

Leki biologiczne stosowane w reumatologii – część 1

Biological treatment in rheumatic diseases – part 1

Agata Bednarek¹, Natasza Balcer², Włodzimierz Samborski¹, Anna Jabłecka²

¹ Katedra Fizjoterapii, Reumatologii i Rehabilitacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

² Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest układową, zapalną i autoimmunologiczną chorobą tkanki łącznej o nieznanej etiologii. Nieskutecznie leczona ma charakter przewlekłe postępujący, doprowadzający do niesprawności, kalectwa, a nawet przedwczesnej śmierci.

Celem terapii jest zatem szybkie i trwałe ograniczenie procesu zapalnego. Rozwój immunologii pozwolił na wzbogacenie dotychczasowej terapii. Częsteczki blokujące najważniejsze prozapalne cytokiny w RZS, tzn. rodzina TNF oraz rodziny interleukiny 1 i 6 (IL-1, IL-6) stały się obiecującym obiektem badań. Zaowocowały one włączeniem do terapii dość licznej i dynamicznie powiększającej się grupy biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby. W tej części artykułu dokonano m.in. przeglądu obecnie stosowanych w terapii RZS leków biologicznych oraz międzynarodowych wskaźników aktywności choroby pozwalających na obiektywną ocenę stanu klinicznego pacjenta. (*Farm Współ 2009; 2: 156-164*)

Słowa kluczowe: reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), leki biologiczne

Summary

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic, inflammatory and autoimmunologic connective tissue disorder of the unknown origin. Ineffectively treated has a chronic progressive character, leading to the inefficiency, the cripplehood and even the untimely death. For purposes of the therapy is the therefore quick and permanent limitation of the inflammatory process. The development of the immunology let on the enrichment of the previous therapy. Molecules blocking important proinflammatory cytokines in RA, ie. the superfamily TNF and families of the interleukines 1 and 6 (IL-1, IL-6) became a promising object of research. They worked with the inclusion to the therapy of the enough numerous and dynamically increasing group of biological disease modifying antirheumatic drugs. In this part of the article one made the review nowadays applied in the RA therapy biological drugs and international indicators of the activity illness. (*Farm Współ 2009; 2: 156-164*)

Keywords: rheumatoid arthritis (RA), biological drugs

Wstęp

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest układową, zapalną i autoimmunologiczną chorobą tkanki łącznej o nieznanej etiologii. Charakteryzuje się zapaleniem błony maziowej w symetrycznie położonych stawach, destrukcją kości i stawów wyrażającą

się powstawaniem nadżerek i bloków kostnych, co wiąże się z ograniczeniem funkcjonalnym, a także powikłaniami wielonarządowymi (m.in. zawały mięśnia sercowego, włóknienie płuc, amyloidoza nerek, niedokrwistość). Nieskutecznie leczona ma charakter przewlekłe postępujący, doprowadzający do niesprawności, kalectwa, a nawet przedwczesnej śmierci.

Występuje około 3 razy częściej u kobiet niż u mężczyzn, a dotyczy około 0,5-1,5% dorosłej populacji [1]. Liczba chorych w Europie sięga 8 mln, w Polsce jest przyczyną niepełnosprawności ok. 350 tys. osób [2]. Po 5 latach od zachorowania 50% chorych jest niezdolna do pracy, po 10 latach odsetek sięga 90%. Szacuje się, iż 40%-60% pacjentów z aktywnym RZS (stadium funkcjonalne IV) żyje 10-15 lat krócej w porównaniu do reszty populacji [3].

Celem terapii jest szybkie i trwałe ograniczenie procesu zapalnego, co nie dopuszcza do rozwoju zmian stawowych, poprawia komfort życia pacjentów i nie powoduje niesprawności. Wzbogacenie dotychczasowej terapii o leczenie biologiczne pozwoliło za wyznacznik skutecznego leczenia przyjąć remisję choroby.

Leki stosowane w terapii RZS

Leki stosowane w RZS można podzielić na mające działanie przeciwzapalne i łagodzące objawy choroby oraz powstrzymujące rozwój zmian strukturalnych leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh lub DMARDs - *disease-modifying antirheumatic drugs*).

Leki łagodzące objawy choroby	Leki modyfikujące przebieg choroby
<ul style="list-style-type: none"> niesteroidowe leki przeciwzapalne glikokortykosteroidy 	<p>Klasyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> metotreksat sole złota leflunomid sulfasalazyina hydroksychlorochina cyklosporyna azatiopryna d-penicylamina <p>Leki biologiczne:</p> <ol style="list-style-type: none"> Inhibitory TNFa <ul style="list-style-type: none"> etanercept infliksymab adalimumab certolizumab, golimumab (brak rejestracji w Polsce) Inhibitory interleukiny 1 <ul style="list-style-type: none"> anakinra Przeciwciała monoklonalne przeciwko limfocytom B <ul style="list-style-type: none"> rituximab Inhibitory stymulacji limfocytów T <ul style="list-style-type: none"> abatacept Blokery interleukiny 6 <ul style="list-style-type: none"> tocilizumab

Leki łagodzące objawy choroby

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

Najdłuższą historię stosowania w chorobach reumatycznych mają niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Pod koniec XIX wieku niemiecki chemik Felix Hoffman poszukiwał leku dla swojego ojca chorującego na RZS. Jego prace zakończyły się jednym z ważniejszych osiągnięć farmakologii, jakim było zsyntetyzowanie kwasu acetylosalicylowego w 1897 roku. Chociaż nie stosuje się go obecnie w leczeniu chorób reumatycznych, to inne leki należące do NLPZ znalazły szerokie zastosowanie w tej chorobie.

Leki tej grupy (np. ketoprofen, meloksykam, diklofenak) zmniejszają obrzęk i ból poprawiając tym samym funkcje stawów, nie mają jednak istotnego wpływu na przebieg choroby, nie opóźniają bowiem destrukcji stawów. Ich rola polega na wspomaganiu leczenia. Stosowane są nadal jako terapia inicjująca przed włączeniem LMPCh i pomocniczo w okresach nasilenia objawów.

Glikokortykosteroidy (GKS)

GKS działają przeciwzapalnie i immunosupresyjnie. Przynoszą szybką, zdecydowaną poprawę stanu chorego, lecz ze względu na liczne działania niepożądane ich zastosowanie należy ograniczyć do okresów zaostrzeń choroby.

Leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh)

Jest to podstawowa grupa leków stosowana w leczeniu RZS. Hamują one postęp zmian strukturalnych i zmniejszają nasilenie stanu zapalnego. Do tej grupy zalicza się klasyczne LMPCh oraz leki biologiczne. Klasyczne leki modyfikujące przebieg choroby pozostają nadal grupą leków najszerszej stosowanych w terapii lub kojarzone są z terapią biologiczną.

Metotreksat (MTX) - jest antymetabolitem i analogiem strukturalnym kwasu foliowego. Mechanizm działania MTX w leczeniu rzs nie jest dotychczas do końca poznany, wiadomo że hamuje syntezę puryn i pirymidyn oraz powstawanie prozapalnych cytokin. Stosuje się go co 7 dni, najczęściej doustnie, w przypadkach nietolerancji *i.m.* lub *s.c.*

Od wprowadzenia go do terapii w latach '80 pozostaje najczęściej stosowanym klasycznym LMPCh o najlepszym stosunku efektywność/toksyczność spośród swojej grupy.

Sole złota - uważane za jedyny lek dający nawet

wieloletnie remisje, nawet u 30% stosujących. Obecnie nie stosowane w Polsce ze względu na możliwość wystąpienia rzadkich, ale ciężkich powikłań, chociaż z powodzeniem stosowane w innych krajach europejskich.

Leflunomid (LEF) – poprzez hamowanie syntezy pirymidyn wpływa antyproliferacyjnie na limfocyty T, działa również hamująco na TNF α (czynniki martwicy nowotworu α , *tumor necrosis factor α*).

Ponadto należą tu: *sulfasalazyna (SSZ)*, hydroksychlorochina (HCQ), cyklosporyna (CYA), azatiopryna (AZA), D-penicylamina (DP).

Leki biologiczne omówione zostaną w dalszej części.

Postęp w terapii RZS

Nowy etap w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów jest ściśle związany z rozwojem badań nad immunologią oraz cytofizjologią.

W 1975 roku odkryto TNF, białko syntetyzowane m.in. przez makrofagi, monocyty i inne komórki immunologiczne, nazwane pierwotnie czynnikiem martwicy nowotworów [4,5]. W badaniach nad patogenezą i przebiegiem RZS na modelu zwierzęcym stwierdzono, że w stawach chorych zwierząt poziom TNF jest wyższy niż u zdrowych. Sam TNF nie powoduje choroby, której etiologia pozostaje nadal niewyjaśniona, ale jest związkiem, który podtrzymuje stan zapalny, doprowadzając do powstania uszkodzeń strukturalnych i towarzyszących im objawów – bólu i ograniczenia ruchomości. Na podstawie tego i dalszych badań stwierdzono, że TNF jest kluczowym czynnikiem w rozwoju choroby, a zablokowanie jego działania mogłoby korzystnie wpłynąć na przebieg zapalenia stawów [6].

Wraz z rozwojem technik inżynierii genetycznej udało się stworzyć cząsteczki, które wiążąc się z TNF hamują jego działanie. Badania przeprowadzone na mysich modelach zapalenia stawów indukowanego kolagenem pokazały, że zastosowanie blokerów TNF może zapobiegać lub zatrzymywać powstawanie uszkodzeń strukturalnych w stawach. Pozytywne efekty osiągnięto zresztą nie tylko w RZS, ale także np. w zapalnych chorobach jelit [7,8].

Od czasu odkrycia TNF badania nad siecią cytokin i jej zaburzeniami, szczególnie w RZS znacznie postąpiły naprzód. Słowo *cytokina* (z gr. *kinein* – poruszać) odzwierciedla funkcje pełnione przez te związki – są

one odpowiedzialne za komunikację pomiędzy komórkami. W tej chwili jest ich znanych ok. 200. Cytokiny łącząc się z receptorami powodują wyzwolenie sygnału wewnątrzkomórkowego i odpowiedź biologiczną różnych typów komórek. Udało się częściowo poznać mechanizmy ich działania oraz rolę w patogenezie różnych chorób o podłożu immunologicznym [9-11].

Za najważniejsze prozapalne cytokiny w RZS, oprócz rodziny TNF, uznane zostały rodziny interleukiny 1 i 6 (IL-1, IL-6). Ich aktywacja powoduje m.in. migrację leukocytów do miejsca zapalenia i aktywację szeregu komórek biorących udział w rozwoju i podtrzymaniu stanu zapalnego. Cząsteczki je blokujące stały się obiecującym obiektem badań [9].

Pierwszą cząsteczką, która pozytywnie przeszła badania przed- i kliniczne, i została zarejestrowana przez amerykańską Food and Drug Administration do leczenia cięższej przebiegających postaci RZS był **etanercept**. Nastąpiło to w listopadzie 1998 r. W tym samym miesiącu do leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna o umiarowanym i ciężkim przebiegu został zarejestrowany **infliksimab**, rok później rejestrację rozszerzono o leczenie RZS. W grudniu 2002 r. do zarejestrowanych dołączył **adalimumab**, trzeci z inhibitorów TNF.

Oprócz inhibitorów TNF do leczenia RZS zostały zaaprobowane także substancje o innym mechanizmie działania – **rituximab**, wiążący antygen powierzchniowy CD20 obecny na powierzchni limfocytów B, który od 1996 r. był stosowany w leczeniu chłoniaków nieziarniczych, **abatacept** – selektywny modulator sygnału wymaganego do aktywacji limfocytów T CD28+, najnowszym lekiem jest **tocilizumab** – humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko receptorom dla IL-6. Ponadto na etapie badań znajduje się wiele innych cząsteczek, w tym nowe blokery TNF – **golimumab** i **certolizumab** oraz **inhibitory wewnątrzkomórkowego etapu przekazywania informacji**.

Metody oceny skuteczności leczenia RZS

Oprócz standardowych metod oceny efektywności leczenia takich jak: natężenie bólu zgłaszane przez pacjenta, ilość bolesnych, obrzękniętych stawów, wyniki badań laboratoryjnych, czy okresowa radiologiczna ocena zniszczeń w stawach, dysponujemy obecnie także innymi, międzynarodowymi wskaźnikami aktywności choroby.

Pierwszym z nich jest ocena aktywności i odpowiedzi na leczenie zaproponowana przez ACR (The American College of Rheumatology) i EULAR (European League Against Rheumatism): wskaźnik DAS czy bardziej rozpowszechniony DAS28 (Disease Activity Score), pod uwagę bierze się obecność bólu i obrzęku w badanych 28 stawach, wartość OB lub CRP, ocenę aktywności choroby w ciągu 7 dni poprzedzających badanie, zaznaczaną na skali wizualnej od 0 do 100 [12-14].

Poszczególne wyniki podstawia się do wzoru, otrzymując wartość DAS28.

Wzór na wyliczenie wskaźnika jest następujący:

$$\text{DAS28} = 0,56x\sqrt{(\text{LBS28})} + 0,28x\sqrt{(\text{LOS28})} + 0,70x\text{Ln}(\text{OB}) + 0,014x(\text{WSAC})$$

w którym:

- LBS** - oznacza liczbę bolesnych stawów z 28 możliwych
- LOS** - oznacza liczbę obrzękniętych stawów z 28 możliwych
- OB** - wartość odczynu opadania krwinek czerwonych po 1 godzinie, zaś **ln** - oznacza logarytm naturalny
- WSAC** - wizualna skala aktywności choroby - jest to ocena ogólnego stanu zdrowia dokonana przez pacjenta wyrażona w mm na skali od 0 do 100 mm, w którym:
- 0** - oznacza całkowity brak aktywności, zaś 100 mm - największą aktywność choroby.

Wyniki DAS28 > 5,1 świadczy o wysokiej aktywności choroby i jest on wskazaniem do zastosowania leków biologicznych, z kolei DAS28 < 2,6 uznaje się za wynik odpowiadający remisji. DAS28 pomiędzy 2,6 i 3,2 jest określany jako mała aktywność choroby i może być wskaźnikiem skutecznego leczenia.

Kolejnym stosowanym wskaźnikiem aktywności, zaproponowanym przez ACR jest odpowiedź ACR 20%, ACR 50%, 70%. Te kryteria poprawy klinicznej i remisji choroby oznaczają zmniejszenie o odpowiednio ≥ 20 , 50 i 70% liczby bolesnych i obrzękniętych stawów oraz zmniejszenie 3 spośród 5 parametrów: ogólnej aktywności choroby w ocenie chorego, w ocenie lekarza, natężenia bólu w ocenie chorego, stopnia niesprawności oraz stężenia białka C-reaktywnego [15].

Za pomocą kwestionariusza HAQ [Health Assessment Questionnaire] zawierającego pytania o stopień trudności, jakie sprawia choremu wykonywanie czynności życia codziennego pogrupowanych w 8 dzia-

łach, można przeprowadzić szybką ocenę funkcjonalną chorego i ocenić stopień niesprawności. Trzeba jednak pamiętać, że wyniki tego testu niekoniecznie odzwierciedlają aktywność choroby w momencie badania, a ograniczenia funkcjonalne mogą być także wynikiem innych chorób, np. choroby zwyrodnieniowej [16,17].

Strategia leczenia

W oczywisty sposób ze skutecznością danego leku związane są strategie leczenia. Zalecenia co do tego postępowania różnią się w poszczególnych krajach i są zwykle formułowane przez gremia skupiające reumatologów i/lub mają charakter wytycznych opracowanych przez płatnika. W dużej części krajów jako leki I rzutu stosuje się inhibitory TNF, w przypadku nieskuteczności ich działania lekarz może rozważyć zwiększenie dawki stosowanego klasycznego LMPCh, zwiększenie dawki lub wprowadzenie dodatkowo NLPZ i/lub GKS, zwiększenie dawki leku biologicznego lub jego zamianę na inny lek anty-TNF lub lek o odmiennym mechanizmie działania.

Szczególne kontrowersje dotyczą celowości zamiany nie działającego leku anty-TNF na inny o takim samym mechanizmie działania. Dotychczas przeprowadzone analizy rejestrów zdają się świadczyć, że w przypadku, gdy odstawienie pierwszego leku anty-TNF było spowodowane wystąpieniem działań niepożądanych, zastosowanie kolejnego inhibitora TNF może mieć korzystny efekt. Natomiast zaobserwowano, że jeśli przyczyną odstawienia pierwszego leku była nieskuteczność, duże jest prawdopodobieństwo braku efektu po leczeniu innym anty-TNF i należy rozważyć zmianę na lek o innym mechanizmie działania - rituksimab, abatacept lub tocilizumab [18].

W Polsce do leczenia biologicznego zostają kwalifikowani pacjenci z aktywnym RZS, DAS >5,1 i nieskutecznie leczeni kombinacją dwóch klasycznych LMPCh.

Jako terapia inicjująca wskazane są inhibitory TNF: infliksymab w dawce 3 mg/kg mc i adalimumab w dawce 40 mg, oba w skojarzeniu z metotreksatem. Etanercept i adalimumab są stosowane w monoterapii w przypadku nietolerancji lub działań niepożądanych po metotreksacie.

Jeśli po trzech miesiącach stan pacjenta nie ulega poprawie, a DAS28 nie zmniejsza się do 1,2 lub mniej rozważa się zwiększenie dawek bądź zamianę na rituksimab.

Szansą pacjenta na leczenie biologiczne jest zakwalifikowanie do programu terapeutycznego Narodowego Funduszu Zdrowia dla RZS i MIZS (młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów). W przypadkach niekwalifikujących się do programu NFZ, możliwe jest uzyskanie zgody koordynatora wojewódzkiego na indywidualną terapię finansowaną przez Fundusz.

Przegląd biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby

Inhibitory TNF-a są pierwszymi lekami, pozwalającymi na znaczną kontrolę przebiegu choroby i stanowią niewątpliwą przełom w leczeniu aktywnej postaci RZS. Mimo to niemalże połowa pacjentów w badaniach klinicznych nie osiąga kryterium poprawy ACR50, remisje są rzadkie, a stosowaniu tych leków towarzyszy występowanie objawów niepożądanych. W Polsce zarejestrowane są trzy leki należące do tej grupy:

1. **Etanercept** (prep. Enbrel) – dimer chimerycznego białka fuzyjnego, stanowi połączenie domeny receptora 2 ludzkiego czynnika martwicy nowotworów (TNFR2/p75) z zewnątrzkomórkowymi ligandami domeny Fc ludzkiej IgG1, skierowane przeciwko TNFa. Może być podawany w monoterapii, bądź też w skojarzeniu z metotrekasatem (w Polsce b.rzadko) u osób u których terapia klasycznymi LMPCh okazała się nieskuteczna. Stosowany jest także w leczeniu czynnego, wielostawowego MIZS u dzieci i młodzieży w wieku od 4 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu. Dawkowanie: wstrzyknięcia podskórnie dwa razy w tygodniu 25mg, bądź raz w tygodniu 50 mg. Odpowiedź kliniczna występuje średnio od 1 do 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Jeśli poprawa stanu chorego nie następuje w ciągu 12 tygodni, lek odstawia się.

Właściwości farmakokinetyczne - etanercept powoli wchłania się z miejsca podskórnego wstrzyknięcia, osiągając stężenia maksymalne (C_{max}) w surowicy po około 48 godzinach od podania pojedynczej dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna etanerceptu wynosi 76%. Etanercept ulega powolnemu usuwaniu z organizmu. Jego okres półtrwania (t_{0,5}) jest długi i wynosi około 70 godzin. Profil stężenia w surowicy krwi w stanie równowagi u pacjentów leczonych z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów wynosił odpowiednio C_{max} 2,4 mg/l vs 2,6 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l

vs 1,4 mg/l, pole pod krzywą AUC 297 mgh/l vs 316 mgh/l etanerceptu w dawce 50 mg podawanej raz w tygodniu (n=21) vs Enbrel w dawce 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu (n=16). Klirens etanerceptu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosi około 0,066 l/h i jest nieco mniejszy niż klirens o wartości 0,11 l/h obserwowany u zdrowych ochotników. U osób z lekką niewydolnością wątroby i nerek nie zachodzi konieczność modyfikacji dawki.

2. **Inflixymab** (prep. Remicade) – chimeryczne, monoklinalne, mysio-ludzkie przeciwciało IgG1 skierowane przeciwko TNFa. W aktywnym RZS zarejestrowany jest do stosowania dożylnego u dorosłych pacjentów (≥ 18 lat) w skojarzeniu z metotrekasatem u osób, u których terapia klasycznymi LMPCh okazała się nieskuteczna. Podawany jest w infuzji dożylnej trwającej ponad 2 godziny w dawce 3 mg/kg mc. Kolejne infuzje w dawce 3 mg/kg mc. podawane są po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji, a następnie co 8 tygodni. Wg dostępnych danych odpowiedź kliniczną uzyskuje się w ciągu 12 tygodni leczenia. Jeśli odpowiedź pacjenta nie jest odpowiednia, wytyczne NFZ wskazują na konieczność zakończenia terapii infliksymabem.

Właściwości farmakokinetyczne - jednorazowa infuzja dożylna w dawce 1, 5, 10 lub 20 mg/kg mc. infliksymabu powodowała proporcjonalne do dawki zwiększenie stężenia maksymalnego (C_{max}) w surowicy i pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu AUC. Objętość dystrybucji (V_d) w stanie równowagi (mediana V_d od 3,0 do 4,1 litra) nie zależała od podanej dawki i wskazywała, że infliksymab jest głównie dystrybuowany w kompartmentcie naczyniowym. Nie stwierdzono zależności farmakokinetyki od czasu. Nie określono dróg eliminacji infliksymabu. Nie wykryto infliksymabu w postaci niezmienionej w moczu. Nie obserwowano większej różnicy w klirensie lub V_d w zależności od wieku i masy ciała u pacjentów z RZS. Nie badano farmakokinetyki infliksymabu u pacjentów w wieku podeszłym. Nie prowadzono badań u pacjentów z chorobami nerek lub wątroby.

Po pojedynczych dawkach 3, 5 lub 10 mg/kg mc. mediana wartości stężenia C_{max} wynosiła odpowiednio 77, 118 i 277 mikrograma/ml. Mediana końcowego t_{0,5} w zakresie tych dawek wynosiła od 8 do 9,5 dni. U większości pacjentów infliksymab był wykrywalny w surowicy krwi w ciągu 8 tygodni po podaniu dawki podtrzymującej 3 mg/kg mc. co 8 tygodni w RZS.

3. **Adalimumab** (prep. Humira) – rekombinowane monoklonalne ludzkie przeciwciało skierowane przeciwko TNF α . Zarejestrowany do stosowania u osób dorosłych z aktywnym RZS w terapii skojarzonej z metotreksatem u osób, u których leczenie klasycznymi LMPCh było niewystarczające, bądź w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu. Humira w skojarzeniu z metotreksatem, bądź w monoterapii jest wskazana także w leczeniu czynnego wielostawowego MIZS, u młodzieży w wieku od 13 do 17 lat, gdy odpowiedź na jeden lub więcej klasycznych LMPCh okazała się niewystarczająca. W RZS dawka u dorosłych pacjentów wynosi 80 mg podskórnie jako dawka początkowa, a po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej 40 mg podskórnie co drugi tydzień. W MIZS, u dzieci w wieku 13 lat i starszych, dawka wynosi 40 mg adalimumabu podawanego co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym.

Właściwości farmakokinetyczne - po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 40 mg wchłanianie i dystrybucja adalimumabu przebiegały wolno, a maksymalne stężenie w surowicy wystąpiło po około 5 dniach po podaniu. Średnia bezwzględna biodostępność adalimumabu po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 40 mg wynosi 64%. Po podaniu podskórnym 40 mg adalimumabu co drugi tydzień u dorosłych pacjentów z RZS średnie minimalne stężenie w stanie stacjonarnym wynosiło około 5 $\mu\text{g/ml}$ (gdy nie podawano równocześnie metotreksatu) oraz 8 do 9 $\mu\text{g/ml}$ (gdy podawano równocześnie metotreksat). Po podawaniu podskórnym dawki 20, 40 i 80 mg co drugi tydzień minimalne stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym wzrastało proporcjonalnie do dawki. Nie badano stosowania adalimumabu u dzieci oraz u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek.

Leki o innym mechanizmie działania:

4. **Tocilizumab** (prep. Actemra, RoActemra) – humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG1 skierowane przeciwko receptorowi dla interleukiny 6 – IL-6R. Zarejestrowany do stosowania u osób > 18 r.ż. Badania wykazały skuteczność tocilizumabu u chorych z niewystarczającą odpowiedzią na klasyczne LMPCh, m.in. MTX, a także w przypadku nieskuteczności inhibitorów TNF α . Odpowiedź kliniczną na leczenie obserwuje się po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Podawany jest we wlewie dożylnym co 4 tygodnie

w dawce 8mg/kg mc, jednak nie mniejszej niż 480 mg.

Właściwości farmakokinetyczne - następujące parametry zostały oszacowane dla dawki 8 mg/kg mc. tocilizumabu podawanego co 4 tygodnie w postaci trwającego godzinę wlewu dożylnego: powierzchnia pola pod krzywą w stanie równowagi $AUC = 35\ 000 \pm 15\ 500\ \text{h}\ \mu\text{g/ml}$, stężenie minimalne $C_{\text{min}} = 9,74 \pm 10,5\ \mu\text{g/ml}$ i stężenie maksymalne $C_{\text{max}} = 183 \pm 85,6\ \mu\text{g/ml}$. Stan równowagi został osiągnięty po pierwszym podaniu leku dla C_{max} , oraz odpowiednio po 8 i 20 tygodniach dla AUC i C_{min} . Objętość dystrybucji V_d w stanie równowagi wynosi 6,4 l. Po podaniu dożylnym tocilizumab podlega dwufazowej eliminacji z krążenia. Całkowity klirens jest zależny od stężenia i jest sumą klirensów liniowego i nieliniowego. Klirens liniowy wynosił 12,5 ml/h. W przypadku niskich stężeń tocilizumabu główną rolę odgrywa zależny od stężenia klirens nieliniowy. Z chwilą, gdy dojdzie do wysycenia szlaku klirensu nieliniowego (przy wyższych stężeniach tocilizumabu), klirens staje się liniowy. Okres półtrwania ($t_{0,5}$) tocilizumabu jest zależny od stężenia. W stanie równowagi w przypadku dawki 8 mg/kg mc. podawanej co 4 tygodnie efektywny $t_{0,5}$ ulega zmniejszeniu wraz z malejącymi stężeniami podczas przerwy pomiędzy kolejnymi podaniami leku i wynosi od 14 do 8 dni. Nie prowadzono badań u chorych z niewydolnością nerek i wątroby.

5. **Anakinra** (prep. Kineret) - antagonistą ludzkich receptorów interleukiny-1 (r-metHuIL-1ra). Wskazany w terapii skojarzonej z metotreksatem u osób dorosłych, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na monoterapię metotreksatem. Zaleca się stosowanie anakinry w dawce 100 mg podawanej raz na dobę, we wstrzyknięciu podskórnym. Dawkę należy podawać codziennie, w przybliżeniu o tej samej porze dnia, wybierając za każdym razem inne miejsce wstrzyknięcia.

Właściwości farmakokinetyczne - bezwzględna biodostępność anakinry po podaniu 70 mg sc. we wstrzyknięciu podskórnym u zdrowych osób wynosi 95%. Czynnikiem ograniczającym szybkość usuwania anakinry z osocza po wstrzyknięciu podskórnym jest proces absorpcji. U pacjentów z RZS C_{max} anakinry w osoczu występowało po 3–7 godzinach od podskórnego podania dawek istotnych klinicznie (od 1 do 2 mg/kg mc.; n = 18). Końcowy $t_{0,5}$ wynosił od 4 do 6 godzin. U chorych z lekką niewydolnością nerek i wątroby modyfikacja dawek nie jest konieczna.

6. **Rituximab** (prep. MabThera) - chimeryczne, ludzko-mysie, monoklonalne przeciwciało wiążące antygen powierzchniowy CD20 obecny na powierzchni limfocytów B.

Zarejestrowany w RZS do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów w skojarzeniu z metotreksatem, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję innych LMPCh, w tym jednego lub kilku inhibitorów TNFa. Cykl leczenia rituximabem składa się z dwóch infuzji dożylnych po 1000 mg w odstępach dwóch tygodni. Pacjenci z udowodnioną nadal trwającą aktywnością choroby mogą otrzymywać 2-5 kolejnych cykli leczenia 6-12 miesięcy po pierwszym cyklu. Zapobiegając lub zmniejszając częstość i ciężkość reakcji związanych z infuzją, przed podaniem preparatu MabThera stosuje się premedykację: paracetamol, lek antyhistaminowy i glikokortykosteroid w podaniu dożylnym.

Właściwości farmakokinetyczne - po dwóch podaniach rytuksymabu w postaci infuzji dożylnej w dawce 1000 mg w odstępie dwóch tygodni średni końcowy $t_{0,5}$ wynosił 20,8 dnia (zakres: 8,58–35,9 dnia), średni klirens układowy wynosił 0,23 l/dobę (zakres: 0,091–0,67 l/dobę), a średnia V_d w stanie równowagi wynosiła 4,6 l (zakres: 1,7–7,51 l), średnie C_{max} wyniosło 370 mg/ml (212 - 637 mg/ml). Nie są dostępne dane na temat podawania leku pacjentom z niewydolnością wątroby lub nerek. Nie są również dostępne dane na temat właściwości farmakokinetycznych leku u osób poddawanych licznym cyklom leczenia.

7. **Abatacept** (prep. Orencia) - białko fuzyjne CTLA4Ig, selektywny modulator sygnału wymaganego do aktywacji limfocytów T CD28+. Zarejestrowany w RZS do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów w skojarzeniu z metotreksatem, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję innych LMPCh, w tym co najmniej jednego inhibitora TNFa. Abatacept należy podawać we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, w dawkach zależnych od masy ciała pacjenta: 500 mg (< 60 kg), 750 mg (\geq 60 kg do \leq 100 kg) i 1000 mg (> 100 kg). Po podaniu dawki początkowej, abatacept należy podać po 2 i 4 tygodniach od pierwszego wlewu, a następnie co 4 tygodnie. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie abataceptem w ciągu 6 miesięcy leczenia, zalecane jest zaprzestanie podawania.

Właściwości farmakokinetyczne - po wielokrotnej infuzji dożylnej (schemat: 0 – 2 tyg. – 4 tyg., a następnie

co 4 tygodnie), farmakokinetyka abataceptu u pacjentów z RZS wykazywała proporcjonalne do dawki zwiększenie wartości C_{max} i AUC, w zakresie dawek od 2 mg/kg mc. do 10 mg/kg mc. Po podaniu dawki 10 mg/kg mc., średni końcowy $t_{0,5}$ wynosił 13,1 dni (w zakresie od 8 do 25 dni). Średnia wartość objętości dystrybucji wynosiła 0,07 l/kg mc. (zakres od 0,02 do 0,13 l/kg mc.). Klirens ustrojowy wynosił około 0,22 ml/h/kg mc. Średnie stężenia w stanie stacjonarnym wynosiły około 25 μ g/ml, a średnie wartości stężeń C_{max} wynosiły około 290 μ g/ml. Nie prowadzono badań u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek oraz u dzieci i młodzieży.

W 2009 roku w Stanach Zjednoczonych zostały zaaprobowane do leczenia RZS dwa nowe inhibitory TNFa: certolizumab i golimumab.

Certolizumab (prep. CIMZIA) - fragment przeciwciała monoklonalnego wiążącego antygen Fab' połączony z polirytlenoglikolem, skierowane przeciwko TNFa. Może być podawany w skojarzeniu z metotreksatem bądź w monoterapii. Poprawa kliniczna następuje już po tygodniu. Podawany jest podskórnie w początkowej dawce 400 mg (0, 2 i 4 tyg.) następnie co 2 tyg. w dawce 200mg, a po uzyskaniu efektu terapeutycznego – 400 mg co miesiąc.

Golimumab (prep. Simponi) – ludzkie przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko TNFa. Podaje się go w terapii skojarzonej z metotreksatem u chorych leczonych uprzednio innym lekiem z tej grupy. Stosowany jest podskórnie raz w miesiącu w dawce co najmniej 50 mg.

Skuteczność leków należących do grupy leków biologicznych została udowodniona w badaniach klinicznych, na podstawie analizy rejestrów chorych i różnych metaanaliz. Napotykać jednak trudno przy próbie porównania skuteczności poszczególnych leków z badań klinicznych czy też wyników badań z wynikami z rejestrów. Te ostatnie dane pochodzą z praktyki klinicznej i ich interpretacja może być szczególnie trudna. Na podstawie tych danych można potwierdzić skuteczność leków biologicznych, jednak nie dają one podstawy do wyróżnienia któregoś z nich jako najbardziej skutecznego. Poszczególne badania kliniczne różnią się pod względem doboru chorych, kryteriów włączania i wyłączenia z badania,

stadium i nasilenia choroby w badanej grupie, punktów końcowych, czasu trwania, czy wreszcie stosowanych dodatkowo leków, a grupę kontrolną stanowią chorzy przyjmujący placebo i/lub leczeni klasycznymi LMPCh.

Ze względu na brak badań *head to head* niemożliwe jest ustalenie, który z leków biologicznych jest najskuteczniejszy. Jedynym dotychczas przeprowadzonym badaniem w którym porównywano efekty leczenia dwoma lekami z tej grupy było badanie ATTEST, w którym porównywano infliksimab i abatacept. W tym badaniu po 6 miesiącach oba leki wykazywały podobną skuteczność, a po 12 miesiącach nieco skuteczniejszy okazał się abatacept. Również metaanalizy badań klinicznych nie dostarczają danych służących porównywaniu leków, na ich podstawie można potwierdzić ogólną efektywność omawianej grupy leków [19].

Oczywiście zastosowanie leku biologicznego nie gwarantuje uzyskania remisji u każdego chorego. Podobnie jak w przypadku klasycznych LMPCh odpowiedź na leczenie jest bardzo indywidualną kwestią. W przebiegu leczenia możemy wyróżnić kilka typów nieskuteczności: pierwotną – od początku leczenia nie obserwuje się pozytywnej odpowiedzi, wtórną (zwaną również nabytą odpornością), kiedy po początkowej poprawie obserwuje się zaostrzenie wyrażające się

spadkiem DAS nie większym niż 0,6 w porównaniu do okresu poprzedzającego leczenie. Ten typ nieskuteczności w trakcie leczenia inhibitorami TNF jest często związany z wytworzeniem przeciwciał neutralizujących cząsteczki leku. Możemy także mówić o częściowej nieskuteczności, kiedy mimo polepszenia nie udaje się osiągnąć DAS < 3,6. Wreszcie ostatnią przyczyną braku efektów po zastosowanym leczeniu jest wystąpienie objawów niepożądanych [20].

Moment wprowadzenia do terapii leków biologicznych był wielkim przełomem nie tylko w reumatologii ale także w dermatologii i gastroenterologii. Dotychczas stosowane leki biologiczne nie w każdym przypadku pozwalają osiągnąć zadawalającą poprawę kliniczną i zwiększyć komfort życia pacjentów, nie są również pozbawione przeciwwskazań, a ich stosowanie może wiązać się z występowaniem różnorodnych działań niepożądanych, które zostaną przybliżone w następnej części.

Adres do korespondencji:

Natasza Balcer
Zakład Farmakologii Klinicznej
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
ul. Długa 1/2; 61-848 Poznań
Tel.: (+48) 609-801-273
E-mail: natasza.balcer@op.pl

Piśmiennictwo

1. Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27:269-81.
2. Dane NFZ, 2008.
3. Pincus T, Sokka T, Wolfe F. Premature mortality in patients with rheumatoid arthritis: evolving concepts. *Arthritis Rheum* 2001;44:1234-6.
4. Carswell EA, Old LJ, Kassel RL. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1975;72:3666-70.
5. Kontny E, Maśliński W. Zaburzenia immunologiczne w patogenezie chorób reumatycznych. W: *Reumatologia kliniczna*. Zimmermann-Górska I (red.). Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL;2008;101-31.
6. Tansey MG, Szymkowski DE. The TNF Superfamily in 2009: New pathways, new indications, and new drugs. *Drug Discov Today* 2009 Oct 15.
7. Krygier DS, Ko HH, Bressler B. How to manage difficult Crohn's disease: optimum delivery of anti-TNFs. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;3:407-15.
8. Brennan FM, McInnes IB. Evidence that cytokines play a role in in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 2008;118:3537-45.
9. Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA. Cytokines. W: *Kuby Immunology*, 6th edition. New York: W.H. Freeman and Company;2007:302-26.
10. Barksby HE, Lea SR, Pershaw PM, et al. The expanding family of interleukin-1 cytokines and their role in destructive inflammatory disorders. *Clin Exp Immunol* 2007;149:217-25.
11. Gołąb J, Jakóbsiak M. Cytokiny. W: *Immunologia*. Gołąb J, Jakóbsiak M, Lasek W, Stokłosa T (red.). Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN;2007;109-152.

12. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:727-35.
13. Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:44-8.
14. Van Gestel AM, Prevoo ML, van't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PLCM. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum* 1996;39:34-40.
15. Aletaha D, Landewe R, Karonitsch T, et al. EULAR; ACR. Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations. *Arthritis Rheum* 2008;59:1371-7.
16. Wells GA, Boers M, Shea B, Brooks PM, Simon LS, et al. Minimal disease activity for rheumatoid arthritis: a preliminary definition. *J Rheumatol* 2005;32:2016-24.
17. Paulus HE, Bulpitt KJ, Ramos B, Park G, Wong WK, et al. Relative contributions of the components of the American College of Rheumatology 20% criteria for improvement to responder status in patients with early seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:2743-50.
18. Gomez-Reino JJ, Carmona L; BIOBADASER Group. Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 448 patients over a four-year period. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R29 (doi: 10.1186/ar1881).
19. Schiff M, Keiserman M, Codding C, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1096-103.
20. Wiland P. Postępowanie w niepowodzeniu stosowania leków blokujących TNF- α u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. *Reumatologia* 2008;46:159-67.