



Prikaz bolesnika sa dugotrajnom remisijom reumatoidnog artritisa posle jednog ciklusa rituksimaba

The long-term remission of rheumatoid arthritis with a single cycle of rituximab

Branislava Glišić, Bojana Knežević

Vojnomedicinska akademija, Klinika za reumatologiju i kliničku imunologiju,
Beograd, Srbija

Apstrakt

Uvod. Rituksimab selektivno deluje na CD20+ B-ćelije i sprečava oštećenje zglobova kod bolesnika sa reumatoidnim artritismom. Potpuna remisija bolesti duža od jedne godine postiže se kod malog broja bolesnika posle jednog ciklusa terapije rituksimabom. Prikazana je bolesnica koja je bila rezistentna na konvencionalnu terapiju, a kod koje je jednim ciklusom rituksimaba postignuta dugotrajna remisija. **Prikaz bolesnika.** Kod bolesnice, stare 78 godina, dijagnoza seropozitivnog reumatoidnog artritisa postavljena je 2001. godine. Bolest je, i pored konvencionalne terapije, sve vreme bila aktivna. Februara 2007. godine bolesnica je primila dve infuzije od 1 000 mg rituksimaba u razmaku od dve sedmice. Nastavila je da uzima metotreksat 10 mg nedeljno i prednizolon 5 mg dnevno. Kontrolisana je svakih mesec dana. Nakon tri meseca bolest je bila u remisiji. Do recidiva artritisa došlo je decembra 2009. Godine, kada je primila drugi ciklus terapije. **Zaključak.** Primer naše bolesnice pokazuje da je rituksimab efikasan u lečenju bolesnika sa reumatoidnim artritismom i da remisija posle samo jednog ciklusa može biti dugotrajna.

Ključne reči:

artritis, reumatoidni; antitela, monoklonska; lečenje, ishod; remisija, indukcija.

Abstract

Introduction. Rituximab selectively targets CD20+ B cells and presumably protects joints in rheumatoid arthritis. Complete remissions after a single treatment with rituximab, in some cases for longer than 1 year, are observed in only the minority of patients. We reported a patient suffering from refractory rheumatoid arthritis who responded to rituximab with sustained remission. **Case report.** A 78-year-old woman was diagnosed with seropositive rheumatoid arthritis in 2001. The disease remained active despite conventional disease modifying drugs. In February 2007 the disease was highly active. Two infusions of rituximab 1 000 mg on days 1 and 15 were performed. Concomitant treatment consisted of methotrexate 10 mg/week and prednisolone 5 mg/day. The patients were assessed every month after receiving rituximab. Remission was achieved three months later. The patient was retreated with a second cycle of rituximab in December 2009 due to arthritic flare. **Conclusion.** This case report showed that the rituximab treatment was feasible and led to a clinically relevant and long lasting improvement in disease activity.

Key words:

arthritis, rheumatoid; antibodies, monoclonal; treatment outcome; remission induction.

Uvod

Primena anti CD20 monoklonskih antitela (rituksimab), kao monoterapije ili u kombinaciji sa ciklofosfamidom i/ili kortikosteroidima, u lečenju reumatoidnog artritisa počela je 1998. godine¹. Rituksimab selektivno deluje na B ćelije, uključujući i reumatoid-faktor pozitivne. Kratkotrajna efikasnost i bezbednost, kao i efikasnost i bezbednost ponovljenog davanja rituksimaba potvrđeni su multicentričnim, randomizovanim, placebo-kontrolisanim studijama²⁻⁶. Rezultati ovih studija pokazuju da je rituksimab u kombinaciji sa metotreksatom efikasan i bezbedan u lečenju bolesnika sa reumatoidnim artritismom koji nisu reagovali ili nisu tolerisali inhibitore

faktora nekroze tumora (TNF). Manje je podataka o efikasnosti i bezbednosti rituksimaba kod bolesnika koji prethodno nisu primali blokatore TNF. Cilj našeg rada bio je da se prikaže bolesnica, koja nije primala blokatore TNF, kod koje je postignuta dugotrajna remisija reumatoidnog artritisa primenom jednog ciklusa rituksimaba.

Prikaz bolesnika

Prikazana je bolesnica, stara 78 godina, kojoj je dijagnoza seropozitivnog reumatoidnog artritisa postavljena u martu 2001. Lečenje je započeto malim dozama kortikosteroida i 10 mg metotreksata nedeljno. Doza metotreksata

povećana je do 15 mg nedeljno. Veće doze bolesnica nije tolerisala. U decembru 2001, zbog održavanja visoke aktivnosti bolesti, u terapiju je uz metotreksat uveden i sulfasalazin u dozi od 2 g dnevno. Zbog održavanja visoke aktivnosti bolesti u aprilu 2006. u terapiju je, umesto sulfasalazina, uveden leflunomid u dozi od 20 mg dnevno. U februaru 2007. godine bolesnica je imala 23 bolna i otečena zglobova, uz višesčasovnu jutarnju ukočenost. Brzina sedimentacije eritrocita (SE) iznosila je 57 mm/h, koncentracija C-reaktivnog proteina (CRP) 23,10 mg/L, reumatoidnog faktora (RF) 29 IU/mL, antitela na cirkulišući citrulinirani peptid (anti CCP antitela) 70 IU/mL, imunoglobulina G (IgG) 8,85 g/L, IgA 2,25 g/L, IgM 1,13 g/L. Vrednost leukocita (Le) bila je $7,22 \times 10^9/L$, a limfocita (Ly) $1,38 \times 10^9/L$. Na vizuelnoj analognoj skali (VAS) bolesnica je dala ocenu 61 mm. Skor aktivnosti bolesti (the *Disease Activity Score* – DAS28) iznosio je 7,23. Funkcionalni status bio je umereno narušen po Upitniku o proceni zdravstvenog stanja *Health Assessment Questionnaire* (HAQ-DI) = 1,25). S obzirom na to da se održavala visoka aktivnost bolesti, odlučeno je da se započne lečenje „biološkom“ terapijom. U razmaku od dve sedmice bolesnica je primila infuziju od 1 000 mg rituksimaba. U toku infuzije prolazno je imala gušobolju. Prva tri meseca bolesnica je praćena u mesečnim intervalima, a zatim tromesečno. Sve vreme je uzimala 10 mg metotrek-sata nedeljno, uz 4 mg metilprednizolona dnevno. Efekti rituksimaba prikazani su u tabeli 1. Nakon četiri sedmice bolesnica je imala tri bolna zglobova; nijedan zglob nije bio otečen; SE iznosila je 34 mm/h, koncentracija CRP bila je 3,17 mg/L; RF bio je negativan. Koncentracija anti CCP antitela nije se bitno promenila (tabela 1). Na VAS bolesni-

ponovo je bio pozitivan u koncentraciji od 24,7 IU/mL. Koncentracija anti CCP antitela bila je bez bitne promene. Na VAS skali bolesnica je dala ocenu 5 mm. Bolest je bila u remisiji (DAS28 = 2,4), a funkcionalni status je bio blago narušen (HAQ-DI = 0,7). Posle šest meseci od infuzije bolesnica je i dalje bila bez artritisa, SE je iznosila 30 mm/h, CRP 3 mg/L, Le $5,26 \times 10^9/L$, Ly $1,15 \times 10^9/L$, IgG 9,14 g/L, IgA 2,40 g/L, IgM 1,22 g/L, RF negativan, a anti CCP antitela 60 IU/mL. Na VAS skali bolesnica je dala ocenu 0 mm. Održavala se remisija bolesti (DAS28 = 2,38). Funkcionalni status bio je minimalno narušen (HAQ-DI = 0,2). U septembru 2009. godine, 2,5 godine nakon infuzije rituksimaba, bolesnica je bila bez tegoba. U tada urađenim laboratorijskim analizama SE je iznosila 39 mm/h, CRP 30 mg/L, Le $6,93 \times 10^9/L$, Ly $1,39 \times 10^9/L$, IgG 8,79 g/L, IgA 2,44 g/L, IgM 1,23 g/L, RF 61 IU/mL, anti CCP 80 IU/mL. U novembru 2009. godine došlo je do recidiva bolesti. Pri pregledu je konstatovano 24 bolna i 22 otečena zglobova. Bolesnica se žalila na višesčasovnu jutarnju ukočenost, a na VAS dala je ocenu 70 mm. U laboratorijskim analizama registrovana je SE 30, CRP 14,80 mg/L. Na osnovu vrednosti DAS28 = 7,42 zaključeno je da je bolest visokoaktivna i odlučeno da se primeni drugi kurs rituksimaba. Prvu dozu drugog kursa bolesnica je primila početkom decembra 2009. godine, 34 meseca nakon prvog ciklusa.

Diskusija

Rezultati studija SERENE i DANCER potvrđuju da se rituksimab uspešno i bezbedno može primeniti i kod bolesnika koji prethodno nisu lečeni drugim biološkim lekovima^{7,8}.

Tabela 1
Promena kliničkih i biohumoralnih parametara aktivnosti reumatoidnog artritisa nakon primene rituksimaba

Parametar	Vrednosti			
	Pre terapije	Posle 3 meseca	Posle 6 meseci	Posle 30 meseci
Bolni zglobovi (n)	23	0	0	1
Otečeni zglobovi (n)	23	0	0	0
Vizuelna analogna skala (mm)	61	5	0	10
Sedimentacija (mm/h)	57	31	30	39
C-reaktivni protein (mg/L)	23,10	3	3	30
DAS28	7,23	2,4	2,38	3,4
HAQ – DI	2	0,7	0,2	0,2
Reumatoidni faktor (IU/mL)	29	24,7	0	61,3
Anti CCP (IU/mL)	70	75	60	80
Leukociti ($\times 10^9/L$)	7,72	6,82	5,26	6,93
Limfociti ($\times 10^9/L$)	1,38	1,26	1,15	1,39
Skor imunoglobulini, sukcesivno (IgG; IgA; IgM (g/L))	8,85; 2,25; 1,13	8,71; 2,57; 1,24	9,14; 2,40; 1,22	8,79; 2,44; 1,23

DAS28 – skor aktivnosti bolesti;

HAQ-DI – Upitnik o proceni zdravstvenog stanja, anti CCP antitela na cirkulišući citrulinirani peptid

ca je dala ocenu 25 mm. Bolest je bila umereno aktivna (DAS28 = 3,79). Posle osam sedmica održavala se minimalna aktivnost bolesti (DAS28 = 2,99). Tri meseca nakon infuzije rituksimaba bolesnica nije imala bolne niti otečene zglobove, nije imala jutarnju ukočenost, SE je iznosila 31 mm/h, a CRP bio je 3 mg/L. Vrednost Le bila je $6,82 \times 10^9/L$, a Ly $1,26 \times 10^9/L$. Koncentracija IgG iznosila je 8,71 g/L, IgA 2,57 g/L, a IgM 1,24 g/L. Reumatoidni faktor

Do sada, opisani su retki slučajevi bolesnika sa reumatoidnim artritisom kod kojih je remisija bolesti trajala duže od godinu dana⁹. Kod prikazane bolesnice rituksimab je bio prvi biološki lek koji je primila. Nakon 24 nedelje od primene leka bolest je bila u remisiji. Efekat terapije se ispoljavao postepeno, što je u skladu sa rezultatima kontrolisanih studija i iskustvom drugih autora^{10,11}. To je redak slučaj remisije reumatoidnog artritisa koja se, nakon primene rituksimaba,

održavala duže od godinu dana. U reumatoidnom artritisu, ali i drugim autoimunskim bolestima, dobro je dokumentovano da deplecija B Ly traje 6–9 meseci i da se sa normalizovanjem njihovog broja povećava aktivnost bolesti. U grupi bolesnika koju su analizirali Popa i sar.¹² pozitivan efekat rituksimaba trajao je prosečno 15 meseci, a prosečno vreme do retretmana bilo je 20 meseci. Roll i sar.¹³ analizirali su grupu od 17 bolesnika koji su primili rituksimab. Recidiv bolesti javio se između 6 i 10 meseci kod 50% bolesnika. McGonagle i sar.¹⁴ objavili su da je prosečno vreme do ponovne terapije 13 (7–27) meseci. Slične podatke objavili su i drugi autori. Kod bolesnika koje su pratili Jois i sar.¹⁵ ponovne terapije primenjene su posle 6–18 meseci. Prosečno vreme do pojave recidiva bolesti i retretmana rituksimabom kod bolesnika koje su analizirali Valleala i sar.¹¹ i Assous i sar.¹⁶ iznosilo je 9 (6–24) meseci.

Analize suppopulacija B Ly kod bolesnika koji su primili rituksimab i nisu reagovali na terapiju ili su imali rani recidiv pokazuju da je kod njih populacija IgD+, CD27+ memorijskih B Ly značajno brojnija.¹³ Takođe, utvrđeno je da kod bolesnika koji ne reaguju na lek deplecija CD20 B Ly nije kompletna. Bolesnici kod kojih nije došlo do deplecije imaju veći broj preplazmocitnih i memorijskih B Ly. Kod prikazane bolesnice nije određivana suppopulacija B Ly pre i

nakon primene leka. Praćenjem broja Le i Ly, kao i koncentracije imunoglobulina nije zabeležena njihova bitna promena. Praćenjem koncentracija RF i anti-CCP antitela zabeleženo je smanjenje koncentracije RF do njegovog potpunog odsustva, 6 meseci nakon primene leka. Takav nalaz je indirektno ukazivao na depleciju RF pozitivnih B-ćelija. Značajan porast koncentracije RF kod prikazane bolesnice zabeležen je u septembru 2009. godine, što je indirektno ukazivalo na porast broja RF pozitivnih B Ly i mogući skori recidiv bolesti. Do recidiva bolesti došlo je dva meseca kasnije.

Roll i sar.¹³ u svom istraživanju pokazali su da je C-reaktivni protein dobar prediktor dužine trajanja remisije postignute rituksimabom, pored broja memorijskih B ćelija. Visoke koncentracije su prediktori ranog relapsa bolesti. U slučaju naše bolesnice koncentracija CRP pre primene rituksimaba bila je umereno povišena.

Zaključak

Iz našeg iskustva možemo zaključiti da je rituksimab efikasan i bezbedan u lečenju reumatoidnog artritisa. Remisija bolesti može biti dugotrajna kod seropozitivnih bolesnika sa umereno izraženim biohumoralnim zapaljenskim sindromom.

L I T E R A T U R A

1. Edwards JC, Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40(2): 205–11.
2. Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G. Clinical outcome in 22 patients with rheumatoid arthritis treated with B lymphocyte depletion. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(10): 883–8.
3. Edwards JC, Szczechpanski L, Szczechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B cell targeted therapy with Rituximab in rheumatoid arthritis. *New Eng J Med* 2004; 350(25): 2572–81.
4. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, 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): 2793–806.
5. Quartuccio L, Lombardi S, Fabris M, Masolini P, Saracco M, Pellerito R, et al. Long-term effects of rituximab in rheumatoid arthritis: clinical, biologic, and pharmacogenetic aspects. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1173: 692–700.
6. Keystone E, Fleischmann RM, Emery P, Chubrick A, Dougados M, Baldassare AR, et al. Long-term efficacy and safety of a repeat treatment course of rituximab in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to one or more TNF inhibitors. *Arthritis Rheum* 2006; 54 (Suppl): S328.
7. Emery P, Rigby WF, Combe B, Latinis K, Szczechpanski LJ, Roschmann RA, et al. Efficacy and safety of rituximab (RTX) as first line biologic therapy in patients with active rheumatoid arthritis. Results of a phase III randomized, controlled study (SERENE) [abstract]. *Arthritis Rheum* 2008; Suppl 58: S302.
8. Emery P, Fleischmann RM, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Ramos-Remus C, Gomez-Reino JJ, et al. Rituximab in rheumatoid arthritis: a double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52:abstract 1917.
9. Edwards JC, Leandro MJ, Cambridge G. B lymphocyte depletion therapy with rituximab in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2004; 30(2): 393–403, viii.
10. Tsiakalos AP, Argonstidis NK, Montsopoulos HM. Rituximab therapy in Greek patients with rheumatoid arthritis. *Biologics* 2008; 2(4): 911–6.
11. Valleala H, Korpela M, Möttönen T, Hienonen-Kempas T, Kauppi M, Hannonen P, et al. Rituximab therapy in patients with rheumatoid arthritis refractory or with contraindication to anti-tumour necrosis factor drugs: real-life experience in Finnish patients. *Scand J Rheumatol* 2009; 38(5): 323–7.
12. Popa C, Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JC. Repeated B lymphocyte depletion with rituximab in rheumatoid arthritis over 7 yrs. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46(4): 626–30.
13. Roll P, Dörner T, Tony HP. Anti-CD20 therapy in patients with rheumatoid arthritis: predictors of response and B cell subset regeneration after repeated treatment. *Arthritis Rheum* 2008; 58(6): 1566–75.
14. McGonagle D, Tan AL, Madden J, Taylor L, Emery P. Rituximab use in everyday clinical practice as a first-line biologic therapy for the treatment of DMARD-resistant rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47(6): 865–7.
15. Jois RN, Masding A, Somerville M, Gaffney K, Scott DG. Rituximab therapy in patients with resistant rheumatoid arthritis: real-life experience. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46(6): 980–2.
16. Assous N, Gossec L, Dieudé P, Meyer O, Dougados M, Kahan A, et al. Rituximab therapy in rheumatoid arthritis in daily practice. *J Rheumatol* 2008; 35(1): 31–4.

Primljen 4. V 2010.
Prihvaćen 12. V 2010.