

Zastosowanie przeciwciał monoklonalnych przeciw limfocytom B w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów

B cell depletion with monoclonal antibody as treatment for rheumatoid arthritis

Piotr Wiland

Katedra Fizjoterapii Wydziału Zdrowia Publicznego Akademii Medycznej we Wrocławiu, kierownik Katedry dr hab. med. Andrzej Pozowski

Słowa kluczowe: reumatoidalne zapalenie stawów, limfocyt B, rituksymab, antygen CD20.

Key words: rheumatoid arthritis, lymphocyte B, rituximab, CD20 antigen.

Streszczenie

W ostatnich latach nasza wiedza o udziale limfocytów B w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów uległa znacznemu poszerzeniu. Obecnie uważa się, że limfocyty B odgrywają zasadniczą rolę w rozwoju reumatoidalnego zapalenia stawów. Okazało się, że powodują one aktywację limfocytów T w błonie maziowej i indukowanie wydzielania cytokin. Antygen CD20 obecny na powierzchni limfocytów B jest antygenem bardzo specyficznym dla tych komórek. Bardzo dobre wyniki terapii z użyciem przeciwciała monoklonalnego, jakim jest preparat rituksymab, który jest skierowany przeciwko antygenowi CD20, jest kolejnym dowodem na bardzo istotną rolę limfocytów B w powstawaniu reumatoidalnego zapalenia stawów.

Patogeneza reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) jest istotnym zagadnieniem, którego wyjaśnianie pomaga stosować coraz bardziej skuteczne metody leczenia tej choroby. Jednakże precyzyjne poznanie etiologii i łańcucha zdarzeń prowadzących do powstania RZS wciąż nie jest do końca wyjaśnione. Stwierdzenie występowania we krwi u dużej części chorych na RZS czynnika reumatoidalnego (*rheumatoid factor* – RF), który aglutynował eryocyty pokryte immunoglobuliną G (IgG), oraz określenie jego charakteru jako autoprzeciwciała rozpoznającego część Fc pozwala zaliczyć RZS do chorób autoimmunizacyjnych. Oznaczanie RF zosta-

Summary

In recent years our knowledge of the role of B lymphocytes in the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA) has expanded and it is now thought that B cells have a more extensive role than was previously appreciated. They seem to play a pivotal role in the activation of synovial T cells and induction of cytokine secretion. CD20 antigen expressed on the surface of B cells is highly specific to B cells. The success of B cell depletion therapy by using the monoclonal antibody Rituximab, which targets CD20, further emphasized the importance of B cells in the pathogenesis of RA.

ło uznane za bardzo użyteczne badanie diagnostyczne i prognostyczne w RZS, natomiast pytanie, czy RF odgrywa rolę w patogenezie RZS, pozostawało przez dłuższy czas bez odpowiedzi.

Do chwili obecnej istniała zgodność poglądów co do roli w patogenezie RZS takich komórek, jak limfocyty T (w interakcji między antygenem a cząsteczkami klasy II kompleksu zgodności tkankowej), makrofagi (w wydzielaniu cytokin prozapalnych) oraz fibroblasty błony maziowej (w uszkodzeniu tkanki chrzęstnej). Panowało natomiast przekonanie, że limfocyty B odgrywają w tym procesie rolę drugorzędą.

Adres do korespondencji:

dr hab. Piotr Wiland, Katedra Fizjoterapii, Wydział Zdrowia Publicznego, Akademia Medyczna, ul. Grunwaldzka 2, 50-355 Wrocław, tel. +48 71 321 50 19

Praca wpłynęła: 30.03.2006 r.

Limfocyty B w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów

Najbardziej charakterystyczną cechą obrazu histologicznego RZS jest występowanie grudkowatych skupisk zawierających limfocyty B oraz naciekanie błony maziowej przez plazmocyty. W ostatnich latach coraz większą uwagę zaczęto przywiązywać do wielu mechanizmów w immunopatogenezie RZS, w których limfocyt B ma główne znaczenie, co można ująć w następujących punktach:

- 1) Limfocyty B są zarazem komórkami, prezentującymi antygen i dostarczającymi wielu ważnych sygnałów kostymulujących, co z kolei jest istotne dla klonalnej ekspansji limfocytów T CD4+ i ich czynności efektorowych.
- 2) Błona maziowa u chorych na RZS zawiera znaczną liczbę limfocytów B, syntetyzujących czynnik reumatoidalny. Serododatnia postać RZS ma cięższy przebieg pod względem destrukcji stawów i zmian narządowych w porównaniu z osobami chorymi na RZS z nieobecny w surowicy czynnikiem reumatoidalnym. Czynnikiem reumatoidalnym może zachowywać się jak samonapędzający bodziec dla limfocytów B, co prowadzi do aktywacji i prezentacji antygenów wobec limfocytów T, które z kolei są odpowiedzialne za dalszą syntezę czynnika reumatoidalnego.
- 3) Limfocyty B obecne w błonie maziowej chorych na RZS również wydzielają takie cytokiny prozapalne, jak TNF- α , interleukina-6 i 10, które wpływają na czynność innych komórek układu odpornościowego, synowocytów oraz komórek mezangialnych.
- 4) W mechanizmie aktywacji limfocytów T leżącym u podstaw patogenezy RZS limfocyty B odgrywają kluczową rolę [1].

Blokowanie czynności limfocytów B

Istotny postęp w leczeniu RZS w ostatnich latach jest związany z wprowadzeniem do terapii przeciwciał monoklonalnych anty-TNF- α (*tumor necrosis factor* – TNF). Głównym miejscem syntezy TNF- α u chorych na RZS są makrofagi błony maziowej. Nie zostało natomiast udowodnione, jaki proces wpływa na tę zwiększoną produkcję TNF- α . Według jednej z hipotez jest ona skutkiem trawienia kompleksów immunologicznych przez makrofagi błony maziowej. Wychodząc z założenia, że limfocyty B produkujące czynnik reumatoidalny mogą stanowić cel terapii, zastosowano blokowanie czynności limfocytów B. Dla osiągnięcia tego celu podaje się przeciwciała skierowane przeciwko stymulatorom wzrostu limfocytów B, takim jak np. *B-cell activating factor* (BAFF) z rodziny TNF lub bardziej bezpośrednio przeciwko markerom powierzchniowym na limfocytach B, takim jak CD20 czy CD22, co znalazło zastosowanie w leczeniu procesów rozrostowych układu chłonnego. Dostępne są już pierwsze

dane z badań leczenia wczesnej fazy RZS i toczenia rumieniowatego układowego (TRU) monoklonalnymi przeciwciałami przeciwko rozpuszczalnemu receptorowi dla *B-lymphocyte stimulator* (BLyS). Wynika z nich, że stosowanie tych przeciwciał jest stosunkowo bezpieczne i wywołuje częściowe usunięcie z krążenia obwodowego limfocytów B. Znacznie więcej danych klinicznych dotyczy stosowania rituksymabu (*rituximab*, RTX), który jest przeciwciałem przeciwko markerowi powierzchniowemu CD20. Przebłonowy antygen CD20 jest białkiem złożoną z 44 aminokwasów i jest zlokalizowany na limfocytach pre-B i dojrzałych limfocytach B zarówno prawidłowych, jak i zmienionych nowotworowo. Antygen CD20 nie występuje na komórkach macierzystych linii w szpiku, komórkach prekursorowych *pre-B* oraz komórkach plazmatycznych czy innych tkankach. Można go wykazać w ponad 95% wszystkich komórek B chłoniaków niezłośliwych. Ta lokalizacja pozwala na specyficzne eliminowanie limfocytów B przy nietkniętych komórkach szpikowych i komórkach plazmatycznych. Blokowanie CD20 u osób z chorobami autoimmunologicznymi i chłoniakami niezłośliwymi nie wywoływało ani istotnego zmniejszenia poziomu immunoglobulin syntetyzowanych przez plazmocyty, ani istotnego zwiększenia częstości zakażeń.

Istnieją 4 możliwe mechanizmy oddziaływania RTX po związaniu z antygenem CD20. Po pierwsze, przeciwciało ulega związaniu z pozakomórkową domeną antygeny CD20, co aktywuje dopełniacz i wywołuje lizę komórki, na której się on znajduje; obserwuje się to przy zabijaniu limfocytów B w układzie limfatycznym. Po drugie, przeciwciało anty-CD20 może wzbudzić mechanizm uzależnionej od przeciwciała cytotoksyczności komórkowej. Występuje ona wtedy, gdy część Fc przeciwciała jest rozpoznawana przez odpowiednie receptory na komórkach cytotoksycznych. Ten sposób działania jest odpowiedzialny w szczególności za niszczenie limfocytów B w krwi obwodowej. Po trzecie, przeciwciało może zmieniać zdolność odpowiedzi limfocytów B na antygen lub inne bodźce. Wreszcie przeciwciało anty-CD20 może zainicjować zaprogramowaną śmierć komórki. Wszystkie te mechanizmy w mniejszym lub większym stopniu są zależne od limfocytów B.

Innym zagadnieniem jest mechanizm i konsekwencje zablokowania limfocytów B dla rozwoju RZS. Według Edwardsa i wsp. [2] odbywa się to przez zmniejszenie poziomu kompleksów immunologicznych w błonie maziowej dzięki eliminacji komórek pamięci B, które są potrzebne dla odnowienia krótko żyjących plazmocytów wytwarzających autoprzeciwciała, skutkiem czego zmniejsza się wytwarzanie przez makrofagi TNF.

Według alternatywnej hipotezy przeciwciało przeciwko CD20 blokuje limfocyty B, które są komórkami prezentującymi antygen, a przez to zmniejsza aktywa-

cję limfocytów T i zapalenie błony maziowej zależnej od limfocytów T. Potwierdzają to wyniki dwóch badań. W pierwszym użyto szczepu myszy, u których wykazywano ekspresję immunoglobulin na powierzchni komórek B, ale one same nie syntetyzowały immunoglobulin. W tym mysim modelu TRT udowodniono, że limfocyty B odgrywały rolę w rozwoju tej choroby, niezależnie od produkcji autoprzeciwciał, czyli aktywacja limfocytów T była zależna od komórek B, nawet wtedy, gdy te ostatnie nie mogły wydzielać immunoglobulin [3]. W drugim badaniu użyto ludzkiej błony maziowej, która została transplantowana na myszy z niedoborem odporności (*severe combined immunodeficiency* – SCID). Wykazano w nim, że podanie przeciwciał anty-CD20, przez eliminację komórek B błony maziowej, prowadziło do głębokiego i szybkiego obniżenia stężenia interferonu γ (typowej cytokiny dla Th_1), jak również TNF- α [1].

Rituksymab i jego zastosowanie w hematologii

RTX jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym ludzko-mysim, a pod względem biochemicznym glikozylowaną immunoglobuliną, zawierającą ludzkie sekwencje stałe IgG₁ oraz złożone z łańcuchów lekkich i ciężkich mysie sekwencje zmienne, która przyłącza się specyficznie do antygeny CD20.

RTX został po raz pierwszy zarejestrowany w terapii chłoniaków nieziarniczych w Stanach Zjednoczonych w 1997 r. pod nazwą Rituxan, a w Europie w 1998 r. pod nazwą handlową MabThera. Do tej pory RTX zastosowano u ponad 370 tys. chorych na chłoniaki nieziarnicze. W Polsce wskazaniem do jego podania jest oporność na chemioterapię lub druga czy kolejna wznowa po chemioterapii u chorych na chłoniaki nieziarnicze typu grudkowego w III–IV stopniu klinicznego zaawansowania. Lek jest również podawany chorym uprzednio nieleczonym na nieziarnicze chłoniaki grudkowe III–IV stopnia klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CVP oraz w terapii chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B z obecnym antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP.

Zalecana dawka preparatu w chorobach rozrostowych układu chłonnego u dorosłych wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała – podawane w postaci infuzji dożylniej raz w tygodniu przez 4 tyg. w monoterapii lub w kombinacji z innymi lekami przez 8 cykli, zwykle co 21 dni. Wstępna prędkość infuzji powinna wynosić 50 mg leku/godz.; po pierwszych 30 min prędkość infuzji może być zwiększana stopniowo o 50 mg/godz. co kolejne 30 min, do maksymalnej prędkości 400 mg/godz. Przy kolejnych podaniach można rozpocząć

prędkość infuzji od 100 mg/godz. i zwiększać o 100 mg/godz. do prędkości 400 mg/godz. Środki ostrożności związane z prędkością podawania są szczególnie ważne u osób z dużą masą guza lub dużą liczbą (ponad 25x10⁹/l) krążących komórek nowotworowych, gdyż istnieje u nich niebezpieczeństwo wystąpienia ciężkiej postaci zespołu uwalniania cytokin.

Objawy poinfuzyjne mają najczęściej przejściowy charakter i nie zmuszają do przerywania stosowania leku. Łącznie objawy niepożądane związane z infuzją były obserwowane u ponad 50% chorych, przede wszystkim w trakcie pierwszej infuzji. Przeważnie są to dreszcze, gorączka i sztywność mięśniowa, niekiedy pokrzywka, drapanie w gardle, osłabienie. U ok. 10% chorych reakcjom związanym z infuzją towarzyszyły niedociśnienie i skurcz oskrzeli, co zwykle jest związane z zespołem uwalniania cytokin.

Zespół uwalniania cytokin przejawia się nasiloną dusznością, często ze skurczem oskrzeli i niedotlenieniem, czemu może towarzyszyć gorączka, dreszcze, pokrzywka, sztywność mięśni i obrzęk naczynioruchowy. Jest on obserwowany podczas pierwszych 2 godz. infuzji. Wymaga natychmiastowego przerywania infuzji i wdrożenia leczenia objawowego, takiego jak podanie leków przeciwbólowych, przeciwhistaminowych oraz czasem tlenoterapii, infuzji NaCl, leków rozszerzających oskrzela czy kortykosteroidów. Jeśli natomiast objawy całkowicie ustąpią, to można rozważyć podanie RTX w kolejnym, zaplanowanym terminie, ponieważ rzadko obserwowano ponowne wystąpienie zespołu uwalniania cytokin u tego samego chorego.

Po infuzji RTX, który jest preparatem białkowym, może też wystąpić reakcja anafilaktyczna. Należy wówczas zastosować adrenalinę, środki przeciwhistaminowe i kortykosteroidy. Kliniczne objawy są podobne do spotykanych w zespole uwalniania cytokin, ale typowe reakcje pojawiają się już w pierwszych minutach wlewu; u chorych onkologicznych reakcja anafilaktyczna spotykana jest rzadziej niż zespół uwalniania cytokin.

Z uwagi na możliwość niedociśnienia w trakcie infuzji nie należy podawać leków hipotensyjnych 12 godz. przed podaniem RTX. Należy również zachować ostrożność u chorych z chorobą serca w wywiadzie, ponieważ w trakcie leczenia RTX stwierdzano występowanie objawów dławicy piersiowej, zaburzenia rytmu serca (migotanie lub trzepotanie przedsionków) powodujących niewydolność serca oraz zawał mięśnia sercowego. Trzeba jednak pamiętać, że są to chorzy, którzy uprzednio otrzymywali inne leki chemioterapeutyczne o właściwościach kardiotoksycznych.

Podawanie RTX powodowało u chorych onkologicznych zmniejszenie liczby limfocytów B u 70–80% chorych, natomiast obniżenie stężenia immunoglobulin

w surowicy było stwierdzane jedynie u niewielkiego odsetka chorych. Epizody zakażeń były stwierdzane z częstością do 30% chorych, ale nie można określić, czy wpływało na to podawanie leku, choroba podstawowa czy wcześniej podawane chemioterapeutyki.

Dostępne są publikacje bardzo rzadkich przypadków reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B w trakcie terapii RTX, w tym zapalenia wątroby o piorunującym przebiegu. Zwykle jednak w takich przypadkach mógł na to wpływać stan zaawansowania choroby podstawowej oraz inne podawane leki cytotoksyczne.

Wymienione objawy niepożądane w trakcie leczenia RTX są analizą objawów związanych z monoterapią chorych onkologicznych, ponieważ dane uzyskiwane od chorych poddanych leczeniu skojarzonemu są mniej jednoznaczne w interpretacji.

Nie wiadomo, czy RTX wpływa na zdolność rozrodczą i czy wywołuje uszkodzenia płodu. Immunoglobuliny klasy G przenikają przez barierę łożyskową i dlatego u kobiet w ciąży RTX może powodować zmniejszenie liczby limfocytów B u płodu. Z uwagi na długi czas utrzymywania się działania leku kobiety w okresie rozrodczym powinny więc stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży – zarówno podczas leczenia, jak i 12 mies. po zakończeniu terapii. Nie należy również podawać RTX kobietom karmiącym piersią, ponieważ – choć nie prowadzono w tym względzie badań – wiadomo, że IgG matki są wydzielane do mleka.

Skuteczność i bezpieczeństwo podawania rituksymabu w reumatoidalnym zapaleniu stawów

Pierwszymi badaniami, które przyniosły zachęcające rezultaty podawania RTX w aktywnej postaci RZS, były otwarte pilotowe badania prowadzone w Wielkiej Brytanii i Włoszech [4, 5], a następnie w Stanach Zjednoczonych i Niemczech [6, 7]. We wszystkich badaniach stosowano schemat leczenia podobny do stosowanego w leczeniu chłoniaków nieziarniczych. Nie obserwowano poważnych objawów niepożądanych, a reakcje związane z infuzją stwierdzono łącznie u 3 z 15 chorych.

Kolejne doniesienie Leandro i wsp. było oparte na wynikach badań u 22 chorych na RZS o długim czasie trwania choroby, którzy otrzymali łącznie 29 cykli leczenia RTX, cyklofosfamidem i prednizonem w dużych dawkach w 5 różnych możliwych kombinacjach [8]. W tej grupie osób wykazano u wszystkich postaci nadżerkową z nieskutecznością wielu leków (od 2–6, średnio 4) modyfikujących przebieg choroby. Najskuteczniejszym sposobem terapii było podawanie w cyklu leczenia 1400 mg/m² powierzchni ciała RTX z cyklofosfamidem i dużymi dawkami kortykosteroidów (więcej niż

połowa chorych osiągnęła 70% poprawę wg ACR), a najstabszą odpowiedź na leczenie obserwowano u osób leczonych mniejszymi dawkami RTX (gdy otrzymywali 300–700 mg/m² powierzchni ciała bez dwóch wlewów cyklofosfamidu po 750 mg oraz 500 mg/m² powierzchni ciała RTX z dwoma wlewami cyklofosfamidu po 750 mg). Tylko w 2 z 29 przypadków w trakcie infuzji RTX obserwowano objawy niepożądane o łagodnym charakterze; była to gorączka do 38,5°C, która obniżyła się pod wpływem paracetamolu, oraz tachykardia, która ustąpiła po zmniejszeniu prędkości wlewu. W dwóch przypadkach obserwowano niewielką trombocytopenię (powyżej 100x10⁹/l). Średni czas odpowiedzi klinicznej na zastosowany cykl leczenia w grupie chorych dobrze reagujących na zastosowaną terapię wyniósł 14,4 mies. (od 6 do 33,5 mies.).

U wszystkich chorych bezpośrednio po podaniu wlewu stwierdzano nieoznaczalną liczbę obwodowych limfocytów B; te wartości utrzymywały się poniżej dolnych granic normy przez co najmniej 6 mies. (od 6 do 11 mies.); ogólna liczba limfocytów nie uległa znacznemu zmniejszeniu. Stężenie immunoglobulin uległo umiarkowanemu obniżeniu, a zmniejszenie poniżej dolnych granic normy dotyczyło przede wszystkim IgM.

Wyniki tego badania były przydatne w zaprojektowaniu randomizowanego, badania klinicznego z podwójnie ślepą próbą, które objęło łącznie 161 chorych. Otrzymywali oni 4 różne formy leczenia: metotreksat (MTX) doustnie w monoterapii (≥10 mg, średnio od 12,5 do 15 mg raz w tygodniu) jako grupa kontrolna, tylko RTX, RTX z cyklofosfamidem (750 mg w 3. i 17. dniu) oraz RTX z MTX. Chorem podawano RTX w infuzji dożylniej 2-krotnie w dawce 1000 mg w 1. i 15. dniu. Ponadto u wszystkich chorych stosowano duże dawki prednizonu – 60 mg w 2. dniu i od 4. do 7. dnia, a później 30 mg od 8. do 14. dnia po wlewie [2].

Największy odsetek chorych z 50% poprawą wg kryteriów ACR stwierdzono w grupie chorych stosujących RTX z MTX (43%, p=0,005) oraz RTX z cyklofosfamidem (41%); stwierdzono istotną statystyczną różnicę w porównaniu z chorymi stosującymi jedynie MTX (13%, p=0,005). We wszystkich grupach chorych leczonych RTX istotnie częściej stwierdzano przynajmniej 20% poprawę ACR (65–76% vs 38%, p≤0,025) oraz odpowiedź kliniczną wg kryteriów EULAR (83–85% vs 50%, p≤0,004) w porównaniu z monoterapią MTX. Różnica w skuteczności leczenia u chorych leczonych i nieleczonych RTX była widoczna również w 48. tyg.

Reakcje poinfuzyjne pojawiały się przede wszystkim w trakcie pierwszej infuzji. Choć były podobne do spotykanych reakcji u chorych na chłoniaki nieziarnicze, ale ich częstość i stopień nasilenia był mniejszy u chorych na RZS (70–80% u chorych na chłoniaki

vs 36% w tym badaniu). Można to wiązać zarówno z mniejszą liczbą limfocytów CD20, jak i stosowaną premedykacją kortykosteroidami. W grupie chorych leczonych RTX stwierdzono prawie całkowite obniżenie od samego początku liczby limfocytów B CD19 do 24. tyg. oraz istotne zmniejszenie poziomu czynnika reumatoidalnego w porównywalnym okresie. Stężenie immunoglobulin uległo tylko minimalnemu zmniejszeniu, a miano przeciwciał przeciwko tężcowi (miernik nabytej odporności) nie uległo żadnej zmianie. W obrazie klinicznym nie wykazano zarówno w 24., jak i 48. tyg. istotnego zwiększenia częstości zakażeń, w tym i poważnych infekcji (2,5% w grupie kontrolnej vs 3,3% w grupach leczonych RTX w 24. tyg.).

Dalsze badania nad kombinowanym leczeniem MTX (średnio 15,5 mg/tydz.) i RTX w grupie 465 chorych, z których 317 otrzymywało RTX, dowiodły, że dodatkowe podawanie kortykosteroidów w dużych dawkach od 2. do 15. dnia po infuzji nie miało wpływu na większą skuteczność (wyrażoną poprawą ACR20) i bezpieczeństwo stosowania leku. Dożylne podawanie 100 mg metylprednizolonu przed pierwszą infuzją RTX istotnie zmniejszyło o 1/3 częstość reakcji poinfuzyjnych chorych biorących RTX, natomiast nie miało istotnego wpływu na zmniejszenie reakcji poinfuzyjnych podczas drugiej infuzji leku [9, 10]. Mniej reakcji poinfuzyjnych wykazano w trakcie drugiego podania leku (7–10% vs 31–38% po pierwszym podaniu) oraz wtedy, gdy podawano mniejszą dawkę RTX, tj. 500 mg [11]. W tej stosunkowo licznej grupie chorych nie wykazano, tak jak poprzednio, zwiększenia częstości występowania zakażeń u chorych biorących RTX w porównaniu ze stosowaniem *placebo* (35% vs 28%) oraz nie stwierdzono żadnych oportunistycznych zakażeń czy reaktywacji gruźlicy. Skuteczność obu dawek leku (500 i 1000 mg) była natomiast zbliżona po 24 tyg. od podania i istotnie większa w porównaniu z grupą chorych biorących *placebo* (ACR20 wynosiło 55%, 54% i 28%, ACR50 33%, 34% i 13% odpowiednio dla 500 mg RTX, 1000 mg RTX i *placebo*). Pewne różnice na korzyść RTX w dawce 1000 mg zachodziły wtedy, gdy analizowano ACR70. Skuteczność leczenia RTX nie była znacząco różna wówczas, gdy dokonano porównania chorych z obecnym i nieobecnym czynnikiem reumatoidalnym w surowicy [10].

W innej próbie RTX podawano u 298 chorych na RZS, leczonych MTX, u których nie uzyskano efektu po zastosowaniu terapii anty-TNF- α , obserwując poprawę ACR20 u ponad połowy chorych i była to istotna różnica w porównaniu z grupą 201 chorych przyjmujących jedynie MTX [12]. Lek więc może stanowić alternatywę terapeutyczną w tej podgrupie chorych, u których nie powiodła się próba podania blokerów anty-TNF- α .

Podanie RTX u chorych na RZS prawie zawsze powoduje obniżenie liczby obwodowych limfocytów B (oczniane wg CD19) do 20% wartości dolnych granic normy (mniej niż 16 komórek/ μ l) mierzonych po drugim wlewie. Nie stwierdzono wyraźnych różnic w średniej liczbie limfocytów CD19 u chorych leczonych mniejszą lub większą dawką RTX. Liczba limfocytów B zaczyna stopniowo się zwiększać po 24 tyg. leczenia i w zależności od ramienia badanego po 48. tyg. ulega normalizacji u 26–51% chorych, a po 104. tyg. u 39–63%. Nie obserwowano natomiast korelacji pomiędzy ponownym rzutem RZS (zwiększenie liczby zajętych stawów i stężenia CRP) a normalizacją liczby limfocytów B. Wtedy, gdy podejmowano decyzję o ponownym drugim lub trzecim cyklu RTX na podstawie zaostrzenia RZS, liczba limfocytów CD19 wynosiła odpowiednio 30 i 50% wartości przed podaniem pierwszego wlewu.

Długoletnia (2–5 lat) obserwacja Edwardsa i wsp. 36 chorych, którzy otrzymali RTX w różnej liczbie cykli (1–4 cykle) wykazała, że średni okres utrzymywania się poprawy klinicznej (ACR \geq 20) wynosił 15 mies., a pomiędzy podaniem kolejnego cyklu 18 mies. Wycofanie chorych z próby z powodu braku skuteczności dotyczyło wszystkich chorych na RZS z nieobecnym w surowicy czynnikiem reumatoidalnym [13].

Stosowanie rituksymabu w innych chorobach autoimmunologicznych

Mając na względzie bardzo dobre rezultaty podawania RTX w RZS oraz mechanizm jego działania, podjęto próby terapii innych chorób autoimmunologicznych, takich jak stwardnienie rozsiane, TRU [14, 15], idiopatyczna płamica małopłytkowa [16], zapalenie naczyń z obecnymi w surowicy przeciwciałami ANCA [17, 18], zapalenie skórno-mięśniowe [19], samoistna kriegoglobulinemia [20, 21] i inne.

W TRU było prowadzonych 6 badań fazy I/II na małych grupach, łącznie u 80 chorych. Istniała stosunkowo duża rozpiętość w stopniu eliminacji limfocytów B po 2 miesiącach od podania RTX. Mogło to być związane z indywidualnymi różnicami pod względem genotypu Fc γ R11A; prawdopodobnie osoby z niskim powinowactwem Fc γ R11A wymagają utrzymywania się we krwi wyższych poziomów RTX. Jednocześnie aktywność TRT, w tym objawy stawowe i skórne, ulegała wyraźnemu zmniejszeniu tylko u tych chorych, u których liczba limfocytów CD19 obniżała się poniżej 1%. Wśród reakcji poinfuzyjnych u chorych na TRU uwagę zwraca występowanie choroby posurowiczej (z bólami stawów i gorączką po 10–14 dniach od podania leku).

Czyniono również próby stosowania RTX w samoistnej kriegoglobulinemii. Lek stosowany u osób z tym scho-

rzeniem wykazywał korzystny wpływ zarówno na stan kliniczny (zmniejszenie nasilenia zmian skórnych, artalgii), jak i serologiczny (obniżenie stężenia krioglobulin i czynnika reumatoidalnego, wzrost stężenia składowej dopełniacza C4) [20]. Obserwowano jednak wtedy podwyższenie poziomu HCV RNA w surowicy [21].

Pierwszą próbę podania RTX (375 mg/m² powierzchni ciała w infuzji podawanej 4-krotnie co tydzień) choremu na ziarniniak Wegnera oporny na leczenie opisali Specks i wsp. W 4. tyg. leczenia obserwowano obniżenie miana przeciwciał ANCA do nieoznaczalnego i regresję choroby, która pozwalała na niepodawanie kortykosteroidów przez 3,5 roku. RTX podawano jeszcze 2-krotnie, gdy narastało miano przeciwciał PR3 ANCA w celu zapobieżenia nawrotowi choroby [17]. W innym badaniu w grupie 11 chorych z oporną na leczenie postacią ziarniniaka (w tym u 5 chorych stwierdzano zajęcie nerek, a u 4 krwawienie do pęcherzyków płucnych) podanie leku wywołało remisję choroby u wszystkich, a u 9 chorych znikły przeciwciała ANCA [18].

Uwagi końcowe

Najdłuższa obserwacja chorych leczonych RTX trwa już 7 lat; w tym czasie 16 chorych na RZS podlegało terapii RTX dłużej niż przez 5 lat, w tym 10 (62%) nadal jest leczonych, co stanowi istotny odsetek wśród chorych o dość ciężkim przebiegu RZS [13]. Nie publikowano jeszcze doniesień na temat wpływu RTX na zahamowanie postępu zmian radiologicznych, ale jest to przedmiotem toczącego się aktualnie badania klinicznego. Zmniejszenie się liczby komórek B przez okres dłuższy niż rok u niektórych chorych może z jednej strony mieć korzystny wpływ na małą aktywność RZS, ale z drugiej może wywrzeć wpływ na częstość infekcji, gdyż powoduje, że nie pojawiają się plazmocyty wywodzące się z limfocytów B. Dlatego chorzy ci powinni okresowo zgłaszać się do kontroli, a w przypadku zakażenia należy szybko wdrażać właściwe leczenie.

W trakcie kwalifikowania chorych do podawania RTX i kontrolowania skuteczności i bezpieczeństwa terapii należy mieć na uwadze następujące kwestie:

1. Z dużą ostrożnością trzeba podchodzić do kwalifikowania do terapii RTX osób ze współistniejącą chorobą niedokrwienną mięśnia sercowego czy niewydolnością krążenia, ponieważ wystąpienie tych chorób było kryterium wykluczającym z terapii RTX w prowadzonych obecnie badaniach klinicznych.
2. U chorych na RZS aktualny standard terapii polega na podawaniu w infuzji dożylniej z odpowiednią prędkością 500 lub 1000 mg RTX w 1. i 15. dniu. 30 min przed pierwszą infuzją należy koniecznie podać 100 mg metylprednizolonu dożylnie. U niektó-

rych chorych, szczególnie z wywiadem alergicznym, można jednocześnie podać na godzinę wcześniej 500 mg paracetamolu i 25 mg diferganu.

3. Nie zaleca się podawania RTX chorym z małą liczbą granulocytów i małopłytkowością.
4. Kobiety w okresie rozrodczym powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży – zarówno podczas leczenia, jak i 12 mies. po zakończeniu terapii RTX. Nie należy również podawać leku kobietom karmiącym piersią.
5. Do terapii mogą być kwalifikowani chorzy z nieobecnym w surowicy czynnikiem reumatoidalnym, choć w niektórych badaniach na mało licznych grupach stwierdzono gorszą skuteczność RTX. Kwestia ta wymaga dalszych badań.
6. Dotychczas przeprowadzone badania dotyczyły chorych leczonych wyłącznie RTX czy w kombinacji z MTX lub cyklofosfamidem. Najkorzystniejsze efekty obserwowano u chorych leczonych RTX z MTX. Nie są natomiast na razie znane żadne publikowane badania terapii kombinowanej RTX z innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby.

Piśmiennictwo

1. Takemura S, Klimiuk PA, Braun A, et al. T cell activation in rheumatoid synovium is B cell dependent. *J Immunol* 2001; 167: 4710-8.
2. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 2572-81.
3. Chan OT, Hannum LG, Haberman AM, et al. A novel mouse with B cells but lacking serum antibody reveals an antibody-independent role for B cells in murine lupus. *J Exp Med* 1999; 189: 1639-48.
4. Edwards JC, Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 205-11.
5. De Vita S, Zaja F, Sacco S, et al. Efficacy of selective B cell blockade in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2029-33.
6. Kramm H, Hansen KE, Gowing E, et al. Successful therapy of rheumatoid arthritis with rituximab. Renewed interest in the role of B cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2004; 10: 28-32.
7. Kneitz C, Wilhelm M, Tony HP. Improvement of refractory rheumatoid arthritis after depletion of B cells. *Scand J Rheumatol* 2004; 33: 82-6.
8. Leandro MJ, Edwards JCW, Cambridge G. Clinical outcome in 22 patients with rheumatoid arthritis treated with B lymphocyte depletion. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 883-8.
9. Fleischmann RM, Racewicz AJ, Schechtman J, et al. Rituximab efficacy in rheumatoid arthritis is independent of coadministration of glucocorticoids: results from the Dose-ranging Assessment international Clinical Evaluation of Rituximab in rheumatoid arthritis (DANCER) study. *Arthritis Rheum* 2005; 52, 9 (Suppl 263): S130.

10. Emery P, Fleischmann RM, Filipowicz-Sosnowska A, et al. Rituximab in rheumatoid arthritis: A double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52, 9 (Suppl. 1917): S709.
11. van Vollenhoven RF, Schechtman J, Szczepanski LJ, et al. Safety and tolerability in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: Results from the Dose-Ranging Assessment International Clinical Evaluation of Rituximab in rheumatoid arthritis (DANCER) study. *Arthritis Rheum* 2005; 52, 9 (Suppl. 1922), S711.
12. Cohen SB, Greenwald M, Dougados MR, et al. Efficacy and safety of Rituximab in active RA patients who experienced an inadequate response to one or more anti-TNF α therapies (REFLEX Study). *Arthritis Rheum* 2005; 52, 9 (Suppl 1830): S677.
13. Edwards JC, Leandro MJ, Cambridge G. Repeated B Lymphocyte depletion therapy in rheumatoid arthritis: 5 year follow-up. *Arthritis Rheum* 2005; 52, 9 (Suppl 270): S133-S134.
14. Fra GP, Avanzi GC, Bartoli E. Remission of refractory lupus nephritis with a protocol including rituximab. *Lupus* 2003; 12: 783-7.
15. Weide R, Heymanns J, Pandorf A, et al. Successful long-term treatment of systemic lupus erythematosus with rituximab maintenance therapy. *Lupus* 2003; 12: 779-82.
16. Looney RJ. B cells as a therapeutic target in autoimmune diseases other than rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2005; 44 (Suppl. 2): ii13-ii17.
17. Specks U, Fervenza FC, McDonald TJ, et al. Response of Wegener's granulomatosis to anti-CD20 chimeric monoclonal antibody therapy. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2836-40.
18. Keogh KA, Wylam ME, Stone JH, et al. Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 262-8.
19. Levine TD. A pilot study of rituximab therapy for refractory dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2002; 46 (Suppl. 9): S488.
20. Zaja F, De Vita S, Mazzaro C, et al. Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinaemia. *Blood* 2003; 101: 3827-34.
21. Sansonno D, De Re V, Lauletta G, et al. Monoclonal antibody treatment of mixed cryoglobulinaemia resistant to interferon alpha with an anti-CD20. *Blood* 2003; 101: 3818-26.