

Doświadczenia własne w leczeniu antycytokinowym

Own experience in anticytokine treatment

Małgorzata Tłustochowicz, Zofia Malec, Artur Bachta, Jacek Jancelewicz

Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii WIM CSK MON w Warszawie, kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Witold Tłustochowicz

Słowa kluczowe: reumatoidalne zapalenie stawów, etanercept, infliksymab, skuteczność, powikłania.

Key words: rheumatoid arthritis, etanercept, infliximab, efficacy, complications.

Streszczenie

Celem pracy była ocena skuteczności i powikłań terapii lekami blokującymi TNF-alfa u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów odporne na leczenie standardowe. W zależności od dostępności leku 26 chorych otrzymało infliksymab, a 10 etanercept. Średni czas leczenia w grupie infliksymabu wyniósł 12 mies., a w grupie etanerceptu 8,8 mies. W grupie infliksymabu stałą poprawę obserwowano u 22 chorych (84%), z czego u 9 (34%) dużą, u 8 (31%) umiarkowaną i u 5 (19%) niewielką. Nie obserwowano poprawy u 1 chorego (4%), a po okresie wstępnej poprawy u 3 chorych (12%) zaobserwowano pogorszenie. Leczenia zaprzestano u 7 chorych (28%), u 3 z powodu braku skuteczności, a u 4 z powodu wystąpienia reakcji alergicznych. W grupie leczonej etanerceptem poprawę obserwowano u 8 chorych, w tym remisję u 3 (30%) i dobrą odpowiedź u 5 (50%). Nie obserwowano poprawy u 2 chorych (20%), co było przyczyną zaprzestania leczenia. U chorych w trakcie leczenia wystąpiły objawy niepożądane, ale ich natężenie było małe i nie wymagało zaprzestania leczenia.

Blokery TNF-alfa okazały się lekami skutecznymi i bezpiecznymi, godnymi polecenia u chorych niereagujących na inne formy terapii.

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą, immunologicznie zależną, zapalną, układową chorobą tkanki łącznej, charakteryzującą się nieswoistym, symetrycznym zapaleniem stawów, występowaniem zmian pozastawowych, powikłań układowych, prowadzącą do niesprawności, kalectwa i przedwczesnej śmierci.

Prozapalną cytokiną, odgrywającą kluczową rolę w patogenezie tej choroby, jest czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF α). Odpowiada on za przewlekłość procesu zapalnego, niszczenie chrząstki stawowej i ubytek tkanki kostnej. Po zablokowaniu tej cytokiny obserwu-

Summary

The aim of the study was to assess efficacy and adverse events of TNF-alpha blocking treatment in patients with rheumatoid arthritis refractory to standard disease modifying drugs. Dependent to the access of possible agent 26 patients received infliximab and 10 etanercept. In infliximab group an average time of treatment was 12 months, in etanercept group 8,8 months. In infliximab group permanent improvement was observed in 22 patients (84%), between them very good in 9 (34%), moderate in 8 (31%) and low in 5 (19%). In 1 patient (4%) improvement was not observed, in 3 (12%) it was transient and followed by exacerbation. Treatment was stopped in 7 patients (28%), due to lack of efficacy in 3 and due to allergic reactions. In etanercept group improvement was observed in 8 patients, between them remission in 3 and very good in 5 (50%). In 2 patients treatment was stopped due to lack of efficacy. In these patients unexpected complications appeared, but were mild and did not require treatment stopping. TNF-alpha blockers proved to be successful and safety treatment worth to be recommended in patients not reacting to other forms of treatment.

jemy odwracalność powyższych efektów, w wyniku czego uzyskujemy kliniczną i radiologiczną poprawę [1–5]. Obecnie stosowane są 3 czynniki neutralizujące działanie TNF α – 2 przeciwciała monoklonalne (infliksymab i adalimumab) i rekombinowany receptor dla TNF α (etanercept). Etanercept jest ludzkim, rekombinowanym, rozpuszczalnym receptorem dla TNF α , jest stosowany we wstrzyknięciach podskórnych.

Infliksymab jest chimeryzowanym (mysio-ludzkim) monoklonalnym przeciwciałem anti-TNF α , podawanym we wlewach dożylnych.

Adres do korespondencji:

dr med. Małgorzata Tłustochowicz, Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii WIM CSK MON, ul. Szaserów 128, 00-909 Warszawa

Zarówno etanercept, jak i infliksymab charakteryzują się dużą skutecznością u chorych z agresywnie przebiegającą, destrukcyjną postacią RZS, u których dotychczasowe leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby nie było skuteczne. Zastosowanie ich zaleca się po wypróbowaniu innych leków modyfikujących przebieg choroby, a przede wszystkim metotreksatu w dawce 20–25 mg tygodniowo. Leki blokujące TNF α można dodawać do wcześniej stosowanego leczenia lub – jeśli jest to konieczne – zastępować nimi dotychczasowe leczenie [2, 3, 6].

Celem pracy była ocena skuteczności leczenia, częstości i rodzaju działań niepożądanych oraz przyczyn zaprzestania terapii etanerceptem i infliksymabem.

Materiał i metody

Badaniami objęto chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, hospitalizowanych w Klinice Chorób Wewnętrznych i Reumatologii CSK MON, u których mimo leczenia jednym lub kilkoma lekami modyfikującymi przebieg choroby i kortykosteroidami w dawce do 15 mg w przeliczeniu na prednizolon utrzymywały się cechy aktywnego procesu zapalnego w postaci:

- 1) 6 lub więcej bolesnych stawów,
- 2) 6 lub więcej obrzękniętych stawów,
- 3) oceny aktywności choroby przez chorego powyżej 50 mm na 100 mm wizualnej skali bólu (VAS),
- 4) oceny aktywności choroby przez lekarza powyżej 50 mm na tej skali,
- 5) OB powyżej 28 mm po godzinie lub stężenia CRP powyżej 2 mg/dl.

W zależności od dostępności leczenia antycytokinowego chorych przydzielono do grupy leczonej infliksymabem lub etanerceptem. W grupie leczonej infliksymabem było 26 chorych (25 kobiet i 1 mężczyzna) w wieku 19–75 lat (średnio 43,7 \pm 12,5), o czasie trwania choroby 1–35 lat (średnio 7,65 \pm 5 lat). U 1 chorego w badaniu radiologicznym dłoni stwierdzono I okres zmian wg Steinbrockera, u 13 – II, u 8 – III i u 4 – IV. W chwili zakwalifikowania do badania 9 chorych otrzymywało metotreksat w dawce 15–20 mg tygodniowo w monoterapii, terapię wielolekową stosowało 17 chorych (7 chorych nie otrzymywało metotreksatu). Infliksymab podawano w dawce 200 mg w 2-godzinnych wlewach dożylnych, podawanych w tygodniach: 0, 2., 6., a następnie, co 2 mies.

W ocenie aktywności choroby kierowano się kryteriami ACR [7]:

- 1) liczba obrzękniętych stawów,
- 2) liczba bolesnych stawów,
- 3) ocena aktywności choroby przez chorego na 100 mm skali (VAS),

4) ocena aktywności choroby przez lekarza na 100 mm skali (VAS),

5) pomiar wielkości OB i stężenia CRP.

Wielkość poprawy oceniano indywidualnie u każdego chorego w stosunku do badania wyjściowego, używając skali: niewielka – o 20%, umiarkowana – o 50% i duża o 70%. Musiała ona zaistnieć w co najmniej 3 z badanych kryteriów (obowiązkowo 1. i 2. plus jedno z pozostałych). Chorzy byli leczeni przez 2–29 mies. (średnio 12 mies.).

W grupie leczonej etanerceptem było 10 chorych (7 kobiet i 3 mężczyzna) w wieku 18–59 lat (średnio 38,3 \pm 15,7 roku), o czasie trwania choroby 3–13 lat (średnio 6,5 \pm 4,2 roku). U 1 chorego w badaniu radiologicznym dłoni stwierdzono I okres zmian wg Steinbrockera, u 5 – II, u 4 – III. W chwili zakwalifikowania do badania 6 chorych otrzymywało metotreksat w dawce 15–20 mg tygodniowo w monoterapii, metotreksat z cyklosporyną stosowano u 1 chorego, leflunomid u 1 chorej i sulfasalazynę też u 1 chorej. Lek podawano 2 razy w tyg. po 25 mg podskórnice.

Aktywność choroby w tej grupie oceniano za pomocą wskaźnika DAS 28 [8], w ocenie skuteczności leczenia kierowano się kryteriami EULAR, przedstawionymi w tabeli I:

Do czasu podsumowania wyników chorzy byli leczeni w ten sposób przez 4–15 mies. (średnio 8,8 mies.).

Wyniki

Wyniki leczenia infliksymabem przedstawiono w tabeli II.

Stłą poprawę obserwowano u 22 chorych (84%), z czego u 9 (34%) dużą, u 8 (31%) umiarkowaną i u 5 (19%) niewielką. Nie obserwowano poprawy u 1 chorego (4%), a po okresie wstępnej poprawy u 3 chorych (12%) zaobserwowano pogorszenie.

Leczenia zaprzestano łącznie u 7 chorych, u 3 (12%) było to spowodowane brakiem efektu leczenia, a u 4 (15%) wystąpieniem objawów niepożądanych w postaci uogólnionej pokrzywki u 1 chorej, nudności, wymiotów, bólów brzucha i bradykardii u 1 chorej, rumienia skóry, duszności i bólów brzucha u 1, pokrzywki, bólów mięśni i spadku ciśnienia tętniczego krwi u 1. U pozostałych 19 chorych leczenie jest kontynuowane.

Wyniki leczenia etanerceptem przedstawiono w tabeli III.

Remisja choroby wystąpiła 3 chorych (30%), u jednego z małą wyjściową aktywnością choroby i u 2 z dużą. Dobrą odpowiedź na leczenie stwierdzono u 5 chorych (50%), z czego u 1 z wyjściową umiarkowaną aktywnością choroby i u 4 z dużą. Po leczeniu u 3 z nich (30%) utrzymywała się mała aktywność choroby,

a u 2 umiarkowana. Nie obserwowano poprawy u 2 chorych (20%), było to przyczyną zaprzestania leczenia. U tych chorych w trakcie leczenia wystąpiły objawy niepożądane w postaci wysypki na skórze podudzi i zwiększenia aktywności aminotransferaz, ale ich małe natężenie nie było przyczyną przerwania kuracji.

Omówienie

Celem leczenia w reumatoidalnym zapaleniu stawów jest opanowanie zaostrzenia choroby i podtrzymanie uzyskanej poprawy. Zmniejsza to dolegliwości u chorego, a następnie spowalnia powstawanie nadżerek i w konsekwencji opóźnia destrukcję stawów prowadzącą do inwalidztwa. Dotyczy to zwłaszcza leczenia wczesnego, przed upływem 3 mies. od wystąpienia choroby, i agresywnego, polegającego na użyciu jednego lub kilku leków podstawowych jednocześnie w dawkach terapeutycznych. Jednak wielu chorych nie reaguje na to leczenie bądź występują u nich działania niepożądane. W tych przypadkach użycie leków antycytokinowych, mimo ich wysokiej ceny, jest uzasadnionym wyborem [1, 3, 9]. Leki blokujące TNF α należą do skutecznych i bezpiecznych w modyfikacji przebiegu choroby, a ich zaletą jest to, że są skuteczne również u chorych, u których zawiodły leki podstawowe, w tym metotreksat. Podawane w odpowiednich dawkach i wg schematu powinny w ciągu 8–12 tyg. doprowadzić do znacznej poprawy objawów podmiotowych, przedmiotowych i wyników badań laboratoryjnych.

Zastosowanie przez nas etanerceptu i infliksymabu w połączeniu z innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby pozwoliło na uzyskanie poprawy u 84% chorych leczonych infliksymabem i u 80% leczonych etanerceptem, mimo że w większości była to grupa chorych, u których zawiodły inne leki. Zadawalającą poprawę stwierdzono u 65% leczonych infliksymabem i u 70% etanerceptem. Brak skuteczności, prowadzący do zaprzestania leczenia, obserwowano u 20% leczonych etanerceptem i u 16% infliksymabem. W prezentowanej pracy nie oceniano wpływu leczenia na postęp zmian radiologicznych.

Najczęstszą przyczyną zaprzestania leczenia infliksymabem (u 15%) było wystąpienie działań niepożądanych w postaci występujących w trakcie wlewu: uogólnionej pokrzywki, nudności, bólów jamy brzusznej, rumienia skóry. Objawy ustąpiły po przerwaniu podawania leku oraz zastosowaniu typowego leczenia przeciwalergicznego, podawanie leku ukończono bez powikłań.

U chorych leczonych etanerceptem przyczyną odstawienia leku był brak skuteczności. U tych chorych wystąpiły także działania niepożądane w postaci wysypki krostkowej na skórze oraz zwiększenie stężenia

aminotransferaz, były one jednak o niewielkim nasileniu i nie wymagały dodatkowego postępowania.

W badaniu TEMPO [10, 11] dzięki zastosowaniu etanerceptu uzyskano istotną poprawę u ponad 50% chorych w monoterapii i ok. 70% w połączeniu z metotreksatem.

Tabela I. Kryteria odpowiedzi na leczenie w zależności od aktywności wyjściowej wskaźnika DAS

Table I. Response criteria to treatment dependent on initial DAS score

Zmiana wartości DAS28 w wyniku leczenia			
obecna wartość DAS28	zmiana >1,2	zmiana 0,6–1,2	zmiana <0,6
<3,2	dobra	średnia	brak
3,2-5,1	średnia	średnia	brak
>5,1	średnia	brak	brak

Tabela II. Ocena skuteczności leczenia infliksymabem

Table II. Efficacy assessment after infliximab treatment

Wielkość poprawy	Liczba chorych	Odsetek grupy badanej (%)
duża	9	34
umiarkowana	8	31
niewielka	5	19
łącznie	22	84
brak	1	4
poprawa, a następnie pogorszenie	3	12

Tabela III. Ocena skuteczności leczenia etanerceptem

Table III. Efficacy assessment after etanercept treatment

Wyjściowa aktywność choroby	Liczba chorych	Odpowiedź na leczenie
mała	1	dobra (remisja)
umiarkowana	1	dobra (mała aktywność)
duża	8	2 – remisja 4 – dobra 2 – brak poprawy

satem, przy poprawie tylko u 45% leczonych samym metotreksatem. Remisję obserwowano u prawie połowy chorych leczonych w sposób skojarzony, utrzymywała się ona na tym samym poziomie przez 3 lata. Wynik naszej obserwacji nie odbiegał więc istotnie od obserwacji w tym badaniu. Poważne działania niepożądane, w tym ciężkie zakażenia i nowotwory, były podobne we wszystkich grupach, niezależnie od leczenia. W naszej małej grupie nie obserwowaliśmy poważnych działań niepożądanych wymagających odstawienia leku.

Również w badaniu ATTRACT [12] wykazano, że dzięki zastosowaniu infliksymabu w dawce 10 mg/kg m.c. uzyskano istotną poprawę u 39%, a znacznej u 25% chorych, przy braku istotnych działań niepożądanych. Uzyskane przez nas wyniki były zdecydowanie lepsze, ale nieco częściej obserwowano działania niepożądane.

Doniesienia wielu autorów wskazują, że objawy dotyczące zwiększonej częstotliwości występowania uogólnionych infekcji nie są uzasadnione, co nie zwalnia od zwracania uwagi na możliwość ujawnienia zaleczonej gruźlicy. Natomiast mogą się ujawniać bądź pogarszać choroby demielinizacyjne mózgu, może wystąpić leukocytoklastyczne zapalenie naczyń (wydaje się, że te leki nie wpływają na ujawnienie tocznia układowego). Infliksymab może zaostrzyć zastoinową niewydolność krążenia [6]. Nie zmienia to faktu, że leki antycytokinowe zastosowane w sposób właściwy i przy zachowaniu środków bezpieczeństwa stanowią istotny postęp w leczeniu RZS i pozwalają na odwrócenie jego niekorzystnego przebiegu.

Piśmiennictwo

1. Breedveld FC, Kalden J. Appropriate and effective management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 627-33.
2. Filipowicz-Sosnowska A. Reumatoidalne zapalenie stawów. *Medical Update* 2002 (suppl. 3): 3-9.
3. Furst D, Keystone E, Breedveld F, et al. Updated consensus statement on tumor necrosis factor blocking agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 112-5.
4. O'Dell J. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 2591-602.
5. van Oosterhout M, Levarht E, Sont J, et al. Clinical efficacy of infliximab plus methotrexate in DMARD naïve and DMARD refractory rheumatoid arthritis is associated with decreased synovial expression of TNF α and IL18 but not CXCL12. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 537-43.
6. Hyrich KL, Silman AJ, Watson, et al. Anti-tumor necrosis factor α therapy in rheumatoid arthritis: an update and safety. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1538-43.
7. Felson DT, Anderson J, Boers M, et al. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 727-35.
8. Prevoo ML, van't Hof M, Kuper H, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 44-8.
9. Symmons DP. Anti-tumor necrosis factor α therapy: can we afford it? *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 969-70.
10. Klareskog L, van der Heijde D, Freundlich B, et al. Sustained efficacy and safety of etanercept and methotrexate. Combined and alone in RA patients. *EULAR* 2005.
11. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager J, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 675-81.
12. Lipsky PE, van der Heijde D, St Clair E, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. N Engl J Med* 2000; 343: 1594-602.