

RITUXIMAB- MABTHERA - NOVI PRISTUP U LEČEЊU REUMATOIDNOG ARTRITISA

Смилић Љ., Шуловић Љ.

Интерна клиника, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

RITUXIMAB- MABTHERA - NEW APPROACH IN RHEUMATOID ARTHRITIS TREATMENT

Смилић Љ., Шуловић Љ.

Internal clinic, Medical faculty Pristina, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Rituximab is a human/mouse chimeric IgG1 monoclonal antibody that specifically targets the CD20 surface antigen expressed on the cell surface of all preplasma cell stages of B-cell differentiation. By binding to CD20, rituximab causes selective B-cell depletion through antibody-dependent and complement-dependent cell lysis and apoptosis. B-cell depletion is believed to disrupt the many B-cell functions that contribute to the pathogenesis of RA. The purpose of this study was to examine the efficacy and safety of RTX an anti-CD20 B cell depleting monoclonal antibody in combination with methotrexate (MTX), in patients with rheumatoid arthritis who experienced an inadequate response to one or more TNF antagonists and had active disease despite ongoing treatment with MTX and a TNF inhibitor. ACR responses in RTX treated patients were superior to placebo. The primary end point was the proportion of patients in each group that achieved an ACR20 response at Week 24. Secondary endpoints included ACR50 and ACR70 responses, changes in Disease Activity Score (DAS28), and EULAR response.

Keywords: Rheumatoid arthritis, MabThera.

САЖЕТАК

Rituximab је генетским инжењерингом добијено антитело чије су Target CD 20 поз B. ћелије. Одобен је од стране FDA, за третман било рефректарног или фоликуларног CD поз B ћелијског нон Хочкиновог лимфома ниског степена, или дифузног великих B limfocita CD20 позитивног нон Хочкиновог лимфома, у протоколима са ординираним хемиотерапијом. Кључки резултати са Rituximab-ом показали су значајну ефикасност у модификовању симптома РА, уз минималну токсичност при употреби. Такође, су потврдили вишеструку улогу B limfocita у патогенези болести. Rituximab, напада оне лозе B limfocita који на својој површини имају молекулу CD20, не делујући на стем ћелију, про B ћелију и плазмоците, при томе селективно елиминира целу CD20 B ћелију субпопулацију везујући се за CD20 B limfocite. Rituximab промовише троструки механизам њихове елиминације: путем активације система комплемента, ћелијске посредоване цитотоксичности и индукцијом апптозе.

Кључне речи: Реуматоидни артритис, Mabthera.

УВОД

Реуматоидни артритис (РА) је системско обољење аутоимуног карактера, са доминантним захваћајем коштаног мишићног система. Обољење захвата 1% популације (углавном обољевају млађе жене, однос је 3:1), хроничног је и прогресивног карактера и у својој коначној еволуцији доводи до трајне и тешке инвалидности, која често захвата хирушке репаративне третмане.

У задње три декаде могло би се рећи да су постигнути револуционарни резултати у лечењу РА, увођењем Метотрексата. Осамдесетих се кренуло обазриво, да би сада МТХ постао саставни део сваке озбиљне терапије РА. Такође, примена лекова којима су таргет ТНФ и Интерлеукин 1, довела је до нових терапијских могућности, које су имале као крајњи исход, не само функционално, него и органско побољшање, праћено

повлачењем радиографских промена и редукцијом инвалидитета. То је и потврђено у више клиничких студија, које су рађене по програмима у трајању од 2 године.

Без обзира на све новине у терапијском купирању ове болести и даље је приличан број ових болесника рефрактаран на терапију. Тако клиничке студије које су сповођене у процесу тестирања Анти ТНФ показале су да 25 до 40 % пацијената није дало никакав одговор у смислу побољшања основне болести, односно није задовољило критеријуме Америчког Колеца за Реуматологију 20%. (ACR 20%). Слично томе Feltius и сарадници су на састанку друштва шведских реуматолога, у периоду од 1999. до 2003. г., изнели податак, да је чак 21% регистрованих болесника са РА на етанерцепту (препарат ТНФ), пре краја друге године био скинут са про-

грама, због изостанка очекиваног учинка. Прелиминарне студије о овом леку који је спровео **Stolkom** такође су показале да је само 44% пацијената који су започели програм било на терапији овим леком у задатом периоду од 5 год. док је 25% морало да прекине узимање антагонисте **TNF-alfa**, тако да је за оваке пацијенте за сада остало врло мало терапијских могућности или маневара и као такви представљају популацију пацијената, коју је тешко лечити и за које морају да се нађу нове терапијске опције.

Док етиологија РА остаје и даље магловита, највероватније, непознати антиген иницира обољење у чијој позадини стоје генетски, хормонски фактори, фактори средине, који потом одржавају каскаду патогенетских аутоимунних запаљенских процеса. Синовија се злоћудно трансформише из **dr Dželika-a** у **mr Hida**. Специфични Б и Т лимфоцити, моноцити, макрофаги, ендотел ћелије, фибробласти играју путатитну улогу овом процесу. Иако етиолошки механизам остаје непознат, патогенетска истраживања укзују да Б ћелије имају улогу на неколико нивоа инфламаторне каскаде: било тако што утичу на мењање начина на који се презентује антиген Т лимфоцитима, било индукујући повећање експресије проинфламаторних цитокина и аутоантитела који сви заједно иницирају и одржавају оштећење ткива.

Rituximub је генетским инжењерингом добијено антитело чију су **Target CD 20 poz B. ćelije**. Одобрено је од стране FDA, за третман било рефректарног или фоликуларног **CD 20 poz B ćeljijskog non** Хочкиновог лимфома ниског степена или дифузног, великих **B limfocita CD20** позитивног non Хочкиновог лимфома у протоколима са ординираним хемотерапијом. Клички резултати са **Rituximubom** показали су значајну ефикасност у модификовању симптома РА, уз минималну токсичност при употреби. Такође, су потврдили вишеструку улогу **B limfocita** у патогенези болести. **Rituximub**, напада оне лозе **B limfocita** који на својој површини имају молекулу **CD 20**, не делујући на стем ћелију, **pro B ćeliju** и плазмаците, при томе селективно елиминише целу **CD 20 B ćeljijsku** супопулацију везујући се за **CD 20 B lim-focite**. **Rituximub** промовише троструки механизам њихове елиминације: путем активације система компле-мента, ћелијске посредоване цитотоксичности и индукцијом апптозоze.

У циљу изналажења нових могућности у лечењу РА код пацијената резистентних на антагонисте **TNF-alfa**, урађено је више клиничких студија, које су имале за циљ да уведу у терапију нове биолошке алтернативне агенсе у комбинацији а цитостатицима или без њих **Stanley Cohen** и сардници спровели су студију у којој је **Rituximub** администриран заједно са метотрексатом. Студија је рађена 24 недеље, а представља трећу фазу двогодишње мултицентричне рандомизираних, дупло-слепо плацебо контролисаних студија. Рађена је на пацијентима на терапији **MTX**, са активним РА, који нису дали адекватан терапијски одговор на један или више **TNF alfa** протокола. **Rituximub** је увођен **IV** (један протокол састојао се од два инфузије од 1 гр. лека свака) или плацебо у контроли. Примарни очекивани резултати упоређивани су по **ACR 20** критеријумима после 24 недеље, а секундарни су упоређивани са **ACR 50** и **ACR 70**

критеријумима. При евалуацији су такође коришћени критеријуми **EULAR** за исти период. Скор активности обољења процењиван је у 28 зглобова. Додатни критеријуми који су такође коришћени били су **FACIT-F**, **Health assesment questionnaire (HAQ) Disability Index (Djih. I)**, and **Short Form 36 (SF-36)**, као и **Genant-modified Sharp** радиографски **scor** у току 24 недеље.

После 24-оро недељне клиничке студије еволуиран је терапијски учинак **Rituximub** у пацијената са дуготрајним РА који нису адекватно одреаговали на терапију **anti TNF alfa** и на друге нестероидне антиреуматике. **Rituximub** у комбинацији са **MTX** довео је до значајног побољшања како у примарном тако и у секундарном планираном исходу, што је било статистички значајно у односу на пацијенте који су добијали Плацебо са **MTX**. Са клиничког становништва то показује да **Rituximub** представља тераперутску опцију за РА пацијенте резистентне на **anti TNF alfa**.

Позитиван учинак терапије, не само да је дао клинички значајне резултате по свим **ACR** критеријумима, статистички сигнификантне, него се одразио и на смањење степена инвалидности, побољшање квалитета живота и смањење умора. Такође по први пут, експлораторне анализе радиографских података су показале тренд ка смањењу лезије структуралног зглобног оштећења. Према томе, одговори на терапију овим леком, у овој студији, јасно говоре у прилог хипотезе да **B ćelije** представљају кључне чиниоце у имунопатогенези РА, кроз неколико потенцијалних механизма. Пацијенти који су били **sero** нег. такође су имали сличан терапијски одговор, као и они који су били **sero +**. То указује да **Rituximub** можда испољава своје дејство на неколико различитих начина, који могу имати централно место у патогенези РА (укључујући продукцију **RF** као и других антитела, путеве Т ћелијске активације и продукције цитокина од стране макрофага, или пак директно преко **B ćelija**.) Како је већ познато, терапијској утицај **Rituximuba** се остварује кроз брзо и комплетно одстрањивања **CD 20** рецептор позитивних **B ćelija**. Како се **CD 20** маркер не показује на стем, плазма ћелије и другим пркурсорним ћелијама није изненађујуће да се укупни ниво **IgG**, **IgM** имуноглобулина одржава у границама средњих вредности. Пролонгирано елиминисање **CD 20 poz B limfocita** код пацијената у који су примали **Rituximub** могао би да буде фактор повећања ризика од инфекције, што овом студијом није доказано. Шта више, мали број пацијента са ниском концентрацијом имуноглобулина није показивао већу учесталост инфекције у односу на оне са нормалним концентрацијама имуноглобулина. Све укупна инциденца и појава озбиљних инфекција била је нешто већа у пацијената на **Rituximubu**, мада није било ничега типичног у самом току инфекције, а нису забележени ни случајеви **TBC** или опортунистичких инфекција. Инфекције су врло успешно биле купирани одговарајућом терапијом без фаталног исхода. Да би се могло говорити о повећаном ризику од инфекција потребно је ипак урадити студије дугорочног карактера.

До сличних резултата су дошли **J. Edwards** и **M. Leonardo** у свом истраживању у центру за Реуматологију, у Лондону, који су такође апликовали **Rituximub** у

комбинацији са **MTX** и имали побољшање симптома болести од 50%, код 41% серопозитивних болесника. Терапијски ефекат је међутим изостао у серонегативне болести.

ЗАКЉУЧАК

Сигурносни профил **Rituximuba** који је коришћен у овој студији протокол две инфузије, у складу је са искуствима аутора широм света, при чему су истраживања вршена на више од 730.000 пацијената, од којих је највећи број пацијената био са дијагнозом Нон Хочкиновог лимфома. У Болесника са серопозитивним РА, код њих, скоро 80%, могло би се рећи да се болест на овај начин успешно може контролисати. Проблем је међутим са серонегативним болесницима, који исказују нереспонзивност.

О секундарној резистенцији, подаци су различити, могуће ју је одржавати за период од 2-4 год. Пријемчивост ка респираторним инекијама би могла да буде проблем. Кумулативни ефекат на нивоу вредности имуноглобулина, такође би могао да се испољи код чешћег понављања терапијских протокола. Бенефит је међутим таква да о **Rituximubu** треба озбиљно размишљати и дати му место у лечењу реуматоидног артритиса, а можда и других системских болести.

ЛИТЕРАТУРА

- Emery P, Fleischmann RM, Filipowicz-Sosnowska A, et al. Rituximab in rheumatoid arthritis: a double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. Presented at: The 2005 ACR/ARHP Annual Scientific Meeting: Abstract #1917; 2005 Nov 12-17. San Diego (CA).
- Van Vollenhoven RF, Schechtman J, Szczepanski L, et al. Safety and tolerability of rituximab 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 & Rheumatism* 2005;52(Supplement):S711
- Edwards JC, Cambridge G, Leandro MJ. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following B lymphocyte depletion. *Arthritis Rheum* 43(9, SUPPL):S391, 2000.
- Combe B, Kvien TK, Fatenejad S, Wajdula J. A 2-year double-blind comparison of etanercept (Enbrel®) and sulfasalazine, alone and combined in patients with active rheumatoid arthritis [abstract]. *Arthritis Rheum* 2005;52 (Suppl):S142.
- Nishimoto N. Humanized anti-human IL-6 receptor antibody, tocilizumab. *Nippon Rinsho*. 2007 Jul;65(7):1218-25.
- Kay, J; Matteson, E; Dasgupta, B; Nash, P; Durez, P; Hall, P; Han, J; Rahman, M. Subcutaneous Injection of CNTO 148 Compared with Placebo in Patients with Active Rheumatoid Arthritis Despite Treatment with Methotrexate: A Randomized, Double-blind, Dose-ranging Trial. *American College of Rheumatology*; San Diego: 2005.
- McKay J, Chwalinska-Sadowska H, Boling E, et al. Belimumab (BmAb), a fully human monoclonal antibody to B-lymphocyte stimulator (BLyS), combined with standard of care therapy reduces the signs and symptoms of rheumatoid arthritis in a heterogenous subject population. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 2005 Annual Scientific Meeting; November 13-17, 2005; San Diego, California. Abstract 1920.
- Combe B, Weinblatt M, Birbara C, et al. Safety and patient-reported outcomes associated with abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis patients receiving background disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs): the ASSURE trial. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 2005 Annual Scientific Meeting; November 13-17, 2005; San Diego, California. Abstract 1918.
- 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-alpha therapies (REFLEX study). Program and abstracts of the American College of Rheumatology 2005 Annual Scientific Meeting; November 13-17, 2005; San Diego, California. Abstract 1830.
- Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treat Rev*. 2005 Oct;31(6):456-73. Epub 2005 Jul 28.