenia (FACIT-F) oraz czas trwania szywności porannej nie wykazały korelacji z występowaniem remisji. Wyniki badań wskazują, że zastosowanie inhibitorów TNF- α we wczesnym okresie RZS może przynieść znacznie większe korzyści, w tym również ekonomiczne, niż w długotrwałej, zaawansowanej chorobie.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu stosowanego w skojarzeniu z MTX przeprowadzono również w ramach badania otwartego, którym objęto 162 chorych uczestniczących w badaniu ARMADA [17]. Po 4 latach obserwacji kryteria poprawy ACR 20, 50, 70 spełniało odpowiednio 78, 57 i 31% chorych. Remisję kliniczną stwierdzono u 43%, a u 22% chorych z upośledzoną wydolnością funkcjonalną w momencie klasyfikacji do badań uzyskano prawidłową funkcję układu ruchu (HAQ = 0). U 63% chorych obniżono dawkę uprzednio stosowanych glikokortykosteroidów, natomiast u 42% obniżono dawkę MTX lub obu leków, co nie wpłynęło na zmniejszenie skuteczności terapii. Obserwacja chorych leczonych adalimumabem (DEO10, będące kontynuacją badania I fazy) prowadzona w ciągu 7 lat również wykazała dobrą skuteczność i tolerancję stosowanej terapii. Ponad 40% obserwowanych chorych pozostawało w remisji [18].

Skuteczność adalimumabu u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów po niepowodzeniu leczenia innymi lekami anty-TNF- α

W związku z faktem, że wszystkie trzy dostępne inhibitory TNF- α działają na podobnych zasadach patofizjologicznych, a w przeprowadzonych badaniach klinicznych wykazują zbliżoną skuteczność i mniej więcej takie same działania niepożądane, pojawia się pytanie o zasadność zamiany jednego leku biologicznego na inny w przypadku braku skuteczności jednego z nich.

Niewiele jest badań porównujących działanie różnych leków biologicznych u tych samych chorych. Pierwsze takie badania dotyczyły infliksymabu i etanerceptu [19].

Jedno z pierwszych doniesień oceniających skuteczność adalimumabu u pacjentów z RZS leczonych poprzednio innymi lekami anty-TNF- α pochodzi z 2004 r. [20]. Opisano w nim zastosowanie adalimumabu u 18 chorych poprzednio leczonych etanerceptem i/lub infliksymabem. U 10 z nich stosowano uprzednio oba leki, u 8 jedynie etanercept. Przyczynami zaprzestania podawania leków była ich nieskuteczność lub wystąpienie działań niepożądanych. Poprawę kliniczną po adali-

mumabie uzyskano u 10 pacjentów – po 5 osób w obu podgrupach.

Wick i wsp. [21] na podstawie rejestru STURE opisać dobrą odpowiedź na leczenie adalimumabem u chorych na RZS, u których poprzednio stosowano inne leki anty-TNF- α . Podobne rezultaty opisali Bennett i wsp. [22] oraz Nikas i wsp. [23].

Bazując na materiale chorych zakwalifikowanych do badania ReAct, wykazano, że adalimumab jest skuteczny i dobrze tolerowany u chorych na RZS uprzednio leczonych innymi antagonistami TNF [24].

Na podstawie brytyjskiego [25] i hiszpańskiego [26] rejestru chorych leczonych biologicznie stwierdzono, że nieskuteczność jednego preparatu anty-TNF- α nie wyklucza skuteczności innego.

Działania niepożądane

W badaniach klinicznych adalimumab był dobrze tolerowany, a jego profil bezpieczeństwa jest podobny do profilu etanerceptu i infliksymabu.

Adalimumab, który jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, jest uważany za mniej immunogenną substancję w porównaniu z mysimi lub chimerycznymi przeciwciałami monoklonalnymi. Podczas stosowania adalimumabu obserwowano jednak powstawanie ludzkich przeciwciał przeciwludzkich (*human anti-human antibodies* – HAAA) [7, 8, 27]. W przypadku podawania leku w monoterapii występowały one u ok. 12% chorych, natomiast w leczeniu skojarzonym z metotreksatem stwierdzono je u 1% pacjentów [7]. Nie wykazano zależności pomiędzy obecnością przeciwciał HAAA a odpowiedzią kliniczną na lek i występowaniem objawów niepożądanych, choć pojawiają się doniesienia, że u chorych z przeciwciałami obserwowano gorsze wyniki leczenia [28].

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi u otrzymujących adalimumab są reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Są one relatywnie częste (do 20%), ale zazwyczaj słabo nasilone i nie zmuszają do zaprzestania leczenia [29]. W analizie 4 badań klinicznych (ARMADA, STAR, DEO11, DEO19) wykazano w grupie leczonej adalimumabem reakcje w miejscu wstrzyknięcia u 20,9% chorych, a u otrzymujących *placebo* u 13,8%. Tylko 0,3% chorych (zarówno w grupie leczonej adalimumabem, jak i otrzymujących *placebo*) przerwało z tego powodu leczenie [30, 31].

Najpoważniejszymi niepożądanymi działaniami związanymi z terapią lekami biologicznymi, które trzeba brać pod uwagę, lecząc nimi chorych na RZS, są ciężkie infekcje, a wśród nich reaktywacja zakażenia prątkiem gruźlicy. W siedmiu kontrolowanych badaniach klinicznych współczynnik występowania zakażeń wyniósł 1,52 pacjentów na rok u leczonych adalimumabem w porównaniu z 1,42 pacjentów na rok

w grupie otrzymującej *placebo*. Częstość ciężkich infekcji wyniosła 0,04 pacjentów na rok w grupie stosującej adalimumab i 0,02 pacjentów na rok w grupie *placebo* [32]. Poważne infekcje występowały głównie u pacjentów otrzymujących dodatkowe leczenie immunosupresyjne. Według Dixona i wsp. [33] w grupie pacjentów z aktywnym RZS terapia anty-TNF- α nie jest związana z podwyższonym ryzykiem ogólnym ciężkich infekcji w porównaniu z leczeniem LMPCh po dostosowaniu innych czynników ryzyka. Wzrasta natomiast ryzyko infekcji skóry i tkanek miękkich.

Większe ryzyko zakażenia prątkiem gruźlicy w grupie pacjentów z układowymi chorobami tkanki łącznej jest związane z samą chorobą oraz leczeniem immunosupresyjnym [34–36]. U wszystkich pacjentów kwalifikowanych do leczenia biologicznego należy przeprowadzić odpowiednie badania przesiewowe, tzn. skórny odczyn tuberkulinowy (PPD) i badanie radiologiczne klatki piersiowej [37, 38]. W populacji pacjentów szczepionych przeciwko gruźlicy z wątpliwym wynikiem PPD wskazane jest wykonanie tomografii komputerowej płuc oraz badania QuantiFERON test [39]. W przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy stosowanie leków z grupy anty-TNF- α jest przeciwwskazane. U chorych ze zwiększonym ryzykiem reaktywacji zakażenia prątkiem gruźlicy zalecana jest odpowiednia profilaktyka przeciwgruźlicza. W badaniach, które objęły ponad 13 tys. pacjentów, wskaźnik zachorowań na gruźlicę wynosił 0,26/100 pacjentów na rok. Większość zachorowań wystąpiła w czasie pierwszych 8 mies. leczenia, a prawdopodobieństwo rozwinięcia się aktywnej gruźlicy było znacznie większe, jeśli nie stosowano się do zaleceń związanych z profilaktyką [40].

Podsumowanie

Przeprowadzone dotychczas badania kliniczne z randomizacją oraz otwarte badania obserwacyjne wykazały, że adalimumab jest lekiem skutecznym i bezpiecznym w terapii chorych na RZS. Jego stosowanie przynosi korzyść zarówno pacjentom, którzy otrzymują go w monoterapii, jak i tym, którzy przyjmują adalimumab łącznie z LMPCh. Wykazano skuteczność stosowania adalimumabu u chorych po niepowodzeniach terapii klasycznymi LMPCh oraz innymi lekami biologicznymi. Obserwowane działania niepożądane są analogiczne do stwierdzanych podczas podawania dwóch pozostałych leków hamujących aktywność TNF- α .

Piśmiennictwo

1. Kucharz EJ. Reumatoidalne zapalenie stawów – strategia leczenia. *Ordynator Leków* 2001; 1: 14-16.
2. Zoń-Giebel A, Kotulska A, Giebel S i wsp. Antagonista receptora interleukiny 1 w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. *Przeg Lek* 2002; 59: 916-918.

3. Kucharz EJ. Modułacja kostymulacji limfocytów T w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. *Lekarz* 2007; 10: 58-62.
4. Nestorov I, Rigby WF. Clinical pharmacokinetics of TNF antagonists: how do they differ? *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34: 12-18.
5. den Broeder A, van de Putte L, Rau R, et al. A single dose, placebo controlled study of the fully human anti-tumor necrosis factor- α antibody adalimumab (D2E7) in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29: 2288-2298.
6. van de Putte LBA, Rau R, Breedveld FC, et al. Efficacy and safety of the fully human anti-tumor necrosis factor- α monoclonal antibody adalimumab (D2E7) in DMARD refractory patients with rheumatoid arthritis: a 12 week, phase II study. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1168-1177.
7. van de Putte LBA, Atkins C, Malaise M, et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 508-516.
8. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor- α monoclonal antibody, concomitant standard antirheumatic arthritis: Results of STAR (Safety trial of adalimumab in rheumatoid arthritis). *J Rheumatol* 2003; 30: 2563-2571.
9. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis patients taking concomitant methotrexate. The ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 35-45.
10. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy, A randomized, placebo-controlled 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1400-1411.
11. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study. A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 26-37.
12. Burmester GR, van de Putte LB, Rau R, et al. Sustained efficacy of adalimumab monotherapy for more than four years in DMARD-refractory RA. *Ann Rheum Dis* 2003; 62 (Suppl. 1): 192-193.
13. Burmester GR, Mariette X, Montecucco C, et al. Adalimumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: the Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) trial. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 732-739.
14. Burmester GR, Montegudo Saez J, Malaise HG. Adalimumab (HUMIRA) is effective and safe in treating rheumatoid arthritis (RA) in real-life clinical practice. 1-year results of the ReAct study. *Arthritis Rheum* 2005; 52 (Suppl. 9): S-541.
15. Mariette XL, Bijlsm JW, Herold M, et al. Adalimumab (HUMIRA) is effective when used in combination with other DMARDs as with methotrexate in treating rheumatoid arthritis. The ReAct study. *Arthritis Rheum* 2004; 50 (Suppl. 9): S-183.
16. Emery P, Schiff MH, Kalden JR, et al. Adalimumab (HUMIRA) plus methotrexate induces sustained remission in both early and long-standing rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50 (Suppl. 9): S-183-S-184.
17. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Long term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: ARMADA 4 year extended study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 753-759.
18. Schiff MH, Breedveld FC, Weisman MH, et al. Adalimumab (Humira) plus methotrexate is safe and efficacious in patients with rheumatoid arthritis into the 7th year of therapy. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1423.
19. van Vollenhoven R, Harju A, Brannemark S, Klareskog L, et al. Treatment with infliximab (Remicade) when etanercept (Enbrel) has failed or vice versa: data from the STURE registry showing that switching tumour necrosis factor alpha blockers can make sense. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1195-1198.
20. Brocq O, Albert C, Roux C, et al. Adalimumab in rheumatoid arthritis after failed infliximab and/or etanercept therapy: experience with 18 patients. *Joint Bone Spine* 2004; 71: 601-603.
21. Wick MC, Lindblad S, Klareskog L, van Vollenhoven RF. Adalimumab (Humira) restores clinical response in patients who have lost response to infliximab (Remicade) or etanercept (Enbrel): data from the STURE registry. *Ann Rheum Dis* 2004; 63 (suppl. 1): 260.
22. Bennett AN, Petersom P, Zain A, et al. Adalimumab in clinical practice. Outcome in 70 rheumatoid arthritis patients, including comparison of patients with and without previous anti-TNF exposure. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 1026-1031.
23. Nikas SN, Voulgari PV, Alamanos Y, et al. Efficacy and safety of switching from infliximab to adalimumab: a comparative controlled study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 257-260.
24. Bombardieri S, Ruiz AA, Fardellone P, et al. Effectiveness of adalimumab for rheumatoid arthritis in patients with a history of TNF-antagonist therapy in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1191-1199.
25. Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, et al. Outcomes After Switching From One Anti-Tumor Necrosis Factor α Agent to a Second Anti-Tumor Necrosis Factor α Agent in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Res Ther* 2007; 56: 13-20.
26. Gomez-Reino JJ, Carmona L; BIOBADASER Group. Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. *Arthritis Research & Therapy* 2006.
27. Food and Drug Administration. Adalimumab – for use in the treatment of rheumatoid arthritis. Abbott biologic licensing application. Dostępne na: <http://www.fda.gov/cder/biologics/review/adalabb123102rl.htm>.
28. Bartelds GM, Wolbink GJ, Stapel S, et al. High levels of human anti-human antibodies to adalimumab in a patient not responding to adalimumab treatment. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1249-1250.
29. Cvetkovic RS, Scott LJ. Adalimumab: a review of its use in adult patients with rheumatoid arthritis. *BioDrugs* 2006; 20: 293-311.
30. Scheinfeld N. Adalimumab: a review of side effects. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4: 637-641.
31. Schiff MH, Burmester GR, Kent JD, et al. Safety analyses of adalimumab (HUMIRA) in global clinical trials and US

- postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 889-894.
32. European medicines agency European Public Assessment Report Humira. Dostępne na: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/humira/humira.htm>
 33. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, et al. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2368-2376.
 34. Rajagopalan S. Tuberculosis and aging: a global health problem. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1034-1039.
 35. Johnson JL, Ellner JJ. Adult tuberculosis overview: African versus Western perspectives. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6: 180-186.
 36. Carmona L, Hernandez-Garcia C, Vadillo C, et al. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 7.
 37. Stenger S. Immunological control of tuberculosis: role of tumour necrosis factor and more. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (Suppl. 4): iv24-iv28.
 38. Desai SB, Furst DE. Problems encountered during anti-tumour necrosis factor therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20: 757-790.
 39. Efte MN, Houtman PM, Spoorenberg JP, Jansen TL. Tonsillar tuberculosis in a rheumatoid arthritis patient receiving anti-TNFalpha (adalimumab) treatment. *Neth J Med* 2005; 63: 112-114.
 40. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M; Biobadaser Group. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 756-761.