

PIOTR LESZCZYŃSKI, KATARZYNA PAWLAK-BUŚ

CZY PACJENTA Z REUMATOIDALNYM ZAPALENIEM STAWÓW MOŻNA LECZYĆ DWOMA LEKAMI BIOLOGICZNYMI JEDNOCZEŚNIE?

CAN TWO BIOLOGICALS BE COMBINED TO TREAT RHEUMATOID ARTHRITIS?

Oddział Reumatologii i Osteoporozy Wielospecjalistycznego Szpitala Miejskiego im. J. Strusia w Poznaniu
ul. Szkolna 8/12, 61-833 Poznań
Ordynator: dr hab. n. med. *Piotr Leszczyński*

Summary

Selective anticytokine therapy improves clinical outcome in patients with rheumatoid arthritis but does not produce complete remission. The inflammatory network with multiple cell types and cytokines is a multi-factorial phenomenon involving the synovial membrane. Specific inhibition of one factor may result in activation of an alternative (by-pass) route. Thus, the search continues for novel, more aggressive combination therapies. It seems possible to administer a combination of anticytokine drugs or to combine one anticytokine with one B cell-depleting agent (different mechanisms of action). Initial reports on this combination therapy show that it is relatively effective and safe, especially as regards the second option. Results of ongoing clinical trials as well as information on the cost-effectiveness of these therapies are awaited.

Key words: rheumatoid arthritis – biological combination therapy – anticytokine therapy – B cell depletion.

Streszczenie

Selektywna terapia antycytokinowa u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów nie powoduje całkowitej remisji choroby. Zapalna sieć różnych komórek i cytokin prowadząca do zajęcia błony maziowej jest zjawiskiem wieloczynnikowym, dlatego nawet specyficzna blokada

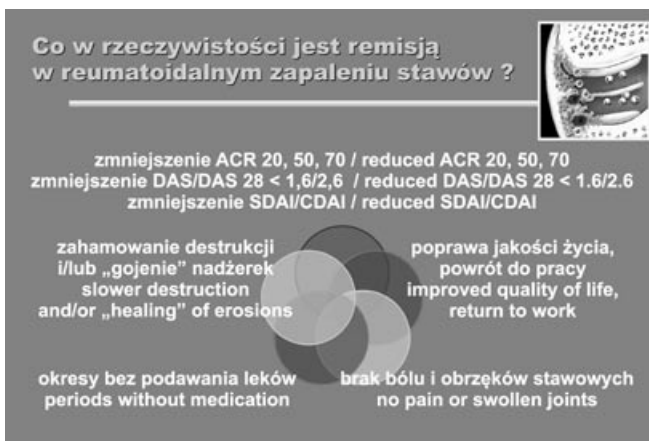
jednego czynnika może skutkować uaktywnieniem drogi alternatywnej (*by-pass*). Z tego powodu poszukuje się nowych możliwości terapii, bardziej agresywnych i polegających na leczeniu kombinowanym. Proponowanym leczeniem jest łączna, jednoczesna terapia lekami antycytokinowymi lub lekiem antycytokinowym i lekiem powodującym deplecję limfocytów B (różne mechanizmy działania). Pierwsze doniesienia potwierdzają, że taka terapia jest względnie skuteczna i bezpieczna, szczególnie dla drugiej propozycji. Dalsze rezultaty z badań klinicznych są oczekiwane, podobnie jak informacja o opłacalności takiego postępowania.

H a s ł a: reumatoidalne zapalenie stawów – łączona terapia biologiczna – leczenie antycytokinowe – deplecja limfocytów B.

W reumatologii ostatniej dekady uwaga badaczy skupiała się na nowych możliwościach związanych z terapią tzw. lekami biologicznymi, które zrewolucjonizowały leczenie chorób reumatycznych. Preparaty te mają za zadanie neutralizację cytokin, ich receptorów lub antygenów powierzchniowych, czyli cząsteczek uwikłanych w sieć zależności stymulujących proces zapalny. Począwszy od całej gamy blokerów anty-TNF- α (*anti tumor necrosis factor*), poprzez inhibitory cząsteczek kostymulujących na limfocytach T i przeciwciała przeciw antygenom powierzchniowym limfocytów B, nadal pozostaje grupa pacjentów, u których odpowiedź na zastosowane leczenie jest niewystarczająca.

Przyjmuje się, że stosując najbardziej rygorystyczne kryteria remisji choroby – wskaźnik ACR 70 (American College of Rheumatology), który potwierdza 70% redukcję liczby bolesnych i obrzękniętych stawów, nie udaje się uzyskać tak znaczącej poprawy u prawie 30–40% chorych. Ponadto znacząca grupa chorych nie uzyskuje jakiegokolwiek poprawy, część natomiast szybko traci początkowy efekt terapii i nie reaguje na stosowane leczenie w ciągu 2–3 lat przewlekłego leczenia, a u części pojawiają się działania niepożądane, które uniemożliwiają dalszą terapię. Jednocześnie trzeba pamiętać, że nie ma na obecnym etapie wiedzy dobrego i jednoznacznego wskaźnika określającego remisję choroby.

Remisja, czyli słowo klucz szczególnie w aspekcie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), posiada obecnie szereg definicji i znaczeń. Jednocześnie nie ma jednoznacznych odpowiedzi na wiele następujących pytań: Czy celem terapii jest brak tylko bólu stawów, czy brak bólu i obrzęków stawów, czyli remisja objawów? Czy to wystarczy w sensie klinicznym? Pragnieniem lekarzy jest przecież zahamowanie postępującej destrukcji tkanki kostnej i zapobieganie kalectwu chorych oraz wydłużanie im czasu życia. Czy powrót do codziennej aktywności i pracy, poprawa jakości życia, możliwość zaprzestania leczenia czy redukcji dawek leków to kryterium remisji choroby? Czy łatwiej ubrać cel w matematyczne wyliczenie wskaźnikiem DAS 28 (*disease activity index*), SDAI (*simplified disease activity index*), CDAI (*clinical disease activity index*) czy ocenę procentową wg ACR? Okazuje się, że nie ma jasnej definicji remisji, tak więc i dla każdego pacjenta klucz do osiągnięcia remisji będzie nieco inny oraz indywidualnie określony (ryc. 1).



Ryc. 1. Co w rzeczywistości jest remisją w reumatoidalnym zapaleniu stawów?

Fig. 1. What is a true remission in rheumatoid arthritis?

Doświadczenia ostatnich lat pozwoliły oswoić się z nowymi metodami terapii, poznać jej często cudotwórczą moc, ale także zagrożenia i powikłania, z jakimi można się spotkać. Zdecydowanie więcej wiadomo o swoistości poszczególnych preparatów, stosowane są częściej, śmielej, sekwencyjnie, jeden po drugim w drodze do upragnionego przez lekarza i pacjenta celu, jakim jest osiągnięcie remisji. Znane są też z praktyki przypadki utraty dobrej

odpowiedzi na leczenie lub jej całkowity brak. Na część z tych problemów istnieje naukowe wytłumaczenie, tak jak pierwotna czy wtórna nieskuteczność leków z grupy anty-TNF- α , ale odpowiedź na większość z nich jest nie do końca poznana.

Czy neutralizacja pojedynczej cytokiny wystarczy, aby przerwać łańcuch powiązań, który prowadzi do ciągłej aktywacji zapalenia i destrukcji kości? Czy w całej palecie znanych cząsteczek prozapalnych istnieje jedna kluczowa, której neutralizacja prowadzi do osiągnięcia celu? Czy monoterapia lekiem biologicznym to kres możliwości w próbie przerywania błędnego koła przetrwałego zapalenia? Trzeba pamiętać, że nawet pacjenci, którzy wyśmienicie reagują klinicznie na stosowane leczenie biologiczne w badaniach histopatologicznych i w badaniach obrazowych rezonansu magnetycznego czy ultrasonografii narządu ruchu z metodą Power Doppler, wykazują nadal znaczną aktywność choroby.

A może istnieje możliwość leczenia procesu o podłożu reumatycznym dwoma lekami biologicznymi jednocześnie? Oto pytania, na które nadal poszukiwane są odpowiedzi.

Pomimo ciągle wzbogacającej się wiedzy o patogenie przewlekłego procesu zapalnego, wydaje się, że nie istnieje jeden czynnik odpowiedzialny za przetrwałe zapalenie. Złożoność mechanizmów zapalnych i nadal istniejące problemy ze skutecznym ich hamowaniem skłaniają do poszukiwania nowych, lepszych oraz skuteczniejszych rozwiązań w terapii chorób reumatycznych.

Dotychczas poznano i opisano ok. 40 różnych interleukin tworzących szlaki sygnałowe i dostarczających informacji, które wpływają na odpowiedź immunologiczną modulowaną tą drogą w kierunku indukcji lub hamowania procesów zapalnych. To właśnie cząsteczki tych szlaków stały się potencjalnym celem terapeutycznym. Jednak nie sposób nadal określić jednoznacznie najistotniejszej molekuli odpowiedzialnej za stałą aktywację zapalną, a co więcej, wydaje się iż mechanizm ten podlega indywidualnej zmienności. Badania w kierunku polimorfizmu genetycznego receptorów czy cząsteczek przekazujących sygnały dowodzą, że mechanizmy genetyczne mogą być współodpowiedzialne za pozytywną reakcję na zastosowane leczenie lub też brak efektu terapeutycznego. Zjawisko to dotyczy w ogóle stosowania leczenia farmakologicznego, ale przede wszystkim indywidualnej wrażliwości pacjenta na terapię nie tylko w odniesieniu do chorób reumatycznych [1].

Pomysł jednoczesnej neutralizacji różnych cząsteczek na szlaku aktywacji przetrwałego zapalenia stanowi pewną alternatywę dla nieujarzmionego „błędnego koła” mechanizmów zapalnych. Łącząc dwa różne mechanizmy hamowania wpływu cytokin czy antygenów biorących udział w zapaleniu, spektrum naszego działania przeciwzapalnego znacznie się poszerza.

Czy połączenie dwóch leków biologicznych o różnym punkcie uchwytu w łańcuchu zdarzeń aktywujących zapalenie potęguje rzeczywisty efekt przeciwzapalny? Czy efekt ten znajduje odzwierciedlenie w obrazie klinicznym,

laboratoryjnym, czy opóźnia progresję zmian radiologicznych? Czy tym samym wcześniej, szybciej i skuteczniej indukuje się dłuższą i trwalszą remisję zapalenia o podłożu reumatycznym, a szczególnie w RZS? Czy zastosowana terapia nie wzmacnia działań ubocznych i czy jest bezpieczna? Na te i inne pytania próbuje się szukać odpowiedzi, prowadząc badania kliniczne z zastosowaniem kombinacji leków biologicznych.

Stosując łącznie inhibitor receptora dla TNF- α (etanercept) z anakinrą, czyli inhibitorem interleukiny 1 (IL-1), próbowano odkryć potencjalnie synergistyczne lub addycyjne działanie leków w odniesieniu do aktywnego procesu zapalnego [2]. Nie udowodniono jednak dodatkowych korzyści z zastosowanego leczenia, natomiast stwierdzono większą liczbę działań niepożądanych, co rzuciło istotny cień na tę koncepcję. Podobne efekty uzyskano w terapii skojarzonej abataceptu z lekiem z grupy anty-TNF- α lub anakinrą [3, 4]. Całkowita liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych podczas stosowania tej terapii była istotnie większa niż w grupie pacjentów leczonych abataceptem i jednym ze standardowych niebiologicznych leków modyfikujących przebieg choroby. Rezultaty przeprowadzonych badań nie zachęcały do dalszych prób.

Dopiero zastosowanie blokera cząsteczek CD20 na limfocycie B – rytuksymabu w terapii skojarzonej z blokerem białka fuzyjnego dla TNF- α rzuciło nowe światło na dalsze poszukiwania i dało nadzieję na większą skuteczność leczenia przy względnie małym ryzyku działań niepożądanych.

Istotą chorób reumatycznych jest obecność różnego rodzaju autooprzeciwciał świadczących o przełamaniu tolerancji organizmu na własne antygeny. Źródłem autooprzeciwciał są głównie autoreaktywne limfocyty B, które podlegają złożonym mechanizmom regulacyjnym zależnym od cytokin (IL-6, IL-10), a także czynników przezłonowych podtrzymujących ich przeżycie (BAFF – typ 2 przezłonowej glikoproteiny należącej do nadrodziny TNF, APRIL – ligand indukujący proliferację). Nadmierna liczba i nadreaktywność limfocytów B są odpowiedzialne za podtrzymywanie aktywności zapalenia.

Rytuksymab jest chimerycznym, ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym cząsteczkę antygenową CD20 i wywołującym efekt deplecji limfocytów B, która u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów jest szybka oraz długotrwała, co przekłada się na swoisty efekt terapeutyczny. Regeneracja szpiku i powrót limfocytów B do poziomu wyjściowego po pierwszej dawce rytuksymabu trwa średnio nawet do 12 miesięcy, a u niektórych pacjentów może sięgać nawet 2 lat [5]. Stąd też zastosowanie tego preparatu niesie za sobą długofalowe implikacje i to zarówno w zakresie skuteczności, jak i ewentualnych powikłań. Dotychczasowe doświadczenia kliniczne zastosowania rytuksymabu i powtarzania cykli leczenia w zależności od aktywności reumatoidalnego procesu zapalnego dowodzą efektywności i bezpieczeństwa terapii nawet w perspektywie powyżej 5 lat leczenia [6]. Obecne rekomendacje

dotyczące leczenia biologicznego RZS proponują zastosowanie rytuksymabu po niepowodzeniu terapii preparatem bądź preparatami z grupy anty-TNF- α [7, 8], które określane są obecnie często lekami pierwszego rzutu.

Czynnik martwicy nowotworu α jest jedną z najsilniej prozapalnie działających cytokin i dlatego też jego unieczynnienie stało się celem terapeutycznym. Do nadrodziny czynnika martwicy nowotworów (TNF) należy ponad 20 różnych cząsteczek, z których istotny udział w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów odgrywają TNF- α , limfotoksyny, cytokiny podtrzymujące przeżycie limfocytów B (BAFF, APRIL) oraz cytokiny powodujące destrukcję kości, jak RANKL – ligand receptora aktywującego czynnik jądrowy κ B (*receptor activator of NF κ B ligand*) i receptor dla NF κ B – czynnika jądrowego κ B (RANK). Czynniki martwicy nowotworu α indukuje też produkcję innych cytokin o działaniu prozapalnym (IL-1, GM-CSF – czynnik wzrostu kolonii granulocytów/makrofagów, IL-6, IL-8, IL-15, IL-17), co istotnie podtrzymuje łańcuch powiązań w tym mechanizmie. Przeciwciała blokujące działanie TNF- α hamują więc proliferację synowocytów, stymulację działania metaloproteinaz niszczących tkankę kostną, a także aktywację komórek śródbłonna (E-selektyna, prostaglandyna I2 – PGI2).

Skuteczne działanie w kierunku wygaszenia mechanizmów zapalnych wymaga szerokiego spojrzenia na cały szereg komórek biorących udział w tym procesie oraz szereg cytokin uwikłanych w sieć wzajemnych powiązań.

Połączenie działania unieczynnającego TNF- α z długotrwałą deplecją limfocytów B znalazło więc swoje odbicie w badaniach klinicznych i było w pewnym sensie istotnym przełomem w myśleniu nad uzyskaniem całkowitej remisji choroby.

Pierwszy raport o bezpiecznej i skutecznej terapii dwoma lekami biologicznymi, etanerceptem i rytuksymabem opublikowano w styczniu 2009 r. [9]. Przy zastosowaniu bazowej terapii standardowym lekiem modyfikującym przebieg choroby (*disease modifying antirheumatic drug* – DMARD) metotreksatem i niedostatecznym efekcie przeciwzapalnym leku z grupy anty-TNF- α , włączano rytuksymab, a następnie przy dalszym braku efektu klinicznego ponownie stosowano anty-TNF- α [9, 10]. Mając w pamięci długość deplecji limfocytów B [10, 11], oznaczało to skojarzenie w terapii dwóch leków biologicznych de facto podawanych jednocześnie.

W próbie tej grupa pacjentów, która wymagała podjęcia dodatkowej interwencji ze względu na stale utrzymującą się aktywność zapalną RZS (DAS 28 $6,5 \pm 0,7$), to chorzy z dość wczesnym początkiem procesu chorobowego (średnia wieku chorych to $30,0 \pm 16,5$ lat) i dłuższym okresem trwania choroby ($17,0 \pm 4,8$ lat). Pacjenci ci wymagali stosowania licznych leków z grupy DMARD, a następnie przez stosunkowo długi czas ($51,5 \pm 21,1$ miesięcy) leków z grupy anty-TNF- α . Ciekawe tutaj jest również to, iż u chorych wymagających powrotu do leczenia etanerceptem po zastosowaniu rytuksymabu obecność czynnika reumatoidalnego

lub przeciwciał anti-CCP (przeciwciała przeciwko cytrulinowanemu peptydowi) stwierdzono tylko w połowie przypadków. Po zastosowaniu etanerceptu w okresie deplecji limfocytów B pod wpływem rytuksymabu zaobserwowano wyraźną poprawę zarówno w zakresie liczby bolesnych i obrzękniętych stawów, jak i laboratoryjnych wykładników zapalenia, a tym samym aktywności RZS ocenianej wskaźnikiem DAS 28 i SDAI (tab. 1).

Tabela 1. Parametry oceny skuteczności leczenia skojarzonego dwóch leków biologicznych rytuksymabu i etanerceptu [9]

Table 1. Parameters assessing the efficacy of combination therapy with two biologicals: rituximab and etanercept [9]

Rytuksymab – I cykl leczenia Rituximab, 1 st course	Przed leczeniem Before treatment	Po leczeniu After treatment	p
DAS 28 (śr. ± SD)	6,5 ± 0,7	4,3 ± 1,0	0,002
SDAI (śr. ± SD)	35,7 ± 9,2	13,3 ± 7,1	0,001
Liczba stawów bolesnych (śr. ± SD) Number of painful joints	11,2 ± 8,4	4,3 ± 2,3	0,05
Liczba stawów obrzękniętych (śr. ± SD) Number of swollen joints	7,0 ± 2,1	2,0 ± 2,4	0,01
CRP (śr. ± SD; mg/L)	55,0 ± 26,3	9,6 ± 2,1	0,003
OB (śr. ± D; mm/h) / ESR	70,0 ± 17,7	33,0 ± 14,9	0,01

śr. – średnia / mean

Poprawa była najbardziej widoczna po ok. 4 miesiącach od podania pierwszego wlewu rytuksymabu, natomiast po ok. 8 miesiącach, ze względu na obecność wykładników przetrwałego zapalenia, chorzy otrzymywali kolejny cykl leczenia rytuksymabem. Dobre efekty terapii pozwoliły stopniowo zredukować zarówno dawki glikokortykoidów, jak i standardowych leków modyfikujących proces zapalny. Na uwagę zasługuje to, iż w odróżnieniu od pierwszych prób kojarzenia dwóch leków biologicznych w tej terapii nie stwierdzono większego ryzyka wystąpienia infekcji ani innych działań niepożądanych. Świadczy to o wstępnych optymistycznych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania leczenia rytuksymabem w skojarzeniu z etanerceptem przy zachowaniu standardowego leczenia DMARD (metotreksat lub leflunomid).

Bezpieczeństwo i skuteczność terapii, ale również stopień zahamowania progresji zmian radiologicznych, są celem oceny stosowania podobnej kombinacji leków biologicznych rytuksymabu i etanerceptu lub adalimumabu w badaniu TAME, którego wyniki zostały częściowo już opublikowane [10]. Tutaj pacjenci leczeni metotreksatem (10–25 mg tygodniowo) oraz stabilną dawką leku z grupy anti-TNF- α są randomizowani do dwóch grup. Pierwszej z rytuksymabem podawanym wg schematu leczenia w RZS oraz do drugiej grupy stosującej placebo. Wstępne dane mówią o tym, iż profil bezpieczeństwa tej terapii, czyli skojarzenia dwóch preparatów biologicznych i metotreksatu, nie

odbiega od profilu bezpieczeństwa zastosowania tylko dla rytuksymabu i metotreksatu ocenianego w dużych randomizowanych badaniach klinicznych [7, 12, 13, 14, 15]. Oznacza to, iż dołączenie do terapii metotreksatem leku anti-TNF α i rytuksymabu nie zwiększa ryzyka wystąpienia powikłań ani zdarzeń niepożądanych, w tym również infekcji. Jest to więc terapia bezpieczna, natomiast co do jej skuteczności, trzeba poczekać na dalsze dane.

Do doświadczeń ostatnich 2 lat dołączają próby stosowania tocilizumabu z rytuksymabem. Tocilizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym wiążącym receptor dla interleukiny 6, jednej z kluczowych obok TNF- α cytokin o plejotropowym działaniu prozapalnym. W przetrwałej odpowiedzi zapalnej IL-6, akumulując się w tkankach, utrzymuje leukocyty w stanie aktywacji, odpowiada za tworzenie nacieku zapalnego, wytwarzanie RANKL i aktywację osteoklastów, a także wytwarzanie metaloproteinaz, a tym samym ukierunkowanie metabolizmu tkanki kostnej w kierunku procesów destrukcji. Profil działania immunologicznego tocilizumabu uzupełnia w pewnym sensie mechanizm działania przeciwciała przeciw cząsteczce CD20 i może okazać się mechanizmem działającym synergistycznie w stosunku do toczącego się aktywnego procesu zapalnego. W randomizowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem tocilizumabu udowodniono jego wysoką skuteczność u chorych na RZS, którzy nie odpowiedzieli zadowolająco na klasyczne leczenie modyfikujące proces zapalny, a także w przypadku stwierdzenia nieskuteczności anti-TNF- α [16, 17]. Dobre efekty uzyskano zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z metotreksatem. W badaniach porównawczych wykazano większą skuteczność tocilizumabu w stosunku do metotreksatu, co jest cechą wyróżniającą ten lek biologiczny [18]. Obecnie trwa badanie kliniczne oceniające bezpieczeństwo i skuteczność leczenia skojarzonego tocilizumabu z rytuksymabem, a wstępne doświadczenia z zastosowania tej terapii są pozytywne.

We współczesnej reumatologii otwierają się coraz to nowe horyzonty i możliwości. To, co dotąd było odległą przyszłością, coraz bardziej wnika w świadomość terażniejszości i powoli staje się codziennością. Zawrotne tempo życia wymusza dotrzymanie kroku również w coraz szerszym i otwartym myśleniu o celu, jaki chce się osiągnąć w skutecznym leczeniu chorego na RZS.

Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przez stosowanie bardziej agresywnej terapii lekami modyfikującymi, jak i terapii biologicznej tak szybko, jak to jest tylko możliwe, znacznie zmienia przebieg i obraz choroby. Stosując coraz to nowe kombinacje leków, bezpośrednio ingeruje się w błędne koło procesu zapalnego i mechanizmy immunologiczne nim rządzące. Na ile to działanie jest efektywne? Prawdopodobnie blokowanie pojedynczego szlaku immunologicznego w procesie zapalnym może być nie do końca skuteczne w leczeniu bardzo heterogenicznej i dynamicznej choroby, jaką jest RZS. Od czego zależy sukces zastosowanej terapii? Wiadomo jednak, że stosowanie różnych

leków biologicznych daje niejednorodny efekt w badaniach histopatologicznych błony maziowej. Czym uwarunkować dobór leku biologicznego i jak przewidzieć reakcję pacjenta na lek? Obecnie nie ma możliwości przewidzenia reakcji na leczenie biologiczne, tego kto dobrze odpowie (*responder*), a kto nie (*non-responder*). Czy pomogą w tym badania genetyczne? Czy łączenie preparatów biologicznych wzmocni efekt przeciwwzapalny i łatwiej wyindukuje zadowolającą lekarzy i pacjentów remisję choroby przy minimalizacji ryzyka groźnych powikłań?

Na te i inne pytania dotyczące terapii biologicznej nadal podejmowane są próby znalezienia odpowiedzi poprzez prowadzenie wiarygodnych randomizowanych prób klinicznych. Stosowanie terapii skojarzonej dwóch leków biologicznych być może stanie się kolejną drogą i alternatywą postępowania, kluczem i szansą osiągnięcia remisji u chorych z agresywnym, aktywnym i niepoddającym się standardowej terapii reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Piśmiennictwo

- De Paz B., Alperi-López M., Ballina-García F.J., Prado C., Mozo L., Gutiérrez C. et al.: Interleukin 10 and tumor necrosis factor- α genotypes in rheumatoid arthritis – association with clinical response to glucocorticoids. *J Rheumatol.* 2010, 37 (3), 503–511.
- Genovese M.C., Cohen S., Moreland L., Lium D., Robbins S., Newmark R. et al.: Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2004, 50 (5), 1412–1419.
- Weinblatt M., Combe B., Covucci A., Aranda R., Becker J.C., Keystone E.: Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs. A one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2006, 54 (9), 2807–2816.
- Weinblatt M., Schiff M., Goldman A., Kremer J., Luggen M., Li T. et al.: Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2007, 66 (2), 228–234.
- Pescovitz M.D.: Rituximab, an Anti-CD20 monoclonal antibody: History and mechanism of action. *Am J Transplant.* 2006, 6 (5), 859–866.
- Caporali R., Caprioli M., Bobbio-Pallavicini F., Bugatti S., Montecucco C.: Long term treatment of rheumatoid arthritis with rituximab. *Autoimmun Rev.* 2009, 8 (7), 591–594.
- Finckh A., Ciurea A., Brulhart L., Kyburz D., Moller B., Revaz S. et al.: Physicians of the Swiss clinical quality management program for rheumatoid arthritis. 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 agent. *Arthritis Rheum.* 2007, 56 (5), 1417–1423.
- Smolen J.S., Keystone E.C., Emery P., Breedveld F.C., Betteridge N., Burmester G.R. et al.: Working group on the rituximab consensus statement. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007, 66 (2), 143–150.
- Blank N., Max R., Schiller M., Briem S., Lorenz H.M.: Safety of combination therapy with rituximab and etanercept for patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2009, 48 (4), 440–441.
- Greenwald M., Shergy W., Kaine J.L.: Safety of rituximab in combination with TNF inhibitor and methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomized controlled trial (TAME). *ACR* 2009, Abstrakt #14931.
- Leandro M.J., Cambridge G., Ehrenstein M.R., Edwards J.C.: Reconstitution of peripheral blood B cells after depletion with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006, 54 (2), 613–620.
- Roll P., Palanichamy A., Kneitz C., Dorner T., Tony H.P.: Regeneration of B cell subsets after transient B cell depletion using anti-CD20 antibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006, 54 (8), 2377–2386.
- Keystone E., Emery P., Teterfy C.G., Tak P.P., Cohen S., Genovese M.C. et al.: Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis.* 2009, 68 (2), 216–221.
- Cohen S.B., Emery P., Greenwald M.W., Dougados M., Furie R.A., Genovese M.C. 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 (9), 2793–2806.
- Keystone E., Fleischman R., Emery P., Furst D.E., van Vollenhoven R., Bathon J. 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 (12), 3896–3908.
- Genovese M.C., McKay J.D., Nasonov E.L., Mysler E.F., da Silva N.A., Alecock E. et al.: Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduced disease activity in patients with 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 (10), 2968–2980.
- Emery P., Keystone E., Tony H.P., Cantagrel A., van Vollenhoven R., Sanchez A. et al.: IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomized placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2008, 67 (11), 1516–1523.
- Jones G., Sebba A., Gu J., Lowenstein M.B., Calvo A., Gomez-Reino et al.: Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: The AMBITION study. *Ann Rheum Dis.* 2010, 69 (1), 88–96.

Komentarz

Leki biologiczne, neutralizując cytokiny, ich receptory lub antygeny powierzchniowe, prowadzą do zahamowania procesu zapalnego w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS). Jednak selektywne terapia antycytokinowa nie prowadzi u tych chorych do uzyskania remisji. Wynika to z istoty procesu zapalnego w RZS, który jest wieloczynnikowy (występuje podwyższenie stężenie wielu cytokin).

W związku z tym wiele obecnie przeprowadzanych badań poszukuje nowych sposobów leczenia RZS, w tym polegających na leczeniu kombinowanym. Proponowanym leczeniem jest łączna – jednoczesna terapia lekami antycytokinowymi lub lekiem antycytokinowym i lekiem powodującym deplecję limfocytów B (różne mechanizmy działania).

Autorzy zadali w publikacji wiele pytań, na które próbowali znaleźć odpowiedź w opublikowanych dotychczas badaniach. Na wiele z nich nie ma jeszcze odpowiedzi, a na niektóre opublikowane badania odpowiadają tylko częściowo. Nie stwierdzono korzyści z połączenia etanerceptu z anakinrą (inhibitor interleukiny 1) oraz abataceptu z lekiem z grupy anty-TNF α lub anakinrą. Stwierdzono

natomiast większą liczbę działań niepożądanych. Pierwszy raport o bezpiecznej i skutecznej terapii dwoma lekami biologicznymi, etanerceptem, adalimumabem i rytuksymabem, opublikowano w styczniu 2009 r.

Obecne doświadczenia nie pozwalają na wprowadzenie do leczenia chorych na RZS dwóch leków biologicznych

równocześnie. Może się okazać, że ten sposób leczenia nie poprawi wyników leczenia, związany będzie z większą liczbą działań niepożądanych.

Ten sposób leczenia nie jest obecnie rekomendowany przez EULAR.

dr hab. n. med., prof. PAM *Marek Brzosko*