

Rytuksymab – miejsce w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów

Rituximab: the role in the treatment of rheumatoid arthritis

Małgorzata Tłustołowicz

Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Centralnego Szpitala Klinicznego MON Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

Słowa kluczowe: rytuksymab, reumatoidalne zapalenie stawów, deplecja limfocytów B, nieskuteczność anti-TNF- α .

Key words: rituximab, rheumatoid arthritis, B-cell depletion, anti-TNF- α failure.

Streszczenie

Rytuksymab jest przeciwciałem powodującym niszczenie limfocytów B zaangażowanych w proces zapalny w chorobach autoimmunologicznych. W reumatoidalnym zapaleniu stawów jest zalecany u chorych, u których utrzymuje się aktywny proces zapalny, mimo leczenia klasycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby i lekami anti-TNF- α . U tych chorych jest lekiem bardzo skutecznym, skuteczniejszym niż inny lek z grupy anti-TNF- α . Rytuksymab może być stosowany przez wiele lat, a jego skuteczność utrzymuje się na tym samym poziomie. Najczęstsze zdarzenia niepożądane występują w czasie wlewu leku, są one głównie związane z uwalnianiem cytokin z limfocytów B. Częstość i natężenie tych reakcji znacznie się zmniejsza po premedykacji glikokortykosteroidami, a także przy kolejnych podaniach leku. Innymi powikłaniami są infekcje, ale ich liczba nie jest większa niż w populacji chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. W artykule przedstawiono praktyczne aspekty kwalifikacji chorego do leczenia rytuksymabem oraz sposób przygotowania i podawania wlewu.

Przełanki teoretyczne do zastosowania rytuksymabu w reumatoidalnym zapaleniu stawów

Patogeneza reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) jest wieloczynnikowa i należy w niej wyróżnić czynniki środowiskowe, genetyczne oraz zaburzenia immunologiczne. Ogólnie podzielany jest pogląd, że inicjacja i podtrzymanie choroby wiąże się z odpowiedzią komórek

Summary

Rituximab is an antibody directed against B cells involved in the inflammatory processes in the course of autoimmune diseases. It is recommended in rheumatoid arthritis (RA) patients with persistent active inflammation despite treatment with classical disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and anti-TNF- α agents. In this particular population, its efficacy is higher than that of anti-TNF- α drugs. Rituximab may be used for many years maintaining the same level of efficacy. The most common adverse events are those experienced at the time of drug administration by infusion and are mainly associated with the release of cytokines from B cells. The frequency and intensity of those drug reactions decrease significantly upon premedication with glucocorticosteroids and with each subsequent drug dose. Another type of complications is infections, although their incidence is no higher than in the total population of RA patients. Practical aspects of qualification of patients for treatment as well as the procedure of infusion preparation and administration are also presented.

TCD42RO+ (komórki pamięci) na nieznaną antygen lub antygeny u osoby genetycznie predysponowanej [1]. Odpowiedź immunologiczna obejmuje reakcję komórek błony maziowej (monocytów, makrofagów, komórek śródłonka, fibroblastów, komórek T i B), w tym zaangażowanie licznych cytokin (TNF- α , IL-6 i IL-1) w procesie zapalnym [2]. Wiele ważnych ról w patogenezie RZS i innych chorób z autoagresji odgrywają limfocyty B. Mogą one działać jako komórki prezentujące antygen,

Adres do korespondencji:

dr n. med. Małgorzata Tłustołowicz, Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, Centralny Szpital Kliniczny MON WIM, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, tel. +48 22 681 73 78, faks +48 22 681 69 20, e-mail: m.tlustochowicz@gmail.com

Praca wpłynęła: 4.08.2010 r.

wydzielać cytokiny prozapalne (także TNF- α); produkują czynnik reumatoidalny i inne przeciwciała, aktywują limfocyty T. Jako komórki prezentujące antygen przetwarzają i prezentują białka antygeny, stymulują limfocyty T, które zostają aktywowane, proliferują i wytwarzają cytokiny prozapalne. Produkowany przez nie czynnik reumatoidalny może odgrywać rolę w podtrzymywaniu aktywacji limfocytów B i prezentowaniu antygeny komórkom T, co prowadzi do jego stałej produkcji. W strategii terapeutycznej stanowi to teoretyczną przeszkodę do przerwania tego procesu. Typową cechą aktywnych komórek B jest obecność na ich powierzchni m.in. antygeny CD20, który odgrywa rolę w proliferacji, aktywacji, różnicowaniu i apoptozie komórek B. Brak go natomiast na komórkach macierzystych, limfocytach pro-B, plazmacytach i komórkach zdrowych tkanek, nie występuje również w postaci wolnej w osoczu [2, 3, 4].

Rytuksymab

Rytuksymab jest chimerycznym (mysio-ludzkim) przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym metodą inżynierii genetycznej. Zawiera ludzkie sekwencje stałe IgG1 oraz złożone z łańcuchów lekkich i ciężkich mysie sekwencje zmienne. Wytwarzany jest przez komórki jagnięka chomika chińskiego, a oczyszczany metodą wybiórczej chromatografii i wymiany jonów z zastosowaniem swoistej inaktywacji usuwającej wirusy. Wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20, występującym na limfocytach pre-B i dojrzałych limfocytach B. Po związaniu z antygenem CD20 rytuksymab uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy komórek B. Do mechanizmów tych należy zapewne cytotoxyczność zależna od układu dopełniacza oraz komórkowa (granulocyty, makrofagi, limfocyty NK) zależna od przeciwciał, których mediatorem są receptory Fc γ . Wykazano też, że rytuksymab przyspiesza apoptozę limfocytów. Okres półtrwania leku wynosi średnio 20,8 dnia. Jego właściwości farmakokinetyczne są nieco inne u kobiet i mężczyzn, ale nie są istotne klinicznie. Nie ma dostępnych danych na temat właściwości farmakokinetycznych leku w niewydolności wątroby lub nerek.

Rytuksymab powoduje szybką i prawie całkowitą deplecję komórek B we krwi obwodowej przez 24 tygodnie. Maksymalna deplecja występuje w 15. dniu po podaniu leku, a od 16. tygodnia obserwuje się powolne jej ustępowanie, tak że od 24. tygodnia (nie dłużej niż do 40. tygodnia) liczba limfocytów wraca do normy mimo leczenia metotreksatem [2–4].

Dawkowanie i sposób podawania

Lek należy przechowywać w lodówce, w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed działaniem światła

słonecznego. Jego okres trwałości wynosi 30 miesięcy. Podawany jest po rozcieńczeniu w fizjologicznym roztworze chlorku sodowego lub 5% glukozy do stężenia 1–4 mg/ml. Przygotowany do infuzji roztwór zachowuje stabilność fizyczną i chemiczną przez 24 godziny w temperaturze 2–6°C, a następnie 12 godzin w temperaturze pokojowej. Ze względów mikrobiologicznych najlepiej jest, aby przygotowany lek był podany natychmiast, nie później niż po 24 godzinach. Należy go wówczas przechowywać w temperaturze 2–6°C. Mieszając roztwór przed podaniem, należy obracać pojemnikiem delikatnie, żeby uniknąć spienienia zawartości.

Cykl leczenia składa się z dwu infuzji dożylnych po 1000 mg, podawanych w odstępie 2 tygodni. Wlew powinien być podawany pod ścisłym nadzorem lekarza, w miejscu, w którym natychmiast dostępne są pełne środki do prowadzenia resuscytacji. Zalecana początkowa prędkość wlewu wynosi 50 mg/godz., po pierwszych 30 min można ją zwiększać o 50 mg/godz. co 30 min, maksymalnie do 400 mg/godz. W każdym kolejnym cyklu lek można podawać z początkową prędkością 100 mg/godz., którą można zwiększać o 100 mg/godz. co 30 min do maksymalnie 400 mg/godz. Rytuksymab nie jest zalecany u dzieci i młodzieży, dotychczas nie ma danych o jego bezpieczeństwie i skuteczności w tej grupie chorych. U osób powyżej 65. roku życia nie jest wymagana modyfikacja dawki. Nie należy podawać leku w postaci wstrzyknięcia dożylnego lub bolusa.

Reakcje związane z infuzją rytuksymabu mogą się wiązać z uwalnianiem z rozpadających się limfocytów cytokin i/lub innych mediatorów chemicznych. Ponieważ lek jest preparatem białkowym, może także powodować reakcje anafilaktyczne lub inne reakcje z nadwrażliwości, stąd konieczność zabezpieczenia natychmiastowego dostępu do adrenaliny, leków przeciwhistaminowych i glikokortykosteroidów. Kliniczne objawy reakcji to: świąd, gorączka, pokrzywka/wysypka, dreszcze, sztywność mięśniowa, kichanie, obrzęk naczynioruchowy, podrażnienie gardła, kaszel i skurcz oskrzeli z możliwością równoczesnego niedociśnienia lub nadciśnienia tętniczego. Skuteczne w opanowaniu tych objawów są leki przeciwgorączkowe, przeciwhistaminowe, w razie konieczności tlen, dożylna infuzja fizjologicznego roztworu chlorku sodu lub leki rozszerzające oskrzela i glikokortykosteroidy.

Zdarzenia niepożądane związane z podaniem rytuksymabu wystąpiły u 15% pacjentów po pierwszym wlewie (u 5% w grupie placebo) i u 2% po drugim wlewie (w grupie placebo też 2%). Były one łagodne lub umiarkowane, a ciężkie tylko u 1% leczonych. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych po kolejnych cyklach leczenia była na ogół mniejsza w porównaniu z częstością po pierwszym wlewie, ale trzeba pamiętać o możli-

wości pojawienia się HACA (przeciwciał przeciwchimerycznych). W badaniach klinicznych wynik dodatni testu na obecność HACA uzyskano ogółem po leczeniu rytuksymabem u 96/1039 (9,2%) chorych na RZS. Pojawienie się HACA nie wiązało się z pogorszeniem stanu klinicznego ani z podwyższeniem ryzyka wystąpienia reakcji związanych z kolejnymi infuzjami. Obecność HACA może prowadzić do nasilenia reakcji związanych z wlewem lub reakcji alergicznych podczas drugiego lub kolejnego wlewu. W jednym przypadku HACA odnotowano niepowodzenie w zakresie deplecji limfocytów B po kolejnym cyklu leczenia [5].

Ponieważ premedykacja glikokortykosteroidami zmniejsza liczbę niepożądanych reakcji o kilka procent, wszyscy chorzy powinni otrzymać metylprednizolon w dawce 100 mg na 30 min przed podaniem leku. W przypadku wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych, takich jak ciężka duszność, skurcz oskrzeli lub niedotlenienie, wlew leku musi być natychmiast przerwany. Po ustąpieniu wszystkich objawów można ponownie rozpocząć wlew z prędkością nieprzekraczającą połowy poprzednio zastosowanej. W przypadku nawrotu dolegliwości należy rozważyć przerwanie leczenia. Łagodne i umiarkowane działania niepożądane związane z wlewem zazwyczaj ustępują po zmniejszeniu prędkości jego poddawania. Prędkość wlewu można ponownie zwiększyć po złagodzeniu nasilenia objawów.

Przed rozpoczęciem leczenia pacjenta z chorobą serca w wywiadzie należy rozważyć ryzyko wystąpienia powikłań krążeniowych związanych z reakcjami wynikającymi z infuzji. Ponieważ w trakcie infuzji może wystąpić niedociśnienie, należy rozważyć możliwość przerwania stosowania leków hipotensyjnych na 12 godzin przed wlewem leku.

Przeciwwskazaniami do podania leku są: nadwrażliwość na substancję czynną lub białko mysie, czynne ciężkie zakażenia (gruźlica, posocznica, zakażenia oportunistyczne) oraz niewydolność serca IV klasy wg NYHA. Leku nie należy także podawać pacjentom ze znacznym obniżeniem odporności (w hipogammaglobulinemii, z niską liczbą limfocytów CD4 lub CD8). Należy zachować ostrożność, rozważając stosowanie leku u osób z często nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami bądź z chorobami podstawowymi sprzyjającymi występowaniu ciężkich zakażeń. Kolejny kurs leczenia nie może być podawany wcześniej niż po upływie 16 tygodni od poprzedniego. W trakcie leczenia rytuksymabem można kontynuować podstawowe leczenie glikokortykosteroidami, salicylanami, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi lub przeciwbólowymi [6].

Ewentualne szczepienia powinny być wykonane co najmniej 4 tygodnie przed planowanym podaniem leku. Podczas terapii nie są zalecane szczepionki zawierające

żywe wirusy, natomiast można podawać szczepionki zawierające wirusy zabite.

Immunoglobuliny przechodzą przez barierę łożyskową i zmniejszają liczbę limfocytów B u noworodków, dlatego lek nie powinien być stosowany u kobiet ciężarnych, z wyjątkiem przypadków, gdy korzyści z jego podania przewyższają ryzyko z tym związane. Zaleca się stosowanie skutecznej antykoncepcji do 12 miesięcy po ostatnim podaniu leku. Przez 12 miesięcy od zakończenia leczenia nie jest zalecane karmienie piersią, ponieważ immunoglobuliny przechodzą do mleka matki.

Zastosowanie kliniczne

Podstawą leczenia RZS są klasyczne leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak metotreksat (MTX). W ostatniej dekadzie to leczenie zostało zrewolucjonizowane przez nowe leki, zwłaszcza anty-TNF- α . Leki te na tyle poprawiły możliwości kontrolowania choroby, że obecnie mówi się o remisji jako celu leczenia, podczas gdy dotychczas mówiono tylko o poprawie. Jednak wysoki koszt terapii powoduje ograniczenia w ich dostępności w wielu krajach. Mimo sukcesów leków anty-TNF- α , istnieje zapotrzebowanie na inne terapie, ponieważ 30–40% osób leczonych inhibitorami TNF- α w ogóle nie reaguje na leczenie, a 63% pacjentów leczonych MTX i lekami anty-TNF- α nie osiąga remisji. Dodatkowe obawy w stosunku do tego leczenia dotyczą możliwości zwiększonego ryzyka zakażeń, zwłaszcza gruźliczego, chłoniaków, demielinizacji ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i wywoływania tocznia rumieniowatego układowego (SLE) [2–4].

Rytuksymab był badany w trzech kontrolowanych placebo, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, wieloośrodkowych badaniach z randomizacją.

Pierwsze badanie – przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, u chorych z aktywnym RZS mimo leczenia MTX – objęło 161 chorych. Średni czas trwania choroby wynosił 9–12 lat, średni DAS28 w chwili rozpoczęcia leczenia 6,8–6,9, zależnie od grupy terapeutycznej [3, 6].

Chorzy byli randomizowani do czterech grup: leczenia tylko MTX (stanowili grupę kontrolną), leczenia wyłącznie rytuksymabem, rytuksymabem z cyklofosfamidem oraz rytuksymabem z metotreksatem. U wszystkich chorych przeprowadzono 17-dniowy kurs leczenia prednizonem. Odpowiedź ACR20 obserwowano u 65% leczonych metotreksatem i rytuksymabem oraz u 76% leczonych cyklofosfamidem i rytuksymabem, w porównaniu z 38% leczonych metotreksatem i 33% leczonych samym rytuksymabem. Częstość odpowiedzi ACR50 w 24. tygodniu leczenia była również większa w grupach leczonych rytuksymabem z metotreksatem (u 43%

osób) lub rytuksymabem z cyklofosfamidem (u 41% badanych) niż samym MTX (u 13% pacjentów). Odpowiedź ACR70 stwierdzono: u 5% leczonych MTX, u 15% leczonych samym rytuksymabem lub w połączeniu z cyklofosfamidem i u 23% leczonych rytuksymabem łącznie z MTX. Odpowiedź ACR utrzymywała się do 48. tygodnia. Poprawę wg kryteriów EULAR obserwowano odpowiednio u 83% i 85% pacjentów, w porównaniu z 50% w grupie MTX. We wnioskach z badania stwierdzono, że rytuksymab jest skuteczny zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z MTX lub cyklofosfamidem, ale jego skuteczność jest większa wówczas, gdy jest podawany łącznie z MTX. Nie stwierdzono korzyści z jednoczesnego podawania rytuksymabu i cyklofosfamidu [3, 7].

W drugim badaniu (DANCER) uczestniczyło 465 chorych, u których nie uzyskano poprawy po uprzednio stosowanych lekach modyfikujących przebieg choroby (LMPCh) (w wywiadzie stosowanych 1–5 LMPCh) i/lub inhibitorach TNF- α . Średni czas trwania choroby w populacji badanej wyniósł 9–11 lat, aktywność oceniana za pomocą DAS28 wyniosła 6,7–6,8. Podawano dwie dawki rytuksymabu po 500 lub 1000 mg w dniach 1. i 15. W premedykacji zastosowano trzy sposoby postępowania: metylprednizolon 100 mg dożylnie na 30–60 min przed każdym wlewem, premedykację jak poprzednio i 60 mg prednizonu w dniach 2.–7. oraz 30 mg w dniach 8.–14. lub placebo zamiast kortykosteroidów. Odpowiedź ACR70 wystąpiła u 13% chorych leczonych rytuksymabem w dawce 2 \times 500 mg w skojarzeniu z MTX i u 20% leczonych rytuksymabem w dawce 2 \times 1000 mg z MTX, natomiast tylko u 5% leczonych wyłącznie MTX. ACR50 stwierdzono odpowiednio u 33%, 34% i 13% pacjentów. Odpowiedź na zastosowane leczenie wg kryteriów EULAR była zgodna z odpowiedzią na leczenie ocenianą wg kryteriów ACR. Podanie glikokortykosteroidów nie wpłynęło na wyniki oceny wg ACR, ale premedykacja zmniejszyła intensywność i częstość występowania reakcji związanych z wlewem. U chorych, u których zastosowano premedykację, ostre reakcje w czasie wlewu obserwowano u 19% w grupie przyjmującej placebo i rytuksymab w dawce 2 \times 500 mg oraz u 29% pacjentów stosujących rytuksymab 2 \times 1000 mg. W grupach bez premedykacji z zastosowaniem glikokortykosteroidów wartości te wyniosły odpowiednio: 14%, 32% i 37%. Glikokortykosteroidy nie miały wpływu na reakcje w czasie drugiego wlewu, podobnie glikokortykosteroidy doustne nie miały dodatkowego korzystnego wpływu. We wnioskach podkreślono, że leczenie rytuksymabem jest skuteczne, ale większą skuteczność osiągnięto, stosując dawkę 2 \times 1000 mg. Podanie glikokortykosteroidów przed pierwszym wlewem zmniejszyło liczbę reakcji niepożądanych [3, 8].

Kolejne badanie (REFLEX) objęło 520 chorych na RZS o średnim czasie trwania choroby 12 lat, u których nie uzyskano wystarczającej poprawy po podaniu jednego lub więcej inhibitorów TNF- α lub u których stwierdzono brak tolerancji na tego rodzaju leczenie. Kwalifikowani byli pacjenci, którzy chorowali co najmniej 6 miesięcy i u których w momencie kwalifikacji do badania stwierdzono aktywną postać zapalenia stawów. Metotreksat stosowano u nich w dawce 10–25 mg/tydzień, dodatkowo prednizon w dawce 60 mg w dniach 2.–7. oraz 30 mg w dniach 8.–14. od pierwszej infuzji. W 24. tygodniu poprawę ACR20 obserwowano u 51% osób leczonych rytuksymabem (u 18% w grupie placebo), ACR50 u 27% (u 5% placebo), ACR70 u 12% (u 1% placebo). Poprawa stanu chorych nie zależała od obecności czynnika reumatoidalnego, ale jego stężenie obniżyło się o 55%. Znamienność różnic w wynikach pojawiła się w tygodniach: 12. dla ACR50 i 16. dla ACR70. W 56. tygodniu wykazano znamienne mniejszą progresję zmian radiologicznych, w skali Sharpa w modyfikacji Genanta postęp zmian w grupie placebo wyniósł 2,31 przy 1,0 w grupie leczonej. Zmniejszyła się również liczba nadżerek (1,32 vs 0,59) i nastąpiło większe zwężenie szpary stawowej (0,99 vs 0,41). Liczba chorych bez progresji także była większa w grupie leczonej (61 vs 52%). Wyniki wskazują, że rytuksymab w połączeniu z MTX znamienne opóźnia destrukcję stawów.

W ocenie po 2 latach w grupie leczonej rytuksymabem w porównaniu z grupą otrzymującą jedynie MTX stwierdzono znamienne mniejszą progresję zmian radiologicznych [9].

Należy podkreślić, że 81% chorych w grupie placebo otrzymało leczenie rytuksymabem w okresie od 16. do 24. tygodnia, co może istotnie wpływać na ostateczne wyniki.

Poprawa w jakości życia również była większa w grupie leczonej rytuksymabem. W skali HAQ poprawa wyniosła –0,4 w porównaniu z poprawą –0,1, osiągniętą w grupie otrzymującej placebo, w FACIT –9,1 w porównaniu z –0,5. W pracy tej wykazano skuteczność leczenia rytuksymabem u chorych, u których nie osiągnięto poprawy po wcześniej zastosowanym leczeniu lekami anty-TNF.

Na kliniczny wynik leczenia rytuksymabem nie miało wpływu stwierdzenie obecności czynnika reumatoidalnego, wiek, płeć, powierzchnia ciała, rasa, liczba wcześniejszych cykli leczenia lub zaawansowanie choroby [3, 10–12].

Kolejne cykle leczenia a skuteczność

Odległą skuteczność rytuksymabu oceniono w otwartym badaniu u pacjentów uprzednio leczonych tym le-

kiem w różnych badaniach klinicznych. Chorzy otrzymywali kolejne podanie leku, jeśli po > 16. tygodniu od poprzedniego cyklu stwierdzano u nich > 8 obrzękniętych i bolesnych stawów. Wynik leczenia oceniano w 24. tygodniu po każdym cyklu. Ogółem 1039 chorych otrzymało > 1 cykl leczenia rytuksymabem, 570 otrzymało 2, 191 – 3, a 40 – 4 cykle, co stanowiło 1669 pacjentolat. Niezależnie od wcześniejszego leczenia lekami anty-TNF- α odpowiedź ACR20 w 24. tygodniu stwierdzono u 65% badanych po pierwszym cyklu i 72% – po drugim. Odpowiedź ACR70 stwierdzono u 12% pacjentów po pierwszym cyklu i 21% – po drugim. Po pierwszym cyklu leczenia obniżenie wartości DAS28 wynosiło 2,18, po drugim 2,75. Umiarkowana/dobra odpowiedź wg kryteriów EULAR wystąpiła u 88% chorych po pierwszym i u 79% po drugim cyklu leczenia. Remisja wg EULAR była dwa razy częstsza po drugim cyklu (6 vs 13%). Efekty drugiego podania były co najmniej tak samo dobre jak pierwszego, a aktywność choroby się obniżyła.

Działania niepożądane były częstsze w pierwszych 3 miesiącach po podaniu – głównie były to reakcje po wlewie. Liczba reakcji po wlewach zmniejszyła się z kolejnymi kursami, co może być związane z faktem, że leczenie było powtarzane u chorych z mniejszą liczbą limfocytów B, które uwalniały mniej cytokin. Infekcje były częstsze w pierwszych 3 miesiącach po cyklu, co sugeruje, że były związane ze stosowaniem glikokortykosteroidów w premedykacji. Rytuksymab nie miał kumulacyjnego wpływu na deplecję limfocytów B. Nie wykazano związku liczby tych limfocytów z powrotem aktywności choroby. Kolejne cykle leczenia powtarzano co 6–9 miesięcy. U chorych, którzy wcześniej byli leczeni inhibitorem TNF- α , drugi cykl podawano po 33,2 \pm 9,5 tygodniach, a trzeci – po 32,2 \pm 10,4. U chorych, którzy nigdy nie przyjmowali leku anty-TNF- α , drugi cykl leczenia podano po 45,5 \pm 33 tygodnie, trzeci po 48,3 \pm 23 tygodnie [13].

Maese i wsp. w badaniu SUNRISE podawali chorym, którzy w 24. tygodniu nie osiągnęli remisji po pierwszym cyklu (stwierdzono ją u 15%), drugi cykl leczenia rytuksymabem ($n = 318$ chorych) lub placebo ($n = 157$), najczęściej w 24.–28. tygodniu po pierwszym cyklu leczenia. W 48. tygodniu obserwowano poprawę wg kryteriów ACR20 u 53,5% chorych, którzy otrzymali rytuksymab, a u 44,6% – w grupie placebo. Różnice w skuteczności między grupami obserwowano już od 28.–32. tygodnia, gdyż w tym czasie obserwowano pogorszenie u chorych otrzymujących placebo. Chorzy, którzy dobrze odpowiedzieli na pierwszy cykl, dobrze reagowali również na drugi, ponieważ ci, którzy osiągnęli poprawę ACR70, mieli 4,5 razy większą szansę na jej utrzymanie po ponownym podaniu leku. Liczba działań niepożądanych, w tym poważnych, była w obydwu grupach podobna. Autorzy

uważają, że podanie 2 kursów rytuksymabu co 6 miesięcy daje lepsze wyniki niż podanie jednego kursu, przy podobnym profilu bezpieczeństwa [14].

Kolejnym dylematem w leczeniu RZS lekami biologicznymi jest to, czy w przypadku niedostatecznej odpowiedzi na jeden z inhibitorów TNF- α lepiej zmienić go na inny inhibitor TNF- α , czy też zastosować rytuksymab. Finckh i wsp. w takiej grupie 155 chorych podali rytuksymab, a u 163 – alternatywny inhibitor TNF- α . Skuteczność leczenia rytuksymabem zależała od poprzednich efektów podawania leków z grupy inhibitorów TNF- α – jeśli powodem zmiany była nieskuteczność inhibitora TNF- α , to odległy efekt oceniany za pomocą DAS28 był lepszy po rytuksymabie ($p = 0,03$, w 6. miesiącu zmniejszenie DAS28 o $-1,34$ vs $-0,93$). Jeśli powodem zmiany były inne przyczyny (preferencje chorego, działania niepożądane), odległa poprawa oceniana w DAS28 była podobna pomiędzy rytuksymabem i alternatywnym lekiem anty-TNF- α . Na wyniki nie miały wpływu: liczba niepowodzeń po wcześniejszych lekach anty-TNF- α , rodzaj inhibitora TNF- α oraz równoczesne podawanie leków modyfikujących przebieg choroby. Dane te sugerują, że rytuksymab jest bardziej skuteczny niż alternatywny inhibitor TNF- α u chorych, którzy zaprzestali leczenia inhibitorem TNF- α z powodu jego nieskuteczności [15].

Na podstawie danych uzyskanych z rejestru hiszpańskiego (MIRAR) stwierdzono, że leczenie rytuksymabem może być skuteczniejsze niż leczenie kolejnym inhibitorem TNF- α – średnia zmiana aktywności choroby (DAS28) w stosunku do wartości wyjściowych w ocenie po 3–6 miesiącach wyniosła $-1,54$ w grupie leczonej rytuksymabem vs $-0,87$ w grupie leczonej kolejnych inhibitorem TNF- α , $p = 0,02$ [16].

Działania niepożądane

W metaanalizie Salliota [17], obejmującej 1053 chorych biorących udział w programach klinicznych z zastosowaniem leków biologicznych, czas trwania ekspozycji wyniósł 2438 pacjentolat z 700 chorymi obserwowanymi dłużej niż 2 lata i 120 chorymi obserwowanymi dłużej niż 3 lata (otrzymali oni do 7 cykli leczenia). Częstość występowania działań niepożądanych zmniejszyła się z 88% po pierwszym cyklu do 81%, 72% i 65% po następnych cyklach. Częstość ostrych reakcji polekowych, zwykle łagodne lub umiarkowane, w kolejnych podaniach zmniejszyła się z 26% (cykl 1.) do 11% (cykl 4.), a w drugim podaniu każdego cyklu z 9% (cykl 1.) do 2% (cykl 4.). Przeciwciała HACA pojawiły się u 5% chorych po pierwszym cyklu i < 10% – po następnych.

Wydłużona deplecja obwodowych limfocytów B może stwarzać ryzyko zakażeń. Liczba ciężkich infekcji podczas terapii nieznacznie wzrasta (4,7–5,7/100 pacjentolat vs

3,2–3,7 u pacjentów z grupy otrzymującej placebo). Aż 67% chorych przebyło zakażenie, najczęściej górnych dróg oddechowych (32%) i dróg moczowych (11%). Nie obserwowano zakażeń oportunistycznych, w tym gruźlicy.

Istnieją również dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania po rytuksymabie innych leków biologicznych. Dane te dotyczą 78 chorych, którzy otrzymali leki anty-TNF- α po rytuksymabie. Liczba ciężkich zakażeń wyniosła u nich 7,6/100 pacjentolat i jest zbliżona do obserwowanej w terapiach wdrożonych *de novo* (6,4/100 pacjentolat). Częstość poważnych zakażeń nie odbiegała od obserwowanych w całej populacji chorych na RZS. W tradycyjnie leczonej grupie chorych na RZS ryzyko infekcji jest prawie 2 razy większe niż w populacji ogólnej [7]. Leki anty-TNF- α sprzyjają infekcji u 6–18%, tj. 6/100 pacjentolat, czyli 2–3 razy częściej niż w grupie nimi nieleczonej.

Obecne dane o bezpieczeństwie rytuksymabu obejmują 7198 pacjentolat ekspozycji na lek. Wiele cykli leczenia rytuksymabem otrzymało 3095 chorych, z czego 2365 chorych ≥ 2 , 1581 ≥ 3 , 1038 ≥ 4 i 495 ≥ 5 . Najczęstszymi reakcjami niepożądanymi były reakcje związane z podaniem leku (u 35% chorych, ale poważne u $< 1\%$). Liczba i ciężkość tych zdarzeń były podobne w czasie każdego kursu. Częstość ciężkich zakażeń nie zmieniała się między kolejnymi cyklami leczenia i utrzymywała się na poziomie 4–6 przypadków na 100 pacjentolat. Większość ciężkich zakażeń typowymi patogenami dotyczyła dolnych dróg oddechowych. Ciężkie zakażenia oportunistyczne były rzadkie. Nie stwierdzono przypadków gruźlicy [18].

Odsetek chorych z obniżonym stężeniem IgM i IgG poniżej dolnej granicy normy zwiększał się wraz z kolejnymi cyklami, ale częstość występowania ciężkich zakażeń była podobna do stwierdzanej w grupie chorych z prawidłowym poziomem immunoglobulin (nie stwierdzono przypadków agammaglobulinemii).

Miana przeciwciał przeciw wirusowi świnki, różyczki, ospy wietrznej, grypy oraz toksoidowi tężcowemu i dwoince zapalenia płuc utrzymywały się na stabilnym poziomie w ciągu 24 tygodni od podania leku. Nie dysponujemy obecnie danymi dotyczącymi wpływu leczenia rytuksymabem na występowanie nowotworów litych [13, 15, 18, 19].

We wrześniu 2009 r. zgłoszono przypadek postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML), zakończonej zgonem chorej na RZS leczonej rytuksymabem, która wcześniej nie była leczona MTX ani inhibitorem TNF- α . Jest to trzeci przypadek PML zgłoszony u chorego na RZS leczonego rytuksymabem. Wcześniej zgłoszono dwa zakończone zgonem przypadki potwierdzonej PML u chorych na RZS leczonych zarówno inhibitorami TNF- α , jak i rytuksymabem. Były to kobiety w wieku 51 i 73 lat,

z potencjalnymi czynnikami ryzyka wystąpienia PML, takimi jak nowotwory złośliwe jamy ustnej i gardła, leczenie chemioterapią i naświetlaniami i/lub długotrwała limfopenia.

Potencjalny mechanizm wpływu rytuksymabu na rozwój PML nie jest jasny. Zaleca się, aby pacjenci byli monitorowani w celu obserwacji nowych objawów wskazujących na wystąpienie tego powikłania (zaburzenia poznawcze, neurologiczne lub psychiczne). Leczenie należy natychmiast przerwać do czasu wykluczenia rozpoznania PML.

U chorych leczonych rytuksymabem, mimo pojawienia się przeciwciał przeciwjądrowych u 26% pacjentów, nie stwierdzono nowych przypadków chorób autoimmunologicznych, u 53,5% chorych ze stwierdzoną obecnością ANA przeciwciała te przestały być wykrywane po leczeniu, obserwowano znaczne zmniejszenie stężenia czynnika reumatoidalnego.

Wskazania do zastosowania rytuksymabu i zalecane postępowanie

Lek w skojarzeniu z MTX jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim RZS, u których stwierdzono niewystarczającą skuteczność leczenia lub też nietolerancję innych LMPCh, w tym jednego lub kilku inhibitorów TNF- α . Lek można podać 4 tygodnie po zaprzestaniu leczenia etanerceptem i 8 tygodni po leczeniu infliksymabem lub adalimumabem.

Inne potencjalne zastosowanie leku (wskazania niezarejestrowane) to: zespół Sjögrena, ziarniniakowatość Wegenera, krieglobulinemia związana z *hepatitis C*, ANCA-zależne zapalenia naczyń, guzkowe zapalenie tętnic, *dermato-* lub *polymyositis*.

Przed podjęciem decyzji o leczeniu rytuksymabem, konieczne jest zebranie dokładnego wywiadu i wykonanie badania fizykalnego w celu rozważenia korzyści i zagrożeń. Brakuje danych, aby chorzy musieli mieć wykonane badania w kierunku gruźlicy, ale zalecane jest wykonanie badania radiologicznego klatki piersiowej. Rutynowe badania laboratoryjne powinny być poszerzone o ocenę stężenia immunoglobulin i testy w kierunku zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, gdyż opisano przypadki *hepatitis fulminant* po leczeniu rytuksymabem. Nie ma jednoznacznych danych dotyczących ryzyka zakażenia wirusem typu C. Lek jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży i karmiących piersią.

Celem leczenia jest osiągnięcie niskiej aktywności choroby (DAS28 $\geq 3,2$), a sugerowana minimalna poprawa to poprawa DAS28 $\geq 1,2$. Powtórne leczenie może być zastosowane tylko u tych chorych, u których nastąpiła poprawa po pierwszym cyklu leczenia, a następnie (nie

wcześniej niż po 24 tygodniach) doszło u nich do wzrostu aktywności choroby. Za znamienne klinicznie zaostrzenie należy uważać pogorszenie DAS28 o $\geq 0,6$. W przypadku powrotu do podawania leków anty-TNF- α obecnie uważa się, że należy je zastosować nie wcześniej niż 4 miesiące po rytuksymabie. Stanowisko to wymaga potwierdzenia w dalszych badaniach [20–22].

Piśmiennictwo

1. Filipowicz-Sosnowska A. Reumatoidalne zapalenie stawów. W: Reumatologia kliniczna. Zimmerman-Górska I (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008; 495.
2. Frampton J, Scott L. Rituximab in rheumatoid arthritis. *Bio-drugs* 2007; 21: 333-341.
3. Sibilia J, Rottenberg JE, Mariette X. Rituximab: A new therapeutic alternative in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2008; doi: 10.1016/j.jbspin.2008.02.009.
4. Dass S, Vital E, Emery P. Rituximab: novel B-cell depletion therapy for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7: 2559-2570.
5. Charakterystyka Produktu leczniczego Mabthera®.
6. Charakterystyka produktu leczniczego. Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Sire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Wielka Brytania.
7. Edwards J, Szczepański L, Szechiński J. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 2572-2581.
8. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1390-1400.
9. Cohen S. Continued Inhibition of Structural Damage in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Rituximab at 2 years: REFLEX study. *Arthritis Rheum* 2008; 58: (suppl): S303.
10. Cohen S, Emery P, Greenwald M, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2793-2806.
11. Keystone E, Emery P, Peterfy C, et al. Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 216-221.
12. Keystone E, Burmester G, Furie R, et al. Improvement in patients-reported outcomes in a rituximab trial in patients with severe rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 785-793.
13. Keystone E, Fleischmann R, Emery P, et al. Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3896-3908.
14. Mease P, Cohen S, Gaylis N, et al. Efficacy, safety, and dose frequency of retreatment with rituximab in RA: results from a randomized controlled trial (SUNRISE). *Arthritis Rheum* 2008; 58: S619.
15. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, et al. Which subgroup of rheumatoid arthritis patients benefits from switching to rituximab versus alternative anti-TNF agents after previous failure to anti-TNF agent? *Ann Rheum Dis* online 04 May 2009, doi: 10.1136/ard.2008.105064.
16. Gomez-Reino JJ, et al. Rituximab compared with further tumour necrosis factor (TNF) antagonist therapy in rheumatoid arthritis (RA) patients who had previously failed TNF antagonist therapy: Results of a prospective, observational study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 (Suppl 3): 442.
17. Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 25-32.
18. van Vollenhoven RF, et al. Long-Term Safety of Rituximab: Long-Term Follow-up of the RA Clinical Trials and Retreatment Population. *Arthritis Rheum* 2009; 60 (10 Suppl): S730.
19. Genovese MC, Breedveld F, Emery P, et al. Safety of biologic therapies following rituximab treatment in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2009; doi:10.1136/ard.2008.101675.
20. Szechiński J, Głuszko P, Kucharz E i wsp. Konsensus dotyczący stosowaniu rituksymabu w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. *Reumatologia* 2007; 45: 115-119.
21. Smolen J, Keystone E, Emery P, et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 143-150.
22. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatoid diseases, 2007. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 2-22.