

# Rekombinowane leki biologiczne w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów

Maria Jarecka<sup>1</sup>, Piotr Borowicz<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kierownik Działu Informacji Naukowej i Medycznej Instytutu Biotechnologii i Antybiotyków w Warszawie

<sup>2</sup> Dyrektor Instytutu Biotechnologii i Antybiotyków w Warszawie

Adres do korespondencji: Maria Jarecka, Instytut Biotechnologii i Antybiotyków, 02-516 Warszawa, ul. Starościńska 5, jareckam@iba.waw.pl

**Recombinant biological drugs in rheumatoid arthritis** · Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, inflammatory disease associated with significant morbidity, deformity and impaired quality of life. The aim of therapy is to inhibit inflammatory process, joint destruction and internal organs involvement. The tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ -antagonists infliximab, etanercept and adalimumab are the "first generation" of recombinant biologics approved in the treatment of RA. Characteristics of these biopharmaceuticals, their efficacy and tolerability in rheumatoid arthritis are presented.  
**Keywords:** Infliximab, etanercept, adalimumab. rheumatoid arthritis, therapy.

© Farm Pol, 2009, 65(8): 540-548

## Wstęp

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą, zapalną chorobą o podłożu autoimmunologicznym prowadzącą do destrukcji stawów, i upośledzenia wydolności funkcjonalnej oraz zmian pozastawowych i powikłań układowych. Celem leczenia RZS jest minimalizacja lub eliminacja klinicznych objawów choroby, podtrzymanie uzyskanej poprawy, zatrzymanie lub spowolnienie postępu zmian radiologicznych w stawach, zapobieganie niepełnosprawności i w miarę możliwości przywrócenie aktywności życiowej. Kluczową rolę w terapii tego schorzenia odgrywa zapobieganie destrukcji stawowych.

Na podstawie meta-analizy randomizowanych, kontrolowanych badań wykazano, że powszechnie stosowane leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh) zmniejszają objawy zapalenia, spowalniają lecz nie zapobiegają postępowi zmian destrukcyjnych w stawach oraz nie zapobiegają rozwojowi zmian narządowych. Konieczne zatem stało się poszukiwanie

nowych leków, bardziej efektywnych, które mogłyby być stosowane w formie monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przez długi czas.

Lepsze poznanie patogenyzy chorób reumatycznych, w tym przede wszystkim funkcji limfocytów T i B, makrofagów i monocytów, cytokin prozapalnych i przeciwzapalnych oraz metaloproteinaz przyczyniło się do powstania nowej generacji leków o strukturze białkowej, tzw. leków biologicznych wytwarzanych z zastosowaniem technik rekombinowanego DNA [1–6, **tabela 1**].

Wprowadzenie do leczenia w latach 1998–2003 infliksymabu, etanerceptu i adalimumabu, ingerujących w zjawiska immunologiczne zachodzące w reumatoidalnym zapaleniu stawów, stanowiło istotny postęp i przełom w terapii schorzenia [7–14]. Działanie tych biofarmaceutyków skierowane jest przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Cytokina ta jest odpowiedzialna za produkcję innych cytokin prozapalnych, stymuluje wytwarzanie przez komórki śródbłonna powierzchniowych molekuł adhezyjnych, nasila angiogenezę i uwalnianie mediatorów reakcji zapalnej. Czynniki martwicy nowotworów- $\alpha$  występuje w dużym stężeniu w błonie maziowej i w płynie stawowym w obrębie stawów objętych procesem zapalnym w przebiegu RZS.

Kolejnym lekiem biologicznym, który znalazł zastosowanie w terapii RZS jest anakinra [15, 16] – bloker interleukiny 1. Interleukina 1 obok TNF- $\alpha$  jest jednym z głównych mediatorów zapalenia. Nasila ona proces reumatoidalny poprzez pobudzanie produkcji innych cytokin prozapalnych, prostaglandyn oraz metaloproteinaz. Podobnie jak TNF- $\alpha$  wywiera wpływ na ekspresję cząsteczek adhezyjnych i stymuluje degradację proteoglikanów chrząstki i kości oraz hamuje proces odbudowy kości. Oprócz leków hamujących TNF- $\alpha$  i blokerów IL-1, w leczeniu reumatoidalnego

**Tabela 1.** Biofarmaceutyki stosowane w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS) i innych chorobach o podłożu zapalnym z udziałem układu immunologicznego

| Nazwa handlowa (międzynarodowa) Producent | Budowa cząsteczkowa i miejsce docelowe   | Wskazania   | Firma Rok wprowadzenia  |
|---|--|---|---|
| Remicade® (infliximab)                    | Chimeryczne przeciwciała monoklonalne; TNF- $\alpha$   | Reumatoidalne zapalenie stawów; choroba Crohn'a u dorosłych; choroba Crohn'a u dzieci; wrzodziejące zapalenie jelita grubego; zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa; łuszczycowe zapalenie stawów; łuszczycza | Centocor, Inc/Schering Plough<br>1998 (USA)<br>1999 (EU)                          |
| Enbrel® (etanercept)                      | Rozpuszczalny receptor dla TNF- $\alpha$ sprzężony z fragmentem stałym immunoglobuliny IgG (białko fuzyjne); TNF- $\alpha$ | Reumatoidalne zapalenie stawów; łuszczycowe zapalenie stawów; zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa; łuszczycza zwykła (plackowata); łuszczycza zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży                      | Immunex Corporation<br>Amgen i Wyeth<br>1998 (USA)<br>Wyeth Europa Ltd. 2000 (EU) |
| Humira®, Trudexa (adalimumab)             | Ludzkie przeciwciała monoklonalne; TNF- $\alpha$   | Reumatoidalne zapalenie stawów; wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów; łuszczycowe zapalenie stawów; zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa; choroba Leśniowskiego-Crohna; łuszczycza         | Abbott<br>2002 (USA)<br>2003 (EU)   |
| Kineret™ (anakinra)                       | Interleukina 1; IL-1   | Reumatoidalne zapalenie stawów  | Amgen, Inc<br>2001 (USA)<br>2002 (EU)   |
| Amevive® (alefacept)                      | Białko fuzyjne łączące fragment Fc ludzkiej IgG oraz antygen związany z funkcją limfocyty LFA-3; CD2 limfocyty T           | Łuszczycza; łuszczycowe zapalenie stawów  | Biogen<br>2003 (USA)  |
| Raptiva® (efalizumab)                     | Humanizowane przeciwciała monoklonalne; CD11a limfocyty T  | Łuszczycza; łuszczycowe zapalenie stawów  | Genentech,<br>Merck Serono<br>2003 (USA)<br>2004 (EU)                             |
| Orencia® (abatacept)                      | W pełni ludzkie białko fuzyjne; CD 80/86 limfocyty T   | Czynne reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych   | Bristol Myers Squibb<br>2005 (USA)<br>2007 (EU)                                   |
| Rituxan® (rituximab)                      | Chimeryczne przeciwciała monoklonalne; CD20 limfocyty B  | Reumatoidalne zapalenie stawów  | Genentech/IDEC Pharmaceuticals<br>1997 (USA)                                      |

zapalenia stawów stosowane są dwa inne biofarmaceutyki: abatacept – hamujący aktywację limfocytów T i rytuksymab – hamujący czynność limfocytów B [17–20].

### Inhibitory czynnika martwicy nowotworów $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )

**Inflixymab** jest rekombinowanym chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym uzyskanym przez połączenie stałego regionu ludzkiej immunoglobuliny IgG1 (70%) z regionem zmiennym immunoglobuliny mysiej (30%). Wykazuje duże powinowactwo zarówno do rozpuszczalnej, jak i transbłonowej formy ludzkiego czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$  oraz hamuje wiązanie się cytokiny z jej receptorami p75 i p55.

Jednorazowa infuzja dożylna inflixymabu w dawce 1, 5, 10 lub 20 mg/kg m.c. powoduje proporcjonalne do dawki zwiększenie stężenia maksymalnego ( $C_{max}$ ) w surowicy i pola powierzchni pod krzywą (AUC). Objętość dystrybucji w stanie równowagi wynosi 3.0 do 4.0 L, i nie zależy od podanej dawki leku. Po podaniu pojedynczych dawek 3, 5 lub 10 mg/kg m.c. mediana wartości stężenia  $C_{max}$  wynosiła odpowiednio 77, 118 i 277  $\mu$ g/ml. Mediana końcowego okresu półtrwania w zakresie tych dawek wynosiła 8–9,5 dni.

Inflixymab w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w ograniczaniu objawów podmiotowych i przedmiotowych, w uzyskiwaniu poprawy sprawności fizycznej u:

- pacjentów z aktywną postacią choroby, niedostatecznie reagujących na leczenie przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym metotreksatem,
- pacjentów z ciężką, aktywną i postępującą postacią choroby, którzy wcześniej nie byli leczeni metotreksatem lub innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby [EMEA].

**Etanercept** jest rekombinowanym białkiem fuzyjnym uzyskanym poprzez połączenie dwóch ludzkich receptorów p75 TNF- $\alpha$  z fragmentem Fc ludzkiej IgG1. Cząsteczka etanerceptu składa się z 934 aminokwasów, a jej masa cząsteczkowa wynosi około 150 kilodaltonów. Etanercept neutralizuje biologiczną aktywność czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$  wiążąc rozpuszczalny (monomery i trimery) i związany z błoną komórkową TNF- $\alpha$ .

Etanercept stosowany podskórnie wchłania się wolno, osiągając stężenie maksymalne w surowicy po około 48 godzinach od podania pojedynczej dawki. Bez względu na dostępną biologiczną etanerceptu wynosi 76%. Zakłada się, że podczas podawania dwa razy na tydzień stężenie leku w stanie stacjonarym

jest około dwa razy większe niż po podaniu jednorazowym. U zdrowych ochotników po jednorazowym podaniu podskórnym leku w dawce 25 mg średnie maksymalne stężenie w surowicy wynosiło 1,65 µg/ml, a pole powierzchni pod krzywą (AUC) – 235 µg · h/ml. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 10,4 L. Etanercept jest usuwany powoli z organizmu. Jego okres półtrwania jest długi i wynosi około 70 godzin (EMA). Lek podaje się w dawce 25 mg 2 razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu.

Etanercept w połączeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu:

- reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, w przypadkach, gdy stosowanie leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby, w tym metotreksatu, jest niewystarczające,
- ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, nieleczonych wcześniej metotreksatem.

Etanercept może być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu, lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie [EMA].

**Adalimumab** jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym uzyskiwanym w komórkach jajnika chomika chińskiego. Wiąże się swoiście z TNF-α i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcje z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki. Adalimumab modeluje również odpowiedzi biologicznie indukowane lub regulowane przez TNF, w tym stężenie cząsteczek adhezji międzykomórkowej, które odpowiadają za migrację leukocytów.

Po leczeniu adalimumabem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów zaobserwowano szybkie obniżenie się poziomu wskaźników fazy ostrej zapalenia (białko C-reaktywne (CRP) i odczynu opadania krwinek (OB) oraz stężenia cytokin (IL-6) w surowicy w porównaniu do wartości przed rozpoczęciem leczenia. Po podaniu adalimumabu zmniejszeniu uległy również stężenia metaloproteinaz macierzy (MMP-1 i MMP-3), które powodują przebudowę tkanek odpowiedzialną za zniszczenie chrząstki. U pacjentów leczonych adalimumabem zwykle obserwowano poprawę hematologicznych wskaźników przewlekłego zapalenia.

Adalimumab w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w:

- leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o umiarkowanym i ciężkim nasileniu u dorosłych pacjentów, gdy odpowiedź na leki przeciwreumatyczne zmniejszające nasilenie choroby, w tym metotreksat, okazała się niewystarczająca,
- leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni metotreksatem.

Adalimumab można stosować w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane [EMA].

### Przegląd badań klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów

#### Inflixymab, etanercept i adalimumab

W ciągu ostatnich lat opisano liczne wieloośrodkowe randomizowane badania przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem leków blokujących TNFα i z użyciem placebo w grupie kontrolnej u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów.

Najsukuteczniejszymi i jak dotychczas najlepiej udokumentowanymi klinicznie preparatami neutralizującymi tę cytokinę okazały się infliksymab, etanercept i adalimumab. Badaniami objęto chorych zarówno z aktywną, jak i wczesną postacią RZS nie reagujących lub uprzednio nieleczonych tradycyjnymi LMPCH. Wykazano skuteczność tych preparatów głównie w połączeniu z metotreksatem w zmniejszeniu objawów podmiotowych i przedmiotowych u chorych na RZS, ocenianą na podstawie kryteriów ACR 20, ACR 50 i ACR 70<sup>1</sup> oraz w hamowaniu postępu zmian stawowych, które oceniono radiologicznie m.in. indeksem Sharpa<sup>2</sup>.

Skuteczność skojarzonego leczenia infliksymabem i metotreksatem oceniano w dwóch dużych (n=428 i 101) randomizowanych badaniach, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo obejmujących chorych z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którzy nie odpowiedzieli na uprzednie leczenie metotreksatem. W badaniu z udziałem 428 chorych (ATTRACT) pacjenci otrzymywali placebo lub infliksymab w dawce 3 mg/kg mc. lub 10 mg/kg mc. w 0, 2 i 6 tygodniu, a następnie co 4 lub 8 tygodni. Ponadto wszyscy chorzy przyjmowali stałe dawki metotreksatu – mediana 15 mg/tydzień. Stopień poprawy klinicznej i remisji choroby oceniano według kryteriów ACR. Po 30 tygodniach leczenia wskaźniki ACR 20 (50–58 vs 20%), ACR 50 (26–31 vs 5%) i ACR 70 (8–18 vs 0%) były znacząco wyższe w grupach chorych leczonych infliksymabem z metotreksatem,

<sup>1</sup> Odsetek chorych, którzy uzyskują 20% (ACR 20), 50% (ACR 50) i 70% (ACR 70) poprawy, zgodnie z siedmioma klinicznymi i laboratoryjnymi parametrami aktywności choroby opracowanymi przez American College of Rheumatology (ACR).

<sup>2</sup> Radiologiczna ocena stawów rąk i stóp pod kątem obecności nadzerek i zwięzienia szpary stawowej, 0–440 pkt. (0 – brak uszkodzeń, 440 – ciężkie uszkodzenie stawów).

Celem leczenia RZS jest minimalizacja lub eliminacja klinicznych objawów choroby, podtrzymanie uzyskanej poprawy, zatrzymanie lub spowolnienie postępu zmian radiologicznych w stawach, zapobieganie niepełnosprawności i w miarę możliwości przywrócenie aktywności życiowej. Kluczową rolę w terapii tego schorzenia odgrywa zapobieganie destrukcji stawowych.

w porównaniu z pacjentami otrzymującymi metotreksat z placebo.

Podobnie, po 54 tygodniach leczenia większy stopień poprawy klinicznej ACR 20 (42–59 vs 17%), ACR 50 (21–39 vs 8%) i ACR 70 (10–25 vs 2%) obserwowano w grupach chorych leczonych infliksymabem z metotreksatem, w porównaniu do grupy leczonej tylko metotreksatem. Ponadto, po 54 tygodniach leczenia we wszystkich grupach leczonych infliksymabem notowano zmniejszenie stopnia zniszczenia stawów (nadżerki i zwężenie szpar stawowych). Odpowiedź ACR 20 (40–48 vs 16%) utrzymywała się po 102 tygodniach leczenia [21, 22].

W przeglądzie systematycznym z meta-analizą badań dotyczących skuteczności infliksymabu w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów analizą objęto 529 chorych w wieku 47–56 lat, z aktywnym RZS [23]. Czas trwania choroby wynosił 7–11 lat. Pacjentom podawano we wlewie dożylnym losowo infliksymab (3 mg/kg m.c. lub 10 mg/kg m.c., co 4 lub 8 tygodni) lub placebo. Dozwolono na równoczesne stosowanie doustnych glikokortykosteroidów w stałej dawce. Po 6 miesiącach leczenia w grupie infliksymabu, w porównaniu z grupą placebo obserwowano:

- większy odsetek chorych, którzy osiągnęli kryterium poprawy ACR 20 dla wszystkich dawek infliksymabu łącznie: 54% vs 20%,
- większy odsetek chorych, którzy osiągnęli kryterium poprawy ACR 50 dla wszystkich dawek infliksymabu łącznie: 28% vs 5%,
- większy odsetek chorych, którzy osiągnęli kryterium poprawy ACR 70 dla wszystkich dawek infliksymabu łącznie: 12% vs 0%.

Po 12 miesiącach leczenia wartości ACR 20, ACR 50 i ACR 70 wynosiły odpowiednio: 52% vs 17%, 33% vs 8% i 18% vs 2%. Stwierdzono, że leczenie infliksymabem przez 6 lub 12 miesięcy skutecznie zmniejszyło aktywność procesu zapalnego. Po 12 miesiącach terapii zaobserwowano także zahamowanie postępu zmian radiologicznych w stawach.

W innej meta-analizie obejmującej 25 randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby u 3907 chorych z RZS porównywano zmniejszanie się postępu zmian radiologicznych po leczeniu infliksymabem vs standardowe leki modyfikujące. Oceną objęto: infliksymab, cyklosporynę A, sulfasalazynę, leflunomid, metotreksat, sole złota (preparaty doustne i domięśniowe), glikokortykosteroidy, antagonistę receptora IL-1. W ocenie radiogramów po 12 miesiącach terapii uzyskano przewagę skuteczności wszystkich leków vs placebo. Infliksymab okazał się najbardziej efektywnym preparatem w porównaniu z pozostałymi lekami [24].

Skuteczność i bezpieczeństwo etanerceptu w porównaniu z metotreksatem u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów oceniano w randomizowanym badaniu z udziałem podwójnie ślepej

próby trwającym 1 rok, a następnie prowadzono obserwacje metodą próby otwartej przez następny rok. Do oryginalnego badania zakwalifikowano 632 chorych, a w przedłużonej obserwacji wzięło udział 512 pacjentów [25]. Etanercept podawano w dawce 10 mg lub 25 mg podskórnie 2 razy w tygodniu, a metotreksat w dawce 7.5 mg/tydzień. Dawkę metotreksatu zwiększano do 20 mg/tydzień, jeśli któryś ze stawów objęty był czynnym procesem zapalnym. Aktywność choroby oceniano według kryteriów ACR: 20, 50 i 70. W czasie 2-letniej obserwacji znamienne więcej chorych osiągnęło kryterium ACR 20 w grupie leczonej etanerceptem w dawce 25 mg, w porównaniu z grupą otrzymującą metotreksat (72 vs 59%). Odsetki chorych, którzy po tym czasie osiągnęli kryterium ACR 50 lub ACR 70 również były większe w grupie leczonej etanerceptem 25 mg, w porównaniu z otrzymującymi metotreksat, ale różnice nie były znamienne (odpowiednio: 49 vs 42% i 29 vs 24%). Po dwóch latach obserwacji według kryteriów ACR 20, ACR 50 i ACR 70 etanercept w dawce 25 mg był znamienne skuteczniejszy w porównaniu z etanerceptem 10 mg (odpowiednio 72 vs 61%, 49 vs 35% i 29 vs 19%). W grupie leczonej etanerceptem w dawce 25 mg, w porównaniu z grupą otrzymującą metotreksat, zaobserwowano znamienne mniejszy postęp (1.3 vs 3.2) zmian radiologicznych oceniany w skali Sharpa (obecność nadżerek i zwężeń szpar stawowych) oraz znamienne większy odsetek osób bez progresji zmian (63% vs 51%). Stwierdzono znamienne większą skuteczność dawki 25 mg etanerceptu, w porównaniu z dawką 10 mg. Po dwóch latach terapii stan czynnościowy poprawił się u większego odsetka chorych leczonych etanerceptem w dawce 25 mg, w porównaniu z otrzymującymi metotreksat (55 vs 37%). W czasie 2-letniej obserwacji w grupach leczonych etanerceptem, w porównaniu z otrzymującymi metotreksat, mniej chorych zaprzestało przyjmowania leku z powodu wystąpienia objawów niepożądanych (6% vs 12%). Nie stwierdzono znamienych różnic w odsetku pacjentów rezygnujących z leczenia z powodu jego nieskuteczności (metotreksat vs etanercept 10 mg vs etanercept 25 mg: 11 vs 16 vs 8%).

Po 2-letniej obserwacji stwierdzono, że etanercept podawany w dawce 25 mg 2 razy w tygodniu był skuteczniejszy, niż metotreksat w zmniejszaniu aktywności choroby, hamowaniu postępu zmian radiologicznych i zmniejszaniu niesprawności u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów.

Oprócz leków hamujących TNF- $\alpha$  i blokerów IL-1, w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów stosowane są dwa inne biofarmaceutyki: abatacept – hamujący aktywację limfocytów T i rytuksymab – hamujący czynność limfocytów B.

W ciągu ostatnich lat opisano liczne wielośrodkowe randomizowane badania przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem leków blokujących TNF $\alpha$  i z użyciem placebo w grupie kontrolnej u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów.

Celem innego badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii lekami blokującymi TNF $\alpha$  u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów odporne na leczenie standardowe [26]. W zależności od dostępności leczenia antycytokinowego chorym podawano infliksymab (n=26) lub etanercept (n=10). Średni czas leczenia w grupie infliksymabu wynosił 12 miesięcy, a w grupie etanerceptu – 8,8 miesiąca. Infliksymab stosowano w dawce 200 mg w 2-godzinnych wlewach dożylnych, podawanych w tygodniach: 0, 2, 6, a następnie co 2 miesiące, a etanercept podawano 2 razy w tygodniu po 25 mg podskórnie. W grupie infliksymabu stałą poprawę obserwowano u 22 chorych (84%), z czego u 9 (34%) dużą, u 8 (31%) umiarkowaną i u 5 (19%) niewielką. Nie notowano poprawy u 1 chorego (4%), a po okresie wstępnej poprawy u 3 chorych (12%) zaobserwowano pogorszenie.

Leczenia przerwano u 7 chorych (27%), u 3 z powodu braku skuteczności, a u 4 z powodu działań niepożądanych, które wystąpiły w trakcie wlewu, takich jak: uogólniona pokrzywka, rumień skóry, nudności i bóle w obrębie jamy brzusznej. Objawy ustąpiły po przerwaniu podawania leku oraz zastosowaniu terapii przeciwalergicznej. Podawanie infliksymabu ukończono bez powikłań. W grupie leczonej etanerceptem poprawę obserwowano u 8 chorych, w tym remisję u 3 (30%) i dobrą odpowiedź u 5 (50%). Nie obserwowano poprawy u 2 chorych (20%), co było przyczyną zaprzestania leczenia. W trakcie leczenia wystąpiły objawy niepożądane, ale ich natężenie było małe i nie wymagało zaprzestania terapii. W podsumowaniu autorzy stwierdzają, że zastosowanie etanerceptu i infliksymabu w połączeniu z innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby pozwoliło na uzyskanie poprawy u 84% chorych leczonych infliksymabem i u 80% leczonych etanerceptem, mimo że w większości była to grupa pacjentów, u których zawiodły inne leki. Zadowalającą poprawę uzyskano u 65% leczonych infliksymabem i u 70% etanerceptem. Brak skuteczności prowadzący do zaprzestania terapii obserwowano u 20% leczonych etanerceptem i u 12% infliksymabem. Blokery TNF $\alpha$  okazały się lekami skutecznymi i bezpiecznymi w modyfikacji przebiegu choroby, szczególnie u chorych niereagujących na inne formy terapii, w tym metotreksat.

W badaniu ARMADA (randomizowane, podwójnie ślepa próba, placebo) oceniono skuteczność i tolerancję adalimumabu w skojarzeniu z metotreksatem u 271 chorych z aktywnym reumatoidalnym

zapaleniem stawów. Adalimumab podawano podskórnie w dawce 20, 40 lub 80 mg, co drugi tydzień przez 24 tygodnie. Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie według kryteriów ACR 20 po 24 tygodniach. Odpowiedź ACR 20 dla dawek 20, 40 i 80 mg wynosiła odpowiednio 47,8%, 67,2% i 65,8% i była znacząco wyższa niż w grupie chorych otrzymujących placebo/metotreksat (14,5%). Odsetek odpowiedzi ACR 50 i ACR 70 dla dawek 20, 40 i 80 mg wynosił odpowiednio 31,9%, 55,2% i 42,5% oraz 10,1%, 26,9% i 19,2%, a w przypadku placebo/metotreksat 8,1% i 4,8%. W grupach otrzymujących adalimumab poprawę obserwowano już po pierwszej dawce leku. W badaniu tym adalimumab okazał się lekiem bezpiecznym i dobrze tolerowanym [27].

Skuteczność i bezpieczeństwo działania adalimumabu w skojarzeniu z metotreksatem oceniano również w ramach badania otwartego trwającego 4 lata, obejmującego 162 spośród 271 chorych biorących udział w oryginalnym badaniu ARMADA [27]. Po 4 latach obserwacji kryteria poprawy ACR 20, 50 i 70 uzyskano odpowiednio u 78%, 57% i 37% pacjentów z czynnym długotrwałym reumatoidalnym zapaleniem stawów. Remisję kliniczną stwierdzono u 43% chorych, a u 22% chorych z uprzednio upośledzoną wydolnością funkcjonalną notowano prawidłową funkcję układu ruchowego. U 63% pacjentów obniżono dawkę uprzednio podawanych glikokortykosteroidów, natomiast u 42% zmniejszono dawkę metotreksatu lub obu leków, co nie wpłynęło na zmniejszenie skuteczności terapii. Wyniki te wskazują, że adalimumab w skojarzeniu z metotreksatem powodował utrzymującą się odpowiedź kliniczną i remisję u chorych z RZS w ciągu 4 lat. Profil bezpieczeństwa podczas pierwszych 6 miesięcy był podobny jak po 4 latach. Redukcja dawki kortykosteroidu i/lub metotreksatu nie wpłynęła niekorzystnie na długoterminową skuteczność [28].

W innym wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu oceniano 619 chorych z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których metotreksat w dawce 12,5 do 25 mg był nieskuteczny lub pacjenci nie tolerowali metotreksatu w dawce 10 mg co tydzień. W badaniu uczestniczyły trzy grupy chorych. Pierwsza (n=200) otrzymywała wstrzyknięcia placebo/metotreksat, co tydzień przez 52 tygodnie. Druga (n=212) otrzymywała 20 mg adalimumabu co tydzień, a trzecia (n=207) 40 mg, co drugi tydzień przez 52 tygodnie. Głównym celem tego badania była ocena progresji zmian strukturalnych w stawach, redukcji objawów i dolegliwości oraz poprawy wydolności funkcjonalnej u chorych z czynną postacią RZS leczonych adalimumabem w skojarzeniu z metotreksatem. W 52 tygodniu badania postęp zmian radiologicznych, mierzony zmodyfikowaną całkowitą skalą Sharpa (TSS), był istotnie mniejszy

W przedstawionych badaniach klinicznych infliksymab, etanercept i adalimumab były na ogół dobrze tolerowane, a ich profil bezpieczeństwa porównywalny. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi u chorych otrzymujących preparaty, były reakcje związane z wlewem dożylnym przy stosowaniu infliksymabu (duszność, pokrzywka i ból głowy) i odczyn skórny w miejscu wstrzyknięcia, w przypadku podawania etanerceptu i adalimumabu. Ponadto obserwowano podobną częstość występowania infekcji, głównie dróg oddechowych i układu moczowego.

u pacjentów otrzymujących adalimumab/metotreksat w dawce 40 mg co drugi tydzień, w porównaniu z leczonymi adalimumabem w dawce 20 mg i metotreksatem co tydzień, oraz w porównaniu z grupą chorych u których stosowano sam metotreksat. Dane uzyskane w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby, w którym kontynuowano podawanie adalimumabu w dawce 40 mg co drugi tydzień przez okres do 60 miesięcy, wskazuje że zmniejszenie postępu uszkodzenia strukturalnego utrzymywało się przez 60 miesięcy w tej podgrupie pacjentów. W 24 tygodniu badania odsetek odpowiedzi ACR 20 wynosił 63.3% i 60.8% spośród pacjentów otrzymujących adalimumab, odpowiednio w dawce 40 mg co drugi tydzień i 20 mg co tydzień vs 29.5% chorych z grupy placebo. W 52 tygodniu badania odsetek odpowiedzi ACR20 wynosił 58.9% (dawka 40 mg) i 54.7% (dawka 20 mg) oraz 24% w grupie placebo. Wartości ACR50 przedstawiały się następująco: w 24 tygodniu – 39.1% (dawka 40 mg) i 41.0% (dawka 20 mg) vs 9.5% placebo, a w 52 tygodniu – 41.5% (dawka 40 mg) i 37.7% (dawka 20 mg) vs 9.5% placebo.

Ponadto w 52 tygodniu uzyskano statystycznie znaczącą poprawę wydolności funkcjonalnej, mierzonej współczynnikiem niepełnosprawności (HAQ), u chorych otrzymujących adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień i 20 mg co tydzień, w porównaniu z grupą placebo. W badaniu otwartym poprawę jakości życia mierzono do 156 tygodnia (36 miesięcy), i w tym okresie stwierdzono utrzymywanie się poprawy. Spośród 619 chorych zakwalifikowanych do badania, 467 (75.4%) pacjentów ukończyło 52-tygodniowe leczenie. Adalimumab był ogólnie dobrze tolerowany [29].

Badanie ASPIRE (randomizowane, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby) przeprowadzono w 122 ośrodkach w Północnej Ameryce, Europie i Izraelu u 1049 pacjentów we wczesnej fazie aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) ( $\leq 3$  lat trwania choroby) nieleczonych wcześniej metotreksatem [30]. Porównywano w nim skuteczność i bezpieczeństwo działania 3 schematów terapeutycznych: infliksymabu stosowanego w 2 różnych dawkach w skojarzeniu z metotreksatem i metotreksatu w monoterapii. Infliksymab podawano w dawce 3 mg/kg mc. lub 6 mg/kg mc. w postaci wlewów plus metotreksat w 0, 2 i 6 tygodniu, a następnie co 8 tygodni, a metotreksat we wzrastającej (od 10 do 20 mg/tydzień w 8 tygodniu) dawce w zależności od tolerancji. Odpowiedzi uzyskane w 54 tygodniu przedstawiono w tabeli 2.

Obliczając odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie ACR 20, 50 i 70 obu dawkami infliksymabu z metotreksatem stwierdzono statystycznie istotną, większą poprawę, określaną na podstawie objawów choroby, w porównaniu do grupy otrzymującej sam metotreksat. Porównując działanie dwóch dawek infliksymabu (3 mg/kg vs 6 mg/kg) nie

obserwowano znaczących różnic w ich skuteczności klinicznej. Proporcje pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź ACR 70 utrzymującą się przez co najmniej 6 miesięcy, były również większe w przypadku grupy chorych otrzymujących 3 mg/kg lub 6 mg/kg infliksymabu (odpowiednio 12.4% i 17.3%), niż w grupie leczonej metotreksatem (7.7%). Dodatkowo w 54 tygodniu uzyskano wyższy odsetek remisji klinicznej DAS 28 < 2.6 u chorych, u których stosowano infliksymab z metotreksatem: 21% (3 mg/kg) i 31% (6 mg/kg), w porównaniu z grupą otrzymującą metotreksat (15%).

W badaniu ASPIRE u ponad 90% pacjentów oceniono zmiany radiologiczne na podstawie dwóch badań rentgenowskich. W grupie otrzymującej infliksymab + metotreksat w porównaniu do grupy otrzymującej sam metotreksat obserwowano zmniejszenie wskaźnika progresji zmian strukturalnych w 30 i 54 tygodniu.

W aktywnie kontrolowanym, podwójnie randomizowanym badaniu TEMPO porównywano skuteczność i bezpieczeństwo działania etanerceptu stosowanego w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu w skojarzeniu z metotreksatem, samego etanerceptu zgodnie z przyjętym schematem dawkowania oraz monoterapii metotreksatem we wzrastającej dawce 10–20 mg tygodniowo u chorych z zaawansowaną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) ( $\leq 10$  lat trwania choroby) [31, 32]. Kliniczną efektywność etanerceptu oceniono u 682 chorych po 1 roku terapii, a u 503 po 2 latach leczenia. Pacjenci ci nie uzyskali satysfakcjonującej odpowiedzi na jeden lek modyfikujący przebieg choroby, inny niż metotreksat. Chorzy otrzymujący etanercept

Należy pamiętać, że leki biologiczne są immunogenne i mogą powodować tworzenie swoistych przeciwciał, w tym do inhibitorów TNF, co z kolei może się przyczynić do osłabienia ich skuteczności. Podawany równocześnie metotreksat może zmniejszać nasilenie tworzenia tych przeciwciał.

Tabela 2. Badanie ASPIRE: odsetek odpowiedzi ACR 20, 50 i 70 w 54 tygodniu [30]

| Preparat                                       | ACR 20<br>% pacjentów | ACR 50<br>% pacjentów | ACR 70<br>% pacjentów |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Metotreksat (n=298)                            | 54                    | 32                    | 21                    |
| Infliksymab (3 mg/kg mc) + metotreksat (n=375) | 62                    | 46                    | 33                    |
| Infliksymab (6 mg/kg mc) + metotreksat (n=378) | 66                    | 50                    | 37                    |

Tabela 3. Badanie TEMPO: odsetek odpowiedzi ACR 20, 50 i 70 po roku i dwóch latach terapii [31, 32]

| Rok terapii<br>Preparat          | ACR 20<br>% pacjentów | ACR 50<br>% pacjentów | ACR 70<br>% pacjentów |
|----------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 1 rok terapii                    |                       |                       |                       |
| Etanercept + metotreksat (n=231) | 85                    | 69                    | 43                    |
| Etanercept (n=223)               | 76                    | 48                    | 24                    |
| Metotreksat (n=228)              | 75                    | 43                    | 19                    |
| 2 lata terapii                   |                       |                       |                       |
| Etanercept + metotreksat (n=188) | 86                    | 71                    | 49                    |
| Etanercept (n=163)               | 75                    | 54                    | 27                    |
| Metotreksat (n=152)              | 71                    | 42                    | 21                    |

**Tabela 4.** Badanie PREMIER: odsetek odpowiedzi ACR 20, 50 i 70 po roku i dwóch latach terapii [33]

| Rok terapii<br>Preparat          | ACR 20<br>% pacjentów | ACR 50<br>% pacjentów | ACR 70<br>% pacjentów |
|----------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| <b>1 rok terapii</b>             |                       |                       |                       |
| Adalimumab + metotreksat (n=268) | 73                    | 62                    | 46                    |
| Adalimumab (n=274)               | 54                    | 41                    | 26                    |
| Metotreksat (n=257)              | 63                    | 46                    | 28                    |
| <b>2 rok terapii</b>             |                       |                       |                       |
| Adalimumab + metotreksat (n=268) | 69                    | 59                    | 47                    |
| Adalimumab (n=274)               | 49                    | 37                    | 28                    |
| Metotreksat (n=257)              | 56                    | 43                    | 28                    |

**Tabela 5.** Kliniczna remisja DAS 28<sup>3</sup> < 2.6

| <b>Badanie TEMPO (2004)</b> |                          |                         |             |
|-----------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------|
|                             | Etanercept + metotreksat | Etanercept              | Metotreksat |
| po 1 roku                   | 38.1%                    | 17.5%                   | 17.1%       |
| po 2 latach                 | 42.4%                    | 22.4%                   | 18.9%       |
| <b>Badanie PREMIER</b>      |                          |                         |             |
|                             | Adalimumab + metotreksat | Adalimumab              | Metotreksat |
| po 1 roku                   | 43%                      | 23%                     | 21%         |
| po 2 latach                 | 49%                      | 25%                     | 25%         |
| <b>Badanie ASPIRE</b>       |                          |                         |             |
|                             | Inflixymat 3 mg/kg m.c.  | Inflixymat 6 mg/kg m.c. | Metotreksat |
| po 1 roku                   | 21%                      | 31%                     | 15%         |

w połączeniu z metotreksatem mieli o wiele wyższy odsetek ACR 20, 50 i 70 odpowiedzi i lepszy DAS w 52 i 104 tygodniu badania, niż pacjenci w pozostałych grupach [tabela 3, 5]. Różnice w częstości spełniania kryteriów ACR były statystycznie znamienne.

W grupie chorych, u których stosowano terapię skojarzoną kryteria ACR 20 spełniało 85% (po 1 roku) i 86% (po 2 latach) chorych, ACR 50–69% (po 1 roku) i 71% (po 2 latach) oraz ACR 70–43% (po 1 roku) i 49% (po 2 latach) pacjentów. Po 24 miesiącach leczenia obserwowano istotne korzyści skojarzonej terapii etanerceptem z metotreksatem, w porównaniu do monoterapii etanerceptem i monoterapii metotreksatem. Kliniczna remisja DAS 28 < 2.6 wynosiła odpowiednio 42.4%, 22.4% i 18.9%. Progresa zmian stawowych oceniana radiograficznie była wyraźnie mniejsza w grupie leczonej etanerceptem niż w grupie otrzymującej metotreksat, podczas gdy wyniki leczenia z równoczesnym zastosowaniem tych preparatów były wyraźnie lepsze od wyników monoterapii w ocenie radiograficznej spowolnienia progresji.

W randomizowanym, wieloośrodkowym (Australia n=11, Europa n=85, Północna Ameryka n=133)

badaniu PREMIER oceniano 799 pacjentów we wczesnej fazie aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) (≤ 3 lat trwania choroby), uprzednio nieleczonych metotreksatem [33]. W ciągu 104 tygodni badano skuteczność adalimumabu podawanego w dawce 40 mg co drugi tydzień w skojarzeniu z metotreksatem, samym adalimumabem zgodnie z przyjętym schematem dawkowania i metotreksatem w monoterapii, w zmniejszaniu nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz szybkości postępu uszkodzenia stawów w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. Terapia skojarzona adalimumabem i metotreksatem doprowadziła w 52 tygodniu badania do szybkiej i istotnie większej odpowiedzi na leczenie w skali ACR niż monoterapia adalimumabem i metotreksatem. Odpowiedzi te utrzymywały się w 104 tygodniu [tabela 4].

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź 50 w skali ACR w 52 tygodniu badania. Po pierwszym roku leczenia, w grupie chorych otrzymujących adalimumab z metotreksatem kryteria ACR 50 spełniało 62% pacjentów, w porównaniu z 41% pacjentów leczonych samym adalimumabem i 46% chorych z grupy metotreksatu. Po dwóch latach wartości ACR 50 wynosiły odpowiednio: 59%, 37% i 43%. W 52 tygodniu, 43% chorych u których zastosowano terapię skojarzoną adalimumabem z metotreksatem osiągnęło stan remisji klinicznej (DAS 28 < 2.6), w porównaniu do 23%<sup>3</sup> pacjentów otrzymujących adalimumab w monoterapii i 21% chorych leczonych samym metotreksatem [tabela 5].

Leczenie adalimumabem w połączeniu z metotreksatem badanych chorych przewyższyło pod względem klinicznym i statystycznym stosowanie adalimumabu i metotreksatu w monoterapii, natomiast odpowiedzi na obydwa rodzaje monoterapii były podobne.

Oceniając radiologicznie destrukcję stawów, stwierdzono, że po 52 i 104 tygodniach leczenia, odsetek pacjentów bez postępu choroby był istotnie większy w przypadku terapii skojarzonej adalimumabem z metotreksatem (odpowiednio 63.8% i 61.2%), w porównaniu do monoterapii adalimumabem (odpowiednio 50.7% i 44.5%) i samego metotreksatu (odpowiednio 37.4% i 33.5%).

W przedstawionych badaniach klinicznych infliksymab, etanercept i adalimumab były na ogół dobrze tolerowane, a ich profil bezpieczeństwa porównywalny. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi u chorych otrzymujących preparaty, były reakcje związane z wlewem dożylnym przy stosowaniu infliksymabu (duszność, pokrzywka i ból głowy) i odczyny skórne w miejscu wstrzyknięcia,

Aktualnie w różnych fazach badań klinicznych znajdują się nowe przeciwciała monoklonalne, które znajdą zastosowanie w najczęściej występujących zapalnych schorzeniach reumatycznych.

<sup>3</sup> Wskaźnik DAS (Disease Activity Score) – poprawa wydolności funkcjonalnej (np. DAS28 – ocena 28 stawów)

**Tabela 6.** Przeciwciała monoklonalne będące w różnych fazach badań klinicznych RZS i innych chorobach o podłożu zapalnym

| Nazwa międzynarodowa (handlowa)       | Budowa cząsteczkowa i miejsce docelowe                    | Wskazania   | Firma Faza badań                         |
|---------------------------------------|---|---|--|
| Anrukinzumab (IMA-638)                | humanizowane przeciwciało; IL-13                          | Reumatoidalne zapalenie stawów  | Wyeth II                                 |
| Atlizumab                             | humanizowane przeciwciało; IL-6                           | Reumatoidalne zapalenie stawów; wielostawowe młodzieńcze zapalenie stawów                               | II (Japonia i Europa)                    |
| Canakinumab (ACZ885)                  | ludzkie przeciwciało; interleukina 1beta                  | Reumatoidalne zapalenie stawów; wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów                  | Novartis II                              |
| Certolizumab pegol Cimzia®            | humanizowane przeciwciało; TNF-α                          | Reumatoidalne zapalenie stawów  | Celltech III                             |
| Clenoliximab (Primatized®)            | chimeryczne przeciwciało; anty CD4                        | Reumatoidalne zapalenie stawów; astma   | Biogen; GlaxoSmithKline II               |
| Denosumab                             | ludzkie przeciwciało                                      | Reumatoidalne zapalenie stawów  | Amgen                                    |
| Eculizumab (Soliris™)                 | humanizowane przeciwciało; IgG                            | Łuszczyca; reumatoidalne zapalenie stawów   | Alexion Pharm. I/II II                   |
| Galiximab                             | chimeryczne przeciwciało; CD80                            | Łuszczyca; reumatoidalne zapalenie stawów   | Biogen II                                |
| Golimumab (CNTO 148) Simponi          | ludzkie przeciwciało; TNF-α                               | Reumatoidalne zapalenie stawów; łuszczycowe zapalenie stawów; zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa | Centocor Schering-Plough (EU) III        |
| Keliximab                             | chimeryczne przeciwciało; anty CD4 T komórek              | Reumatoidalne zapalenie stawów  | Biogen                                   |
| Ocrelizumab                           | humanizowane przeciwciało; anty CD20                      | Reumatoidalne zapalenie stawów  | Biogen, Hoffmann La Roche, Genentech III |
| Ofatumumab (HuMax-CD20)               | ludzkie przeciwciało; anty CD20                           | Reumatoidalne zapalenie stawów  | Genmab A/S GlaxoSmithKline III           |
| Otelixizumab                          | humanizowane przeciwciało; CD3                            | Reumatoidalne zapalenie stawów; łuszczycowe zapalenie stawów; łuszczyca                                 | TolerRx Ib                               |
| Siplizumab                            | humanizowane przeciwciało; CD2                            | Łuszczyca   | MedImmune II                             |
| TGN1412                               | humanizowane przeciwciało                                 | Reumatoidalne zapalenie stawów  |  |
| Tocilizumab (Actemra™) RoACTEMRA (EU) | humanizowane przeciwciało; antagonistą receptora dla IL-6 | Reumatoidalne zapalenie stawów  | Chugai, Hoffmann-La Roche III            |
| Ustekinumab (Stelara)                 | ludzkie przeciwciało; TNF-α                               | Łuszczyca; łuszczycowe zapalenie stawów   | Johnson & Johnson III                    |
| Zanolimumab (HuMax-CD4™)              | ludzkie przeciwciało; anty CD4 T komórek                  | Reumatoidalne zapalenie stawów; łuszczyca   | Genmab II                                |

w przypadku podawania etanerceptu i adalimumabu. Ponadto obserwowano podobną częstość występowania infekcji, głównie dróg oddechowych i układu moczowego.

Należy pamiętać, że leki biologiczne są immunogenne i mogą powodować tworzenie swoistych przeciwciał, w tym do inhibitorów TNF, co z kolei może się przyczynić do osłabienia ich skuteczności. Podawany równocześnie metotreksat może zmniejszać nasilenie tworzenia tych przeciwciał [34].

Aktualnie w różnych fazach badań klinicznych znajdują się nowe przeciwciała monoklonalne, które znajdą zastosowanie w najczęściej występujących zapalnych schorzeniach reumatycznych [tabela 6].

Otrzymano: 2009.05.05 · Zaakceptowano: 2009.05.25

## Piśmiennictwo

- Filipowicz-Sosnowska A.: Leczenie biologiczne w chorobach reumatycznych. Przew. Lek., 2004, 7(5): 27.
- Borysewicz K.: Postępowanie przeciwapalne w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Magazyn Lekarza Rodzinnego, 2004, 28, 7–8.
- Filipowicz-Sosnowska A.: Skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów TNF – wyniki randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych. Reumatologia, 2006, 44 (6): 309.
- Asif M., Siddiqui A.: The efficacy and tolerability of newer biologics in rheumatoid arthritis: best current evidence. Curr. Opin. Rheumatol., 2007, 19 (3): 308.
- Zimmermann-Górska I.: Zastosowanie leków biologicznych w chorobach reumatycznych. Przewodnik Lekarza, 2007, 40, 3.
- Klinkhoff A.: Biological agents for rheumatoid arthritis. Targeting both physical function and structural damage. Drugs, 2004, 64(12): 1267.
- Markham., Lamb H.M.: Infliximab: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. Drugs, 2000, 59(6): 1341.
- Hanauer S.B.: Review article: safety of infliximab in clinical trials. Aliment. Pharmacol. Ther., 1999, 13(Suppl. 4): 16.



9. Blumenauer B.B.T.B., Judd M., Wells G.A., Buris A.: Infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2002, 3.
10. Culy C.R., Keating G.M.: Etanercept. An updated review of its use in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. *Drugs*, 2002, 62(17): 2493.
11. Culy C.R., Keating G.M.: Spotlight on etanercept in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. *Biodrugs*, 2003, 17(2): 139.
12. Bang L.M., Keating G.M.: Adalimumab. A review of its use in rheumatoid arthritis. *Biodrugs*, 2004, 18(2): 121.
13. Cvetković R.S., Scott L.J.: Adalimumab. A review of its use in adult patients with rheumatoid arthritis. *Biodrugs*, 2006, 20(5): 293.
14. Szechiński J., Borysewicz K., Filipowicz-Sosnowska A., Jeka S., Kolosa K., Kucharz E.J., Nowak B., Świerkot J., Wiland P.: Adalimumab – pierwsze całkowicie ludzkie przeciwciało monoklonalne stosowane w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. *Reumatologia*, 2008, 46(3): 151.
15. Schiff M.H.: Durability and rapidity of response to anakinra in patients with rheumatoid arthritis. *Drugs*, 2004, 64(22): 2493.
16. Waugh J., Perry C.M.: Anakinra. A review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Biodrugs*, 2005, 19(3): 189.
17. Hervey P.S., Keam S.J.: Abatacept. *Biodrugs*, 2006, 20(1): 53.
18. Wiland P., Kowalewska B., Roszkowska E., Szechiński J.: Rola abataceptu w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. *Reumatologia*, 45 (4): 205, 2007.
19. Cohen S.B. i wsp.: Efficacy and safety of rituximab in active RA patients who experienced an inadequate response to one or more anti-TNF therapies (REFLEX Study). *Arthritis Rheum.*, 2005, 52, 9(Suppl. 1830): S677.
20. Edwards J.C. i wsp.: Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 350, 2572.
21. Lipsky P.E., van der Heijde D.M.F.M., St Clair E.W., Furst D.E. i wsp.: Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.*, 2000, 343, 1594.
22. Maini R., St Clair E.W., Breedveld F. i wsp.: Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet*, 1999, 354(9194): 1932.
23. Blumenauer B., Judd M., Wells G., Burls., Cranney A., Hochberg M., Tugwell P.: Infliksymab w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów – przegląd systematyczny. *Med. Prakt.*, 2003, 9, 193.
24. Jones G., Halbert J., Crotty M., Shanahan E.M., Batterham M., Ahern M.: The effect of treatment on radiological progression in rheumatoid arthritis: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Rheumatology*, 2003, 42, 6.
25. Etanercept był skuteczniejszy niż metotretksat w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów – przedłużenie obserwacji chorych biorących udział w badaniu Enbrel ERA. *Med. Prakt.*, 2002, 11.
26. Tlustochowicz M., Malec Z., Bacht A., Jancelewicz J.: Doświadczenia własne w leczeniu antycytokinowym. *Reumatologia*, 2005, 43(6): 323.
27. Weinblatt M.E., Keystone E.C., Furst D.E. i wsp.: Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor a monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate. *Arthritis & Rheumatism*, 2003, 48(1): 35.
28. Weinblatt M.E., Keystone E.C., Furst D.E., Kavanaugh A.f., Chartash E.K., Segurado O.G.: Long term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: ARMADA 4 year extended study. *Ann. Rheum. Dis.*, 2006, 65(6): 753.
29. Keystone E.C., Kavanaugh A.F., Sharp J.T., Tannenbaum H., Ye Hua i wsp.: Radiographic, clinical, and Functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy. *Arthritis & Rheumatism*, 2004, 50(5): 1400.
30. St Clair E.W., van der Heijde D.M.F.M., Smolen J.S., Maini R.N. i wsp.: Combination if infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 2004, 50(11): 3432.
31. van der Heijde D., Klareskog L., Rodriguez-Valverde V., Codreanu C. i wsp.: Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 2006, 54(4): 1063.
32. Klareskog L., van der Heijde D., de Jager J.P., Gough A., Kalden J. i wsp.: Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet*, 2004, 363, 675.
33. Breedveld F.C., Weisman M.H., Kavanaugh A.F., Cohen S.B., Pavelka K. i wsp.: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis & Rheumatism*, 2006, 54(1): 26.
34. Haraoui B., Cameron I., Ouellet M., White B.: Anti-infliximab antibodies in patients with rheumatoid arthritis who require higher doses of infliximab to achieve or maintain a clinical response. *J. Rheumatol.*, 2006, 31, 33.