

Biologická léčba pacientů s revmatoidní artritidou I: principy a účinnost terapie

MUDr. David Suchý

Oddělení klinické farmakologie Fakultní nemocnice v Plzni

Léky produkováné molekulárními biotechnologiemi, tzv. biologika, se odlišují od starších chemických substancí. Jednak se jedná o proteiny (monoklonální protilátky nebo fúzané proteiny) s odlišnou farmakokinetikou i odpovědí na léčbu. Jejich unikátní mechanismus účinku vede k manifestaci specifických nežádoucích účinků léčby, což je dáno jejich schopností neutralizovat specifické imunitní procesy. Strategie blokady tumor nekrotizujícího faktoru alfa představuje významnou novou skupinu biologických léků určených k léčbě revmatoidní artritidy (RA), ankylozující spondylitidy, Crohnovy nemoci, ulcerativní kolitidy, psoriázy a psoriatické artritidy. Použití biologických léků se stále rozšiřuje. Další biologické léky jakon rituximab, abatacept a tocilizumab jsou v léčbě RA schváleny jako léky převážně druhé linie vhodné při neúčinnosti anti TNF léčby.

Klíčová slova: léčba RA, biologika, mechanismus účinku, farmakokinetika, účinnost.

Biological medication of the patients with rheumatoid arthritis I: principles and operation of the therapy

Drugs produced by molecular biologic techniques, called the „biologics“, differ from the usual chemical medications. They are proteins, either monoclonal antibodies or fusion proteins with different pharmacokinetic and patient response characteristics. Their unique specificity of action produces characteristic adverse events related to their ability to neutralise specific immune pathways. Tumour necrosis factor alpha (TNF) blocking strategy is an important new class of biologic therapy for rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, Crohn's disease, colitis ulcerosa, psoriasis and psoriatic arthritis. This class of drugs is now being used increasingly around the world. Additional biological drugs such as abatacept, rituximab and tocilizumab recently received licenses for some indications and could be used as second line drugs in RA patients not responding to anti TNF therapy.

Key words: RA-treatment, biologics, mechanism of action, pharmacokinetics, efficacy.

Med. Pro Praxi 2009; 6(6): 313–319

1. Úvod

Cíle léčby revmatoidní artritidy (RA) se v posledních 10 letech výrazně změnily. Původní koncept pomalé a neagresivní terapeutické intervence, založené na sekvenčním podávání antirevmatik prošel díky nástupu biologických léků zásadní revizí. Aktuálně je kladen důraz zejména na časnou diagnostiku onemocnění s vyhodnocením rizikových faktorů a aktivity onemocnění. Primárním cílem léčby RA je dnes navození remise. Pokud není remise možná, je alternativou alespoň docílení stavu velmi nízké aktivity. Dalším cílem léčby je zastavení nebo zpomalení rentgenové progresy, což těsně souvisí s udržením funkčních schopností pacienta s RA. Dle aktuálních Doporučených postupů České reumatologické společnosti pro léčbu RA jsou hlavními pilíři léčby RA:

1. přesné a časné stanovení diagnózy,
2. vyhodnocení prognostických faktorů negativního vývoje,
3. vyhodnocení aktivity onemocnění a stávajícího stupně strukturálního poškození,
4. pravidelné monitorování aktivity choroby a účinnosti léčby a ev. flexibilní změny terapeutické strategie,

5. hodnocení funkčního stavu a rentgenové progresy jako důležitých momentů hodnocení účinnosti léčby,
6. vzdělávání pacienta o jeho chorobě.

Klíčovým momentem je zahájení co nejúčinnější farmakoterapie s časným nasazením terapie chorobu modifikujícími léky (DMARDs), preferenčně metotrexátem. Metotrexát je také nejčastější součástí kombinací léčby RA, která je využívána u pacientů nedostatečně reagujících na monoterapii jedním chorobu modifikujícím lékem. Nově se objevuje požadavek léčby nejen etablovaných případů onemocnění, ale i velmi časně léčby, tj. léčby ještě nediferencované artritidy ještě před tím, než se prokáže, že se jedná o RA. Tento postup může dle největších klinických studií u části pacientů zvrátit průběh onemocnění a navodit dlouhotrvající remisi nebo zpomalit přechod onemocnění do definitivní RA.

Přelomem v léčbě RA se stalo použití biologických léků. Chronologicky se v reumatologii nejprve uplatnila blokáda tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- α), následně blokáda interleukinu-1 (IL-1), z hematologické oblasti pronikly do reumatologie monoklonální protilátky proti

B lymfocytům a nově byli vyvinuty blokátory aktivace T lymfocytů (inhibitory kostimulačního signálu).

V počátcích biologické léčby stojí klíčový poznatek, že se v patogenezi revmatoidní artritidy mimořádně významně uplatňuje role tumor nekrotizujícího faktoru alfa (1, 2). Jedná se o zásadní faktor zánětlivé odpovědi, který se vyskytuje ve formě solubilní a ve formě vázané na membránu, přičemž obě formy jsou biologicky aktivní. Zvýšená koncentrace TNF alfa byla prokázána v synovii pacientů s revmatoidní artritidou a dalšími revmatickými onemocněními (3). TNF alfa vykazuje pleiotropní účinek:

- stimuluje tvorbu dalších prozánětlivých cytokinů (interleukinu 1-IL1, interleukinu 6-IL6 a interleukinu 8-IL8),
- zvyšuje proliferaci fibroblastů, expresi adhezních molekul na povrchu buněk a migraci buněk do ložisek zánětu,
- aktivací proteáz, degradujících mezibuněčnou hmotu, zrychluje TNF alfa proces remodelování kloubu,
- zvýšená hladina prozánětlivých cytokinů se uplatňuje i v patogenezi osteoporózy, a to aktivací osteoklastů se zvýšením kostní resorpce a inhibicí její novotvorby.

Provedené preklinické a klinické studie potvrdily, že látky vedoucí k neutralizaci účinku TNF a výrazně potlačují aktivitu RA (3, 4). V obecné rovině lze konstatovat, že TNF antagonisté významně a dlouhodobě snižují aktivitu některých revmatických onemocnění jak v monoterapii, tak především v kombinační léčbě s metotrexatem (MTX) a ovlivňují až zastavují radiologickou progresi onemocnění. V současné

době jsou v ČR zaregistrovány tři látky, jejichž vlastnosti a klinická účinnost v léčbě etablované i časně revmatoidní artritidy byla prokázána řadou klinických studií.

Hodnocení aktivity a odpovědi na léčbu

Hodnocení aktivity RA je základem úspěchu cílené a individualizované léčby každé-

ho pacienta –Doporučenou metodikou pro hodnocení aktivity RA je tzv. „Disease Activity Score“ (DAS skóre) (6). Pro biologickou léčbu je stanovena minimální hranice pro indikaci léčby jako hodnota tohoto skóre > 5,1. Jako úspěch léčby (response) se považuje pokles DAS28 > 1,2. Cílem léčby je, aby pacient byl v remisi (DAS28 < 2,6) nebo alespoň ve stavu nízké aktivity (DAS28 < 3,2). K hodnocení odpovědi na léčbu se také používají kritéria ACR (35). Podle stupně redukce jednotlivých ukazatelů v procentech se označují jako ACR 20, ACR 50 a ACR 70. Často je zdůrazňováno, že kritéria ACR jsou dominující v klinických studiích, ale jsou poměrně nevhodná pro hodnocení individuálních pacientů.

Hodnocení rentgenové progresy je významnou součástí hodnocení RA. Běžnou metodou je dnes Sharpovo skóre modifikované van der Heijde (19). Skóre hodnotí na vybraných kloubech skóre erozí a skóre zúžení kloubních štěrbin, dohromady pak jako celkové Sharpovo skóre (TSS). Doporučené intervaly jsou 6–12 měsíců. Rentgenová progresy je v principu lineární, i když některé zdroje uvádějí rychlejší progresi v prvních dvou letech onemocnění. Za klinicky významnou změnu se považuje změna TSS o 4 a více (23, 37).

Jako doplnění hodnocení strukturální progresy a klinické aktivity se doporučuje monitorování funkčních schopností pacienta pomocí dotazníku k zhodnocení zdravotního stavu (Health Quality Assessment- HAQ) (20) a kvality života pomocí SF 36 nebo Euroqol (23).

2. Základní charakteristiky používaných anti TNF alfa protilátek 2.1 Infliximab (Remicade®)

Monoklonální protilátka infliximab proti TNF alfa (chimerická protilátka obsahuje 75 %

Tabulka 1. Mechanizmy působení anti TNF léčby

„Down regulace“ produkce jiných zánětlivých mediátorů	
Cytokinů (IL-1, IL-6, GM-CSF)	
Chemokinů (IL-8)	
Degradčních enzymů (MMP)	
Ostatních mediátorů (CRP)	
Změny vaskulárních funkcí	
Pohyb a aktivace leukocytů	
Exprese a funkce adhezivních molekul	
Inhibice angiogeneze	
Modulace funkce imunokompetentních buněk, T buněk	
Normalizace aktivačního práhu CD3-signalizace (přenos signálu z TCR do nitra T buňky)	
Změny Th1/Th2 fenotypu, ↓ sekrece cytokinů	
Zvýšení počtu a funkce regulačních T buněk	
Indukce apoptózy?	
Monocyty a makrofágy:	
Modulace exprese HLA-DR	
Indukce apoptózy?	
Nežádoucí účinky anti TNF	
Target related: ve vztahu k inhibici TNF alfa	
Infekce (včetně závažných infekcí)	
Oportunní infekce (např. TBC, listerie, legionella)	
Malignity (nádory kůže, lymfomy)	
Demyelinizační onemocnění	
Hematologické abnormality	
Městnavé srdeční selhání	
Vznik autoantilátek (ANF, anti ds DNA)	
Hepatotoxicita	
Kožní reakce	
Ve vztahu k látce	
Reakce při podání	
Imunogeničita	
CD3 – povrchový znak zralých T lymfocytů	
TCR – receptor pro antigen T lymfocytů	
IL – interleukin	
GM-CSF – faktor stimulující růst kolonií neutrofilů	
MMP – metaloproteinázy	
CRP – C reaktivní protein	

Obrázek 1. Hodnocení aktivity RA

ACR kritéria (Americká revmatologická společnost)	Disease Activity Score (DAS 28)
■ Počet bolestivých kloubů (68)	■ počet oteklých kloubů (0–28) (sw28)
■ Počet oteklých kloubů (66)	■ počet bolestivých kloubů (0–28) (t28)
■ Bolest na vizuální analogové škále (VAS)	■ FW
■ Pacientovo globální hodnocení	■ VAS dle pacienta (0–100mm) (globální hodnocení choroby)
■ Lékařovo globální hodnocení	Výpočet: $DAS\ 28 = 0,56 \sqrt{t28} + 0,28 \sqrt{sw28} + 0,7 \ln(FW) + 0,014\ GH$
■ Funkce (HAQ)	sw – oteklé klouby
■ Reaktanty akutní fáze (FW)	t – citlivé klouby
■ Rentgenové hodnocení	FW – rychlost sedimentace erytrocytů v mm/hod
■ Podle redukce jednotlivých ukazatelů v procentech se označují jako ACR 20, ACR 50 a ACR 70 (%)	GH – globální hodnocení pacientem
Felson DT, et al. Arthritis Rheum 1993; 36: 729–740	Prevoo ML, et al. Arthritis Rheum 1995; 38: 44–48

Tabulka 2. Studie ATTRACT

Skupina 1	Infliximab 3 mg/kg	+ MTX 1x za 4 týdny
Skupina 2	Infliximab 10 mg/kg	+ MTX 1x za 4 týdny
Skupina 3	Infliximab 10 mg/kg	+ MTX 1x za 8 týdnů
Skupina 4	Placebo	+ MTX
Primární cíle		
Symptomy onemocnění dle ACR v týdnu 30		
Prevence strukturálního kloubního poškození pomocí Sharpova skóre v týdnu 54		
Hodnocení kvality života pomocí HAQ skóre		

Tabulka 3. studie ASPIRE

	DAS 28 vstupní	DAS 28, týden 54	DAS 28 remise, týden 54
Placebo + MTX	6,7	4,6	15 %
Infliximab 3 mg/kg + MTX	6,6	4,0 P = 0,001	21 %
Infliximab 6 mg/kg + MTX	6,8	3,7	31 % P < 0,001

Tabulka 4. Studie STAR: bezpečnost terapie (27)

Skupina	Dávka (n)	Závažné infekce	Rel. riziko vs skupina 1.	P
1.	Placebo (363)	6 (1,7 %)		
2.	3 mg/kg (360)	6 (1,7 %)	1,0 (95 % CI 0,3–3,1)	0,995
3.	10 mg/kg (361)	18 (5 %)	3,1 (95 % CI 2,2–7,9)	0,013

Tabulka 5. Studie STAR: účinnost terapie (27)

Týden 102	Placebo	3 mg/kg a 8 týdnů	3 mg/kg a 4 týdny	10 mg/kg a 8 týdnů	10 mg/kg a 4 týdny	Všechny skupiny
ACR 20	13 %	41 %	40 %	48 %	42 %	43 %
p < 0,001						

lidského a 25 % myšího proteinu). Infliximab je schopen se vázat jak na solubilní, tak i na membránovou formu TNF alfa za vzniku stabilních komplexů (3).

Farmakokinetika

Intravenózní infuze infliximabu v rozmezí dávky 3 mg/kg a 20 mg/kg vykazuje lineární poměr mezi podanou dávkou a plazmatickou koncentrací. Distribuční objem v ustáleném stavu („steady state“) svědčí pro převážně vaskulární distribuci infliximabu. Terminální poločas eliminace se pohybuje mezi 8–9,5 dny a při podání infliximabu v dávce 3 mg/kg (resp. 1 mg/kg) v 4 nebo 8týdenních intervalech nedochází ke kumulaci látky v organismu. Clearance ani distribuční objem nejsou významněji ovlivněny věkem a pohlavím pacienta. Vliv hepatálního či renálního postižení na clearanci infliximabu není zcela dorešen (5).

Farmakodynamický účinek

Infliximab vykazuje vysokou afinitu vůči TNF-α a to jak volnému, tak i navázanému na TNF receptor na povrchu buněk. Po vazbě infliximabu na receptorově vázaný cytokin dojde k uvolnění vzniklého komplexu infliximab–TNFα z receptoru. Kromě vazby na TNF-α byla v klinických studiích zjištěna lytická schopnost infliximabu vůči buňkám produkujícím TNF. Tento

účinek byl zprostředkován komplement fixační reakcí nebo protilátkou indukovanou cytotoxickou reakcí (3, 8).

Klinické studie

Léčba infliximabem prokázala velmi dobrý efekt u pacientů s revmatoidní artritidou v kombinaci s metotrexátem (studie ATTRACT) (6). Tato studie byla koncipována jako randomizovaná, placebem kontrolovaná studie III. fáze, do které byli zařazeni pacienti s RA, kteří byli v minulosti rezistentní k 2–3 standardním DMARDs a přetrvávající aktivitou RA i při terapii metotrexátem. Zařazeno bylo 483 pacientů (většinou žen). Randomizace do 5 skupin umožnila porovnat účinnost rozdílných dávek infliximabu a metotrexátu oproti placebu a metotrexátu (tabulka 2).

Hodnocení symptomů onemocnění podle ACR 20 v týdnu 54 dokumentovalo jednoznačně vyšší účinnost infliximabu v kombinaci s metotrexátem oproti skupině s placebem a metotrexátem. Odpověď na léčbu podle ACR 20 byla 42 % (infliximab 3 mg/kg) a 59 % (infliximab 10 mg/kg) ve srovnání se 17 % ve skupině placebové. Výrazný efekt léčby infliximabem potvrdilo i hodnocení podle ACR 50 a ACR 70.

Zatímco při léčbě samotným metotrexátem docházelo k novým erozím, při kombinované

léčbě došlo prakticky k zastavení radiologicky prokázané progresy kloubních změn, a to i u pacientů, kteří klinicky na léčbu neodpovídali (6, 7).

Studie ASPIRE byla zaměřena na MTX naivní pacienty (tj. pacienty bez předchozí terapie metotrexátem) s časnou revmatoidní artritidou (< 3 roky trvání onemocnění). Pacienti byli léčeni MTX s cílovou dávkou 20 mg týdně a placebem/infliximabem 3 mg/kg nebo 6 mg/kg v týdnu 0–2–6 a pak po 8 týdnech. Cílem studie bylo prokázat efektivitu kombinace INF + MTX vs. MTX + placebo z pohledu ovlivnění aktivity onemocnění, RTG progresu a disability (26).

Vzhledem k zvýšenému zájmu o bezpečnost biologické léčby byla provedena postmarketingová bezpečnostní randomizovaná klinická studie STAR. Primárním cílem bylo vyhodnotit bezpečnost terapie MTX + infliximab (3 mg/kg nebo 10 mg/kg) oproti ramenu s MTX a placebem v týdnu 22 z pohledu výskytu závažných infekčních komplikací. Sekundárním cílem byla účinnost léčby podle ACR a DAS kritérií (27). Primární výstupy studuje shrnuje tabulka 4.

Dávkování

Infliximab je podáván formou infuzí v dávce 3 mg/kg po úvodních dávkách každých 8 týdnů.

2.2 Adalimumab (Humira®)

Další pokrok představuje vývoj plně humánní anti TNF α protilátky – adalimumabu (HUMIRA®). Adalimumab strukturou molekuly odpovídá humánnímu imunoglobulinu. Získáván je rekombinantní technologií (phage display technology), která pracuje pouze s humánními sekvencemi. Přípravek je na rozdíl od infliximabu podáván v subkutánních injekcích (16).

Farmakokinetika

Subkutánní podání adalimumabu zdravým dobrovolníkům prokázalo poměrně pomalou absorpci a distribuci přípravku. Biologická dostupnost se pohybovala okolo 60 %, maximální plazmatické koncentrace bylo dosaženo za 5 dní. Koncentrace v synoviální tekutině se pohybuje v širokém rozmezí mezi 30 až 96 % plazmatických koncentrací.

Hodnota clearance je přibližně 12 ml/hod a není závislá na použité dávce léčiva. Adalimumab je stejně jako přirozený imunoglobulin G vylučován pomalu v rozmezí 10–20 dní (16).

Klinická účinnost

Terapeutické použití adalimumabu v léčbě revmatoidní artritidy se opírá o výsledky řady

studií, které byly koncipovány s cílem vyhodnotit bezpečnost a účinnost adalimumabu (ev. v kombinaci s MTX) ve srovnání s MTX samotným nebo dalšími DMARDs. Ve 24týdenní studii ARMADA, provedené u 271 pacientů s RA, jejichž onemocnění vykazovalo přes léčbu metotrexátem stále známky aktivity, byl k dosavadní léčbě metotrexátem přidáván adalimumab v dávce 20, 40 a 80 mg každé 2 týdny subkutánně nebo odpovídající placebo v kontrolní skupině.

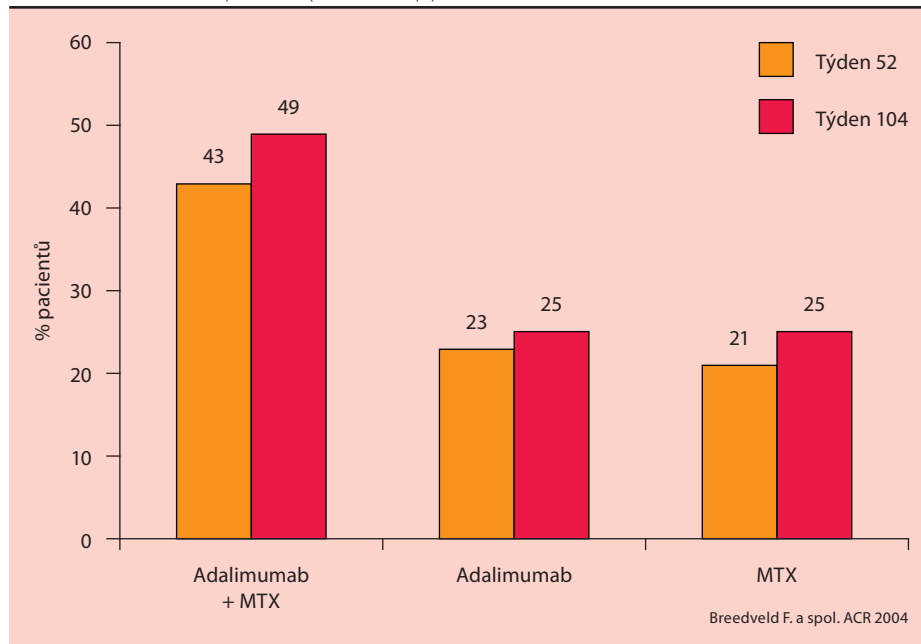
Přidání adalimumabu k MTX vedlo k signifikantnímu a rychlému zlepšení symptomů onemocnění podle ACR 20 a ACR 50 v porovnání se skupinou léčenou metotrexátem a placebem. Odpovědi ACR 20 dosáhlo 68% pacientů léčených adalimumabem a odpovědi ACR 50 dosáhlo v téže skupině 55% pacientů, kdežto ve skupině placebo byla zaznamenána stejná odpověď jen 35 a 11% pacientů. Léčba dále snižovala hladinu CRP a příznivě ovlivňovala index disability. Signifikantní terapeutická odpověď byla zaznamenána v adalimumabem léčené skupině již po prvním týdnu zhruba u 25% pacientů a dále narůstala během prvních tří měsíců podávání. Poté odpověď podle ACR 20 přetrvávala bez poklesu až do konce studie. Léčba adalimumabem byla úspěšná se signifikantním nárůstem kvality života (měřeno za pomoci SF-36), včetně jeho mentální komponenty.

V otevřeném „open label“ prodloužení studie ARMADA (pokračovalo 241 pacientů) přetrvávala statisticky významná odpověď na léčbu dalších 8 měsíců (12).

Ve studii DE019 byla kombinace adalimumabu s metotrexátem ve srovnání se skupinou léčenou placebem a MTX účinná v inhibici RTG progresu i v redukci symptomů onemocnění. Po jednom roce nebyla v aktivně léčené skupině zaznamenána žádná změna v průměrném skóre erozí a byla též signifikantně menší změna ve smyslu zúžení kloubní štěrby (11, 14).

Z přidání adalimumabu k běžné antirevmatické léčbě profitují také pacienti léčení mimo MTX ostatními DMARDs (studie STAR, ReACT). Obdobně lze adalimumab užít v monoterapii a kombinační léčbě i u pacientů s časnou revmatoidní artritidou (studie PREMIER) (24). Zařazení byli MTX naivní pacienti s trváním onemocnění < 3 roky. Tato studie prokázala lepší klinickou efektivitu terapie MTX + adalimumab oproti monoterapii MTX nebo adalimumab. Ve skupině s kombinovanou léčbou byla také významně zpomalena RTG progresse onemocnění. Léčba samotným adalimumabem byla oproti monoterapii MTX účinnější ve zpomození RTG změn,

Graf 1. Studie PREMIER, Remise (DAS 28 < 2,6)



z pohledu klinické účinnosti nebyl mezi oběma skupinami signifikantní rozdíl. Unikátní studie PROWD (Preventiv of Work Disability) měla prokázat ovlivnění průběhu nemoci u pacientů s RA při kombinované léčbě adalimumab+MTX oproti MTX samotnému. Studie primárně hodnotila všechny případy ztráty zaměstnání, dále hrozící ztrátu zaměstnání v týdnu 16–56 a sekundárně parametry účinnosti a ztrátu počtu pracovních dní. Dle vyhodnocení nebyl v primárním parametru signifikantní rozdíl mezi oběma skupinami v týdnu 16–56, v ukazatelích účinnosti byl statisticky významný rozdíl ve prospěch adalimumabu dosažen pouze v některých ukazatelích. Sekundární analýza výsledků zpracovala data již od týdne 0 až do týdne 56 a ukázala již signifikantní rozdíl mezi oběma skupinami v primárních cílech ztráta práce/hrozící ztráta práce (38).

Dávkování

40 mg adalimumabu s.c. jednou za 2 týdny.

2.3 Etanercept

Jinou cestou blokády TNF je jeho neutralizace solubilním receptorem. Etanercept je takový geneticky manipulovaný solubilní receptor pro TNF alfa. Jedná se o molekulu, která obsahuje dvě extracelulární domény TNF receptoru (TNF-R p75), připojené na Fc část lidského Ig1 (18).

Farmakokinetika

Po subkutánním podání etanerceptu (zpravidla 25 mg 2x týdně) je maximální plazmatické hladiny (1,1 mg/l) dosaženo průměrně po 69 ho-

dinách. Průměrná maximální plazmatická koncentrace při dlouhodobém podávání etanerceptu se pohybuje okolo 2,4 mg/l. Biologická dostupnost po s.c. podání je 58%, distribuční objem Vd 17 l/kg, poločas eliminace $t_{1/2}$ = 102 hodin. Clearance 0,16 l/hod. Komplex etanercept-TNF alfa je štěpen proteolytickými enzymy, rezidua jsou eliminována žlučí a močí (19).

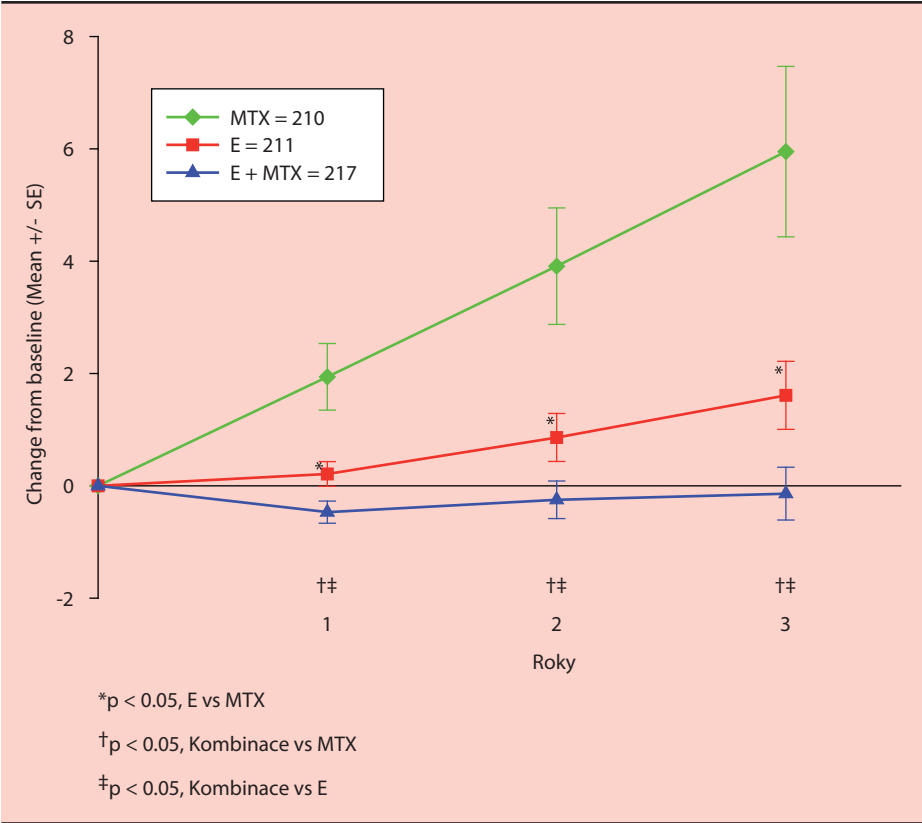
Farmakodynamika

Na zvířecím modelu etanercept snižoval incidenci a tíži kolagenem indukované artritidy. U pacientů s RA terapie etanerceptem vede k redukci počtů CD-3+ buněk (zralé T lymfocyty) a CD38 B lymfocytů (plazmatické buňky) hladin IL-6, matrixových metaloproteináz – MMP-1 a MMP-3, snižuje expresi IL-1β. Dlouhodobá léčba etanerceptem snižuje hladinu TNF-α a IL-1 (18, 19).

Klinická účinnost

Klinická účinnost léčby etanerceptem byla dokumentována ve studiích s pacienty s aktivní artritidou nereagující na léčbu předchozími DMARDs i časnou revmatoidní artritidou. Weinbalttova studie z r. 1999 odpověděla na otázku, zda pacienti léčení pro RA metotrexátem budou reagovat na přidání etanerceptu k stávající terapii v porovnání s těmi, kteří budou užívat pouze metotrexát a placebo. Po 24 týdnech terapie dosáhlo ACR 20 kritérií ve skupině pacientů s kombinovanou léčbou 71% pacientů oproti 27% pacientů na metotrexátu. Obdobně vyznělo i další podobně koncipované klinické sledování, kde byl etanercept nebo placebo přidáván do terapie pacientům s RA,

Graf 2. TEMPO: změny celkového Sharp skóre za 3 roky



Tabulka 5. Studie ERA: dvouletá data

	Enbrel 25 mg 2x týdně	MTX	P
ACR 20 respondeři	72 %	59 %	0,005
Pacienti, kteří vykázali zlepšení kvality života (HAQ)	55 %	37 %	< 0,001

jejichž onemocnění nereagovalo na běžné DMARDs (antimalarika, injekční zlato, azathio-
prin, D-penicilamin, MTX) (8, 19).
Efekt etanerceptu u pacientů s časnou rev-
matoidní artritidou porovnávala studie ERA. Tato
studie zahrnovala 632 pacientů, kteří nikdy ne-
byli léčeni MTX. Použity byly dávky v rozmezí
10–25 mg etanerceptu 2x týdně, průměrná
dávka metotrexátu byla 19 mg. Průměrná délka
léčby byla 17,3 měsíce.
Ve skupině etanerceptem léčených pacientů
se jejich odpověď na léčbu, hodnocená opět
podle ACR, ve srovnání s léčenými metotrexátem
rychleji zlepšovala. Signifikantně více pacientů
dosáhlo během prvních 6 měsíců zlepšení klinic-
kého skóre o 20 %, 50 %, případně 70 % a indexu
HAQ. Ovlivněna byla i RTG progresse onemoc-
nění – 72 % pacientů léčených etanerceptem
(a u 60 % léčených metotrexátem) nevykázalo
žádnou progresi kloubního poškození. Ve sku-
pině léčené etanerceptem bylo zaznamenáno
méně nežádoucích účinků (20). Po roce pokračo-
valo 512 pacientů v open label fázi této studie.
Díky tomu jsou k dispozici i dvouletá data, která
potvrdila setrvalý účinek etanerceptu, ACR 20
odpovědi dosáhlo signifikantně více pacientů

v etanerceptové větvi studie. Tito nemocní vy-
kazovali i pomalejší RTG progresi onemocnění
a léčba byla lépe tolerována (tabulka 5) (21).
Významné jsou tříleté výsledky studie
TEMPO (ETA + MTX vs. MTX monoterapie vs.
ETA monoterapie, 682 pacientů), které potvrdily
lepší účinnost kombinace etanerceptu MTX
oproti monoterapii MTX/ETA ve smyslu indukce
remise/snížení aktivity onemocnění, zpomalení
až zástavy RTG progresse a zlepšení funkčních
schopností. Pacienti, kteří dokončili třetí rok
léčby byli zařazeni do otevřené fáze. Pacienti,
kteří užívali kombinovanou léčbu již během
zaslepené fáze studie měli nižší aktivitu onemoc-
nění. Největší efekt terapie byl v otevřené fázi
pozorován u pacientů s přidáním ETA k terapii
metotrexátem. Zlepšení, i když nevýznamné,
bylo patrné i u pacientů, kterým byl k ETA při-
dán MTX.
Výborné výsledky novější rozsáhlé studie
COMET potvrdily vhodnost konceptu časně
agresivní léčby RA. Primárním cílem této stu-
die bylo dosažení remise onemocnění u 542
pacientů s časnou RA, dosud neléčených me-
totrexátem. Délka onemocnění se pohybovala
v rozmezí 3–24 měsíce, testována byla kombi-

nate etanercept + MTX proti monoterapii MTX.
Primárního cíle bylo dosaženo u 50 % pacientů
s kombinovanou strategií oproti 28 % pacientům
léčených monoterapií MTX. RTG progresse byla
zastavena u 80 % pacientů vs. kombinovanou
léčbou oproti 59 % pacientů s MTX.

Dávkování

Etanercept je podáván subkutánně v dávce
50 mg 1x týdně.

2.4 Anti TNF terapie: závěr

Biologická léčba protilátkami zaměřená proti
TNFα v kombinaci s metotrexátem představuje
momentálně velmi efektivní způsob terapeutické
intervence u pacientů s revmatoidní artritidou.
Tato léčba měla zásadní vliv na strategii a cíle
léčby RA a ukázala se jako účinná u 70–80 % pa-
cientů, kteří neodpovídali na konvenční léčbu.
Přináší výrazný symptomatický i chorobu mo-
difikující efekt (včetně možnosti dosažení remise
nebo nízké aktivity onemocnění) s výrazným
zpomalením rentgenové progresse onemocnění
a odpovídajícími změnami v kvalitě života pa-
cientů s RA. Přes všechny rozdíly, není prokázáno,
že by některý z výše uvedených preparátů co
do účinnosti výrazně převyšoval ostatní. Dobrou
nebo velmi dobrou odpověď na léčbu anti TNF
α lze očekávat u 60 % pacientů. Chybějící nebo
nedostatečná odpověď na první anti TNF α pře-
dikuje nízkou nebo žádnou odpověď na prepa-
ráty této třídy, horší odpověď lze rovněž očekávat
u pacientů se selháním několika konvenčních
chorobu modifikujících léků a u pacientů starších
65 let. Po vysazení anti-TNF terapie dochází vět-
šinou k relapsu onemocnění. Přetrvávání remise
po vysazení anti-TNF bývá zaznamenáno jen u ně-
kterých nemocných, kteří byli léčeni touto terapií
velmi časně. Pacienti s relapsem, u kterých byl
v minulosti ukončen preparát, který vedl k remisi,
by nejdříve měli být léčeni tímto lékem.

Léky blokující TNF jsou indikovány u pacien-
tů s RA:

1. Kteří nedostatečně odpovídají na léčbu
metotrexátem a v případě jeho intolerance
či při kontraindikacích tak na terapii leflu-
nomidem nebo sulfasalazinem. Tyto léky
by měly být podávány v dostatečné dávce
a po dostatečně dlouhou dobu (6 měsíců),
pokud jsou tolerovány.
2. Aktivita choroby musí být hodnocena jako
vysoká (pomocí DAS28 skóre ≥ 5,1).
3. Látky blokující TNF mohou být přidány
k MTX, případně k jinému bazálnímu léku,
či použity samostatně. Doporučená je kom-
binace s MTX ve všech případech, pokud je

MTX tolerován. Infliximab by měl být podáván pouze současně s MTX.

4. Léčba preparáty blokujícími TNF by měla vést k významnému zlepšení. To by mělo být dokumentováno poklesem aktivity (pokles DAS28 alespoň o $\geq 1,2$) během 12 týdnů léčby a toto zlepšení by mělo být udržováno během následující terapie s kontrolami v intervalu 8 týdnů.
5. V případě dosažení remise či dobré klinické odpovědi je doporučeno zvážit snížení nebo postupné vynechání dávky glukokortikoidů, pokud je pacient užívá (23, 37).

Zařazení pacientů s biologickou léčbou do registrů je jednoznačně doporučováno, v ČR byl při České revmatologické společnosti vytvořen registr s akronymem ATTRA (anti-TNF terapie revmatoidní artritidy) a je spravován Centrem biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity v Brně (37).

3. Ostatní biologické léky

3.1 Monoklonální protilátky proti B lymfocytům

Rituximab (Mabthera®) je chimérická IgG 1 monoklonální protilátka proti antigenu CD-20, který je přítomen na pre B lymfocytech a maturovaných B lymfocytech, nikoliv na plazmatických buňkách. Léčba rituximabem vede k deplesi buněk exprimujících CD-20 mechanismy zahrnující komplementem mediovanou lýzu, na protilátkách závislou buněčnou cytotoxicitu a indukci apoptózy. Rituximab byl iniciálně schválen pro léčbu non Hodgkinského lymfomu v r. 1997 a později byl schválen (FDA, EMEA) i k použití v léčbě aktivní RA, u kterých selhala léčba nejméně jedním TNF blokujícím lékem.

Farmakokinetika

U pacientů s RA, po podání dvou dávek rituximabu (2 × 1000 mg) je maximální plazm. koncentrace 370 µg/ml, distribuční objem Vd v ustáleném stavu 4,3 l/kg (intravaskul. distribuce), clearance 0,001 l/hod, terminální poločas eliminace po druhé dávce je 19 dní.

Klinická účinnost

Klinická účinnost rituximabu byla potvrzena v iniciálních studiích I. fáze a následně ve st. II. a III. fáze v kombinaci s MTX nebo cyklofosfamidem (28). Studie DANCER (29) prokázala účinnost terapie rituximabem v dávce 500 mg nebo 1 000 mg v den 1 a 15, IV kortikoidy u pacientů s aktivní RA přes léčbu MTX. Zařazeno bylo i 31 % pacientů s předchozím selháním

Tabulka 6. Studie REFLEX (30)

Léčba (n)	ACR 20	ACR 50	ACR 70
Rituximab (298)	51 %*	27 %*	12 %*
Placebo (201)	18 %	59 %	1 %
*p<0,001 vs placebo			

anti TNF α terapií. Léčba rituximabem byla statisticky signifikantně účinná oproti placebo, rozdíl mezi jednotlivými dávkami rituximabu byl nesignifikantní, při použití vyšší dávky byl zaznamenán vyšší počet remisí. Podání kortikoidů dále neovlivnilo efektivitu terapie. Studie REFLEX byla zaměřena plně na skupinu pacientů s předchozím selháním anti TNF α terapie. Pacienti dostávali 1 000 mg rituximabu v den 1 a 15 nebo placebo. Výsledky shrnuje tabulka 6.

Subanalýza dat z této studie prokázala, že klinická odpověď je vyšší u RF pozitivních pacientů a/nebo s pozitivitou protilátek anti CCP, oproti pacientům seronegativním. Rovněž byl zaznamenán signifikantní efekt rituximabu na RTG progresi onemocnění, nezávisle na klin. efektu. Rituximab je na základě provedených studií od roku 2007 schválen k pro léčbu RA refrakterní nejméně k jednomu inhibitoru TNF alfa.

Dávkování

Podává se v dávce 1 g intravenózně v kombinaci s MTX dvakrát v odstupu dvou týdnů a poté se léčba opakuje nejdříve za 6 měsíců (23).

Podání rituximabu je dle doporučených postupů ČRS indikováno:

1. Pokud má nemocný neadekvátní odpověď na léčbu pomocí blokády TNF (selhání léčby, nežádoucí účinky). Za výjimečných okolností může být zvážena terapie rituximabem před TNF blokádou, pokud jsou jasné kontraindikace anti-TNF léčby, a zejména tehdy, když má pacient v anamnéze B lymfocytární lymfom.
2. Aktivita choroby by měla být hodnocena jako vysoká.
3. Léčba je podávána v kombinaci s MTX.
4. U pacientů, kteří iniciálně zareagovali na léčbu a vykáží opět zhoršení nemoci může být zváženo opakování léčby. To je možné nejdříve po 24 týdnech od předchozí léčby rituximabem. Dávkovací schéma je stejné.
5. K redukci frekvence a závažnosti infuzních reakcí se doporučuje podávat 100 mg i.v. metylprednizolonu 30 minut před infuzí rituximabu (23).

Pokud pacient užíval enatebrcept nebo adalimumab, je doporučovaná 4 týdenní wash out perioda před zahájením léčby rituximabem, v případě předchozí terapie infliximabem 8 týdnů.

3.2 Inhibice aktivace T lymfocytů

Ovlivnění aktivace T lymfocytů je již dlouhodobě prostředkem ovlivnění aktivity RA. T lymfocyty patří mezi nejdůležitější buňky infiltrující synovium. T lymfocyty jsou nejčastěji typu Th-1 (produkují IL-2, interferon gamma) a Th 17 (produkují prozánětlivý IL-17), tato buňky aktivují B lymfocyty, makrofágy, fibroblasty a osteoklasty. Samotné T buňky jsou aktivovány prezentovaným antigenem a dále i druhým (kostimulačním) signálem. Při kostimulaci dochází k interakci CD80/86 s CD28 znakem na T lymfocytech.

Abatacept (Orencia®) je solubilní, rekombinantní fúzní protein, složený z extracelulární části lidského CTLA-4 (Cytotoxic T–Lymfocyte Associated Antigen-4) a modifikovaného Fc fragmentu lidského IgG-1. Molekula CTLA-4 má vysokou afinitu ke kostimulačním molekulám antigen prezentujících buněk (CD80/86) a zablokuje přirozenou cestu kostimulace CD80/86–CD28. Výsledkem je chybění aktivace T lymfocytů. Použití abataceptu k léčbě RA bylo v Evropě schváleno v r. 2007, léčba je vyhrazena pro pacienty refrakterní alespoň jednomu inhibitoru TNF-alfa. V USA je možno abatacept užít i jako první biologický lék.

Farmakokinetika

Po jednorázové intravenózní infuzi jsou průměrné maximální plazmatické koncentrace v rozmezí 292–295 µg/ml, biologický poločas eliminace se pohybuje mezi 13–17 dny, ustáleného stavu je při opakovaném podání infuzí v dávce 10 mg/kg dosaženo během 60 dní.

K dispozici jsou výsledky studií I. a II. fáze a dále studií fáze III.: AIM, ATAIN, ASSURE a ATEST. V současné době jsou k dispozici 5letá data z dlouhodobé otevřené fáze studie AIM, která potvrzuje dlouhodobě dobrou odpověď na léčbu abataceptem u pacientů s nedostatečnou odpovědí na metotrexat. Při léčbě abataceptem je patrné setrvalé zlepšení klinických parametrů onemocnění s 30 % remisí a 50 % pacientů s nízkou aktivitou onemocnění. Dále je dokumentována zvyšující se inhibice strukturální progresse onemocnění, celkově je 50 % pacientů bez RTG progresse! Počet pacientů setrávajících na léčbě zůstává vysoký (72,4 % pacientů). Studie ATAIN (31) randomizovala pacienty se selháním předchozí léčby anti TNF-alfa k léčbě abataceptem a MTX nebo placebem a MTX. Pacienti v aktivně léčené

skupině vykazovali signifikantně lepší výsledky oproti placebové větvi ve všech klin. ukazatelích včetně klinické remise (10 % vs. 1 %, $P < 0,05$). Studie ATTEST (32) prokázala srovnatelnou účinnost abataceptu a infliximabu u pacientů s nedostatečnou odpovědí na terapii metotrexátem. Změny v DAS skóre byly stejné pro abatacept a infliximab v den 197 ale vyšší po roce léčby. Podle hodnocení podle ACR 50 a 70 nebyl mezi oběma skupinami rozdíl. Ve skupině léčené infliximabem bylo proporcionálně více závažných nežádoucích účinků (SAE) a přerušení léčby pro SAE.

Dávkování

Přibližně 10 mg/kg v intravenózní infuzi, první 3 dávky v 14denních intervalech, dále 4 týdně.

Abatacept je indikován u:

1. Dospělých pacientů s vysoce aktivní RA, kteří neměli dostatečnou odpověď na léčbu jedním či více TNF α antagonisty.
2. Lék je možno nasadit okamžitě po ukončení anti TNF α léčby bez wash out periody (33).
3. Abatacept by měl být podáván v kombinaci s MTX (23).

3.3 Blokáda receptoru pro interleukin-6

Interleukin-6 (IL-6) představuje pleiotropní cytokin, který je schopen aktivovat T a B lymfocyty, makrofágy, osteoklasty a indukovat tvorbu reaktantů akutní fáze v játrech.

Tocilizumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti receptoru pro IL-6. V současné době probíhají studie III. fáze klinického zkoušení s velmi slibným výsledkem. Podobně jako ostatní biologické léky je tocilizumab schopen významně snížit aktivitu onemocnění a příznaky artritidy, zpomalit RTG progresi a zlepšit funkční schopnosti a kvalitu života nemocných s RA (34). V našich podmínkách jsou s touto látkou zatím zkušenosti pouze v rámci klinického zkoušení fáze II. a III.

Literatura

1. Brennan FM, Maini RN, Feldmann M. TNF α – pivotal role in rheumatoid arthritis Br J Rheumatol 1992; 31: 293–298.
2. Choy EHS, Panay GS. Cytokine pathways and point inflammation in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2001; 344(12): 907–916.
3. Fox D. Cytokine blockade as a new strategy to treat rheumatoid arthritis. Inhibition of TNF. Arch Int Med 2000; 160: 437–444.
4. Calabrese LH. Molecular differences in anticytokine therapies: Clin. Exp. Rheumatol. 2001; 21: 241–248.
5. www.rx-list.com.
6. Maini R, St Clair EW, Breedweld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. Lancet 1999; 354: 1932–1939.

7. Lipsky PE, van der Heide, St Clair, et al. Anti tumor necrosis factor trial in RA with concomitant therapy study groups. Infliximab and MTX in the treatment of RA. N Engl J Med 2000; 343: 1594–1602.
8. Mikuls TR, Weaver AL. Lessons learned in the use of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis. Current Rheumatology Reports 2003; 5: 270–277.
9. Van Vollenhoven R, Harju A, Brannemark S, et al. Treatment with infliximab (Remicade) when etanercept (Enbrel) has failed or vice versa: data from the STURE registry showing that switching tumor necrosis factor alpha blockers can make sense.
10. 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.
11. Sharp JT, Lipsky MD, Collins LC, Moreland J. Methods of scoring the progression of radiologic changes in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1971; 14: 706–720.
12. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. Arthritis Rheum 2003; 48: 35–45.
13. Furst D, Schiff M, Fleischmann R, et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor- α monoclonal antibody, concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). J. Rheumatol. 2003; 30: 2563–2571.
14. Keystone E, Kavanaugh A, Sharp J, et al. Adalimumab (D2E7), a fully human anti-TNF- α monoclonal antibody, inhibits the progression of structural point damage in patients with active RA despite concomitant methotrexate therapy. Abstract of paper presented at: ACR Annual Meeting, October 2002; New Orleans, LA.
15. 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.
16. Abbott, data on file.
17. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. N Engl J Med 1999; 340: 253–259.
18. Jarvis B, Faulds D. Etanercept. A review of its use in RA. Drugs 1999; 945–966.
19. Green GS. Etanercept (Enbrel): update on therapeutic use. Ann Rheum Dis 2000; 59: 146–149.
20. Martin R, Ruderman E, Fleischmann R, et al. A phase III trial of etanercept vs methotrexate (MTX) in early rheumatoid arthritis (Enbrel ERA trial) – Ann Rheum Dis 2000; 59 (Suppl-1): 48.
21. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, et al. Etanercept vs methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. Two years radiographic and clinical outcomes. Arthritis Rheum 2002; 46: 1443–1450.
22. Emery P, Breedveld FC, Hall S, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. Lancet 2008; doi: 10.1016/S0140–6736 (08)61000–4.
23. Bečvář R, Vencovský J, Němec P, et al. Doporučení České revmatologické společnosti pro léčbu revmatoidní artritidy. Účinnost a strategie léčby. Čes revmatol. 2002; 10: 31–40.
24. 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 versus 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.

25. 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, 26–37.
26. St Clair EW, van der Heide DM, Smolen JS, et al. Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset Study Group. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. Arthritis Rheum 2004; 50: 3432–3443.
27. Westhovens R, Yocum D, Han J, et al. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2006; 54: 1075–1086.
28. Edwards JCW, Scepanski L, Szechinski J, et al. The efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2004; 350: 2572–2581.
29. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. Results of a phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. Arthritis Rheum 2006; 54: 1390–1400.
30. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. Arthritis Rheum 2006; 54: 2793–2806.
31. Genovese MC, Becker J-C, Schiff M, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor inhibition. N Engl J Med 2005; 353: 1114–1123.
32. Schiff M, Keiserian M, Codding C, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab versus placebo in ATTEST: a phase III, multicenter, randomised, double blind, placebo controlled study in patients with RA an inadequate response to methotrexate. Ann Rheum Dis 2008; 67: 1096–1103.
33. Schiff MH, Pritchard C, Huffstutter JE, et al. The 6-month safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis who underwent a washout after anti-TNF therapy or were directly switched to abatacept: the ARRIVE trial. Ann Rheum Dis. 2008 Dec 15. [Epub ahead of print].
34. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. Arthritis Rheum 2008; 58: 2968–2980.
35. Felson DT, Anderson JJ, Boers M. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. Arthritis Rheum 1993; 36: 729–740.
36. Van der Heide DA, Dankert T, Nieman F, Rau R, Boers M. Reliability and sensitivity to change of a simplification of the Sharp/van der Heide radiological assessment in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 1999; 38: 941–947.
37. Pavelka K. Biologická léčba revmatoidní artritidy a dalších revmatických onemocnění. Remedica 2005; 15: 53–66.
38. Bejarano V, Quinn M, Conaghan P, et al. Effect of early use of anti-tumour necrosis factor adalimumab on prevention of job loss in patients with early RA. Arthritis Rheum 2008; 59(10): 1467–1474.

MUDr. David Suchý

Oddělení klinické farmakologie
Fakultní nemocnice v Plzni
E. Beneše 13, 305 99 Plzeň
suchydf@fnplzen.cz