

POUŽITÍ RITUXIMABU V LÉČBĚ REVMAICKÝCH ONEMOCNĚNÍ

prof. MUDr. Jiří Vencovský, DrSc.

Revmatologický ústav, Praha

Revmatoidní artritida (RA) a další zánětlivá systémová revmatická onemocnění jsou charakterizována hyperreaktivitou imunitního systému a nadprodukcí autoprotilátek. Rituximab je monoklonální protilátka proti CD20 molekule, která je přítomna na velké části B lymfocytů. Podání rituximabu do organismu vede k depleci B lymfocytů z periferní krve. To je doprovázeno léčebným efektem a výrazným poklesem projevů zánětu. Nejpokročilejší jsou znalosti u revmatoidní artritidy, kde byl rituximab nedávno schválen do běžného použití. Je nejčastěji podáván současně s methotrexatem nemocným s RA, kteří měli nedostatečnou odpověď na léčbu alespoň jedním anti-TNF preparátem. I u těchto rezistentních pacientů je rituximab schopen vyvolat výrazný klinický efekt a zpomalovat radiologickou progresi choroby. Rituximab se podává ve 2 infuzích po 1000 mg a efekt této léčby většinou přetrvává řadu měsíců. Léčbu je možné opakovat a další infuze jsou asociované s minimálně stejným, ne-li lepším efektem. Anti-CD20 terapie je zkoumána u celé řady dalších systémových zánětlivých onemocnění s nadějnými výsledky.

Klíčová slova: rituximab, anti-CD20, revmatoidní artritida, nemoci pojiva.

RITUXIMAB IN THE TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES

Rheumatoid arthritis and other systemic connective tissue diseases are characterized by immune system hyper-reactivity and production of autoantibodies. Rituximab is a monoclonal antibody against CD20 molecule, which is present on the surface of the large population of B cells. Administration of rituximab leads to B lymphocyte depletion from peripheral circulation. This is associated with treatment effects and significant suppression of inflammation. The most advanced is the use of rituximab in rheumatoid arthritis, which has become recently a routine indication for this type of treatment. Rituximab is indicated together with methotrexate in active patients with rheumatoid arthritis who did not have sufficient response to at least one TNF inhibitor. Even in these resistant patients, rituximab can have a major clinical effect and slow the radiographic progression of the disease. Rituximab is administered intravenously in two separate infusions of 1000 mg and the effect usually persists many months. This treatment can be repeated and further infusions are associated with similar or better effect. Anti-CD20 therapy is being explored in several other systemic inflammatory diseases with promising results.

Key words: rituximab, anti-CD20, rheumatoid arthritis, connective tissue diseases.

Interní. Med. 2008; 10 (2): 97–99

Aktivace imunitního systému a zejména tvorba autoprotilátek jsou nápadnými projevy u většiny zánětlivých revmatických onemocnění. Proto se hned jak byl v roce 1997 licencován rituximab pro terapii lymfomů uvažovalo o jeho použití v léčbě onemocnění asociovaných s autoprotilátkami. Klinický efekt rituximabu prokázal pravdivost tohoto předpokladu a vedl k jeho zavedení do terapie. Schválenou indikací je revmatoidní artritida (RA). Výzkumně je používán u celé řady systémových revmatických onemocnění, především u systémového lupus erythematoses (SLE).

Důvody pro terapii cílenou na B lymfocyty u revmatických onemocnění

B lymfocyty se s největší pravděpodobností účastní významně na patogenezi revmatických onemocnění, ale jejich přesný podíl v rozvoji imunologického procesu a následného zánětu neznáme. Nejvíce údajů je u RA, kde se uvažuje o několika možných mechanismech (21).

- B lymfocyty vytvářejí autoprotilátky, jako jsou revmatoidní faktory (RF) a protilátky proti citrulinovaným peptidům (ACPA), které mohou ve formě imunitních komplexů vést k rozvoji či

potenciaci zánětu. To se děje především lokálně v synoviální tkáni, ale při nadprodukcii těchto protilátek může dojít i k systémovým projevům (např. vaskulitida). Za zmínku stojí tvorba IgG RF, které jsou zároveň protilátkou i antigenem pro další RF a mohou vytvářet rozsáhlé „vzájemně spojené“ imunitní komplexy, které jsou obtížně odstranitelné a snadno aktivují komplementovou kaskádu. Nemocní s vyššími hladinami RF mají častější extraarikulární manifestace nemoci. Rovněž pro ACPA byly nalezeny antigeny v synoviální tkáni a jejich přítomnost je jednoznačně spojena s těžším průběhem onemocnění (22).

- B lymfocyty dokážou prezentovat antigen a poskytovat důležité kostimulační signály T lymfocytům, které jsou zřejmě kritické v dalším rozvoji revmatoidního zánětu.
- B lymfocyty jsou samy zdrojem cytokinů (TNF α , IL-6, lymfotoxin a další) a chemokinů, kterými jsou měněny vlastnosti buněk v cílové tkáni a které mohou např. vést ke zvýšené osteoklastické aktivitě.

U revmatoidní artritidy tedy myšlenka využití rituximabu nepramenila jen ze snahy odstranit prekursor tvorby autoprotilátek, ale také ze snahy

odstranit paměťové B lymfocyty a navodit tak určitý nový stav imunitního systému. U SLE a dalších autoimunitních onemocnění převládá dosud názor, že nejdůležitějším mechanismem efektu rituximabu je eliminace schopnosti tvorby autoprotilátek.

CD20 molekula a mechanismus účinku rituximabu

Rituximab je chimérická monoklonální protilátka izotypu IgG1 κ . Rozpoznává molekulu CD20, která je přítomna na diferencujících se B lymfocytech od stadia pre-B lymfocytů až po paměťové B lymfocyty. CD20 není přítomna na plazmatických buňkách, nicméně plazmablasty a stimulované plazmocyty mohou CD20 exprimovat. CD20 molekula je výhodný cíl – neinternalizuje se po vazbě protilátky, je přítomna téměř jenom na B lymfocytech a neuvolňuje se jako solubilní molekula, takže prakticky veškerá podaná látka se váže na B lymfocyty. Ty jsou usmrceny několika možnými mechanismy, které se pravděpodobně kombinují:

1. Po vazbě rituximabu na CD20 se aktivuje komplementová kaskáda, která svými terminálními fázemi vede k lýze B lymfocytů.
2. Aktivace na protilátkách závislé buněčné cytotoxicity, při které jsou makrofágy, přirození zabí-

ječí a monocyty aktivovány přes Fcγ receptory a poškozují pak B lymfocyty.

3. Aktivace apoptózy B lymfocytů.

Objevily se i názory, že jedna z cest, jak rituximab funguje, může být konzumpce složek komplementu, který je využit k lýze buněk, na které je navázán rituximab, a není tak dispozicí k udržování mechanismu základní choroby.

Klinické zkušenosti s rituximabem

Časné výsledky

Prvních 5 pacientů s RA bylo léčeno kombinací různých dávek rituximabu s cyklofosfamidem a prednisolonom. Navzdory tomu, že tito nemocní před tím selhali na léčbu nejméně 5 bazálními antirevmatiky, všichni se výrazně zlepšili, přičemž tři dosáhli 70% zlepšení v kritériích podle Americké koleje revmatologů (ACR70) a dva ACR50 (7). To byl velmi povzbudivý výsledek, který společně s efektem variabilních dávek rituximabu u dalších 17 nemocných (17) vedl k naplánování pilotního randomizovaného hodnocení IIa. V něm byli léčeni nemocní, kteří měli aktivní RA navzdory léčbě methotrexatem (8). Základním výsledkem tohoto hodnocení bylo významně častější zlepšení v ACR50 (43%) u nemocných, kteří dostali k methotrexatu 2 x 1 000 mg rituximabu, než u těch, kteří pokračovali pouze v léčbě methotrexatem (13%). Nemocní, kteří dostali rituximab dohromady s cyklofosfamidem, se zlepšili také velmi často (41% v ACR50), nicméně v ACR 70 bylo více těch, kteří měli dohromady s rituximabem methotrexat (23% vs. 15%). To bylo důvodem pro to, aby v dalších hodnoceních preparátu byla využívána kombinace s méně toxickým a zřejmě i účinnějším methotrexatem.

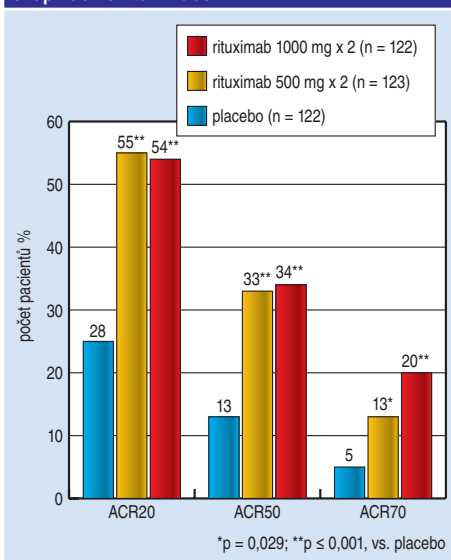
Zásadní klinická hodnocení

Následovalo 24týdenní dávkové klinické hodnocení fáze IIb (DANCER), ve kterém byl hodnocen také efekt přidávaných glukokortikoidů (10). Rituximab byl podáván nemocným se suboptimální odpovědí na methotrexat, takže 1. skupina dostala methotrexat a placebo, 2. a 3. skupina methotrexat a 500 mg či 1 000 mg rituximabu v den 1 a 15. Obě dávky vykazovaly podobný účinek s numericky mírně lepšími výsledky pro vyšší dávkování (obrázek 1). Premedikace 100 mg metylprednisolonu nevedla k lepší účinnosti při hodnocení po 24 týdnech, ale snížila frekvenci infuzních reakcí po první infuzi rituximabu. Obě dávky rituximabu vedly k výraznému a významnému zlepšení kvality života (19).

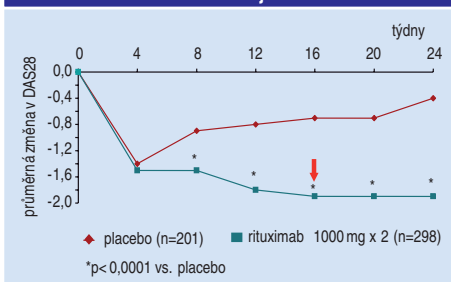
Druhým důležitým hodnocením pro rituximab byla studie III. fáze REFLEX (5). Zde byl rituximab

podán těm nemocným, kteří měli aktivní onemocnění navzdory anti-TNFα léčbě. Anti-TNF preparát byl ukončen 4–8 týdnů před podáním rituximabu a část nemocných dostala k methotrexatu placebo a část 2 infuze rituximabu po 1 000 mg. I u těchto rezistentních pacientů byl pozorován výrazný efekt rituximabu, když ACR 20, 50 a 70 bylo dosaženo u 51 %, 27 % a 12 % nemocných s rituximabem a u 18 %, 5 % a 1 % těch, kteří dostali placebo. Významně se také zlepšily fyzické schopnosti a kvalita života nemocných. Počet pacientů se zlepšením stoupal až do 16. týdne po terapii, což vedlo k doporučením hodnotit efekt léčby právě až po této době (obrázek 2). Rtg progresse nemoci po 24 týdnech byla poloviční u pacientů léčených rituximabem, přičemž rozdíl ve skóre zúžení kloubní štěrbiny byl signifikantní. Hodnocení po 56 týdnech ukázalo významné zpomalení rtg poškození v hodnocení podle Genatova-Sharpova skóre a tento rozdíl byl patrný i u těch nemocných, kteří nevykazovali dostatečnou odpověď klinicky (15).

Obrázek 1. Výsledky klinického hodnocení DANCER po 24 týdnech léčby. Aktivní nemocní s RA, kteří měli nedostatečnou odpověď na methotrexat, pokračovali v této léčbě a dostali přidávané placebo nebo rituximab. Významně více nemocných odpovídalo podle kritérií Americké koleje revmatologů ve skupinách s rituximabem



Obrázek 2. Klinické hodnocení REFLEX. Pokles DAS28 (Disease activity score pro 28 kloubů) dosahuje maxima kolem 16. týdne po podání infuzí rituximabu a nadále se udržuje



Opakování terapie

Léčebné cykly je možné opakovat. Odpověď na další podání rituximabu je srovnatelná s odpovědí na první cyklus s tím, že následné cykly mají numericky častěji lepší odpověď a počet nemocných, kterým byla indukována remise, je dvojnásobný (16). V současné době se připouští další podání nejdříve po 6 měsících od předcházející terapie. Dlouhodobá analýza prvních 22 nemocných s RA léčených rituximabem ukázala, že průměrná doba trvání účinku byla asi 15 měsíců po jednom léčebném cyklu a maximální doba byla 43 měsíců (20).

Rutinní používání rituximabu u RA

Množí se zprávy o úspěšném používání rituximabu u RA v běžné klinické praxi (13). Observační studie ze švýcarského registru biologické léčby ukazuje, že léčba rituximabem může být účinnější než záměna anti-TNF preparátu u pacientů, kteří neodpovídali dostatečně na léčbu neutralizující TNF (12).

Laboratorní změny

a nežádoucí účinky léčby

Terapie rituximabem vede ve většině případů k dlouhotrvající depleci periferních B lymfocytů (18). Dochází k poklesu hladiny RF a zřejmě i ACPA, i když zde není jednoznačná shoda (4, 5, 14). Po prvním podání se téměř nesnižují hladiny běžných imunoglobulinů, po opakovaných podáních dochází k poklesu zejména IgM (9). Repopulace B lymfocytů je u části nemocných asociována s návratem aktivity choroby. Všeobecně se však zdá, že není korelace mezi klinickým efektem a počtem B lymfocytů po terapii, protože někteří nemocní mají přetrvávající efekt navzdory návratu B lymfocytů do periferie (3, 6). Více než na depleci B buněk z periferie zřejmě záleží na míře jejich odstranění ze synoviální tkáně (14).

Tolerance rituximabu je velice dobrá a nežádoucí účinky byly srovnatelné s porovnáváním skupinami. Častější jsou akutní infuzní reakce po první infuzi rituximabu (5). Mírně častější je také frekvence vážných infekcí mezi rituximabovou skupinou. V roce 2006 byly hlášeny 2 případy progresivní multifokální leukoencefalopatie u nemocných se SLE, kteří byli léčeni rituximabem (11). U RA nebyl takový případ zaznamenán.

Další nemoci potenciálně odpovídající na depleci B lymfocytů

Uvádí se, že rituximabem bylo léčeno až 8000 nemocných se SLE (1). Léčba se zdá efektivní, vede k poklesu anti-DNA protilátek. Čeká se na výsledky randomizovaných klinických hodnocení. Seznam dalších nemocí, u kterých byl rituximab použit, rychle roste – v oblasti systémových revmatických one-

mocnění byly podány kladné zprávy např. u ANCA pozitivních vaskulitid, obrovskobuněčné artritidy, smíšené kryoglobulinemie či u myositidy.

Závěr

Rituximab je indikován v kombinaci s methotrexatem pro léčbu dospělých pacientů s těžkou aktivní RA, kteří vykazovali nepřiměřenou reakci nebo nesnášenlivost na terapii jinými protirevmatickými léky ovlivňujícími průběh onemocnění, včetně jedné nebo více terapií inhibitory TNF. Kritéria aktivity jsou dána Českou revmatologickou společností, která definuje ve svých doporučeních situace, kdy může být rituximab podán a za jakých okolností může být léčba opakována (2). Léčba rituximabem znamená zásah na nové úrovni průběhu zánětu a její efektivita je srovnatelná s ostatní používanou biologickou terapií. Představuje tak další účinnou metodu k významnému ovlivnění mechanismu vzniku choroby u revmatoidní artritidy.

Literatura

1. ACR hotline: http://www.rheumatology.org/publications/hotline/0107leuko_email_20070102.asp.
2. Bečvář R, Vencovský J, Němec P, Suchý D, Procházková L, Pavelka K. Doporučení České revmatologické společnosti pro léčbu revmatoidní artritidy. Účinnost a strategie léčby. Čes revmatol 2007; 15: 73–90.
3. Breedveld F, Agarwal, Yin M, et al. Rituximab pharmacokinetics in patients with rheumatoid arthritis: B-cell levels do not correlate with clinical response. J Clin Pharmacol 2007; 47: 1119–1128.
4. Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JCW, et al. Serologic changes following B lymphocyte depletion therapy for rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2003; 48: 2146–2154.
5. 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.
6. Dörner T, Burmester GR. No B cells-no active RA? Advances in B cell depletion in RA – repeated therapy under conditions of clinical practice. Rheumatology (Oxford) 2007; 46: 563–564.
7. Edwards JC, Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. Rheumatology (Oxford) 2001; 40: 205–211.
8. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, et al. Efficacy of B cell targeted therapy with rituximab in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2004; 35: 2572–2581.
9. Edwards JCW, Cambridge G, Leandro MJ. B cell depletion therapy in rheumatic disease. Best Pract Res Clin Rheumatol 2006; 20: 915–928.
10. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexat treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. Arthritis Rheum 2006; 54: 1390–1400.
11. FDA alert: <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/rituximab.pdf>
12. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, et al. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. Arthritis Rheum 2007; 56: 1417–1423.
13. Jois RN, Masding A, Somerville M, Gaffney K, Scott DGI. Rituximab therapy in patients with resistant rheumatoid arthritis: real-life experience. Rheumatology (Oxford) 2007; 46: 980–982.
14. Kavanaugh A, Rosengren S, Lee SJ, et al. Assessment of rituximab's immunomodulatory synovial effects (the ARISE trial). I: clinical and synovial biomarker results. Ann Rheum Dis 2007; doi: 10.1136/ard.2007.074229.
15. Keystone E, Emery P, Peterfy GG, et al. Prevention of joint structural damage at 1 year with rituximab in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to one or more TNF inhibitors (REFLEX study). Ann Rheum Dis 2006; 65 (suppl. II): 58.
16. Keystone E, Fleischmann R, Emery P, et al. Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis. An open-label extension analysis. Arthritis Rheum 2007; 56: 3896–3908.
17. Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G. Clinical outcome in 22 patients with rheumatoid arthritis treated with B lymphocyte depletion. Ann Rheum Dis 2002; 61: 883–888.
18. Leandro MJ, Cambridge G, Ehrenstein MR, Edwards JCW. Reconstitution of peripheral blood B cells after depletion with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2006; 54: 613–620.
19. Mease PJ, Revicki DA, Szechinski J, et al. Improved Health-Related Quality of Life for Patients with Active Rheumatoid Arthritis Receiving Rituximab – Results of the Dose-Ranging Assessment: International Clinical Evaluation of Rituximab in Rheumatoid Arthritis (DANCER) Trial. J Rheumatol 2008; 35: 20–30.
20. Popa C, Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JCW. Repeated B lymphocyte depletion with rituximab in rheumatoid arthritis. Rheumatology 2007; 46: 626–630.
21. Silverman GJ, Carson DA. Roles of B cells in rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2003; 5 (Suppl. 4): S1–S6.
22. Vencovský J, Šedová L, Macháček S, Kašková J, Gatterová J, Pešáková V, Růžicková S. Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2003; 62: 427–430.

prof. MUDr. Jiří Vencovský, DrSc.
Rheumatologický ústav
Na Slupi 4, 128 50 Praha 2
e-mail: venc@revma.cz

Akutní stavy v endokrinologii a diabetologii

Václav Zamrazil, Terezie Pelikánová et al.

Cílem této monografie je poskytnout základní informace a praktické návody pro diagnózu a léčbu akutních stavů v endokrinologii a diabetologii. Tohoto úkolu se ujali přední odborníci v dané problematice a pokusili se vypracovat zásady klinické praxe pro řešení jednotlivých akutních komplikací. Jak z publikace vyplývá, nejdůležitější je vedle včasné diagnózy a základní léčby především zajištění další péče na pracovišti specializovaném pro intenzivní metabolickou péči. Pro ilustraci činnosti těchto oddělení jsou úvodem shrnuty hlavní poznatky o zásadách a principech akutní metabolické péče.

Práce je určena především endokrinologům, diabetologům a dalším klinikům, kteří s danou problematikou přicházejí do styku. Je zaměřena ryze prakticky a základní a teoretická data jsou omezena na nezbytnou míru.

Praha: Galén, 2007, 177 s. – První vydání, 155×225 mm, vázané, černobíle, 390 Kč
KONTAKT: Galén, spol. s r. o., Na Bělidle 34, 150 00 Praha 5, tel. 257 326 178, fax 257 326 170,
e-mail: objednavky@galen.cz, www.galen.cz

