

A C T A RHEUMATOLOGICA BELGRADENSIA

.....

Godište 41 * Saplement 2 * 2011
UDK 616-002.77 YU ISSN 0351-7217

REUMATOIDNI ARTRITIS

Nemanja Damjanov
Kriterijumi za klasifikaciju i preporuke
za lečenje reumatoidnog artritisa iz 2010. godine

Predrag Ostojić, Nemanja Damjanov
Rituksimab u lečenju reumatoidnog artritisa - savremeni stavovi

Nemanja Damjanov
Criteria for Classification and Recommendations
for Treatment of Rheumatoid Arthritis 2010
Predrag Ostojić, Nemanja Damjanov
Rituximab in the Treatment of
Rheumatoid Arthritis – Current Approach

RHEUMATOID ARTHRITIS

A C T A RHEUMATOLOGICA BELGRADENSIA

.....

Volume 41 * Saplement 2 * 2011
UDK 616-002.77 YU ISSN 0351-7217

Institute of
Rheumatology

Институт за
реуматологију

CIP - Katalogizacija u publikaciji
Narodna biblioteka Srbije, Beograd

616-002.77

ACTA rheumatologica Belgradensia

glavni i odgovorni urednik: Nemanja Damjanov

God. 41. br. 2. (1971) - Beograd (Resavska 69):

Institut za reumatologiju, 1971- 20 strana - 29,5 cm

Štampa: Colorgrafx, Tiraž: 500

Dizajn korica: Stevan Ćirović

Dva puta godišnje. Povremeno ima suplement

ISSN 0351-7217 = Acta rheumatologica Belgradensia

COBISS.SR-ID 4587522

A C T A

RHEUMATOLOGICA

BELGRADENSIA

.....

Godište 41 * Supplement 2 * 2011

UDK 616-002.77 YU ISSN 0351-7217

ACTA RHEUMATOLOGICA BELGRADENSIA

Vlasnik i izdavač časopisa Institut za reumatologiju u Beogradu

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK

prof. dr Nemanja Damjanov

POMOĆNICI GLAVNOG I ODGOVORNOG UREDNIKA

ass. dr Goran Radunović
mr sci. dr Slavica Prodanović
dr sci. dr Predrag Ostojić

Tehnički urednik
Gordana Ristanović

UREĐIVAČKI ODBOR

prim.dr M. Budimir (Beograd), prof. dr B. Bobić (Novi Sad), NS. dr sci S. Branković (Beograd),
Doc. ass dr M. Šefik-Bukilica (Beograd), prof. dr H. Vlajinac (Beograd), doc. dr N. Vujasinović-
Stupar (Beograd), prof. dr N. Damjanov, prof. dr M. Dimitrijević (Beograd), prof. dr A. Dimić
(Niška Banja), prof. dr M. Drezgić (Beograd), NS prim. dr sci Đ. Kerimović - Morina (Beograd),
prof. dr V. Mladenović (Beograd), prof. dr M. Mostarica (Beograd), prof. dr R. Petrović (Beograd),
prof. dr N. Pilipović, (Beograd), prof. dr M. Popović (Beograd), doc. dr M. Radak - Perović
(Beograd), prim. dr M. Roganović (Beograd), prof. dr A. Stanković (Niška Banja),
prof. dr R. Stojanović (Beograd)

ADRESA UREDNIŠTVA

Acta rheumatologica Belgradensia,
Institut za reumatologiju
Resavka 69, Beograd, 11000

SADRŽAJ

<i>Nemanja Damjanov</i> KRITERIJUMI ZA KLASIFIKACIJU I PREPORUKE ZA LEČENJE REUMATOIDNOG ARTRITISA IZ 2010. GODINE	5
<i>Predrag Ostojić, Nemanja Damjanov</i> RITUKSIMAB U LEČENJU REUMATOIDNOG ARTRITISA - SAVREMENI STAVOVI.....	12

CONTENTS

<i>Nemanja Damjanov</i> CRITERIA FOR CLASSIFICATION AND RECOMMENDATIONS FOR TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS 2010	11
<i>Predrag Ostojic, Nemanja Damjanov</i> RITUXIMAB IN THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS – CURRENT APPROACH	18

Institut za reumatologiju, Beograd

KRITERIJUMI ZA KLASIFIKACIJU I PREPORUKE ZA LEČENJE REUMATOIDNOG ARTRITISA IZ 2010. GODINE

NEMANJA DAMJANOV

KRATAK SADRŽAJ: *Prethodni kriterijumi Američkog kongresa za reumatologiju (ACR) za klasifikaciju reumatoidnog artritisa (RA) iz 1987. godine kritikovani su jer nisu dovoljno osetljivi da otkriju bolest u ranoj fazi njenog razvoja. Stoga su preduzeti naponi da se razviju novi kriterijumi za klasifikaciju RA. Po ovim novim kriterijumima, klasifikacija 'definitivnog RA' zasniva se na potvrđenom prisustvu sinovitisa najmanje u jednom zglobov, odsustvu neke druge dijagnoze koja bi bolje objasnila ovaj sinovitis i na zbiru od 6 ili više (od mogućih 10) bodova iz četiri oblasti (domena) koje se ocenjuju: broj i mesto zahvaćenih zglobova (mogući broj bodova 0-5), serološke nenormalnosti (mogući broj bodova 0-3), povišeni nivoi pokazatelja akutne faze zapaljenja (mogući broj bodova 0-1) i trajanje simptoma (dva nivoa; mogući broj bodova 0-1). Ovaj novi sistem klasifikacije RA se usmerava na simptome ranijeg stadijuma bolesti koji su povezani sa stalnom i/ili erozivnom bolešću. Uvođenjem novih lekova u lečenje RA, ukazala se potreba za uvođenjem konsenzusom usaglašenih preporuka za terapiju RA. Preporuke se odnose na primenu sintetskih i bioloških antireumatskih lekova koji menjaju tok bolesti (LMTB) i imaju za cilj da informišu reumatologe, bolesnike i druge zainteresovane strane o usaglašenim preporukama za lečenje u cilju postizanja optimalnog ishoda RA.*

Ključne reči: reumatoidni artritis, klasifikacioni kriterijumi, preporuke za lečenje

Acta rheum Belgrad 2011; 41(sapl 2): 5-11

UVOD

Reumatoidni artritis (RA) je hronična, zapaljenska bolest koja se odlikuje otocima zglobova, bolnom osetljivošću zglobova i razaranjem sinovije zglobova, što dovodi do teškog invaliditeta i prevremene smrti(1-5). RA se najbolje razlikuje od drugih zapaljenja zglobova na osnovu oštećenja zglobnih okrajaka kostiju (erozija) koje se mogu videti na radiografijama ili drugim tehnikama slikanja, ali je ovo oštećenje zglobova retko vidljivo u ranoj fazi bolesti(6-11). Tokom protekle decenije, optimalna upotreba lekova koji menjaju tok bolesti (LMTB), a posebno upotreba metotreksata, kao i dostupnost novih bioloških lekova, značajno su povećali uspeh lečenja RA(8-15).

Dokazano je da rano lečenje RA poboljšava ishod bolesti i smanjuje oštećenje zglobova i invalidnost. Zbog toga je rano prepoznavanje simptoma RA, rano postavljanje dijagnoze i započinjanje lečenja izuzetno značajno. Novi kriterijumi za klasifikaciju RA koje su razvili Američki koledž za reumatologiju (ACR) i Evropska liga protiv reumatizma (EULAR) (16), predstavljaju novi pristup sa posebnim naglaskom na otkrivanju bolesnika sa relativno kratkim trajanjem simptoma koji mogu da imaju koristi od ranog lečenja nebiološkim i biološkim LMTB. S druge strane, sam pristup lečenju RA može da se razlikuje od reumatologa do reumatologa, te su od pomoći konsenzusom usaglašene međunarodne preporuke za lečenje.

Ovaj rad ima za cilj da upozna reumatologe i druge zainteresovane sa kriterijumima za klasifikaciju i preporukama za lečenje RA objavljenim 2010 godine.

EULAR/ACR kriterijumi za klasifikaciju RA iz 2010

Dijagnostikovati RA najčešće nije lako. Bolest se ispoljava u različitim kliničkim oblicima, promenljivog je i nepredvidljivog kliničkog toka, a nema tipičnih kliničkih i laboratorijskih nalaza koji potvrđuju ili isključuju bolest. Zbog toga je opšte prihvaćen način definisanja RA korišćenjem kriterijuma za klasifikaciju. Kriterijumi za klasifikaciju omogućavaju da se razdvoje bolesnici koji imaju i oni koji nemaju RA. Prvi moderni, naknadnim ispitivanjima potvrđene vrednosti (validirani) i do sada najduže korišćeni kriterijumi za klasifikaciju su kriterijumi Američkog koledža za reumatologiju (ACR) iz 1987. godine(17). Ovi kriterijumi su razvijeni na osnovu podataka o bolesnicima koji su prosečno 7 godina bolovali od RA, a kontrolne grupe su bili bolesnici sa jasno definisanim drugim reumatskim bolestima. Zbog toga je specifičnost kriterijuma bila veoma visoka, a njihova osetljivost u ranom otkrivanju RA niska. Rano otkrivanje RA i rano odgovarajuće lečenje su neophodni da bi se sprečio invaliditet obolelih. Zato je bilo neophodno razviti nove kriterijume za klasifikaciju RA, koji će omogućiti ranije otkrivanje bolesti, a time omogućiti ranije lečenje. Novi ACR/EULAR kriterijumi za klasifikaciju RA(16), objavljeni 2010 godine, su razvijeni sa ciljem da otkriju bolesnike sa relativno kratkim trajanjem simptoma koji mogu da imaju koristi od ranog lečenja nebiološkim i biološkim LMTB.

Da bi se uošte razmatralo da li neko ispunjava ACR/EULAR 2010 kriterijume za klasifikaciju RA moraju prethodno da budu ispunjena dva obavezna uslova. Prvi obavezni uslov jeste

da postoji dokaz o trenutno klinički aktivnom sinovitisu u najmanje jednom zglobov (mogu se razmatrati svi zglobovi sa izuzetkom distalnih interfalangealnih (DIP) zglobova, prvog metatarzofalangealnog (MTP) zgloba i prvog karpometakarpalnog (CMC) zgloba, jer su ovi zglobovi tipično zahvaćeni osteoartritisom (artrozom). Drugi obavezni uslov jeste da se postojeći sinovitis ne može objasniti drugom dijagnozom, pre svega sistemski lupusom eritematosusom, psorijaznim artritisom ili gihtom, ali i drugim bolestima koje prethodno treba isključiti.

Na bolesnike koji ispunjavaju prethodna dva uslova se mogu primeniti četiri dodatna kriterijuma, pomoću kojih se identifikuju bolesnici koji imaju 'definitivni RA'. Kriterijumi koji se boduju su navedeni u Tabeli 1. i u Tabeli 2. Primenom ovih kriterijuma dobija se vrednost od 0-10, gde vrednost 6 ili više, ukazuje na prisustvo definitivnog RA. Bolesnik koji ima zbir manji od 6, ne može se klasifikovati kao bolesnik sa definitivnim RA, ali ove kriterijume će možda da ispuni kasnije. Da bi se bolesniku dijagnostikovao RA, moraju se prikupiti sledeći podaci: istorija trajanja simptoma, detaljna procena stanja zglobova, najmanje jedan serološki test za reumatoidni faktor (RF) ili za antitela protiv citrulinisanih peptida (ACPA) i jedan nalaz pokazatelja akutne faze zapaljenja (brzina sedimentacije eritrocita (SE) ili nivo C-reaktivnog proteina (CRP)). Poneki bolesnik može da ispuni kriterijume za definitivni RA, čak i kada nisu obavljani svi testovi. Na primer, bolesnik sa više zahvaćenih zglobova i dužim trajanjem simptoma dobiće šest bodova, nezavisno od vrednosti seroloških testova ili odgovora akutne faze. Međutim, za uključivanje bolesnika sa RA u klinička ispitivanja biće neophodni podaci iz sve četiri oblasti (domena) koje se ocenjuju (broj i mesto zahvaćenih zglobova, serološke nenormalnosti, povišeni nivoi pokazatelja akutne faze zapaljenja i trajanje simptoma).

Tabela 1.

Klasifikacioni kriterijumi za RA su formulisani u obliku algoritma zasnovanog na dodeljivanju poena u 4 oblasti (domena) defisane kroz:

A - broj i veličinu zglobova zahvaćenih sinovitisom (0 – 5 bodova)
B - trajanje simptoma sinovitisa (0 – 1 bod)
C - reaktante akutne faze (0 – 1 bod)
D – serologiju (0 – 3 boda)
Zbir od najmanje 6/10 je potreban da bi se bolest klasifikovala kao definitivni RA

Tabela 2.

Klasifikacioni kriterijumi za RA koji se prate i boduju

A) Zahvaćenost zglobova	1 veliki zglob	0
	2-10 velikih zglobova	1
	1-3 mala zgloba	2
	4-10 malih zglobova	3
	>10 malih zglobova	5
B) Trajanje sinovitisa	<6 nedelja	0
	≥ 6 nedelja	1
C) Reaktanti akutne faze (RAF)	Normalne vrednosti i CRP i ESR	0
	Patološke vrednosti CRP ili ESR	1
D) Serologija	Nije pozitivna na RF ili ACPA	0
	RF i/ili ACPA pozitivan u niskom titru: iznad gornje granice normalnih vrednosti, do najviše 3 puta preko gornje granice normalnih vrednosti	2
	RF i/ili ACPA pozitivan u viskom titru: više od 3 puta iznad gornje granice normalnih vrednosti	3

Rečnik definicija

U ovom odeljku dajemo definicije neophodne za ispravnu primenu novih kriterijuma za klasifikaciju RA.

Definicija „zahvaćenog“ zgloba

„Zahvaćeni“ zglob je svaki zglob čija bolna osetljivost ili otok pri pregledu ukazuju na aktivni sinovitis. Bolna osetljivost je jednako važna osobina kao i otok za utvrđivanje zahvaćenosti zgloba, posebno za MTP zglobove (od

drugog do petog), da bi se maksimalno povećala osetljivost. DIP zglobovi, prvi MTP zglob i prvi CMC ne treba da se uzmu u obzir, jer se zna da su oni pretežno zahvaćeni osteoartritisom. Uz to, ne treba uzeti u obzir ni zglobove za koje se zna da su nedavno povređeni i da bi to moglo da doprinese njihovoj bolnoj osetljivosti ili otoku. Dodatni dokazi zahvaćenosti zglobova sinovitisom koji se dobijaju tehnikama slikanja (recimo MRI ili ultrazvuk) mogu da se koriste za potvrdu kliničkih nalaza.

Definicija malih zglobova

U male zglobove spadaju metakarpofalangealni (MCP), proksimalni interfalangealni (PIP), zglobovi ručja, drugi do petog MTP i interfalangealni zglobovi. U dodatne zglobove koje treba uzeti u obzir za uključivanje u ovaj zbir spadaju temporomandibularni zglob, sternoklavikularni zglob, akromioklavikularni zglob, za koje se osnovano može očekivati da budu zahvaćeni u RA.

Ne uzimaju se u obzir prvi CMC, prvi MTP i DIP zglobovi, koje često napada osteoartritis.

Definicija velikih zglobova

Izraz „veliki zglobovi“ odnosi se na ramena, laktove, kukove, kolena i skočne zglobove.

Određivanje kategorije zahvaćenosti zglobova

Bolesnici se kategorizuju u skladu sa brojem i lokacijom zahvaćenih zglobova tako što se smeštaju u kategoriju sa najvećim mogućim zbirom. Na primer, bolesnik sa zahvaćenošću dva velika zgloba i dva mala zgloba stavlja se u kategoriju „jedan do tri mala zgloba“, jer ta kategorija nosi najveći broj bodova. Za najveću kategoriju zahvaćenosti zglobova, u kojoj mora da bude zahvaćeno >10 zglobova (uključujući najmanje jedan mali zglob), u dodatne zglobove koje treba uzeti u obzir za uključivanje u ovaj zbir spadaju temporomandibularni zglob, sternoklavikularni zglob, akromioklavikularni zglob, za koje se osnovano može očekivati da budu zahvaćeni u RA.

Definisanje seroloških kategorija

Nivoi ACPA i IgM-RF obično se izražavaju u internacionalnim jedinicama (IJ). Na osnovu vrednosti gornje granice normale (GGN) za odgovarajući laboratorijski test i analizu mogu se dati sledeće definicije: negativno=manje ili jednako (\leq) GGN za laboratorijski test i analizu; nisko pozitivni = veća vrednost ($>$) od GGN, ali manje od ($<$) 3 puta od GGN za laboratorijski test i analizu; visoko pozitivni = više od ili jednako (\geq) 3 puta od GGN za laborato-

rijski test i analizu. Kada za RF imamo samo kvalitativnu vrednost, odnosno pozitivan ili negativan, bolesnike kod kojih je vrednost pozitivna treba klasifikovati kao „nisko pozitivne“ na RF. Kada vrednost serološkog testa nije na raspolaganju, ili se ne zna normalni raspon za zabeleženu vrednost rezultata testa, takav rezultat treba smatrati „negativnim/normalnim“. Bolesnike treba ocenjivati ako postoji rezultat bar jednog serološkog testa.

Definicija nenormalnog odgovora akutne faze

Mere odgovora akutne faze CRP ili SE ocenjuju se kao normalne ili nenormalne na osnovu lokalnih laboratorijskih standarda. Ako je rezultat bar jednog od ovih testova nenormalan, bolesnike treba oceniti i klasifikovati kao da imaju nenormalan odgovor akutne faze. Ako vrednost reaktanta akutne faze nije na raspolaganju, ili se ne zna koji je normalan raspon za vrednost urađenog testa, rezultat takvog testa se smatra 'negativnim/normalnim'. Za SE, vrednost bi imao standardni pristup koji uzima u obzir polne i starosne razlike. Bolesnike treba ocenjivati samo ako je na raspolaganju rezultat najmanje jednog testa odgovora akutne faze.

Definicija trajanja simptoma

Oblast „trajanja simptoma“ odnosi se na to šta bolesnik kaže da je maksimalno trajanje znakova i simptoma sinovitisa (bol, otok, bolna osetljivost) bilo kog zgloba koji je klinički zahvaćen u trenutku procene (tj. od dana kada se ovi kriterijumi primenjuju). Prema tome, u obzir ne treba uzimati one zglobove za koje se kaže da su ranije bili zahvaćeni, ali nisu zahvaćeni u trenutku samog ocenjivanja, bilo da je to rezultat primenjenog lečenja ili ne.

Na kraju treba naglasiti da su ovo „kriterijumi za klasifikaciju“, a ne „dijagnostički kriterijumi“, čiji je cilj da se obezbedi standardizovani pristup za razlikovanje populacije koja ima nediferentovani sinovitis, u odnosu na podgrupu koja ima najveću verovatnoću da razvije trajni (perzistentni) ili erozivni RA.

EULAR preporuke za lečenje RA nebiološkim i biološkim antireumatskim lekovima koji menjaju tok bolesti

Lečenje koje uključuje antireumatske lekove koji menjaju tok bolesti (LMTB), ali i nesteroidne antiinflamatorne lekove i glikokortikoide (GK), kao i nefarmakološke mere, kao što su fizikalna, radna i psihološka terapija, zajedno može da dovede do uspeha. Međutim, osnovu lečenja RA predstavlja primena LMTB. Upravo je upotreba LMTB bitno promenjena tokom prethodne decenije i to je doprinelo značajno uspešnijem lečenju. Pojavili su se novi i visoko efikasni LMTB— biološki lekovi, koji

su usmereni na faktor nekroze tumora, receptor IL-6, B limfocite i na ko-stimulaciju T-ćelija. (18) Nove mogućnosti lečenja dovele su i do novog pristupa u lečenju, ranog uvođenja LMTB, redovne precizne kontrole aktivnosti bolesti i u skladu sa tim promene lečenja kada nema odgovarajućeg odgovora. Taj savremeni pristup je definisan nizom objavljenih kliničkih ispitivanja, analiza i preporukama EULAR grupe. (18 -32)

Preporuke

EULAR grupa je definisala 15 preporuka o medikamentoznom lečenju i terapijskim strategijama (tabela 3)(32).

Tabela 3.
Preporuke EULAR grupe o medikamentoznom lečenju RA

1 Terapiju nebiološkim LMTB treba započeti čim se postavi dijagnoza RA
2 Cilj lečenja je remisija ili niska aktivnost bolesti; bolesnike treba pratiti na 3 meseca uz promenu terapije do postizanja cilja
3 MTX je prvi terapijski izbor, MTX u većim nedeljnim dozama (20-30 mg) efikasniji je od MTX u nižim nedeljnim dozama (7,5-15 mg)
4 Kada postoji kontraindikacija ili intolerancija na MTX, treba razmotriti drugi LMTB: leflunomid, sulfasalazin, soli zlata
5 Primena monoterapije LMTB (ne uzimajući u obzir glikokortikoide, GK) uvek treba da bude prioritet u odnosu na primenu kombinovane terapije
6 GK treba kombinovati sa LMTB u niskim i umereno visokim dozama, ali ih treba isključiti čim je to klinički opravdano
7 Ako se terapijski cilj ne postigne sa prvim LMTB, ukoliko su prisutni loši prognostički faktori, razmotriti primenu biološke terapije
8 Bolesnicima sa lošim ili slabim odgovorom na MTX, ili neki drugi LMTB sa ili bez GK, treba uključiti antiTNF ili tocilizumab u kombinaciji sa MTX
9 Bolesnicima koji izgube odgovor na prvi antiTNF treba razmotriti primenu rituksimaba, tocilizumaba ili drugog antiTNF
10 U slučaju ponovne reaktivacije RA, ili kontraindikacije na biološki lek, treba razmotriti drugi LMTB, kao monoterapiju ili u kombinaciji: azatioprin, ciklosporin A, ciklofosfamid
11 Uvek treba primeniti agresivan terapijski pristup
12 Ukoliko je bolesnik u stalnoj remisiji, nakon prekida GK, može se razmotriti isključivanje biološkog leka, posebno ukoliko je kombinovan sa nebiološkim LMTB
13 Ukoliko remisija perzistira, razmotriti postepeno ukidanje LMTB
14 Bolesnike sa lošim prognostičkim parametrima, prethodno nelečene LMTB treba razmotriti za primenu MTX sa biološkim lekom
15 Kada se određuje terapija RA, ne vezano za aktivnost bolesti, treba uzeti u obzir strukturalna oštećenja zglobova, komorbiditete, i bezbednost primene određenog leka

LITERATURA

1. Scott DL, Symmons DP, Coulton BL, et al. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years. *Lancet* 1987; 1: 1108– 11.
2. Mitchell DM, Spitz PW, Young DY, et al. Survival, prognosis, and causes of death in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 706– 14.
3. Pincus T, Callahan LF, Sale WG, et al. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 864– 72.
4. Isomäki H. Long-term outcome of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol Suppl* 1992; 95: 3– 8.
5. Wolfe F. The natural history of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl* 1996; 44: 13– 22.
6. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2007; 370: 1861– 74
7. Bohndorf K, Schalm J. Diagnostic radiography in rheumatoid arthritis: benefits and limitations. *Baillieres Clin Rheumatol* 1996; 10: 399 – 407.
8. Van der Heijde DM. Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995; 34 (Suppl 2): 74– 8.
9. Plant MJ, Jones PW, Saklatvala J, et al. Patterns of radiological progression in early rheumatoid arthritis: results of an 8 year prospective study. *J Rheumatol* 1998; 25: 417– 26.
10. Wolfe F, Sharp JT. Radiographic outcome of recent-onset rheumatoid arthritis: a 19-year study of radiographic progression. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1571– 82.
11. Machold KP, Stamm TA, Eberl GJ, et al. Very recent onset arthritis – clinical, laboratory, and radiological findings during the first year of disease. *J Rheumatol* 2002; 29: 2278 – 87.
12. Bijlsma JW, Weinblatt ME. Optimal use of methotrexate: the advantages of tight control. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1409– 10.
13. Pincus T, Yazici Y, Sokka T, et al. Methotrexate as the “anchor drug” for the treatment of early rheumatoid arthritis [review]. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21 (Suppl 31): S179 – 85.
14. Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1094– 9.
15. Doan T, Massarotti E. Rheumatoid arthritis: an overview of new and emerging therapies. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 751 – 62.
16. Aletaha D, Neogi T, Silman A et al 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: *Ann Rheum Dis* 2010 69: 1580-1588.
17. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315 – 24.
18. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2007; 370: 1861–74.
19. Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1094–9.
20. Svensson B, Boonen A, Albertsson K, et al. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: a two-year randomized trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3360–70.
21. Wassenberg S, Rau R, Steinfeld P, et al. Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3371–80.
22. van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewertsz van Reesema DR, et al. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebocontrolled clinical trial. *Ann Intern Med* 2002;136:1–12.
23. Möttönen TT, Hannonen PJ, Boers M. Combination DMARD therapy including corticosteroids in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17 (6 Suppl 18):S59–65.
24. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997;350:309–18.
25. van der Heide A, Jacobs JW, Bijlsma JW, et al. The effectiveness of early treatment with “second-line” antirheumatic drugs. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;124:699–707.
26. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, et al. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002;61:290–7.

27. Nell VP, Machold KP, Eberl G, et al. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:906–14.
28. Grigor C, Capell H, Stirling A, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:263–9.
29. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:406–15.
30. Verstappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ, et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). *Ann Rheum Dis* 2007;66:1443–9.
31. Fransen J, Moens HB, Speyer I, et al. Effectiveness of systematic monitoring of rheumatoid arthritis disease activity in daily practice: a multicentre, cluster randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1294–32.
32. Smolen, Landewé R, Breedveld B et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010 69: 964-975.

S U M M A R Y

Institute of Rheumatology, Belgrade University School of Medicine Belgrade, Serbia

CRITERIA FOR CLASSIFICATION AND RECOMMENDATIONS FOR TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS 2010

NEMANJA DAMJANOV

The previous 1987 American College of Rheumatology (ACR) classification criteria for rheumatoid arthritis (RA) have been criticised for their lack of sensitivity in early disease. In line with this, the new criteria set for the classification of RA are published. Classification of ‘definiteRA’ is based on the confirmed presence of synovitis in at least one joint, absence of an alternative diagnosis better explaining the synovitis, and achievement of a total score of 6 or greater (of a possible 10) from the individual scores in four domains: number and site of involved joints (range 0–5), serological abnormality (range 0–3), elevated acute-phase response (range 0–1) and symptom duration (two levels; range 0–1). This new criteria are focusing on current paradigm of RA by focusing on features at earlier stages of disease that are associated with persistent and/or erosive disease. Also, with new drugs for RA treatment, there is a need for new treatment recommendations for RA. These recommendations give us very clear strategy for the use of biologic and nonbiologic DMARDs, their algorithm of use and are intended to inform rheumatologists, patients and other interested parties about a European consensus on the management of RA.

Key words: rheumatoid arthritis, classification criteria, therapeutic recommendations

Institut za reumatologiju, Beograd

RITUKSIMAB U LEČENJU REUMATOIDNOG ARTRITISA - SAVREMENI STAVOVI

PREDRAG OSTOJIĆ, NEMANJA DAMJANOV

KRATAK SADRŽAJ: *Mogućnost selektivne deplecije B-limfocita predstavlja značajan napredak u lečenju najtežih bolesnika sa reumatoidnim artritismom (RA). Rituksimab je do danas jedini lek ovog mehanizma dejstva, koji je registrovan za lečenje RA. Ovaj revijski članak predstavlja pregled literature o savremenim stavovima i preporukama koje se odnose na indikacije i kontraindikacije, pripremu bolesnika, praćenje efekta terapije i mogućih neželjenih događaja, kao i obnavljanje terapije rituksimabom kod bolesnika sa RA. Terapija rituksimabom je indikovana kod bolesnika sa nezadovoljavajućim odgovorom na inhibitore faktora nekroze tumora (TNF) ili u slučaju njihovog nepodnošenja. Primena rituksimaba odobrena je samo u kombinaciji sa metotreksatom u dozi od 10-25mg/nedeljno. Manje doze od navedenih su dozvoljene ukoliko postoji nepodnošenje većih doza metotreksata. Kontraindikacije su preosetljivost na rituksimab ili mišije proteine, teške akutne ili hronične infekcije, teška srčana slabost i trudnoća. Ne zahteva se sistematsko ispitivanje u pravcu tuberkuloze bolesnika sa RA, kod kojih se planira lečenje rituksimabom, ali svi bolesnici pre započinjanja lečenja treba da budu ispitani na hepatitis B i C. Mada brzo dovodi do deplecije B-limfocita, kod većine bolesnika se terapijski odgovor očekuje nakon najmanje 16 nedelja od prve infuzije rituksimaba. Rutinske kontrole reumatologa i procene aktivnosti bolesti treba raditi periodično, kako bi se pravovremeno uočilo pogoršanje bolesti i donela odluka o ponavljanju kursa. Na osnovu dosadašnjeg iskustva može se zaključiti da terapija rituksimabom ne povećava značajno rizik od teških infekcija, oportunističkih infekcija (uključujući tuberkulozu) i maligniteta kod bolesnika sa RA.*

Ključne reči: reumatoidni artritis, rituksimab, preporuke

Acta rheum Belgrad 2011; 41(sapl 2): 12-18

UVOD

Reumatoidni artritis (RA) je najagresivniji i po zglobove najdestruktivniji u prve dve godine trajanja bolesti. Zbog toga je veoma važno da se RA rano otkrije, kako bi se što pre započelo lečenje lekovima koji menjaju tok bolesti (LMTB), uključujući i biološke lekove, sa ciljem da se aktivnost bolesti brzo smiri, pre razvoja ozbiljnog oštećenja zglobova. Ciljevi lečenja RA su uklanjanje simptoma, pre svega bola, ukočenosti i zamora, zatim sprečavanje onesposobljenosti, odnosno popravljavanje funkcijske sposobnosti, te unapređenje kvaliteta ži-

vota obolelih. Ovo se najbolje ostvaruje postizanjem niske aktivnosti bolesti ili remisije.

Savremeni pristup u lečenju ovih bolesnika podrazumeva ranu upotrebu visokih doza metotreksata (MTX), kombinovanu primenu više sintetičkih LMTB, te upotrebu bioloških lekova u cilju smirivanja zapaljenskog procesa. Uprkos agresivnoj strategiji lečenja RA, i dalje postoji veliki broj bolesnika kod kojih se ne postiže zadovoljavajući terapijski odgovor (remisija, ili bar niska aktivnost bolesti) ili se javljaju neželjene reakcije na primenjenju terapiju.

Selektivna deplecija B-limfocita – značajan napredak u lečenju RA

Poslednjih godina se sve više upoznajemo sa značajnom ulogom B-limfocita u razvoju zapaljenja zglobova kod bolesnika sa RA. Aktivirani B-limfociti (plazmociti) oslobađaju proinflamatorne citokine (TNF- α , IL-6, limfotoksin) i stvaraju antitela, kao što su reumatoidni faktor (RF) i antitela na citrulisane peptide (ACPA). Pored toga B-limfociti su profesionalne antigen-prezentujuće ćelije, te imaju značajnu ulogu u diferencijaciji i aktivaciji drugih imunokompetentnih ćelija uključenih u patogenezu RA.

Mogućnost selektivne deplecije B-limfocita predstavlja značajan napredak u lečenju najtežih bolesnika sa RA. Rituksimab je do danas jedini lek ovog mehanizma dejstva, koji je registrovan za lečenje RA. Rituksimab je himeričko monoklonsko antitelo, koje prepoznaje i vezuje CD20 molekul. Ovaj molekul prisutan je na membrani B-limfocita svih stadijuma sazrevanja, izuzimajući matične stem-ćelije, pro-B-ćelije i zrele plazmocyte. Složenim imunskim mehanizmima, koji uključuju komplementom posredovnu lizu ćelija, antitelima posredovanu citotoksičnost i apoptozu, rituksimab uzrokuje prolaznu, ali skoro potpunu depleciju B-limfocita u krvi (1-3) i delimičnu depleciju B-limfocita u kostnoj srži (3,4) i sinovijalnoj membrani (5). Klinički odgovor koreliše sa stepenom deplecije B-limfocita u sinoviji (2). Rituksimab uzrokuje i hipogamaglobulinemiju, pre svega smanjujući koncentraciju IgM (6).

U ranijim ispitivanjima, rituksimab je pokazao efikasnost kada je primenjen sam ili u kombinaciji sa MTX. Ipak, efikasnost je slabija i kraćeg je trajanja ukoliko se rituksimab primenjuje u monoterapiji (7). Rituximab u kombinaciji sa MTX je pokazao uspeh ne samo u smanjenju aktivnosti bolesti, već i u povećanju funkcijske sposobnosti i unapređenju kvaliteta života bolesnika sa RA, kod kojih prethodno nije postignut zadovoljavajući odgovor primenom TNF-inhibitora (8). Kod bolesnika koji su imali zadovoljavajući terapijski odgovor na rituksimab, efekat jednog kursa se po pravilu

održavao duže od 6 meseci (9). Posle godinu dana primene rituksimaba, kod bolesnika sa prethodnim neadekvatnim odgovorom na TNF-inhibitore, zabeleženo je značajno usporavanje radiološke progresije (10,11).

Indikacije za primenu rituksimaba u lečenju RA

Prema važećim preporukama, i u skladu sa tekućim odobrenim indikacijama, rituksimab može da se primeni kod bolesnika sa RA, koji ispunjavaju kriterijume za biološku terapiju i koji su imali nezadovoljavajući odgovor ili simptome i znake nepodnošljivost prilikom primene jednog ili više TNF-inhibitora. Podaci iz nekih registara i neinterventnih studija ipak ukazuju da se 15-20% bolesnika leči rituksimabom kao prvim biološkim lekom (12,13).

Dosadašnja klinička istraživanja, u koje su uključeni bolesnici sa neodgovarajućim odgovorom na TNF-inhibitore, ukazuju na odličan efekat rituksimaba kod seropozitivnih bolesnika (7,14). Rezultati ispitivanja efikasnosti rituksimaba kod seronegativnih bolesnika su manje ubedljivi. U REFLEX studiji (kliničko ispitivanje III faze) (8) povoljan terapijski odgovor na aktivnost bolesti zabeležen je i kod bolesnika bez RF, ali je uticaj na radiološku progresiju dokazan samo kod seropozitivnih bolesnika (15). Rezultati SUNRISE studije (16) pokazuju da se efikasnost rituksimaba kod bolesnika sa seronegativnim RA nije značajno razlikovala od placeba. Kasnija ispitivanja efikasnosti rituksimaba kod bolesnika sa nezadovoljavajućim odgovorom na metotreksat (17,18), takođe ukazuju na znatno bolji terapijski odgovor kod seropozitivnih bolesnika. Navedena istraživanja efikasnosti rituksimaba kod bolesnika sa seronegativnim RA potvrđuju da bi verovatno bilo prikladnije da se za ove bolesnike razmotre druge terapijske mogućnosti.

Uvođenje rituksimaba nakon lečenja TNF-inhibitorima

Prema preporukama i odobrenim indikacijama, koji su prihvaćeni i u našoj sredini, ri-

tuksimab se primenjuje kod bolesnika sa RA, koji imaju umereno ili visoko aktivnu bolest, uprkos primeni jednog ili više TNF-inhibitora. Nema dokaza u prilog povećanom riziku od infekcija ili drugih težih neželjenih događaja kod bolesnika kod kojih je rituksimab uveden posle TNF-inhibitora, u poređenju sa bolesnicima, kod kojih je rituksimab primenjen kao prvi biološki lek. Do danas nema preciznih preporuka posle kog vremena od prekida lečenja TNF-inhibitorom može i treba da se započne terapija rituksimabom. U kliničkim studijama II i III faze terapija rituksimabom je započeta 4 nedelje nakon poslednje doze etanercepta, odnosno 8 nedelja nakon poslednje doze adalimumaba ili infliksimaba (8,14).

Pre započinjanja terapije rituksimabom, uzimanjem detaljne anamneze i fizičkim pregledom treba utvrditi postojanje mogućih kontraindikacija (vidi poglavlje *Kontraindikacije*).

U svim kliničkim studijama, u skrining fazi rađeno je ispitivanje u pravcu aktivne ili latentne tuberkuloze. Ovo ispitivanje uključivalo je radiografski snimak pluća, PPD kožni test, a po potrebi i kvantiferon test. Na osnovu dosadašnjeg iskustva u primeni rituksimaba kod bolesnika sa limfomima, zaključeno je da nema pouzdanih dokaza u prilog povećanog rizika za razvoj ili reaktivaciju tuberkuloze (19) kod ovih bolesnika. Zbog toga se za sada ne insistira na sistematskom ispitivanju u pravcu tuberkuloze bolesnika sa RA, kod kojih se planira uvođenje rituksimaba.

Svi bolesnici pre započinjanja lečenja rituksimabom treba da budu ispitani na hepatitis B i C (HBsAg, anti-HBc, anti-HCV antitela). Opisani su slučajevi reaktivacije HBV infekcije tokom primene rituksimaba, kako kod onkoloških bolesnika, tako i bolesnika sa RA (20).

Kod svih bolesnika pre svake primene rituksimaba treba ispitati koncentracije imunoglobulina, s obzirom da je niska vrednost IgG prepoznata kao poseban faktor rizika za teške infekcije tokom lečenja ovim lekom (12). Nema podataka o bezbednosti rituksimaba kod bolesnika sa hipogamaglobulinemijom, te rituksimab ne bi trebao da se koristi u lečenju RA u tim retkim slučajevima.

Lečenje rituksimabom, praćenje efekta terapije, ponavljanje kurseva

U lečenju bolesnika sa RA rituksimab se primenjuje u dozi od 1000mg po infuziji prvog i 15. dana. U cilju premedikacije potencijalnih infuzijskih reakcija, bolesnici pola sata pre rituksimaba primaju 100mg metil-prednizolona u i.v. infuziji, paracetamol i antihistaminik.

Terapijski odgovor meren kriterijumima Američkog koledža za reumatologiju (ACR) značajno je bolji kod bolesnika lečenih kombinacijom rituksimaba i metotreksata, u odnosu na monoterapiju rituksimabom (14). Monoterapija rituksimabom je bila efikasnija u odnosu na placebo samo kada su procenjeni ACR20 kriterijumi, dok nije bilo razlike u odnosu na ACR50 i ACR70 kriterijume. Zbog toga je primena rituksimaba odobrena samo u kombinaciji sa metotreksatom u dozi od 10-25mg/ nedeljno. Manje doze od navedenih su dozvoljene ukoliko postoji nepodnošenje većih doza metotreksata.

Kombinacije sa drugim sintetskim (hemiskim) lekovima koji menjaju tok bolesti nisu detaljno ispitane. Nekoliko manjih opservacionih studija ukazuju na bezbednu primenu leflunomida u kombinaciji sa rituksimabom (21). Jedna mala radnomizovana studija (TAME) ukazala je na povećan rizik za infekcije kod kombinovane primene rituksimaba i etanercepta ili adalimumaba (22), te se kombinacija rituksimaba i TNF-inhibitora ne preporučuje.

Već je istaknuto da je cilj lečenja bolesnika sa RA postizanje remisije ($DAS_{28} < 2.6$) ili bar niske aktivnosti bolesti ($DAS_{28} < 3.2$). Rituksimab karakteriše znatno sporiji početak dejstva, u poređenju sa drugim biološkim lekovima. Mada rituksimab brzo dovodi do deplecije B-limfocita, kod većine bolesnika se terapijski odgovor (smirivanje bolesti) očekuje nakon najmanje 16 nedelja od prve infuzije (7,8,14), uz napomenu da intravenska premedikacija glikokortikoidima daje rano, ali prolazano poboljšanje (unutar prvih osam nedelja).

Rutinske kontrole reumatologa i procene aktivnosti bolesti treba raditi periodično u skladu sa nacionalnim standardima lečenja, kada

se koriste biološki lekovi i metotreksat (23). U našoj sredini to podrazumeva da bolesnik koji je na terapiji rituksimabom treba da bude pregledan od strane reumatologa, uz procenu aktivnosti bolesti (brzina sedimentacije eritrocita, pregled zglobova, izračunavanje DAS_{28} indeksa), svaka dva meseca unutar prvih šest meseci od primljenog kursa, a nakon toga jednom mesečno, kako bi se pravovremeno uočilo pogoršanje bolesti i donela odluka o ponavljanju kursa rituksimaba.

Ponavljanje kursa rituksimaba treba razmotriti po isteku najmanje 24 nedelje od prve infuzije prethodnog kursa, kod bolesnika kod kojih je zabeležen minimalni zadovoljavajući terapijski odgovor, odnosno smanjenje DAS_{28} indeksa za više od 1.2 u odnosu na vrednost pre terapije. Optimalna terapijska strategija, koja bi dala odgovor na pitanje kada je najbolje ponoviti kurs rituksimaba još uvek nije jasno definisana. U dosadašnjoj dokumentovanoj praksi postoje tri pristupa.

Prvi pristup podrazumeva da se bez obzira na preostalu aktivnost bolesti nakon prvog kursa, terapija rituksimabom ponavlja u trenutku pogoršanja bolesti, odnosno kada je uočeno povećanje $DAS_{28} > 0.6$ u odnosu na terapijom dostignutu vrednost. Ovaj pristup je u međunarodnoj literaturi poznat kao „*treatment on flare*“ (tj. lečiti kad se pogorša)

Druga terapijska strategija je u skladu sa EULAR-ovim preporukama (24,25), koje podrazumevaju da je cilj lečenja RA remisija ili bar niska aktivnost bolesti. Kurs rituksimaba se ponavlja svake 24. nedelje, dok se ne postigne cilj, odnosno remisija bolesti ($DAS_{28} < 2.6$). Kada se postigne remisija, bolesnici se intenzivno prate u smislu pogoršanja bolesti. Čim se zabeleži porast $DAS_{28} > 0.6$, odnosno reaktivacija, a pod uslovom da je od prethodnog kursa prošlo najmanje 24 nedelje, ponavlja se terapija rituksimabom. Ovaj pristup je u međunarodnoj literaturi poznat kao „*treatment to target*“ (tj. lečiti radi postizanja cilja).

Treći pristup podrazumeva ponavljanje terapije rituksimabom redovno svakog 6. meseca, bez obzira na aktivnost bolesti.

Prvi pristup, tj. „lečiti kad se pogorša“ je bio

primenjivan u ranijim randomizovanim kliničkim ispitivanjima. Kod bolesnika koji su lečeni ovom strategijom beleže se izražene fluktuacije u aktivnosti bolesti, a zbog sporog početka dejstva rituksimaba i periodi višenedelnog ili čak višemesečnog pogoršanja. Zbog toga se ovaj pristup sve ređe susreće u svakodnevnoj praksi, a sve češće druga i treća strategija lečenja. Retrospektivne analize u principu podržavaju drugi pristup, tj. lečiti radi postizanja cilja, jer ponavljanje terapije rituksimabom redovno svakog šestog meseca, povećava rizik od prekomernog lečenja kod nekih bolesnika. Do danas nema kliničkih studija u kojima je ispitivana bezbednost različitih režima davanja rituksimaba na duži period. Preporučuje se poseban oprez sa aspekta bezbednosti kod bolesnika koji redovno primaju rituksimab svakih 6 meseci (26).

Kod bolesnika sa nezadovoljavajućim terapijskom odgovorom nakon prvog kursa rituksimaba, tj. kod kojih nije došlo do smanjenja DAS_{28} indeksa za više od 1.2 u odnosu na vrednost pre kursa, preporučuje se primena novog kursa nakon 6 meseci. Neka klinička istraživanja su pokazala da seropozitivni bolesnici koji nisu odreagovali na prvi kurs, mogu da imaju povoljan terapijski odgovor nakon drugog kursa (27,28) i da je to povezano sa potpunijom deplecijom B-limfocita (29). Kod bolesnika kod kojih se ni nakon drugog kursa ne dolazi do zadovoljavajućeg terapijskog odgovora, preporučuje se obustava terapije rituksimabom (30).

Kontraindikacije i bezbednost rituksimaba

U kontraindikacije za primenu rituksimaba spadaju preosetljivost na lek i mišije proteine, aktivne teže infekcije (akutne ili hronične), teška srčana insuficijencija (klasa IV prema NYHA klasifikaciji) i trudnoća. Efikasnost i bezbednost rituksimaba nije ispitivana kod dece.

Bezbednost rituksimaba ispitana je u više kliničkih studija različitih faza. Nedavno je objavljena meta-analiza na 2578 bolesnika sa RA (31), koji su primili bar jedan kurs rituksimaba.

Daleko najčešći neželjeni događaji zabeleženi tokom lečenja rituksimabom su *infuzijske reakcije* (kod 30-35% bolesnika). Pod infuzijskom reakcijom podrazumeva se bilo koji neželjeni događaj, koji se zabeleži unutar prva 24 časa od primenjene infuzije. U najvećem broju slučajeva se radilo o blagim infuzijskim reakcijama, kao što su glavobolje i povišena temperatura, koje mogu da zahtevaju terapiju (dodatni paracetamol, antihistaminik i slično). Teže infuzijske reakcije koje dovode do definitivnog prekida terapije su retke (u manje od 1% slučajeva) i javljaju se uglavnom tokom ili nakon prve infuzije. Učestalost infuzijskih reakcija se značajno smanjuje a njihova težina ublažava premedikacijom, koja uključuje paracetamol (1000mg), antihistaminik i kortikosteroid (metil-prednizolon 100mg u i.v. infuziji). Zabeleženo je smanjenje učestalosti infuzijskih reakcija kod ponavljanih kurseva rituksimaba.

Kod primene lekova čije dejstvo zadire u mehanizme imunskog odgovora, postoji izražen strah od mogućih *infekcija*. U kliničkim ispitivanjima kod bolesnika sa RA beleži se nešto veća učestalost teških infekcija, ali dostupni podaci ne ukazuju na povećan rizik od oportunističkih infekcija, uključujući tuberkulozu. Učestalost teških infekcija se ne povećava ponavljanjem kurseva rituksimaba (31). Kao poseban faktor rizika za razvoj ozbiljnih infekcija kod bolesnika lečenih rituksimabom prepoznata je snižena koncentracija IgG pre terapije ili tokom lečenja. Reaktivacija virusnog hepatitisa često je opisana kod bolesnika lečenih rituksimabom

(20). Zbog toga je neophodno da svi bolesnici pre započinjanja lečenja rituksimabom budu ispitani na hepatitis B i C (HBsAg, anti-HBc, anti-HCV antitela). Među bolesnicima sa RA lečenih rituksimabom, zabeleženo je šest slučajeva progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML), što znači da je prevalencija manja od 1:20000. Drugim rečima, rizik za razvoj PML nije veća od rizika u opštoj populaciji.

Mada su *maligne bolesti* bile kriterijum isključenja u kliničkim studijama, na osnovu dosadašnjeg iskustva, terapija rituksimabom ne povećava rizik za razvoj solidnih tumora ili limfoma kod bolesnika sa RA.

U onkološkoj literaturi pozna neutroцитopenija je zabeležena kod 8% bolesnika lečenih rituksimabom i u težim slučajevima zahtevala je terapiju faktorom rasta kolonije granulocita (19). Iz još uvek nedovoljno razjašnjenih razloga, ova neželjena reakcija rituksimaba se veoma retko javlja kod bolesnika sa RA.

Vakcinacija i terapija rituksimabom

Prema podacima iz onkološke literature, kod bolesnika lečenih rituksimabom, vakcinacija bi mogla biti neefikasna (19). Bolesnici koji su planirani za terapiju rituksimabom treba da prime sve indikovane vakcine (protiv hepatitisa B kod rizičnih grupa, godišnje vakcine protiv influence i slično) pre terapije, idealno četiri nedelje pre kursa. Žive vakcine se ne preporučuju kod bolesnika koji se leče rituksimabom.

LITERATURA

1. Leandro MJ, Cambridge G, Ehrenstein MR i sar. Reconstitution of peripheral blood B-cells after depletion with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 613-20
2. Dass S, Rawstron AC, Vital EM i sar. Highly sensitive B cell analysis predicts response to rituximab therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2993-9
3. Nakou M, Katsikias G, Sidiropoulos P i sar. Rituximab therapy reduces activated B cells in both the peripheral blood and bone marrow of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: R131
4. Rehenberg M, Amu S, Tarkowski A i sar. Short- and long-term effects of anti-CD20 treatment on B cell ontogeny in bone marrow of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: R123
5. Vos K, Thurlings RM, Wijbrands CA i sar. Early effects of rituximab on the synovial cell infiltrate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 772-8

6. Popa C, Leandro MJ, Cambridge G i sar. Repeated B lymphocyte depletion with rituximab in rheumatoid arthritis over 7 yrs. *Rheumatology* 2007; 46: 626-30
7. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski i sar. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 2572-81
8. Cohen S, Emery P, Greenwald M i sar. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2739-806
9. van Vollenhoven RF, Cohen S, Pavelka K i sar. Response to rituximab in patients with rheumatoid arthritis is maintained by repeat therapy: results of an open-label trial. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: SAT197
10. Keystone E, Emery P, Peterfy CD i sar. Prevention of joint structural damage at one year with rituximab in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to one or more TNF inhibitors (REFLEX study). *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 58
11. Keystone E, Emery P, Peterfy CD i sar. Prevention of joint structural damage at one year with rituximab in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to one or more TNF inhibitors (REFLEX study). *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 58
12. Gottenberg JE, Ravadu P, Bardin T i sar. Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2625-32
13. Wendler J, Tony H, Krause A i sar. The German rituximab treatment of active rheumatoid arthritis in daily practice trial: second interim analysis of effectiveness and safety after 15 months. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 (Suppl II): 340
14. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A i sar. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1390-400
15. Cohen S, Dougados M, Genovese MC i sar. Consistent inhibition of structural damage progression by rituximab in medically important subgroups of patients with inadequate response to TNF inhibitors: week 56 REFLEX results. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 (Suppl II): 428
16. Mease PJ, Cohen S, Gaylis NB i sar. Efficacy and safety of retreatment in patients with rheumatoid arthritis with previous inadequate response to TNF inhibitors: results from the SUNRISE study. *J Rheumatol* 2010; 37: 917-27
17. Tak PP, Rigby WF, Rubbert-Roth A i sar. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 39-46
18. Isaacs J, Olech E, Tak P i sar. Autoantibody-positive rheumatoid arthritis (RA) patients have enhanced clinical response to rituximab when compared with seronegative patients. *Ann Rheum Dis* 2009; 69 (Suppl 3): 442.
19. Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treat Rev* 2005; 31: 456-73
20. Pырpасopoulos A, Douma S, Vassiliadis T i sar. Reactivation of chronic hepatitis B virus infection following rituximab administration for rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2011; 31: 403-4
21. Loveless JE, Olech E, Pritchard C i sar. An open-labeled prospective study (SUNDIAL) of the safety of rituximab in combination with disease modifying anti-rheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60: S1660
22. Greenwald M, Kaine JL, Sweetser MT i sar. Safety of rituximab in combination with a TNF inhibitor and methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomized controlled trial (TAME). *Arthritis Rheum* 2009; 60: S1957
23. Smolen JS, Keystone EC, Emery P i sar. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 143-50
24. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW i sar. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 631-7
25. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC i sar. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 964-75
26. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N i sar. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011. DOI: 10.1136/ard.2010.144998

27. Rubbert-Roth A, Tak PP, Zerbini C i sar. Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimens of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: results of a phase III randomized study (MIRROR). *Rheumatology* 2010; 49: 1683-93
28. Emery P, Deodhar A, Rigby WF i sar. Efficacy and safety of different doses and re-treatment of rituximab: a randomized, placebo-controlled trial in patients who are biological naïve with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (SERENE). *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1629-35
29. Vital EM, Dass S, Rawstron AC i sar. Management of nonresponse to rituximab in rheumatoid arthritis: predictors and outcome of re-treatment. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 1273-9
30. Dudler J, Finckh A, Kyburz D i sar. Swiss consensus statement: recommendations for optimizing re-treatment with MabThera (rituximab) in rheumatoid arthritis. *Swiss Med Wkly* 2010; 140: w13073
31. van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO i sar. Longterm safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol* 2010; 37: 558-67

S U M M A R Y

Institute of Rheumatology, Belgrade

RITUXIMAB IN THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS – CURRENT APPROACH

PREDRAG OSTOJIC, NEMANJA DAMJANOV

Selective depletion of B-lymphocytes represents a significant improvement in treating the most difficult patients with rheumatoid arthritis (RA). Rituximab is the only currently available B-cell depleting agent, licensed for use in RA patients. We reviewed the literature concerning current recommendations for indications, screening and treatment initiation, re-treatment and assessment of efficacy and adverse events in RA patients treated with rituximab. Rituximab is indicated for adult patients with RA who qualify for treatment with biological agents and have had an inadequate response or intolerance to one or more TNF-inhibitors. Rituximab is only licensed in combination with methotrexate (15-25mg weekly, unless intolerance precludes such doses). Contraindications to rituximab include hypersensitivity to rituximab or other murine proteins, severe acute or chronic infections, severe heart insufficiency and pregnancy. It is not necessary to screen patients with RA systematically for tuberculosis before using rituximab, but serological markers of hepatitis B and C virus infection should be obtained before starting treatment. In most patients, a response is usually seen by 16 weeks after the first infusion. Routine assessments should be performed at baseline and periodically, at least every 8 weeks in order to observe disease reactivation and decide when to retreat the patient. Treatment with rituximab does not increase significantly the risk for severe infections, opportunistic infections (including tuberculosis) and malignancies in patients with RA.

Keywords: rheumatoid arthritis, rituximab, recommendations

UPUTSTVO SARADNICIMA

Radove i eventualnu prepisku treba slati na adresu:

**Uredništvo
Acta rheumatologica Belgradensia
Institut za reumatologiju**

**11000 Beograd, Resavska 69
Tel. /Fax. 011 36 29 282**

Časopis objavljuje naučne radove iz oblasti reumatologije i graničnih disciplina, prikaze bolesnika, vesti iz rada Reumatološke sekcije i Udruženja, pisma čitalaca, pitanja i odgovore u vezi s problemima iz reumatologije. Primaju se samo originalni članci koji nisu objavljeni na drugom mestu.

Radove treba pisati na kompjuteru, program Word (Times New Roman, veličina slova 12, prored 1,5, margina sa strane 4 cm). Uredništvu treba dostaviti **jedan odštampani primerak članka, zajedno sa diskom na kome je članak**, original i fotokopiju priloga. Članci i sav drugi materijal treba da budu uredno otkucani na srpskom jeziku, a kratak sadržaj koji ne sme da pređe 200 reči treba otkucati na srpskom i engleskom. Sve listove označiti rednim brojevima s tim da naslovna strana nosi redni broj 1. Na naslovnoj strani u gornjem levom uglu napisati naziv ustanove ili ustanova iz kojih potiče rad. Ispod toga, u sredini napisati naslov rada, a ispod naslova imena autora: puno ime ili imena i prezimena. Zajedno sa priložima treba dostaviti puno ime i prezime nosioca rada s adresom i telefonom.

Obim naučnih i stručnih radova ne sme da pređe 12 štampanih strana uključujući i literaturu i priloge. Obim prikaza bolesnika ne sme da pređe 5 štampanih strana uključujući dokumentaciju.

Na strani 1, ispod kratkog sadržaja, treba napisati ključne reči: najviše 4 pojma kojima se jasno definiše problem koji članak obrađuje.

Za originalne članke se predlaže sledeći redosled delova članka: uvod, cilj, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključak i literatura.

Priloge treba svesti na najmanji broj, tj. samo na one koji su neophodni za razumevanje teksta. Prilozi moraju biti jasno obeleženi i numerisani. Na posebnoj nalepnici na poleđini priloga napisati grafitnom olovkom naziv i redni broj priloga (Npr. Grafikon 2, Slika 1, Radiografija 3), prezime i ime prvog autora i naslov rada, a strelicom označiti gornji desni ugao priloga da slika u štampi ne bi bila obrnuta.

Od svakog bolesnika čija će slika biti objavljena u časopisu, autor mora obezbediti pismeni pristanak. Legende za priloge treba otkucati na posebnom listu. Prilozi moraju biti tehnički čisti i jasni, pogodni za reprodukciju u crno-beloj tehnici.

Tabele se kucaju u okviru teksta članka i ne treba ih priložiti posebno. Svaka tabela se mora numerisati odgovarajućim rednim brojem i isto tako naslovom koji čini tabelu dovoljno razumljivom bez dodatnog čitanja teksta. Ako tabele, grafikoni, slike ili radiografije sadrže određene grafičke simbole (slova, tačke, zvezdice, i sl.) u legendi se mora jasno definisati značenje svakog pojedinog simbola.

U tekstu upotrebljavati pojmove koji su definisani u zvanično odobrenim udžbenicima i medicinskim rečnicima, a nove pojmove jasno definisati.

Podatke iz literature označiti u tekstu brojem u zagradi koji odgovara broju članka u spisku literature. Literatura se navodi onim redom koji se pojavljuje u tekstu, a ne abecednim redom. Spisak literature treba dati na kraju na posebnom listu, redom kojim se literatura citira u tekstu i to u skladu sa jednoobraznim zahtevima Internacionalnog komiteta urednika biomedicinskih časopisa (JAMA 1993; 269:2282-6).

Literaturu navoditi na sledeći način:

Članak iz časopisa: prezime i početno slovo imena prvog autora, zarez, prezime i početno slovo narednih autora, zarez, i prezime i početno slovo imena poslednjeg autora, tačka (ako ih je preko 6, navesti samo prva 3 i dodati "i sar."), pun naslov članka, tačka, skraćeni naziv časopisa (skraćen prema opšte prihvaćenim skraćenicama), godinu, tačka zarez, volumen, broj u zagradi, dve tačke i na kraju broj početne i završne stranice članka koji se citira, tačka.

Primer za citiranje:

Sušić G. Gustina koštane mase u juvenilnom hroničnom artritisu. *Acta rheum Belgrad* 2000;30(1):12-20.

Stojanović I, Janićijević G i sar. Leukeran u lečenju reumatoidnog artritisa. *Acta rheum Belgrad* 1982;12:53-62

Članak ili poglavlje iz knjige: prezime i početno slovo imena autora poglavlja koje se citira, tačka, naslov poglavlja, tačka, u (U), dve tačke prezime i početno slovo imena urednika knjige, tačka, naslov knjige u originalu, tačka, mesto, dve tačke, izdavač, zarez, godina izdavanja, dve tačke, broj početne i završne stranice članka ili poglavlja knjige iz koje je citat i tačka.

Primer za citiranje:

Budimir M. Sistemski eritemski lupus. U: Konečni J. *Klinička reumatologija*. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga, 1984: 399-429.

Članak iz Zbornika radova: autori se navode na isti način kao za časopis ili knjigu kao i naslov rada, pun naziv kongresa (simpozijuma, itd) na kome je rad izložen, tačka, zatim napisati »Zbornik radova« (Zbornik rezimea), tačka, mesto, dve tačke, izdavač, zarez, godina izdanja zbornika, dve tačke, broj početne i završne stranice članka, tačka.

Primer za citiranje:

Stojanović C, Nedović J, Bošnjaković V. Postoji li razlika u funkciji desne i leve reumatoidne šake?. X kongres reumatologa Jugoslavije. Zbornik rezimea. Beograd: »Galenika«, 1988:132-124.

Disertacije i teze: prezime i prvo slovo imena autora, tačka, naslov teze, tačka, magistarski rad (ili doktorska disertacija, ili subspecijalistički rad), tačka, mesto, dve tačke, ime univerziteta, zarez, godina, tačka.

Primer za citiranje:

Vujasinović-Stupar N. Ispitivanje ćelijskog i humoralnog imuniteta kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom u zavisnosti od aktivnosti bolesti. Beograd: Medicinski fakultet univerziteta u Beogradu, 1993.

U literaturu treba uvrstiti samo ključne članke, osim u bibliografskom radu kada literatura treba da bude kompletna.

Saradnja u časopisu se ne honorise.

Svaki članak, osim revijskog, koga odobrava glavni urednik, se recenzira i lektoriše. Ukoliko se rad prihvati za štampu autor prenosi sva prava štampanja svog članka na Uredništvo časopisa. Uredništvo nije obavezno da štampa radove prema redosledu pristizanja. Rukopisi se ne vraćaju.