

LIEČBA REUMATOIDNEJ ARTRITÍDY MONOKLONOVOU PROTILÁTKOU PROTI TUMOR-NEKROTIZUJÚCEMU FAKTORU ALFA, INFLIXIMAB (cA2) – REMICADE™ (CENTOCOR, MALVERN, PA, USA)

P. POPRAC, J. ROVENSKÝ, F. MATEIČKA, S. BLAŽÍČKOVÁ

TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS WITH THE MONOCLONAL ANTIBODY TO TUMOR-NECROSIS FACTOR ALPHA, INFLIXIMAB (cA2) – REMICADE™ (CENTOCOR, MALVERN, PA, USA)

Výskumný ústav reumatických chorôb, Piešťany
Riaditeľ: prof. MUDr. J. Rovenský, DrSc.

Súhrn

V priebehu desaťročia sa poznatky o patogenéze reumatoidnej artritídy (RA) rozšírili s rozpoznaním úlohy cytokínov. Tumor nekrotizujúci faktor alfa (TNF alfa) má pri RA významnú úlohu v proximálnej časti zápalovej kaskády. Chimérová protilátka proti TNF alfa pripravená rekombinantnou DNA technológiou – infliximab (cA2) – preparát Remicade sa použila v niekoľkých štúdiách pri liečbe RA. Maini a Elliot zistili, že blokáda TNF alfa v krátkotrvajúcim liečebnom režime je efektívna a bezpečná. V medzinárodnej multicentrickej štúdií ATTRACT (Anti-TNF Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy) opakovaným podaním v kombinácii s metotrexátom počas 1 roka sa potvrdil priaznivý vplyv infliximabu na sledované parametre aktivity choroby so zachovaním bezpečnostného profilu.

Kľúčové slová: protilátka anti TNF, anticytokínová liečba, infliximab, Remicade, reumatoidná artritída.

Summary

For the last ten years, the body of knowledge about rheumatoid arthritis (RA) pathogenesis has augmented. Tumor-necrosis factor alpha (TNF alpha) has an important role in the proximal part of the RA inflammatory cascade. Chimeric antibody against TNF alpha prepared via recombinant DNA technology – infliximab (cA2) – Remicade preparation – has been used in several RA therapeutic studies. Maini and Elliot discovered that, inhibition of TNF alpha is efficacious and safe in a short time therapy regime. In the international multicentric ATTRACT study, (Anti-TNF Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy) a year long repeated administration of infliximab combined with methotrexate proved to have a favourable effect on the monitored parameters of the disease activity while the safety profile was preserved.

Currently, studies with other preparations inhibiting the TNF activity are carried out.

Key words: anti-TNF antibody, infliximab, anticytokine therapy, Remicade, rheumatoid arthritis.

Reumatoidná artritída (RA) je chronické zápalové imunopatogeneticky podmienené ochorenie vedúce k závažnej deštruktívnej artritíde postihujúcej viaceré kĺby. RA má vo svetovom meradle pomerne vysokú prevalenciu (0,5–1,0 %) a spôsobuje funkčnú neschopnosť asi u 75 % postihnutých pacientov (12).

Tradičné liečebné postupy kontrolujú symptómy ochorenia s rôznym stupňom účinnosti, ale priamo nezasahujú patogenetické pochody. V priebehu desaťročia sa poznatky o patogenéze RA podstatne rozšírili, osobitne s rozpoznaním úlohy cytokínov. Pri RA sa vo zvýšenej miere produkujú rozličné mediátory s prozápalovými vlastnosťami interleu-

kín 1 (IL-1), faktor nekrotizujúci nádory (tumor necrosis factor alfa, TNF-alfa), IL-8, IL-6, faktor stimulujúci rast kolónii granulocytov a makrofágov (granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF), faktor aktivujúci trombocyty (PAF), ale aj s protizápalovými vlastnosťami IL-10 a transformujúci rastový faktor beta (transforming growth factor, TGF-beta). Významnú úlohu medzi cytokínmi pri RA, a to v proximálnej časti zápalovej kaskády má tumor nekrotizujúci faktor alfa – TNF alfa (14).

Biotechnológia v súčasnosti ponúka nové terapeutické prostriedky, ktoré môžu pri niektorých ochoreniach ovplyvniť špecifické biologické pochody. V prehľadnom článku

chceme podať informáciu o účinnosti a bezpečnosti liečby reumatoidnej artritídy jedným z nich, a to chimérovou monoklonovou protilátkou infliximab – cA2, preparát Remicade™ (Centocor, Malvern, PA), ktorá sa špecificky viaže na TNF alfa.

TNF ALFA V PATOGENÉZE RA

V posledných rokoch sa pri štúdiu patogenézy RA venovala pozornosť prítomnosti zápalových mediátorov, ktoré prispievajú k erózii kĺbovej chrupky a kosti (3, 19). Cytokíny, ako TNF-alfa, IL-1, IL-6 a GM-CSF sa nachádzajú v kĺbe postihnutom zápalom vo zvýšenom množstve (9, 14, 16) a podporujú vstup zápalových neutrofilov a monocytov do kĺbu (7). TNF stimuluje uvoľňovanie i ďalších prozápalových cytokínov, vrátane IL-1, IL-6 a IL-8, indukuje tvorbu proteáz neutrofilmi, fibroblastmi a chondrocytmi, čo uľahčuje chemotaxiu buniek prostredníctvom zvýšenia expresie adhezívnych molekúl.

TNF-alfa sa javí ako kľúčový zápalový mediátor v reumatoidnom zápalovom procese, pričom pridanie protilátok proti TNF-alfa in vitro k bunkám synoviálnej zápalovej tekutiny vedie tiež k zabrzdeniu produkcie cytokínov IL-1, IL-6, IL-8 a GM-CSF (5, 8). Naproti tomu látky blokujúce tvorbu IL-1 však neovplyvňujú tvorbu TNF-alfa (5). Tieto nálezy poukazujú na to, že TNF-alfa reguluje pri RA viaceré prozápalové cytokíny. Ďalšie poznatky o kľúčovej úlohe TNF-alfa pri RA pochádzajú zo štúdií na zvieracích modeloch artritídy. Podanie protilátok proti TNF-alfa pred vznikom alebo na začiatku choroby dokázalo zabrániť vzniku alebo redukovať chorobné symptómy (34). Symptómy chronickej artritídy transgénnych myší s génom pre ľudský TNF (20) bolo možné potlačiť aplikáciou monoklonových protilátok proti TNF alebo proti jeho receptorom.

TNF-alfa má rozdielne, ale i synergické regulačné biologické aktivity a spolu s inými cytokínmi ovplyvňuje proliferáciu a funkčnú diferenciáciu buniek. Biologický efekt TNF môže byť prospešný, ale aj poškodzujúci. Sprostredkúva tkanivovú remodeláciu, aktiváciu endotelovej adhézie, zvýšenie prokoagulačnej aktivity, stimuluje proliferáciu fibroblastov a chráni proti parazitárnym, vnútrobunkovým patogénom (listérie, mykobaktérie, legionely a salmonely), vyvoláva cytotoxický efekt, stimuluje akútnu fázu zápalovej reakcie a potláča aktivitu lipoproteínovej lipázy, na druhej strane však spôsobuje kachexiu, tkanivové poškodenie a ireverzibilný šok. Je potenciálnym kofaktorom pre aktiváciu B-lymfocytov a pre syntézu protilátok (2).

TNF-alfa produkujú najmä monocyty, makrofágy a T-lymfocyty. Exprimuje sa ako membránový proteín s relatívnou hmotnosťou 26 kD, ktorý podlieha proteolýze a uvoľňuje sa vo forme monomérového proteínu so 157 aminokyselinami. Jeho trimér predstavuje aktívnu formu solubilného TNF-alfa (1).

Identifikovali sa 2 typy receptorov pre TNF-alfa (TNF-R p55 a TNF-R p75) nachádzajúce sa na rozličných typoch tkanív a buniek (17, 18). Tieto receptory sú v solubilnej forme, alebo viazané na membránu. TNF-alfa trimér sa môže viazať na 3 receptory pre TNF-alfa a táto skrížená receptorová väzba iniciuje prenos signálu na cieľovú bunku (28). Väzba TNF-alfa na receptor TNF-R p55 vyvoláva cytotoxický efekt, proliferáciu fibroblastov, syntézu prostaglandínov, zvýšenú expresiu adhezívnych molekúl atď. (21). Menej presne je definovaná úloha receptora TNF-R p75.

Infliximab (resp. cA2 – Remicade™) je chimérová monoklonová protilátka IgG1k (pozostávajúca z murinnej a ľudskej zložky) proti ľudskému TNF-alfa. Infliximab sa vyrába použitím rekombinantnej DNA-technológie. Približná molekulová hmotnosť infliximabu je 149,1 kD. Dodáva sa vo forme sterilného, bieleho lyofilizovaného prášku pre intravenózne použitie formou infúzie.

ŠTÚDIA „CENTOCOR STUDY CO168T07“

Priamy dôkaz, že inhibícia TNF-alfa by mohla byť prínosom u pacientov s RA, prvýkrát podali Maini a Elliot a spol. (10), keď použili v otvorenej štúdií (Centocor Study CO168T07) infliximab u 20 pacientov.

V randomizovanej dvojito zaslepenej štúdií kontrolovanej placebom, ktorej výsledky boli publikované v časopise Lancet roku 1994, autori (11) referovali o výsledkoch jednorazového podávania infúzie infliximabu v dávke 1 mg/kg alebo 10 mg/kg porovnávaného s placebom u 73 pacientov s aktívnou RA. Tretina pacientov dostala preparát v dávke 1 mg/kg, druhá tretina v dávke 10 mg/kg hmotnosti a posledná dostávala placebo. Dosiahnutý efekt sa hodnotil v 4. týždni od podania dávky preparátu. Z 25 pacientov liečených nízkou dávkou infliximabu u 11 pacientov a zo skupiny 24 pacientov liečených vyššou dávkou infliximabu sa u 19 pacientov dosiahlo zlepšenie stavu hodnoteného podľa Paulusových kritérií (27). U viac ako polovice pacientov s vysokou dávkou sa pozorovalo 50 % výrazné zlepšenie stavu hodnoteného podľa Paulusových kritérií. Podobne to bolo aj pri individuálnom hodnotení aktivity (počtom zlepšených kĺbov, hodnota CRP). Jeden pacient prekonal pneumóniu s možnou súvislosťou s podávanou liečbou a u jedného pacienta sa zaznamenala zlomenina klavikuly bez zrejmej súvislosti s liečbou. V oboch skupinách pacientov sa zistil významný pokles FW, CRP a počtu trombocytov, s výraznejším efektom v skupine liečenej vyššou dávkou. V porovnaní so skupinou s podávaným placebom sa zaznamenal i vzostup v hodnote hemoglobínu, výraznejšie v druhej skupine. Pokles leukocytov nebol štatisticky významný. Pri hodnotení podľa kritérií Amerického kolégia reumatológov (ACR) a EULAR skóre (15, 31) došlo v oboch skupinách pacientov k významnému zlepšeniu i s poklesom labora-

tórnej aktivity v porovnaní so skupinou liečenou placebom, výraznejšie v druhej skupine už do 24–72 hodín od podania lieku. Pri hodnotení terapeutickú odpoveď v druhom týždni liečby už nebol zaznamenaný významný rozdiel medzi skupinami liečenými rozdielnou dávkou lieku. V skupine liečenej vyššou dávkou sa dosiahla účinnejšia terapeutická odpoveď v 4. týždni, pričom v prvej skupine došlo k oslabeniu dosiahnutého efektu (skóre bolesti, sila úchopu, sedimentácia erytrocytov, CRP). Počas infúznej liečby sa nevyskytli žiadne významné hemodynamické odchýlky.

Výsledky tejto štúdie ukázali že blokáda TNF-alfa (cA2) v krátkotrvajúcom liečebnom režime u pacientov s RA bola efektívna a bezpečná. Na základe výsledkov opakovaných infúzií, ktoré mali priaznivú odpoveď, sa začal hľadať nový racionálny režim podávania preparátu.

Protizápalový mechanizmus cA2 pri RA zostáva stále neznámy, hoci možným vysvetlením účinku môže byť neutralizácia TNF-alfa v intravaskulárnom priestore alebo v synovii, s následnou inhibíciou zápalovej kaskády. Túto hypotézu podporujú nálezy zníženého CRP a sérového amyloidu A, ktoré sprevádzal pokles hladiny sérového IL-6. Autori sa domnievajú, že vzostup hodnoty hemoglobínu môže ísť na vrub blokády TNF-alfa, ktorý je silným inhibítorom erytropoézy.

V novembri 1998 na stretnutí Amerického kolégia reumatológov v San Diegu sa prezentovali výsledky terapeutickú účinnosti režimu s použitím opakovaných infúzií monoklonovej protilátky proti TNF-alfa (REMICADE™, infliximab, Centocor, Malvern, PA) pri RA, v kombinácii s nízkou dávkou metotrexátu (MTX) 7,5 mg týždenne (23). V dvojito zaslepanej a placebom kontrolovanej multicentrickej štúdií trvajúcej 26 týždňov bolo hodnotených 101 pacientov s aktívnou formou RA. Sledovala sa účinnosť, bezpečnosť a imunogénnosť opakovaných infúzií infliximabu ako monoterapie v dávke 1,3 a 10 mg/kg a v kombinácii s metotrexátom v dávke 7,5 mg týždenne v tých istých dávkach. Do štúdie boli zaradení pacienti, ktorí mali aktívnu chorobu s nedostatočnou terapeutickou odpoveďou na monoterapiu metotrexátom. Pred zaradením do štúdie minimálne 6 mesiacov pacienti dostávali dávku 7,5–15 mg metotrexátu týždenne. Chorobu modifikujúce lieky iné ako MTX boli 4 týždne pred zaradením do štúdie vynechané a pacienti dostávali len kortikoidy v stabilnej dávke. Po štvortýždňovej stabilizácii sa posudzovala aktivita ochorenia (aspoň 2 nálezy – viac ako 6 opuchnutých kĺbov, viac ako 6 bolestivých kĺbov, viac ako 45 minút trvajúca ranná stuhnutosť a sedimentácia viac ako 28/h alebo CRP viac ako 15 mg/dl). Tehotné ženy, ťažko mobilní pacienti, pacienti s chronickou infekciou alebo s prebiehajúcou závažnou infekciou a pacienti s prítomnou malignitou do štúdie neboli zaradení. Vylučovacie kritériá boli: hodnoty Hb pod 85 g/dl, počet leukocytov menej ako $3,5 \times 10^3$ (3), počet trombocytov menej ako 100×10^3 (3), hladina sérového kreatinínu

vyššia ako 150 $\mu\text{mol/l}$ a zvýšenie hodnoty transamináz viac ako 1,25-násobok. V šiestich centrách sa podávali opakované infúzie v 2., 6., 10. a 14. týždni.

Sledovala sa vizuálna analógová škála, dotazník HAQ. Zlepšenie o 50 % podľa Paulusových kritérií v 16. týždni štúdie dosiahlo 64 % pacientov liečených dávkou 1 mg/kg infliximabu v kombinácii s metotrexátom (27). Takýto efekt sa dosiahol len u 7 % pacientov, ktorí dostávali nízku dávku preparátu bez metotrexátu. Podľa Paulusových kritérií 50 % zlepšenie sa dosiahlo u 40–60 % pacientov liečených dávkou 3 alebo 10 mg/kg, bez preukazného ovplyvnenia aktivity v skupine so súčasne podávaným metotrexátom. Trvanie terapeutickú odpoveď pozitívne ovplyvňovalo súčasne podávanie metotrexátu, ako aj dávka infliximabu. Analýza pretrvávania klinickej odpoveď (podľa Paulusových kritérií, 20 % index) ukázala významné rozdiely medzi skupinou liečenou dávkou 1 mg/kg a v skupinách liečených vyššou dávkou infliximabu. V skupine s nízkou dávkou a v kombinácii s MTX sa dosiahla supresia v trvaní 4–16 týždňov, čo svedčí o jasnom synergickom účinku infliximabu a metotrexátu. V skupine s režimom 3 a 10 mg/kg medián trvania odpoveď bol 16,5 týždňa, resp. 18,1 týždňa. Pri posudzovaní podľa Paulusových kritérií (50 % index) liečebný efekt dlhšie pretrvával pri kombinovanej liečbe (infliximab a MTX). V skupine pacientov s dávkou 3 mg a 10 mg/kg spolu s MTX účinnosť liečby pretrvávala aj po ukončení štúdie v 26. týždni. Počet pacientov, ktorí prerušili štúdiu pre chýbanie účinnosti, bol najvyšší v placebovej skupine (57 %) a v skupine s nízkou dávkou 1 mg/kg i bez MTX (33 %). Počas jednej a viacerých návštev v čase 26-týždňovej štúdie minimálne 11 pacientov spĺňalo kritériá kompletnej remisie. Kompletná remisia v dĺžke viac ako 8 týždňov sa dosiahla u 4 pacientov, z toho u 2 pacientov s dávkou 10 mg/kg infliximabu v kombinácii s MTX, u jedného pacienta s dávkou 3 mg/kg spolu s MTX a u jedného pacienta liečeného dávkou infliximabu 1 mg/kg spolu s MTX. Čiastočná remisia v trvaní viac ako 8 týždňov sa dosiahla u 12 pacientov, z toho u 9 pacientov v kombinovanom režime. Tolerancia infúzií s protilátkou bola dobrá. Najbežnejšími nežiaducimi účinkami (NÚL) boli: bolesť hlavy, hnačka, kožný raš, faryngitída, rinitída, infekcie horných ciest dýchacích (HCD) a infekty močových ciest. Nežiaduce účinky viedli k prerušeniu liečby u 7 pacientov, u 5 pacientov sa pozorovali infúzne reakcie – urtika, pruritus a zimnica. Raz sa objavil raš po 4. infúzii, u jedného pacienta sa objavila infekcia močových ciest. Po ukončení štúdie sa u 2 pacientov liečených kombinovanou liečbou objavili infekčné komplikácie. Infekčné komplikácie sa počas liečby celkovo objavili u 28 pacientov z celkového počtu 87 pacientov, t.j. 32 %, v porovnaní s tromi pacientmi zo 14, ktorí dostávali placebo. Najčastejšími boli infekty horných dýchacích ciest, močového traktu alebo kožné infekcie. U jedného pacienta sa 9. týždeň po skončení liečby

objavila bakteriálna endoftalmitída, s nevyhnutnosťou následnej terapeutickú enukleácie. U druhého pacienta, ktorý bol zo štúdie vyradený pre neefektívnosť liečby (6. týždeň štúdie), sa po 15 týždňoch od prerušenia liečby rozvinul fatálny septický stav s pozitívnou hemokultúrou na stafylokoky. Tvorba protilátok proti dsDNA bez prejavov svedčiacich o liekmi vyvolanom SLE sa indukovala u 7 pacientov liečených preparátom. U jedného pacienta s dávkou 3 mg/kg hmotnosti spolu s MTX sa po tretej infúzii rozvinuli klinické príznaky artritídy s teplotou, dyspnoe a pleuroperekarditídou, s následnou sérokonverziou autoprotilátok. Zvýšenou dávkou kortikoidov boli modifikované klinické prejavy, po 8–10 týždňoch, s následnou normalizáciou hladiny anti-dsDNA.

Imunogénnosť. Tvorba ľudských antichimérických protilátok (HACA, human antichimeric antibodies) sa zistovala na konci štúdie a 12 týždňov po poslednej infúzii. Ich prítomnosť sa zistila u 17,4 % pacientov. HACA sa objavili v 53 %, 21 % a 7 % u pacientov liečených opakovanými dávkami 1, 3 a 10 mg/kg infliximabu v monoterapii. Súčasná liečba metotrexátom výrazne znížila tvorbu HACA s incidenciou 15 %, 7 % a 0 % v uvedených skupinách. Tieto fakty svedčia o tom, že imunologická tolerancia infliximabu závisí od dávky a potencuje ju súčasné podanie metotrexátu v dávke 7,5 mg týždenne. Na základe zistených skutočností autori predpokladajú, že synergický efekt pri kombinovanej liečbe je založený na potlačení imunogénnosti infliximabu súčasne podávaným podávaným MTX a ovplyvnením odpovede T-buniek v priebehu ochorenia. Tento synergický efekt má paralelu na kolagénom vyvolanej artritíde, pri ktorej sa študovalo súčasné podanie anti-CD4+ monoklonovej protilátky s anti-TNF, čo malo ochranný vplyv na deštrukciu kĺbov (32). Tu sa predpokladal aj čiastočný supresívny efekt na produkciu interferónu gama T-bunkami (25). Zatiaľ nebol ešte vysvetlený mechanizmus vedúci k zníženiu imunogénnosti vyššej dávky infliximabu. Pozoruhodný rozdiel medzi imunogénnou dávkou (1 mg/kg) a neimunogénnou dávkou (3 a 10 mg/kg) sa nachádza pravdepodobne v udržiavaní cirkulujúcej hladiny infliximabu, čo môže viesť k vyvolaniu tolerancie. Výsledky tejto štúdie podporujú hypotézu, že nízka dávka MTX môže napomáhať pri redukcii imunogénnosti i pri použití iných terapeutických monoklonových protilátok.

Zistenie celkového prínosu infliximabu spočíva v určení jeho terapeutickú bezpečnosti pri dlhotrvajúcej terapii v klinickej praxi. Ak je infúzna reakcia vo vzťahu k podaniu anti-TNF-alfa, vzťah medzi infekciou a anti-TNF-alfa vyplýva z úlohy TNF-alfa v prirodzenej imunite (33). Počas podávania infúzií infliximabu sa nevyskytli závažnejšie infekcie. Výskyt závažných infekcií u dvoch pacientov, ktoré sa objavili po 9. a 15. týždni od poslednej infúzie protilátok, keď možno očakávať ich nízku alebo nulovú hladinu, však nemožno dať s úplnou istotou do jednoznačnej súvis-

losti. Asymptomatická tvorba IgM protilátok viažúcich DNA sa zdá indukovaná takouto liečbou, hoci jej mechanizmus je nejasný. I v predchádzajúcich štúdiách (11, 22) sa pozorovala tvorba týchto protilátok približne s podobnou frekvenciou výskytu a ich tvorba sa pozorovala aj po liečbe odlišnými typmi protilátok proti TNF alfa, napr. CDP571 (21). Ďalšie sledovanie preukázalo, že tieto autoprotilátky vymizli spontánne počas liečby alebo po nej.

Na základe tejto štúdie možno zhrnúť, že infliximab cA2 (preparát REMICADE™ v kombinácii s metotrexátom výrazne potláča zápalovú aktivitu pri RA. Kombinácia infliximabu a MTX určila stratégiu pre ďalšie klinické štúdie pri RA, s hľadaním odpovede, či anti-TNF terapia predstavuje podstatný progres v spomalení chorobného zápalového deštruktívneho procesu a zlepšení kvality života pacienta.

ATTRACT ŠTÚDIA (ANTI-TNF TRIAL IN RHEUMATOID ARTHRITIS WITH CONCOMITANT THERAPY)

Prvé výsledky štúdie ATTRACT – (dvojite zaslepenej, placebom kontrolovanej randomizovanej štúdie v 3. fáze klinického hodnotenia) po 30 týždňoch jej priebehu so 428 pacientmi na 34 klinických pracoviskách v severnej Amerike a Európe boli publikované na stretnutí ACR v San Diegu v novembri 1998.

Jej cieľom bolo zistiť účinnosť a bezpečnosť podávania preparátu Remicade™ v kombinácii s metotrexátom (dávka do 12,5 mg týždenne, perorálne alebo parenterálne) u pacientov s aktívnou RA s dovtedy nedostatočnou terapeutickou odpoveďou na metotrexát. Ďalším z cieľov štúdie bolo určenie optimálnej dávky a dávkovacieho intervalu pre liečbu Remicade.

V štúdiu boli pacienti rozdelení do niekoľkých terapeutických skupín:

- placebo a MTX každé 4 týždne,
- 3 mg/kg Remicade™ a MTX každé 4 týždne,
- 3 mg/kg Remicade™ a MTX každých 8 týždňov,
- 10 mg/kg Remicade™ a MTX každé 4 týždne,
- 10 mg/kg Remicade™ a MTX každých 8 týždňov.

U 52 % všetkých pacientov štúdie liečených Remicade™ v porovnaní s 20 % pacientov dostávajúcich placebo sa zaznamenalo zmiernenie prejavov a symptómov RA hodnotených podľa ACR 20. ACR 20 predstavuje 20 % redukciu v počte bolestivých a opuchnutých kĺbov, ACR 50 a ACR 70 predstavujú 50 % a 70 % redukciu tých istých hodnotiacich kritérií. Súčasťou hodnotenia bolo komplexné lekárske vyšetrenie vrátane laboratórnych kritérií zápalu a bolesti. Počas 30 týždňov liečby sa dosiahlo zlepšenie podľa ACR 50 u 28 % pacientov liečených Remicade™ v porovnaní s 5 % v placebovej skupine. U 12 % pacientov sa dosiahlo zlepšenie podľa ACR 70, v porovnaní s 0 % v skupine s placebom. Počet opuchnutých kĺbov bol redukovaný

o 57 % v porovnaní s 29 % v skupine s placebom. Počet bolestivých kĺbov sa znížil o 61 % v porovnaní so skupinou s placebom. Preukazné zlepšenie nastalo aj v ostatných sledovaných parametroch vrátane funkčnej neschopnosti, bolesti a celkového stavu, ako aj sledovaných laboratórnych parametrov aktivity. Dávka 3 mg/kg Remicade™ v 8-týždňových intervaloch mala porovnateľný efekt so skupinami s vyššou dávkou. Väčšina pacientov dosiahla terapeutickú odpoveď do 2 týždňov a do 6 týždňov sa prejavila asi u 90 % pacientov. Výrazným prínosom je rýchly nástup účinku lieku. Najčastejšie nežiaduce účinky boli: infekty HCD, bolesti hlavy, nauzea, sínusitída, kožný raš a kašeľ. Závažnejšie NÚL sa nevyskytli vo vyššom počte. V celom súbore bolo 5 úmrtí. Dve úmrtia v skupine s infliximabom – príčina smrti bola tromboembolická choroba a kardiopiračné zlyhanie a 3 úmrtia v skupine s placebom.

Ďalšie výsledky dlhodobého jednoročného podávania infliximabu sa prezentovali na XIV. kongrese EULAR v škótskom Glasgowe v júni 1999. Maini a spol. (24) referovali o pokračujúcej štúdií ATTRACT. Z počtu 428 sledovaných pacientov prerušilo liečbu v skupine s infliximabom 71 pacientov (21 %) oproti 44 pacientov (50 %) v skupine s placebom, z toho pre NÚL 26 pacientov (8 %) oproti 7 pacientov (8 %) v skupine s placebom, pre chýbanie účinnosti u 40 pacientov (12 %) oproti 32 pacientom (36 %) v skupine s placebom, z iných príčin u 5 pacientov (1 %) oproti 5 pacientom (6 %).

Autori konštatovali, že významné zlepšenie (hodnotený ACR 20) sa zaznamenalo vo všetkých skupinách liečených infliximabom ($p < 0,001$) oproti placebo. Opakované podanie infliximabu u pacientov s RA, ktorí nedostatočne reagovali na liečbu MTX, vedie k významnému a pretrvávajúcemu klinickému zlepšeniu s pretrvávajúcim bezpečnostným profilom počas 54 týždňov trvajúcej liečby. Breedveld (4) referoval o bezpečnosti podávania infliximabu v tejto štúdií. Najčastejším vedľajším účinkom liečby infliximabom v porovnaní s placebom boli infekty HCD (34 % oproti 22 %), bolesť hlavy (26 % oproti 16 %), nauzea (19 % oproti 21 %), sínusitída (17 % oproti 6 %), hnačka (15 % oproti 16 %), kašeľ (15 % oproti 7 %), raš (14 % oproti 6 %), abdominálna bolesť (12 % oproti 9 %), únava (12 % oproti 7 %), závrate (11 % oproti 12 %) v skupine s placebom. Vážnejšie NÚL sa v skupine s infliximabom vyskytli u 57 pacientov (17 %), v skupine s placebom u 18 pacientov (21 %), závažnejšie infekcie v liečenej skupine infliximabom u 21 pacientov (6 %) oproti 7 pacientov (8 %). Celkovo v skupine s infliximabom bolo 5 úmrtí (1 %), v porovnaní s placeboovou skupinou, kde boli 3 úmrtia (3 %). Počas ročného sledovania sa nezaznamenali žiadne závažnejšie reakcie pri infúziách. V skupine liečenej infliximabom sa zaznamenal výskyt 4 malignít a to B-bunkový lymfóm, recidivujúci karcinóm prsníka, skvamózny karcinóm kože a melanóm. Výskyt ľudských antichimérových autopro-

tilátok (HACA) sa analyzoval len čiastočne vzhľadom na pokračujúcu liečbu a pretrvávajúcu sérovú hladinu infliximabu. Z počtu 32 pacientov, ktorí prerušili liečbu infliximabom, sa HACA zistili len u jedného pacienta.

Smolen a spol. (30) referovali o výskyte syndrómu podobného liekmi indukovaného SLE u pacientov s RA a Crohnovou chorobou liečených infliximabom. Klasická forma „lupus-like“ syndrómu indukovaného liekmi je známa po podávaní prokaínamidu, hydralazínov, fenotiazínov. Vyznačuje sa kožným rašom, artralgiami, sérozitídou; prítomnosť nefritídy je atypická. Po vysadení vyvolávajúceho lieku symptómy vymiznú. Pri analýze 880 pacientov s RA a Crohnovou chorobou liečených infliximabom sa v klinických štúdiách vyšetřovali hladiny antinukleárných protilátok (ANA), protilátky proti dvojvláknitej DNA (anti-dsDNA) rádiomunoanalýzou, nepriamou imunofluorescenciou a určovala sa hladina komplementu.

V randomizovanej podskupine 100 pacientov s RA zaradených do ATTRACT štúdie sa uskutočnilo sledovanie tvorby anti-dsDNA protilátok (Smolen, 1999). Pozitivita sa zistila približne u 5 % pacientov liečených preparátom Remicade™, ale i u jedného pacienta z 20 pacientov, ktorí dostávali placebo. U pacientov liečených infliximabom tvorba ANA nebola vyvolaná častejšie v porovnaní s placebom. V skupine liečenej infliximabom došlo ku sérokonverzii na ANA-pozitivitu počas liečby u 17 pacientov (35 %) v porovnaní s placeboovou skupinou, kde sa zistila sérokonverzia u 5 pacientov (33 %). Nezistila sa korelácia medzi objavením sa ANA-pozitivity a dávkou chimérových protilátok. Je zaujímavé, že v skupinách liečených nízkou dávkou infliximabu 1 mg/kg alebo v ATTRACT štúdií s dávkou 3 mg/kg každých 8 týždňov sa nezaznamenal žiadny výskyt „lupus-like“ syndrómu alebo indukcia protilátok anti-dsDNA.

Z približne 880 pacientov liečených infliximabom sa liekmi indukovaný „lupus-like“ syndróm objavil u 3 pacientov, čo je menej ako 0,5 %. Dvaja pacienti mali len mierne symptómy. U 48-ročného pacienta s RA liečeného dávkou 10 mg/kg v kombinácii s MTX každých 8 týždňov sa po druhej infúzii infliximabu objavil raš na predlaktí s bioptickým nálezom perivaskulárneho infiltrátu. Po prerušení liečby o 10 týždňov neskôr sa zistila nízka hladina C4-zložky komplementu, pozitivita antikardioplipínových protilátok, pretrvávala ANA-negativita. O mesiac neskôr došlo ku sérokonverzii na pozitivitu ANA, objavil sa motýľovitý erytém a bola určená diagnóza diskoidnej formy lupusu.

36-ročná žena s anamnézou 6 rokov trvajúcej RA, ktorá bola preliečená 5 infúziami infliximabu v dávke 3 mg/kg každé 4 týždne v kombinácii s MTX, sa 14. týždeň sťažovala na dýchavičnosť, ktorá sa považovala za bronchitickú. Po ďalšej infúzii infliximabu o 3 týždne sa u nej objavila aktívna artritída, subfebrilita, pleuritická bolesť, prehlbila sa dýchavičnosť. Diagnostikovala sa perikarditída a na zá-

klade sérologického profilu, kde bola prítomná ANA-pozitivita, sa na 6. týždeň určila diagnóza. Príznaky liekmi indukovaného SLE vymizli po 8 týždňoch trvajúcej liečby kortikoidmi. Sérologický profil sa normalizoval asi 14 týždňov po poslednej infúzii infliximabu.

U 25-ročnej pacientky s 13-ročnou anamnézou Crohbovej choroby, ktorá sa liečila mezalaminom, sa týždeň pred zaradením do štúdie objavili artralgie zápästia. Najskôr sa liečila dávkou 20 mg/kg a po 7 týždňoch s následnou dávkou 10 mg/kg infliximabu. Približne jeden a pol mesiaca po tretej infúzii v dávke 10 mg/kg (26. týždeň po úvodnej infúzii) sa objavili artralgie členkov sprevádzané ich opuchom, podobne i v zápästiach, kolenách a ramenách. Zistila sa sérokonverzia na ANA-pozitivitu a bol prítomný zvýšený titer anti-dsDNA. Ostatné laboratórne parametre boli vo fyziologickom rozmedzí. Potvrdila sa diagnóza LE. Po začatí liečby kortikoidmi došlo 6 mesiacov po poslednej infúzii k potlačeniu symptómov. Súvislosť s podávaným preparátom bola pravdepodobná.

Celkovo Smolen konštatuje, že u žiadneho pacienta nedošlo k manifestnému orgánovému poškodeniu a že tvorba autoprotílátok ANA a anti-dsDNA nie je významne častejšia pri liečbe infliximabom a len zriedkavo je združená s „lupus-like“ syndrómom. U niektorých pacientov sa objavuje prechodná ANA a anti-dsDNA pozitivita (v nízkom titri) a bez klinických príznakov svedčiacich o rozvoji liekmi indukovaného lupusu.

Podobne ako pri iných látkach používaných pre liečbu RA a Crohbovej choroby (i pri iných biologických látkach), aj pri anti TNF liečbe sa môže objaviť protílátoková odpoveď, príležitostne s prejavmi „lupus-like“ syndrómu. Frekvencia takýchto príhod je nízka a zriedkavá a nepozorovala sa pri podávaní nízkej dávky infliximabu (1–3 mg/kg každých 8 týždňov).

ZÁVER

Priaznivý efekt inhibície TNF-alfa u pacientov s RA sa potvrdil klinickými štúdiami, ktoré sa vykonali v rôznych medicínskych centrách. Tento spôsob terapie je významným pokusom zasiahnuť do patogenézy RA a môže predstavovať nový medzník v jej liečbe. Pred zavedením do širšej klinickej praxe je však potrebné získať ďalšie skúsenosti s jej aplikáciou.

Niekoľko predchádzajúcich správ svedčí o priaznivom efekte dlhodobej terapie s chimérovou monoklonovou protílátkou proti TNF-alfa (cA2) v kombinácii s metotrexátom. Skutočnosť, že dlhotrvajúca liečba rekombinantnou molekulou je ekonomicky nákladná však môže limitovať jej širšie použitie. Preto cieľom farmakoekonomických štúdií by malo byť i určenie pomeru náklady/účinnosť.

Teoreticky možno uvažovať o niekoľkých formách podávania anticcytokínovej terapie. Pre kontrolu začiatkovej a agresívnej fázy ochorenia by sa mohol použiť aj krátky cyklus anticcytokínovej terapie, pokiaľ sa úplne dostaví efekt konvenčnej liečby. Ďalšou formou terapie by mohlo byť využitie synergického účinku s inými imunosupresívami používanými v bazálnej liečbe RA. Ďalšie štúdie by mali priniesť informácie, či pacienti, ktorí nie sú dostatočne suprimovaní štandardnou imunosupresívnou liečbou, ako je metotrexát, môžu mať prospech z terapie blokujúcej aktivitu TNF-alfa.

V súčasnosti prebiehajú štúdie s ďalšími látkami, ktoré inhibujú aktivitu TNF. V budúcnosti možno očakávať určenie vplyvu antagonistov TNF na priebeh choroby a určenie vhodnosti kombinácie týchto látok s inými chorobu modifikujúcimi antireumatikami.

LITERATÚRA

1. Aggarwal, B.B., Kohr, W.J., Hass, P.E.: Human tumor necrosis factor. *J Biol Chem*, 260, 1985, s. 2345–2354; *Arthr Rheum*, 41, 1998, s. 1552–1563.
2. Aversa, G., Punnonen, J., de Vries, J.E.: The 26 kD transmembrane form of tumor necrosis factor alpha on activated CD4 T cell clones provides a costimulatory signal for human V cell activation. *J Exp Med*, 177, 1993, s. 1575.
3. Bertolini, D.R., Nedwin, G.E., Bringman, T.S., Mundy, G.R.: Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumor necrosis factor. *Nature*, 319, 1986, s. 516–518.
4. Breedveld, F., Lipsky, P., Clair, W.St.: A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of Infliximab (Remicade™) in Active RA Despite.
5. Brennan, F.M., Chantry, D., Jackson, A., Maini, R.N.: Inhibitory effects of TNF alpha antibodies on synovial cell interleukin 1 production in RA. *Lancet*, 1989, s. 244–247.
6. Brennan, F.M., Maini, R.N., Feldmann, M.: TNF alfa – a pivotal role in RA. *Brit J Rheum*, 31, 1992, s. 293.
7. Brennan, F.M., Zachariae, C.O.C., Chantry, D., Larsen, C.G., Turner, M., Maini, R.N.: Detection of interleukin-8 biological activity in synovial fluids from patients with RA and production of IL-8 mRNA by isolated synovial cells. *Europ J Immunol*, 20, 1990, s. 2141.
8. Butler, D.M., Maini, R.N., Feldmann, M., Brennan, F.M.: Modulation of proinflammatory cytokine release in rheumatoid synovial membrane cell cultures. In: *Abstrakty z Congress, Scotland June 6–11, 1999. Comparison of monoclonal anti TNF alpha antibody with the IL-1 receptor antagonist. Europ Cytokine Netw*, 1995, č. 6, s. 225–230.
9. Cope, A.P., Aderka, D., Dohery, M.: Increased levels of soluble tumor necrosis factor receptor in the sera and synovial fluid of patients with rheumatic diseases. *Arthr Rheum*, 35, 1992, s. 1160.
10. Elliot, M.J., Maini, R.N., Feldmann, M.: Treatment of RA with chimeric monoclonal antibodies to TNF alfa. *Arthr Rheum*, 36, 1993, s. 1681–1690.
11. Elliot, M.J., Maini, R.N., Feldmann, M.: Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor

- alfa(cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet*, 344, 1994, s. 1105–1110.
- 12. Erhardt, C.C., Mumford, P.A., Venables, P.J.:** Factors predicting a poor life prognosis in rheumatoid arthritis: an eight year prospective study. *Ann Rheum Dis*, 48, 1989, s. 7–13.
- 13. Feldmann, M., Brennan, F.M., Chantry, D.:** Cytokine production in the rheumatoid joint: implications for treatment. *Ann Rheum Dis*, 49, 1990, s. 480.
- 14. Feldmann, M., Brennan, F.M., Maini, R.N.:** Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Ann Rev Immunol*, 14, 1996, s. 397–440.
- 15. Felson, D.T., Anderson, J.J., Boers, M.:** The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthr Rheum*, 36, 1993, s. 729–740.
- 16. Firestein, G.S., Alvaro-Gracia, J., Maki, R.:** Quantitative analysis of cytokine gene expression in RA. *J Immunol*, 144, 1990, s. 3347–3353.
- 17. Hohmann, H.P., Remy, R., Brockhaus, M., van Loon, A.P.:** Two different cell types have different major receptors for human TNF alpha. *J Biol Chem*, 264, 1989, s. 14927–14934.
- 18. Scheurich, P., Thoma, B., Ucer, U.:** Immunoregulation activity of recombinant human tumor necrosis factor (TNF alpha), induction of TNF receptors on human T cells and TNF alpha mediated enhancement of T cell responses. *J Immunol*, 138, 1987, s. 1786.
- 19. Chu, C.O., Field, M., Feldmann, M., Maini, R.N.:** Localization of TNF alpha in synovial tissue and at the cartilage-pannus junction in patients with RA. *Arthr Rheum*, 35, 1992, s. 1160.
- 20. Keffer, J., Probert, L., Cazlaris, H.:** Transgenic mice expressing human tumor necrosis factor: a predictive genetic model of arthritis. *EMBO J*, 10, 1991, s. 4025–4031.
- 21. Mackoy, F., Loetscher, H., Stueber, D., Gehry, G.:** Tumor necrosis factor alpha induced cell adhesion to human endothelial cells is under dominant control of one TNF receptor type TNF R-55. *J Exp Med*, 177, 1993, s. 1277.
- 22. Maini, R.N., Elliott, M.J., Charles, P.J.:** Immunological intervention reveals reciprocal roles for TNF alfa and IL 10 in rheumatoid arthritis and SLE. *Springer Semin Immunopathol*, 16, 1994, s. 327–336.
- 23. Maini, R.N., Breedveld, F.C., Kalden, J.R., Smolen, J.S.:** Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alfa monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum*, 41, 1998, s. 1552–1563.
- 24. Maini, R.N., Smolen, J., Breedveld, F.:** Long-term (1 year) Results of a Placebo-controlled, Randomized Phase III Clinical trials of Infliximab (cA2, Remicade™) Combined with Methotrexate in Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis, Abstracts, XIV EULAR Congress, Scotland 6–11 June 1999*, 216 s.
- 25. Marinova-Mutafchieva, L., Williams, R.O., Mauri, C.:** A comparative study into the mechanism of action of anti TNFalfa and anti CD4 in collagen induced arthritis and the effects of combination therapy. Submitted for publication.
- 26. Methotrexate Therapy:** Safety of the ATTRACT Trial. *Ann Rheum Dis, Abstracts, XIV EULAR Congress, Scotland 6–11 June 1999*, 216 s.
- 27. Paulus, H.E., Egger, M.J., Ward, J.R.:** Analysis of improvement in individual rheumatoid arthritis patients treated with disease-modifying antirheumatic drugs, based on the findings in patients treated with placebo. *Arthr Rheum*, 33, 1990, s. 477–484.
- 28. Pennica, D., Kohr, W.J., Fendly, B.M.:** Characterization of recombinant extra cellular domain of the type I tumor necrosis factor receptor: evidence for tumor necrosis factor induced receptor aggregation. *Biochemistry*, 31, 1992, s. 1134.
- 29. Rankin, E.C.C., Choly, E.H.S., Ehrenstein, M.R.:** Serological effects of repeated doses of an engineered human anti TNFalfa antibody, CDP571, in patients with rheumatoid arthritis (abstract). *Arthr Rheum*, 38, 1995, Suppl. 9, s. S279.
- 30. Smolen, J.S., Steiner, G., Breedveld, F.C.:** Anti-TNF alfa Therapy and Drug-induced Lupus-like Syndrome. *Ann Rheum Dis, Abstracts, XIV EULAR Congress, Scotland June 6–11, 1999*, 216 s.
- 31. Smolen, J.:** EULAR standing committee for international clinical studies including therapeutic trials (ESCLISIT). *Rheumatol Europ*, 23, 1994, s. 37–39.
- 32. Van Riel, P.L.C., van de Putte, L.B.A.:** Clinical assessment and clinical trials in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*, 6, 1994, s. 132–139.
- 33. Vassalli, P.:** The pathophysiology of tumor necrosis factors. *Annu Rev Immunol*, 10, 1992, s. 411–452.
- 34. Williams, R.O., Feldmann, M., Maini, R.N.:** Antitumor necrosis factor ameliorates joint diseases in murine collagen induced arthritis. *PNAS*, 89, 1992, s. 9784.

Do redakcie došlo 20.12.1999.

Adresa autora: MUDr. P. Poprac, PhD., Výskumný ústav reumatických chorôb, Nábřežie I. Krasku 4, 921 01 Piešťany.