

**Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich**

**We Wrocławiu**

**Wydział Farmaceutyczny**

**Z oddziałem Analityki Medycznej**

**Studium Kształcenia Podyplomowego**

Praca Poglądowa Specjalizacja Farmacja Kliniczna

mgr farm. Marzena Rewak

„Terapia lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów. Postępy w leczeniu i kontrolowaniu aktywności choroby.”

Kierownik Specjalizacji:

Specjalista Farmacji Klinicznej

mgr farm. Ilona Szydłowska

Wrocław 2024

## Spis treści:

1. Reumatoidalne zapalenie stawów-podstawowe informacje
2. Leczenie farmakologiczne RZS
3. Leczenie biologiczne RZS
  - 3.1 Inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (tumor necrosis factor alpha) TNF- $\alpha$
  - 3.2 Inhibitory interleukiny 6 (IL-6) lub receptora IL-6
  - 3.3 Leki o innym mechanizmie działania
4. Bezpieczeństwo stosowania leków biologicznych
  - 4.1 Przeciwwskazania do leczenia biologicznego
  - 4.2 Działania niepożądane leków biologicznych
5. Podsumowanie
6. Bibliografia

## 1.Reumatoidalne zapalenie stawów -podstawowe informacje

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS; arthritis rheumatoidea, polyarthritis chronica evolutiva, rheumatoid arthritis – RA) jest najczęstszą przewlekłą, układową chorobą tkanki łącznej o podłożu autoimmunologicznym i o nieznanym etiologii. Kobiety chorują 3 razy częściej niż mężczyźni. Najczęściej choroba rozwija się w 4 i 5 dekadzie życia, u 70% chorych występują okresy zaostrzeń i remisji z postępującym uszkodzeniem stawów.[1] [2]

Choroba charakteryzuje się nieswoistym symetrycznym zapaleniem stawów, zmianami pozastawowymi, uszkodzeniem chrząstki stawowej oraz kości. Choroba na ogół rozwija się podstępnie w ciągu kilku tygodni. Charakterystycznym objawem jest ból i obrzęk stawów rąk i stóp, rzadziej dużych stawów oraz sztywność poranna trwająca zwykle powyżej godziny. Występują również objawy ogólne (stan podgorączkowy, ból mięśni, zmęczenie, utrata masy ciała).[7]

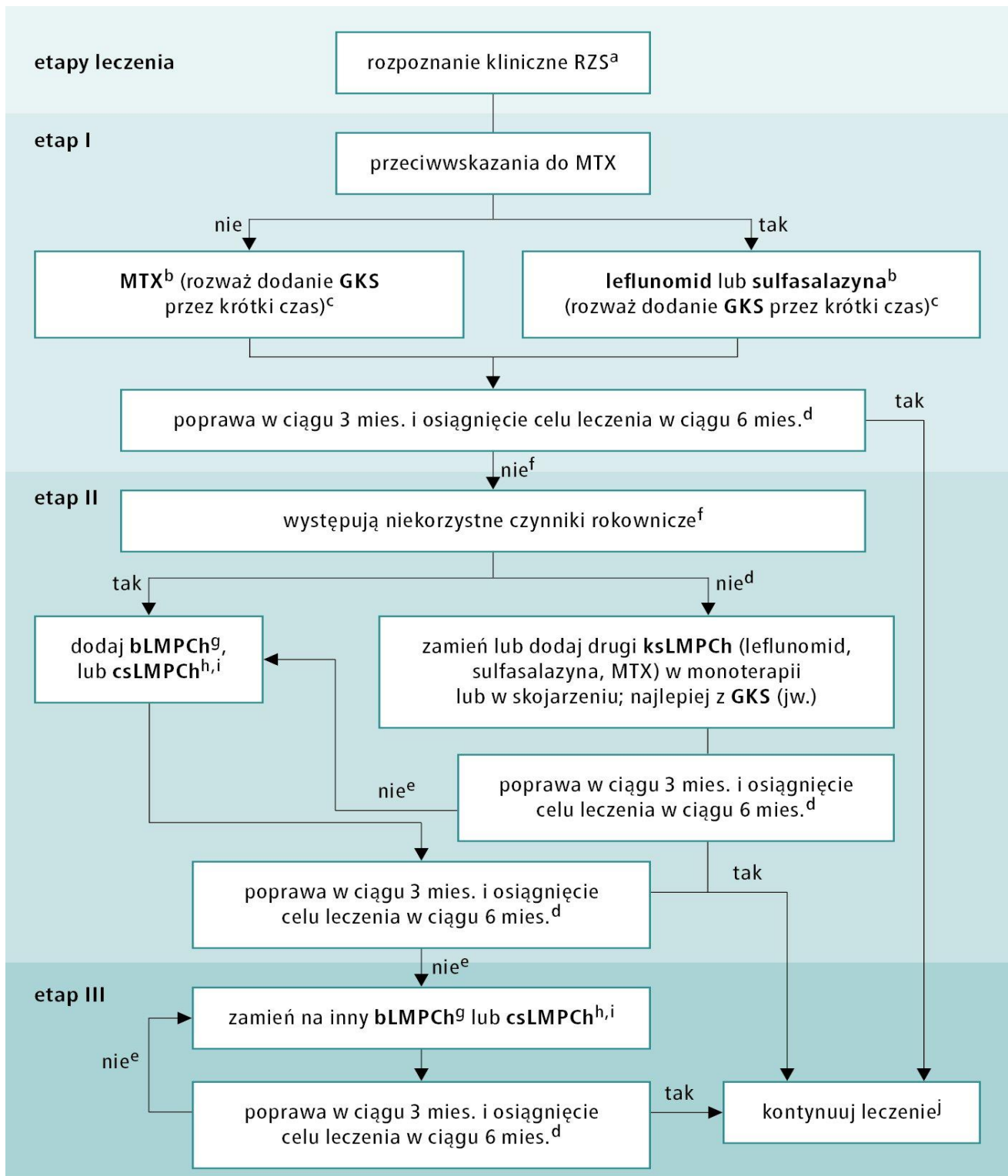
Zmiany chorobowe prowadzą do ograniczenia funkcjonalności i jakości życia. Nieskuteczne leczenie lub opóźnienie wprowadzenia właściwej terapii, może doprowadzić do niepełnosprawności, wystąpienia chorób współistniejących, inwalidztwa, a nawet przedwczesnej śmierci.[1] [4]

Odróżnia się serologicznie dodatnią albo ujemną postać choroby. Zależy to od obecności lub braku w surowicy krwi autoprzeciwciał (czynnika reumatoidalnego RF w klasie IgM i/lub przeciwciał przeciwko cyklicznym cytrulinowanym peptydom (ACPA / Anty-CCP) [4] Czynnikiem reumatoidalnym stwierdza się u 70-80% chorych na RZS, jest to seropozytywna postać choroby. RF wykrywa się również u zdrowych osób lub w innych chorobach reumatycznych. Bardziej swoisty jest ACPA, może pojawić się wcześniej niż objawy choroby, nawet u pacjentów seronegatywnych.[5]. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się podwyższone OB., CRP, zwiększone stężenie fibrynogenu, niedokrwistość, niewielką leukocytozę, nadpłytkowość (w bardzo aktywnej postaci choroby). Płyn stawowy wykazuje cechy zapalne, widoczne zmiany w obrazie RTG, USG, TK i MR (w zależności od okresu choroby).[7]

Rozpoznanie RZS ustalane jest na podstawie kryteriów klasyfikacyjnych opracowywanych przez Europejską Ligę do Walki z chorobami Reumatologicznymi – EULAR (European League Against Rheumatism) oraz Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne -ACR (American College of Rheumatology) [2] Pod uwagę brane są cztery obszary choroby:

- Liczba i rodzaj zajętych stawów
- Testy serologiczne (RF i/lub ACPA)
- Wskaźniki ostrej fazy (OB i/lub CRP)
- Czas trwania objawów [1]

W trakcie leczenia choroby stosuje się strategię T2T (treat to target), czyli istotne jest unikanie powikłań w przebiegu choroby oraz osiągnięcie remisji lub niskiej aktywności choroby w możliwie jak najkrótszym czasie. Najlepszą opcją byłoby uzyskanie efektów w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia, a w przypadku, gdy jest to niemożliwe nie później niż do pół roku.[2] Według aktualnych wytycznych EULAR (2022) i ACR (2021) algorytm leczenia RZS przedstawia rycina.[20]



<sup>a</sup> We wczesnym rozpoznaniu choroby mogą być przydatne kryteria klasyfikacyjne ACR i EULAR 2010. <sup>b</sup> ACR w przypadku małej aktywności choroby zaleca rozpoczęcie leczenia od hydroksychlorochiny. <sup>c</sup> ACR odradza dodawanie GKS u chorych rozpoczynających leczenie ksLMPCh. <sup>d</sup> Celem leczenia jest remisja kliniczna wg definicji ACR i EULAR lub przynajmniej mała aktywność choroby, jeśli osiągnięcie remisji jest mało prawdopodobne. Cel powinien zostać osiągnięty w ciągu 6 mies. z zastrzeżeniem, że leczenie należy zmodyfikować lub zmienić, jeśli nie stwierdza się poprawy po 3 mies. <sup>e</sup> z powodu nieskuteczności lub toksyczności leczenia; <sup>f</sup> czynnik reumatoidalny i przeciwciała przeciwko cytrulinowanym peptydom (zwłaszcza w dużym mianie), duża aktywność choroby, wczesne uszkodzenie stawów, niepowodzenie leczenia  $\geq 2$  ksLMPCh, duża liczba obrzękniętych stawów; <sup>g</sup> inhibitor TNF (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliksymab), abatacept, inhibitor IL-6 lub rytuksymab; <sup>h</sup> inhibitor JAK (tofacytynib, barycytynib, filogotynib, upadacytynib); <sup>i</sup> U chorych niemogących przyjmować ksLMPCh w ramach leczenia skojarzonego korzystniejsze może być zastosowanie inhibitora IL-6 lub csLMPCh. <sup>j</sup> Jeśli remisja się utrzymuje, zmniejsz dawkę lub odstęp między dawkami.

bLMPCh – biologiczny lek modyfikujący przebieg choroby, csLMPCh – celowany syntetyczny lek modyfikujący przebieg choroby, GKS – glikokortykosteroid(y), ksLMPCh – konwencjonalny syntetyczny lek modyfikujący przebieg choroby, MTX – metotreksat, RZS – reumatoidalne zapalenie stawów

## 2. Leczenie farmakologiczne RZS

Leczenie farmakologiczne reumatoidalnego zapalenia stawów opiera się na stosowaniu leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh) (DMARD- disease- modifying antirheumatic drugs). Mają one kluczowe znaczenie w leczeniu RZS, ponieważ zapobiegają zmianom destrukcyjnym w stawach lub opóźniają ich wystąpienie.[4] [5]

Leczenie farmakologiczne obejmuje stosowanie następujących grup leków:

1. konwencjonalne syntetyczne (ksLMPCh), zaliczamy do nich:

- Metotreksat (MTX)
- Leflunomid (LEF)
- Sulfasalazyna (SSA)
- Sole złota (obecnie nie stosowane w Polsce)
- Hydroksychlorochina (HCQ)
- Chlorochina (CQ)
- Cyclosporyna

2. celowane syntetyczne (csLMPCh) inhibitory kinaz janusowych (JAK):

- Tofacytynib
- Barycytynib
- Filgotynib
- Upadacytynib

3. biologiczne (bLMPCh) w tej grupie znajdują się leki o różnym mechanizmie działania, są to zarówno oryginalne jak i biopodobne preparaty, głównie przeciwciała monoklonalne, leki antycytokinowe i leki o innym sposobie działania:

- Adalimumab (ADA)
- Certolizumab pegol (CZP)
- Etanercept (ETA)
- Golimumab (GOL)
- Infliksymab (IFX)
- Tocilizumab (TCZ)
- Sarilumab
- Abatacept (ABA)
- Anakinra
- Rituksymab (RTX)

4. Glikokortykosteroidy (GKS)

5. Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

[1-2] [5-7]

### 3. Leczenie biologiczne RZS

Wprowadzenie do terapii RZS leków biologicznych i leczenia innowacyjnego doprowadziło do przełomu w reumatologii. Leczenie stało się bardziej efektywne, co roku wzrasta liczba pacjentów kwalifikująca się do terapii. Za oficjalną datę wprowadzenia leków biologicznych do terapii RZS uważa się rok 1999, wtedy na kongresie ACR, który odbył się w listopadzie w Bostonie, amerykański badacz Peter Lipsky przedstawił wyniki zastosowania infliksimabu u chorych na RZS. Wyniki były bardzo imponujące (zmniejszyły się znacznie RF, OB, poprawie uległy CRP oraz zmniejszyły się objawy kliniczne choroby, w badaniach radiologicznych zaobserwowano zatrzymanie niszczenia stawów). W niedługim czasie leczenie biologiczne u pacjentów z RZS wprowadzono w Europie Zachodniej i w Polsce. Blisko 6 lat później wprowadzony został program NFZ w pełni refundujący terapię biologiczną u pacjentów z tą chorobą.[3]

Obecnie w Polsce, stan na 1 października 2024r., w leczeniu refundowanym w ramach programu lekowego B.33. „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów” (ICD-10: M05 M06, M08) z leków biologicznych, dostępne są: inhibitory TNF- $\alpha$  (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab), przeciwciało przeciwko receptorowi dla IL-6 (tocilizumab), antagonistą dla receptorów IL-1 (anakinra) oraz przeciwciało monoklonalne anty-CD20 (rituksymab). W programie znajdują się również celowane syntetyczne leki, inhibitory kinaz janusowych (barycetynyb, tofacytynyb, filgotynyb, upadacytynyb).[21]

Klasyfikację pacjentów do programu przeprowadza specjalny zespół do leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych, powoływany przez prezesa NFZ. Kryteria klasyfikacji dotyczące schematu leczenia, dawkowania leków, wykonania badań diagnostycznych, monitorowania terapii oraz włączenia i wykluczenia z programu znajdują się szczegółowo opisane w załączniku B.33., zamieszczonym na stronie Ministerstwa Zdrowia. [21]

Leki biologiczne to preparaty, które działają na określone mechanizmy immunologiczne, hamując patologiczne reakcje układu odpornościowego. W kontekście RZS, leki te mają na celu m.in. inhibicję czynników zapalnych, które odgrywają kluczową rolę w rozwoju choroby.

Obecnie zarejestrowane są następujące grupy leków biologicznych w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów:

#### **3.1 Inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (tumor necrosis factor alpha) TNF- $\alpha$**

Inhibitory TNF- $\alpha$  jako przeciwciała hamują czynnik martwicy nowotworów, jedną z głównych przyczyn prozapalnych. TNF ma działanie plejotropowe na różne typy komórek i odgrywa istotną rolę w patogenezie zapalenia w ostrej i przewlekłej fazie. TNF- $\alpha$  powstaje w komórkach tucznych, granulocytach obojętnochłonnych i fibrynoblastach. TNF wpływają na wszystkie komórki układu odpornościowego, zwiększając cytotoksyczność i zdolności fagocytarne, stymuluje syntezę prostaglandyn, leukotrienów oraz uwalnianie cytokin. [8]

#### **Adalimumab (Amgevita, Hefiya, Humira, Hyrimoz, Idacio, Yuflyma)**

Jest to rekombinowane ludzkie przeciwciało monoklonalne, uzyskiwane przez ekspresję w komórkach jajnika chomika chińskiego. Jego aktywność polega na swoistym wiązaniu się z TNF, co

skutkuje neutralizowaniem aktywności biologicznej czynnika, przez blokowanie interakcji z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki. ADA moduluje również odpowiedź biologiczną indukowaną bądź regulowaną przez TNF, głównie zmiany w poziomach cząsteczek adhezji komórkowej odpowiadającą za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1). [2] [9]

Po leczeniu preparatem Humira u pacjentów z RZS zaobserwowano szybkie obniżenie wskaźników ostrej fazy zapalenia białka C-reaktywnego (CRP), OB. Oraz obniżenie stężenia cytokin IL-6 w porównaniu do wartości przed rozpoczęciem leczenia. Dodatkowo zmniejszeniu uległy również stężenia metaloproteinaz macierzy (MMP-1 MMP-3), które związane są z przebudową tkanek w procesie niszczenia chrząstki. Zaobserwowano poprawę wskaźników hematologicznych w przebiegu przewlekłego zapalenia.[9]

Adalimumab stosuje się podskórnie, 20-40 mg co tydzień, lub co 2 tygodnie. [7]

Stosowany jest łącznie z MTX w RZS o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, gdy leczenie innymi LMPCh i MTX okazała się niewystarczająca, stosowany również u pacjentów z ciężką postacią choroby, u których nie był stosowany MTX.[2]

### **Certolizumab pegol (Cimzia)**

Certolizumab pegol jest rekombinowanym humanizowanym fragmentem Fab przeciwciała przeciwko TNF- $\alpha$ , uzyskany przez ekspresję w komórkach *Escherichia coli* który jest kowalencyjnie związany z rozgałęzionym polietylenoglikolem. (PEG) [10] Cimzia ma duże powinowactwo do ludzkiego TNF- $\alpha$ , wiąże zarówno błonową jak i rozpuszczalną formę czynnika w sposób zależny od dawki, w przeciwieństwie do pozostałych leków anty-TNF nie zawiera fragmentu Fc, in vitro nie wiąże dopełniacza ani nie powoduje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał.[2] [10]

CZP jest stosowany podskórnie, początkowa dawka nasycająca u dorosłych wynosi 400 mg, podana jako dwa wstrzyknięcia po 200 mg w tygodniach 0.; 2; 4. Następnie stosuje się dawkę 200 mg co 2 tygodnie.[7]

Certolizumab stosuje się łącznie z MTX w RZS o przebiegu od umiarkowanego do ciężkiego, w przypadku, gdy leczenie innymi LMPCh jest niewystarczające. Lek może być stosowany w monoterapii, gdy leczenie metotreksatem jest niewskazane lub źle tolerowane. W ciężkim, czynnym i postępującym RZS można zastosować lek u pacjentów, którzy wcześniej nie byli leczeni MTX i innymi LMPCh. [10]

Wykazano, że produkt Cimzia podawany w skojarzeniu z MTX zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów ocenianego radiograficznie oraz powoduje poprawę stanu czynnościowego.[10]

### **Etanercept (Enbrel, Erelzi, Benepali, Nepexto)**

Etanercept jest rekombinowanym białkiem fuzyjnym, wiążącym domenę receptora TNFR2/p75 z domeną Fc ludzkiej IgG1.[2] Mechanizm działania leku polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co sprawia, że TNF zostaje pozbawiony aktywności. Etanercept może także wpływać na odpowiedzi biologiczne kontrolowane

przez cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteiny, które są indukowane lub regulowane przez TNF.[11]

ETA podaje się podskórnie w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50mg raz na tydzień.[7]

Etanercept stosuje się identycznie jak we wskazaniach do stosowania certolizumabu.[2]

### **Golimumab (Simponi)**

Golimumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 $\kappa$ , wytwarzanym przez mysią linię komórkową hybridoma z użyciem technologii rekombinacji DNA.[12]

Tworzy stabilne kompleksy zarówno z rozpuszczalną, jak i przezbłonową formą TNF- $\alpha$ , blokując jego wiązanie z receptorami.[2] GOL neutralizuje indukowaną przez TNF- $\alpha$  ekspresję na powierzchni komórek cząsteczki adhezyjnej E-selektyny, cząsteczki adhezji międzykomórkowej naczyń (VCAM-1) i międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej (ICAM)-1 komórek śródbłonna.[12]

Po leczeniu preparatem Simponi zaobserwowano poprawę w stężeniu CRP, zmniejszenie interleukiny IL-6, cząsteczek ICAM-1, metaloproteinaz (MMP)-3 oraz czynnika wzrostu komórek śródbłonna naczyń (VEGFR) [12]

Golimumab podaje się podskórnie, w dawce 50 mg raz w miesiącu. Lek należy podawać łącznie z metotreksatem.[2]

Wskazania do stosowania są identyczne jak pozostałych inhibitorów TNF- $\alpha$ . [12]

### **Infliksimab (Flixabi, Remicade, Remsima, Zessly)**

Infliksimab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym IgG1. Wiąże się z dużym powinowactwem z rozpuszczalną i transbłonową formą ludzkiego TNF- $\alpha$ , ale nie wiąże się z limfotoksyną  $\alpha$  (TNF- $\beta$ ).[13]

U pacjentów leczonych infliksimabem zmniejszał się naciek zapalny w objętych chorobą stawach, zmniejszeniu ulegała również ekspresja cząsteczek odpowiedzialnych za adhezję komórkową, chemotaktyczność i destrukcję tkanek. Zaobserwowano również zmniejszenie stężenia interleukiny 6 (IL-6) i białka C-reaktywnego w surowicy, oraz wzrost stężenia hemoglobiny u pacjentów z wyjściowo obniżonym stężeniem hemoglobiny, w porównaniu do wyników wyjściowych. [13]

Infliksimab podaje się w postaci infuzji dożylniej trwającej 2 godziny w dawce 3 mg/kg/mc. Kolejne infuzje w tej dawce podawane są po 2 i 6 tygodniach, a następnie co 8 tygodni.[13]

Infliksimab nie podaje się w monoterapii, jest podawany z MTX.[2]

Wskazaniem jest aktywna, ciężka i postępująca postać choroby u pacjentów nie leczonych wcześniej MTX innymi LMPCh oraz aktywna postać choroby w przypadku, gdy nie ma efektów po zastosowaniu innych LMPCh, w tym metotreksatu. Badania radiologiczne wykazały zmniejszenie postępu uszkodzenia stawów.[13]

## **3.2 Inhibitory interleukiny 6 (IL-6) lub receptora IL-6**



Interleukina 6 jest cytokiną prozapalną, w przebiegu reumatoidalnego zapalenie stawów obserwuje się jej nadmierny, niekontrolowany wzrost. IL-6 odpowiada za liczne przejawy choroby, takie jak wzrost CRP, OB, fibrynogenu, amyloidu A oraz zmniejszenie albumin w surowicy krwi.[14]

Cytokina wpływa na, leukocytozę, nadpłytkowość i pobudza syntezę hepcydyny, która z kolei hamuje uwalnianie żelaza z makrofagów i wchłanianie żelaza w jelitach, powodując niedokrwistość w przebiegu zapalenia. Dodatkowo stymuluje limfocyty B, zwiększa stężenie IgG, syntezę czynników reumatoidalnych oraz przeciwciał antycytrulinowych. Interleukina 6 jest również czynnikiem dojrzewania osteoklastów, powoduje nasilenie resorpcji kości, osteoporozę i nadżerki kostne. Inhibitory dla IL-6 hamują jej biologiczną aktywność, obniżają proces zapalny oraz objawy stawowe i ogólnoustrojowe RZS.[14]

### **Tocilizumab (RoActemra, Tyenne)**

TCZ jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1 skierowanym przeciwko receptorowi dla ludzkiej IL-6, wytwarzany w komórkach jajnika chomika chińskiego metodą rekombinacji DNA. Przeciwciało wiąże się z receptorami rozpuszczalnymi i związanymi z błonami komórkowymi. Hamuje w ten sposób działanie tej prozapalnej cytokiny.[15]

U pacjentów leczonych tocilizumabem obserwuje się szybkie zmniejszenie stężenia białka C-reaktywnego i OB, spadek stężenia osocznego amyloidu A (SAA) i fibrynogenu. Obserwowano zwiększenie stężenia hemoglobiny. CRP ulegało zmniejszeniu do wartości mieszczących się w granicach normy już w drugim tygodniu leczenia i utrzymywało się na tym poziomie do końca.[15]

TCZ podaje się w postaci infuzji dożylniej w dawce 8 mg/kg/mc. Raz na 4 tygodnie lub 162 mg podskórnie raz na tydzień [2]

Tocilizumab, w skojarzeniu z MTX jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym, postępującym reumatoidalnym zapaleniem stawów o ciężkim nasileniu, nieleczonych dotychczas MTX oraz w leczeniu dorosłych pacjentów z RZS umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia jednym lub kilkoma DMARDs lub inhibitorami TNF- $\alpha$ . Produkt leczniczy może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX lub u pacjentów, u których kontynuacja leczenia metotreksatem jest niewskazana.

### **Sarilumab (Kevzara)**

Sarilumab to ludzkie przeciwciało monoklonalne podklasy IgG1, działa selektywnie na receptory IL-6, wiążąc się swoiście z rozpuszczalnymi i związanymi z błoną komórkową receptorami IL-6 (IL-6R $\alpha$ ) oraz hamuje zależne od IL-6 przekazywanie sygnałów z udziałem glikoproteiny 130 (gp130) oraz białka (STAT-3).[2]

W wyniku leczenia sarilumabem obserwuje się szybki spadek stężenia CRP, ANC - bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych oraz zmniejszenie stężenia fibrynogenu, surowiczego amyloidu A i zwiększenie stężenia hemoglobiny i albuminy w surowicy.[16]

Preparat Kevzara stosuje się podskórnie w dawce 200 mg co 2 tygodnie. W przypadku neutropenii, małopłytkowości lub wzrostu enzymów wątrobowych zmniejsza się dawkę do 150mg.[16]

Wskazaniem do stosowania jest RZS w skojarzeniu z metotreksatem u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią lub z nietolerancją na jeden lub więcej LMPCh. Produkt Kevzara może być stosowany w monoterapii, jeśli MTX jest źle tolerowany lub gdy leczenie MTX jest niewystarczające.[16]

Obecnie trwają badania nad kolejnymi przeciwciałami przeciwko interleukinie 6, są to przeciwciała monoklonalne: olokizumab, klazakizumab, wobarilizumab. [2]

### **3.3 Leki o innym mechanizmie działania**

#### **Abatacept (Orencia)**

Abatacept jest białkiem fuzyjnym składającym się z domeny pozakomórkowej ludzkiego antygenu CLTA-4 (ang. cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4), połączonej ze zmodyfikowanym fragmentem Fc IgG1. Lek wybiórczo moduluje kluczowy sygnał kostymulacji, konieczny do aktywacji limfocytów T z ekspresją CD28. Główna droga kostymulacji obejmuje połączenie cząsteczek CD80 i CD86 na powierzchni komórek prezentujących antygen z receptorem CD28 na limfocytach T. ABA wybiórczo hamuje tę drogę przez wiązanie CD80 i CD86.[17]

W wyniku stosowania abataceptu obserwowano zmniejszenie stężenia rozpuszczalnego receptora IL-2, który jest markerem aktywacji limfocytów T, zmniejszenie osoczowej IL-6, RF, CRP, MMP-3, która jest odpowiedzialna za destrukcję chrząstki stawowej i przebudowę tkanek. Zmniejszyło się również stężenie TNF- $\alpha$  w surowicy.[17]

Preparat podaje się w postaci infuzji dożylną trwającej 30 min., dawkę dostosowuje się do masy ciała pacjenta, poniżej 60 kg – 500 mg, 60kg-100kg - 750 mg, a powyżej 100 kg -1000 mg. Kolejne dawki podaje się po 2 i 4 tygodniach od pierwszego wlewu, następnie co 4 tygodnie.[2]

ORENCIA, w skojarzeniu z MTX jest wskazany w leczeniu czynnego RZS u pacjentów dorosłych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na dotychczasowe leczenie, z zastosowaniem co najmniej jednego LMPCh w tym MTX lub inhibitora TNF- $\alpha$  oraz w leczeniu wysoce czynnej i postępującej choroby u pacjentów dorosłych z RZS, którzy nie byli wcześniej leczeni MTX. W trakcie leczenia abataceptem w skojarzeniu z metotreksatem wykazano zmniejszenie postępu uszkodzenia stawów oraz poprawę sprawności fizycznej.[17]

#### **Anakinra (Kineret)**

Anakinra jest antagonistą ludzkich receptorów interleukiny-1, wytwarzana w komórkach *Escherichia coli* za pomocą techniki rekombinacji DNA. Neutralizuje aktywność biologiczną IL-1 $\alpha$  oraz IL- $\beta$  poprzez hamowanie wiązania z receptorem interleukinowym typu I. Interleukina-1 jest cytokiną odgrywającą zasadniczą rolę w reakcji zapalnej, w tym w obrębie błony maziowej.[18]

Kineret stosuje się podskórnie w dawce 100 mg raz na dobę.

Anakinra jest mniej skutecznym lekiem niż inhibitory TNF- $\alpha$ , stwierdzono również większe ryzyko infekcji niż w trakcie terapii MTX. Według wytycznych EULAR z 2022 r. anakinra nie znajduje się w algorytmie leczenia.[2]

Kineret jest wskazany do stosowania u dorosłych w terapii skojarzonej z metotreksatem w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych RZS w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na monoterapię MTX. [18]

### **Rituksymab (Blitzima, MabThera, Riximyo, Ruxience)**

Rituksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym ludzko-mysim. Jest to glikozylowana immunoglobulina składająca się z ludzkich sekwencji stałych IgG1 oraz z łańcuchów lekkich i ciężkich mysich sekwencji zmiennych. Domena Fab rituksymabu wiąże się z antygenem CD20 na limfocytach B i poprzez domenę Fc uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy komórek B. [19] Przyłączenie RTX do CD20 na limfocytach B indukuje apoptozę, hamuje prezentację antygeny prowadzącą do aktywacji limfocytów T, blokuje wytwarzanie przeciwciał przeciw własnym tkankom i ekspresję cytokin.[1]

U chorych na RZS obserwowano obniżenie się liczby limfocytów B po podaniu 2 dawek, wzrost następował od 24 tygodnia a odnowienie ich puli obserwuje się u większości pacjentów do 40 tyg. niezależnie od tego czy lek był stosowany z MTX czy w monoterapii. U niewielkiego procenta pacjentów utrzymuje się obniżenie limfocytów B przez 2 lata lub dłużej po podaniu ostatniej dawki leku.[19]

Rituksymab podaje się w postaci infuzji dożylniej w dawce 1000 mg w odstępie 2 tygodni. Po 24 tyg. podejmuje się decyzje o ewentualnym opóźnieniu podania kolejnego wlewu, zależy to od poziomu aktywności choroby. Przed każdym wlewem leku należy zastosować premedykację w celu zmniejszenia reakcji na wlew.[2]

MabThera w skojarzeniu z MTX stosuje się w RZS u pacjentów, u których nie ma wystarczającej odpowiedzi na leczenie lub nietolerancje innych LMPCh w tym co najmniej jednego inhibitora TNF- $\alpha$ . Wykazano, że podawanie leku z metotreksatem, hamuje postęp uszkodzenia stawów oraz poprawia sprawność fizyczną.[19]

## **4. Bezpieczeństwo stosowania leków biologicznych**

Na podstawie licznych analiz wykazano, że leki biologiczne w tym głównie inhibitory TNF- $\alpha$  są wysoce skutecznymi lekami w leczeniu RZS. W monoterapii skuteczniejsze niż placebo, ale porównywalne do skuteczności MTX. Stwierdzono, że skuteczniej hamują postęp uszkodzeń strukturalnych niż MTX w monoterapii. W wielu badaniach wykazano podobną skuteczność leczenia biologicznego w RZS. [2]

### **4.1 Przeciwwskazania do leczenia biologicznego:**

- Aktywne i ciężkie infekcje o różnej etiologii, w tym zakażenia przewlekłe i miejscowe,
- Gruźlica
- Zakażenia wirusem HBV i HCV (chorzy, którzy przyjmują skuteczną terapię antywirusową mogą być leczeni, wymagają jednak monitorowania i kontroli wiremii)
- Objawy tocznia lub zespołu toczniopodobnego w trakcie leczenia biologicznego,
- Ciąża i laktacja,
- Umiarkowana i ciężka niewydolność serca (klasa III i IV wg NYHA – inhibitory TNF- $\alpha$ , IV - rituksymab)
- Ciężkie uszkodzenie wątroby i nerek,

- Choroba nowotworowa (pacjent z wywiadem choroby nowotworowej nie stanowi przeciwwskazania do leczenia biologicznego, w przypadku nowotworu skóry z wyjątkiem czerniaka, można rozważyć leczenie, ale należy je ściśle monitorować, w chorobach limfoproliferacyjnych należy rozważyć w pierwszej kolejności RTX, ewentualnie ABA /TCZ, u pacjentów w wywiadzie skutecznego leczenia guzów litych, leczenie biologiczne można rozpocząć po upływie ponad 5 lat)
- Nadwrażliwość na substancję czynną. [1] [9-19]

#### 4.2 Działania niepożądane leków biologicznych:

- Wtórne zakażenia, również oportunistyczne wywołane immunosupresją, o różnej lokalizacji i przebiegu, ryzyko powikłań jest zbliżone dla wszystkich leków biologicznych. Najczęstszymi infekcjami są zakażenia górnych dróg oddechowych, dróg moczowych, zakażenia z grupy Herpes, w przypadku ciężkich infekcji – zapalenie stawów, skóry i tkanek miękkich,
- Reaktywacja zakażeniem wirusem HBV i HCV (pacjenci przewlekłe chorzy powinni być monitorowani pod względem wirerii i zaostrzenia zapalenia wątroby)
- Reaktywacja utajonej gruźlicy (wykazano dwukrotnie większe ryzyko zachorowania na gruźlicę w przypadku stosowania inhibitorów TNF- $\alpha$ , w porównaniu z grupą kontrolną, obserwowano przypadki gruźlicy w trakcie leczenia TCZ, przebieg gruźlicy jest nietypowy, często ciężki i pozapłucny, dlatego ważne jest wykluczenie czynnej i utajonej formy choroby u pacjentów rozpoczynających leczenie biologiczne)
- Zwiększona aktywność aminotransferaz (szczególnie podczas stosowania tocilizumabu)
- Zaostrzenie lub wystąpienie objawów demielinizacyjnych zarówno ośrodkowego jak i obwodowego układu nerwowego (inhibitory TNF- $\alpha$ )
- Potencjalne zwiększone ryzyko zachorowania na choroby nowotworowe w porównaniu z populacją ogólną (chłoniak, rak płuc, czerniak, nowotwory skóry)
- Nasilenie zastoinowej niewydolności serca i zwiększone z tym faktem ryzyko śmiertelności (inhibitory TNF- $\alpha$  pomimo redukcji procesu zapalnego i stosowania w standardowych dawkach powinny być unikane u pacjentów klasy III i IV NYHA)
- Ryzyko powstawania przeciwciał przeciwjądrowych (ANA oraz anti-dsDNA), inhibitory TNF- $\alpha$  mogą indukować objawy zespołu toczniopodobnego (TAILS) objawami są zmiany skórne, rzadziej zapalenie stawów i błon surowiczych, częstość występowania określa się na 0.5 -1%. TAILS ma charakter odwracalny. Powstawanie autoprzeciwciał zmniejsza skuteczność leku w dawkach leczniczych i zwiększa częstość występowania działań niepożądanych w miejscu podania. W celu uniknięcia takich sytuacji stosuje się towarzyszące leki immunosupresyjne, najczęściej MTX lub pegylację -CZP pegylowany,
- Skórne reakcje na wstrzyknięcie (rumień, świąd, obrzęk). Objawy ustępują samoistnie lub można je zminimalizować podając leki przeciwhistaminowe lub działające miejscowo steroidy,
- Uogólnione reakcje alergiczne, możliwość wstrząsu anafilaktycznego (bardzo rzadko)
- Trombocytopenia (infliksymab, etanercept)
- Neutropenia i małopłytkowość (ETA, IFX, również tocylizumab i anakinra)
- Dyslipidemia (zwiększenie cholesterolu całkowitego-anakinra, dodatkowo wzrost HDL, LDL i trójglicerydów- tocylizumab)
- Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML) wywołana reaktywacją zakażenia wirusem JCV (rituksymab) [1-2] [9-19]

## 5. Podsumowanie

Wprowadzenie leków biologicznych do terapii reumatoidalnego zapalenia stawów jest niekwestionowanym sukcesem w historii reumatologii. Leczenie biologiczne pozwoliło na osiągnięcie efektu terapeutycznego jakim jest zatrzymanie procesu chorobowego, zatrzymanie destrukcji stawów i zmian chorobowych pozastawowych. Leki biologiczne powinny być brane pod uwagę na każdym etapie choroby, a wcześniej wdrożone pozwalają na efektywne leczenie. Dotychczasowe leczenie pozwalało tylko na spowolnienie tego procesu. Długoletnie badania nad lekami biologicznymi przybliżyły patomechanizm RZS, a zwłaszcza udział cytokin i innych elementów układu immunologicznego w wywoływaniu procesu zapalnego. Efekty niepożądane terapii biologicznej, choć stanowią wyzwanie dla reumatologów, to nie uniemożliwiają stosowania tych leków w codziennej praktyce klinicznej. Coraz więcej pacjentów kwalifikuje się do leczenia biologicznego, osiągając zamierzony cel jakim jest remisja lub niska aktywność choroby. Na przestrzeni lat poszerza się lista dostępnych leków w ramach programu lekowego. Nieustannie trwają badania nad nowymi cząstkami. Leki biologiczne z dużym sukcesem znajdują zastosowanie również w innych chorobach autoimmunologicznych.

## 6. Bibliografia

- [1] Zimmermann -Górska Irena, redakcja naukowa, Terapia w chorobach reumatycznych, PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2018.
- [2] Jeka Sławomir, redaktor naukowy, Terapie biologiczne i innowacyjne w reumatologii, Termedia Wydawnictwo Medyczne, Poznań 2019.
- [3] Jeka Sławomir, redaktor naukowy, 10 lat Leczenia biologicznego w Polsce, publikacja recenzowana przez prof. dr hab. n. med. Piotra Klimiuka i prof. dr hab. n. med. Jerzego Świerkota, Termedia Wydawnictwo Medyczne, Poznań 2017.
- [4] Szczeklik Andrzej, Gajewski Piotr, Interna Szczeklika Mały podręcznik 2019/2020, Medycyna Praktyczna, Kraków 2019.
- [5] Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS): przyczyny, objawy i leczenie | Reumatologia - mp.pl dr med. Zofia Guła, dr hab. n. med. Mariusz Korkosz.
- [6] LECZENIE REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW. WYTYCZNE AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY - Oxetic Medical System | Nieoperacyjne metody leczenia kręgosłupa i stawów.
- [7] Sosnowska-Filipowicz Anna, Goncerz Grzegorz, Interna Szczeklika eMPendium, Reumatoidalne zapalenie stawów, Medycyna Praktyczna, 2024.
- [8] Tuszyński Paweł Konrad redakcja, Leki Praktyczny przewodnik po grupach leków dostępnych w Polsce, Wydawnictwo Farmaceutyczne, Wydanie II, 2024.
- [9] [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/humira-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/humira-epar-product-information_pl.pdf)
- [10] [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/cimzia-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/cimzia-epar-product-information_pl.pdf)
- [11] [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/erelzi-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/erelzi-epar-product-information_pl.pdf)
- [12] [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170911138861/anx\\_138861\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170911138861/anx_138861_pl.pdf) Simponi, INN-golimumab
- [13] [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010042778930/anx\\_78930\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010042778930/anx_78930_pl.pdf) Remicade, INN-infliximab
- [14] [https://www.przegladreumatologiczny.pl/tocilizumab\\_-\\_nowe\\_moliwoci\\_leczenia\\_rzs](https://www.przegladreumatologiczny.pl/tocilizumab_-_nowe_moliwoci_leczenia_rzs)
- [15] [https://assets.roche.com/f/173972/x/1d9163a13e/roactemra\\_koncentrat\\_iv\\_chpl.pdf](https://assets.roche.com/f/173972/x/1d9163a13e/roactemra_koncentrat_iv_chpl.pdf)
- [16] [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/kevzara-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/kevzara-epar-product-information_pl.pdf)
- [17] [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/orencia-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/orencia-epar-product-information_pl.pdf)
- [18] [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/kineret-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/kineret-epar-product-information_pl.pdf)
- [19] [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/mabthera-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_pl.pdf)
- [20] [https://www.mp.pl/interna/image/B16.016\\_8207](https://www.mp.pl/interna/image/B16.016_8207).
- [21] <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-wrzesnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego>

oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2024-r/ <https://www.gov.pl/attachment/bbe74e4e-4fd0-44fc-9d37-c762a8ea496a/> załącznik B.33.