

Príspevok biologickej liečby osteoporózy pri reumatoidnej artritíde

J. ROVENSKÝ^{1,2}, P. MASARYK¹

¹Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany

²Inštitút fyzioterapie a liečebnej rehabilitácie, Piešťany, UCM Trnava

SÚHRN

Rovenský J., Masaryk P.: **Príspevok biologickej liečby osteoporózy pri reumatoidnej artritíde**

Reumatoidná artritída (RA) je časté, závažné zápalové ochorenie kĺbov, ktoré postihuje všetky vekové skupiny s maximálnym výskytom u mladých ľudí a premenopauzálnych žien. Ochorenie má multifaktorové príčiny vrátane určitej genetickej predispozície a je preň charakteristický chronický zápal, ktorý je iniciovaný a udržiavaný autoimunitnými mechanizmami. Priebeh RA je veľmi variabilný. Akútne exacerbácie môžu vystriedať obdobia remisie. Celkovo je však priebeh progresívny a často vedie k invalidite. Ochorenie tak tiež skracuje život až o desať rokov. Reumatoidná artritída je heterogénne ochorenie, má rozdielnú aktivitu choroby, ako aj rozdielnú rýchlosť rozvoja štrukturálnych zmien. Pritom býva diferencované vnímanie subjektívnych ťažkostí a vplyvu disability na kvalitu života. Cieľom liečby je dosiahnutie remisie, liečba však musí byť včasná, agresívna. V terapii sú k dispozícii lepšie liečebné prostriedky okrem tradičných DMARDs, je to hlavne biologická terapia. Pričom treba brať do úvahy aj kontinuálne monitorovanie a bezpečnosť liečby pri RA. Problémom pri komplexnej liečbe RA je aj osteoporóza spojená s deštrukciou kostí, ktorá je kľúčovým príznakom RA sprevádzaným zvýšenou aktivitou osteoklastov, ktorá sa podieľa na lokálnych a systémových abnormalitách v remodelácii kostí, ako sú kostné erózie, juxtaartikulárna osteopénia a systémová osteoporóza. Objav systému RANK/RANKL/OPG priniesol nový pohľad na mechanizmus vzniku erózií pri RA. Denosumab je plne humánna monoklonálna protilátka proti RANKL, ktorá sa s vysokou špecificitou a afinitou viaže na RANKL a inhibuje funkcie a prežívanie osteoklastov, a tým redukuje resorpciu kosti. Výsledky štúdie 2. fázy potvrdili, že k MTX pridaná liečba denosumabom 2x ročne v porovnaní s placebom inhibuje štrukturálne poškodenie, zlepšuje BMD a znižuje kostný obrat u pacientov s RA, a to bez zvýšenia výskytu nežiaducich účinkov.

Kľúčové slová: reumatoidná artritída, klinický obraz, bazálna liečba, biologická terapia, osteoporóza

SUMMARY

Rovenský J., Masaryk P.: **Role of biological therapy for osteoporosis in rheumatoid arthritis**

Rheumatoid arthritis (RA) is a frequent, severe inflammatory joint disease affecting all age groups, with the peak incidence in young people and premenopausal women. The causes of the disease are multifactorial, including certain genetic predispositions. It is characterized by chronic inflammation initiated and maintained by autoimmune mechanisms. The course of RA is rather variable. Acute exacerbations may alternate with periods of remission. Generally, however, the course is progressive, frequently leading to disability. The disease may shorten life by tens of years. Rheumatoid arthritis is a heterogeneous disease, with varied disease activity as well as varied pace of the development of structural changes. At the same time, perception of subjective complaints and the impact of disability on the quality of life is also varied. Therapy, aimed at achieving remission, must be timely and aggressive. Apart from traditional DMARDs, better treatment modalities are available, such as biological therapy. Continuous monitoring and safety of RA therapy must be taken into consideration. Comprehensive treatment of RA is complicated by osteoporosis associated with bone destruction, the key sign of RA accompanied by increased osteoclast activity, contributing to local and systemic abnormalities in bone remodeling, such as bone erosion, juxtaarticular osteopenia and systemic osteoporosis. The discovery of the RANK/RANKL/OPG system has brought a new perspective on the mechanism of erosion development in RA. Denosumab is a fully human monoclonal antibody against RANKL, with high specificity and affinity binding to RANKL and inhibiting osteoclast function and survival and thus reducing bone resorption. Results of a phase II study confirmed that denosumab therapy added to MTX twice a year, when compared to placebo, inhibits structural damage, improves BMD and decreases bone turnover in RA patients, without an increase in the incidence of adverse effects.

Keywords: rheumatoid arthritis, clinical picture, basic treatment, biological therapy, osteoporosis

Osteologický bulletin 2012;17(4):143–149

Adresa: prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc., FRCP, Národný ústav reumatických chorôb, Nábřežie I. Krasku 4, 921 12 Piešťany, Slovenská republika, e-mail: jozef.rovensky@nurch.sk

Došlo do redakcie: 15. 10. 2012

Prijato k tisku: 10. 12. 2012

Úvod

Definícia

Reumatoidná artritída (RA) je časté, závažné zápalové ochorenie, ktoré postihuje všetky vekové skupiny s maximálnym výskytom u mladých ľudí a premenopauzálnych žien. Ochorenie má multifaktorové príčiny, vrátane určitej genetickej predispozície a je preň charakteristický chronický zápal, ktorý je iniciovaný a udržiavaný autoimunitnými mechanizmami. Pribeh RA je veľmi variabilný. Akútne exacerbácie môžu vystriedať remisie. Ochorenie má celkovo progresívny priebeh a často vedie k invalidite. Taktiež skracuje život až o desať rokov.

Klinické prejavy

Miestom patologického zápalového procesu je synoviálna výstelka v kĺboch, burzách a šľachách. Chronická synovitída vedie ku vzniku erózií chrupky a marginálnej kosti s následnou deštrukciou kĺbov. Rozličné mimokĺbové príznaky vznikajú ako následok serozitídy, vzniknutých reumatoidných uzlov alebo vaskulitídy, ktoré môžu byť veľmi závažné. Približne u dvoch tretín chorých s RA sa v sére zistia reumatoidné faktory.

Etiopatogenéza

Príčina vzniku RA nie je doteraz známa. Predpokladá sa, že ide o ochorenie, ktoré u geneticky predisponovaných jedincov spúšťa určitý mikroorganizmus. Genetický faktor vystupuje do popredia najmä pri sledovaní konkordancie vývoja u jednovaječných dvojčiat, ktorá sa pohybuje okolo 30 % oproti 5 % u dvojvaječných dvojčiat. Ide o polygénne podmienené ochorenie, pričom podstatný podiel na genetickej predispozícii pripadá na komplex HLA: podiel HLA-génov sa odhaduje na 40–50 %. RA je asociovaná s antigénom HLADR4. Hlavná biologická úloha HLA-molekúl spočíva v prezentácii peptidov pochádzajúcich z bielkovinových antigénov endogénneho alebo exogénneho pôvodu. Prezentované antigény následne rozpoznávajú T-lymfocyty, ktoré

sériou interakcií s ďalšími bunkami imunitného systému rozvíjajú imunitnú odpoveď. Z akého antigénu však pochádza „artritogénny“ peptid pri RA, nie je zatiaľ známe. Predpokladá sa, že celý autoimunitný proces spúšťa infekcia.

Patologická anatómia

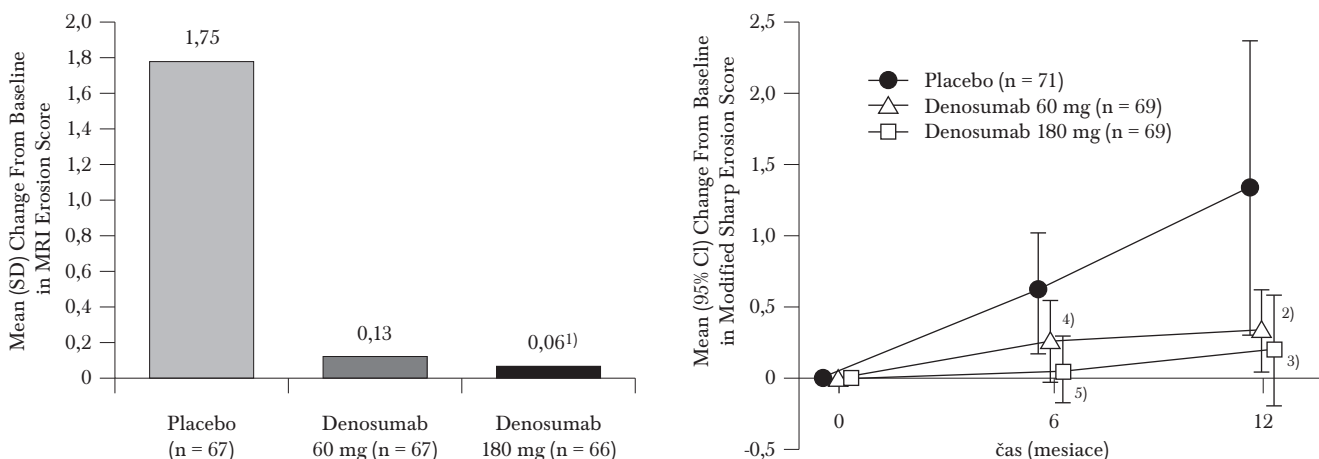
Pri RA prebieha zápalový proces v tkanive synoviálnej membrány, ktorá má podstatnú úlohu vo výžive avaskulárnej hyalínovej chrupky v synoviálnych kĺboch. Pri zápalovom procese býva postihnutá i synoviálna membrána šľachových puzdier, kĺbových recesov a búr. Kĺbová chrupka je postupne ničená, pretože pri zápale sa naruší jej výživa a drenáž kĺbovej dutiny. V mieste synoviochondrálneho spojenia sa vytvorí tkanivo (*pannus*), ktoré sa začne rozširovať na kĺbovú chrupku a postupne ju nahradzovať, najskôr po jej obvode.

Zápal pri reumatoidnej artritíde (RA) produkuje lokálne aj systémové poškodenia zahrňujúce erózie kĺbov, subchondrálne kostné erózie, periartikulárnu a systémovú osteoporózu, ktoré odrážajú nerovnováhu medzi mediátormi kostnej resorpcie a kostnej formácie a následne zvyšujú riziko zlomenín. Resorpcia kosti u RA je spôsobená RANK ligandom, ktorého nadprodukcia zohráva kľúčovú úlohu vo vývoji štrukturálnych poškodení kĺbov. Cirkulujúce prekursor osteoklastov migrujú do zapáleného synovia a subchondrálnej kosti, kde sú exponované neobsadeným RANKL a následne po jeho väzbe na receptor sa môžu stať aktívnymi osteoklastmi. Súčasne T-lymfocyty a tiež synoviálne bunky v zapálených kĺboch tvoria solubilný a membránovo-viazaný RANKL, a tým podporujú osteoklastogénu a kostnú resorpciu [1].

Klinický obraz a diagnostika RA

RA sa začína v zimných mesiacoch až dva razy častejšie ako v lete, rovnako dva razy častejšie vzniká exacerbácia RA od marca do apríla v porovnaní s letom. Začiatok ochorenia býva najčastejšie plazivý (50–70 %), menej často

Graf 1
Vplyv denosumabu na eróziu kosti u pacientov s RA



¹) $P = 0,007$ vs. placebo; ²) $P = 0,012$ vs. placebo; ³) $P = 0,007$ vs. placebo; ⁴) $P = 0,277$; ⁵) $P = 0,019$

Adapted from Cohen SB et al. Arthritis Rheum 2008;58(5):1299–1309

akútny (15 %), asi 20 % chorých má začiatok subakútny. Medzi menej časté typy začiatku RA patrí Stillova choroba v dospelosti. Táto forma prevažne postihuje ženy a začína hlavne v tretej alebo štvrtej dekáde. Pacienti majú negatívne reumatoidné faktory a antinukleárne protilátky. Všetci majú teploty a kožnú vyrážku, ktorá sa skladá z drobných makúl lososovitej farby. Často býva postihnutá krčná chrbtica (strata pohyblivosti). Môže sa vyskytovať perikarditída, pleurálne výpotky a závažná bolesť brucha (mezenterická adenitída). Pri retrospektívnej dlhodobej štúdií týchto pacientov sa zistilo, že väčšina z nich má polycyklický typ, charakterizovaný exacerbáciami a remisiami. Kĺbové ochorenie môže, alebo nemusí byť prítomné. Najčastejšie ide o stratu pohyblivosti v zápästí až ankylózu tohto kĺbu. Palindromický začiatok pripomína dnu. Postihnutý býva jeden kĺb, ktorý náhle opuchne a je silne bolestivý, niekedy sčervenený, celá epizóda trvá niekoľko hodín. Palindromický typ začiatku spravidla nemožno nijako odlíšiť od iných, často časovo ohraničených kĺbových afekcií.

Subjektívne príznaky RA

Začiatkové príznaky môžu byť kĺbové alebo systémové. Medzi kĺbové príznaky sa zaraďuje predovšetkým bolesť kĺbov. Býva rôznej intenzity a výrazne horšia ráno. Lokalizuje sa na kĺby, niekedy vyžaruje i do tkanív a svalov okolo kĺbov. Spravidla má pokojný charakter. Druhým dôležitým príznakom je ranná stuhnutosť. Spôsobuje ju nahromadenie edému v zápalovom tkanive počas spánku. Niekedy môže predchádzať i vznik kĺbovej bolesti. Trvá spravidla dlhšie ako jednu hodinu, čím sa líši od stuhnutosti pri osteoartróze, ktorá býva krátkodobá. Medzi systémové príznaky sa zaraďuje celkový pocit ochorenia, únava, slabosť, subfebrília, úbytok hmotnosti, poruchy spánku. Pacienti majú niekedy aj príznaky úzkosti a depresie. V predchorobí sa často nachádza údaj o psychologickú traume, jej význam pre vznik choroby sa však ťažko definuje. Systémové príznaky môžu predchádzať kĺbovým príznakom, vyskytovať sa súčasne s nimi, alebo nastúpiť po nich.

Objektívne príznaky RA

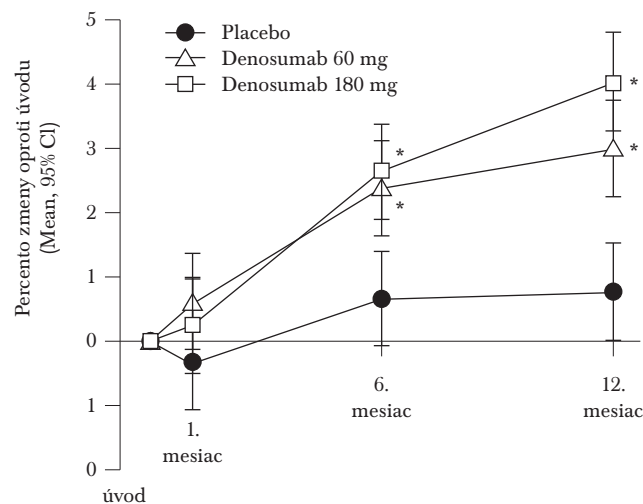
Pri včasnej RA sú najčastejšie postihnuté metakarpofalangeálne kĺby (MCP), potom proximálne interfalangeálne kĺby (PIP) a zápästie (RC). Veľké kĺby sú spravidla postihnuté až po malých kĺboch. Niekedy sa však RA naopak začína na veľkých kĺboch (napr. u starších ľudí). Pre postihnutie kĺbov pri RA je typická symetrická artritída. Základným klinickým prejavom zápalu kĺbu je kĺbový opuch a palpačná bolestivosť kĺbu. Nad kĺbom môže byť teplejšia koža, ale erytém nepatrí do klinického obrazu RA (pri jeho prítomnosti sa myslí skôr na dnu alebo septickú artritídu). Opuch kĺbov môže byť intraartikulárny alebo periartikulárny. Pri intraartikulárnej lokalizácii sa môže zistiť výpotok. Kĺbové deštrukcie možno určovať buď klinicky, alebo röntgenologicky. Pri klinickom vyšetrení deštrukcií sa zisťuje zníženie rozsahu pohybu, strata ušľachtilej kĺbovej kresby, instabilita, sublúxácia, narušenie kĺbovej osi a vznik deformácií.

Postihnutie jednotlivých kĺbov pri RA

Polyartritída býva spravidla symetrická. Preferenčne väč-

šinou postihuje malé kĺby, postihnutie veľkých kĺbov znamená závažnejší priebeh ochorenia. Najčastejšie postihnuté kĺby sú proximálny interfalangeálny (PIP), metakarpofalangeálny (MCP), radiokarpálny (RC), kolená, členky, ale môže to byť ktorýkoľvek kĺb v tele.

Graf 2
Zmeny BMD v driekovej chrbtici počas 12 mesiacov

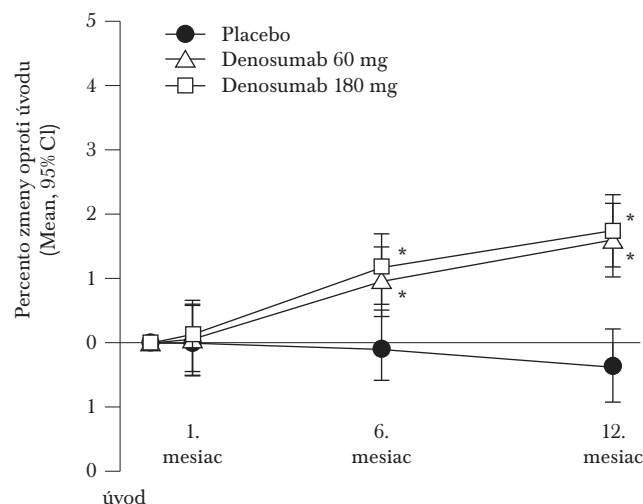


* $P \leq 0,001$ vs. placebo.

P values are based on a repeated-measures model adjusting for treatment, baseline use of steroids, previous use of biologics, and baseline BMD value.

Dore RK et al. *J Bone Miner Res* 2007;22(suppl 1):S59. Abstract 1208 and oral presentation.

Graf 3
Zmeny BMD v celkovej oblasti proximálneho femuru počas 12 mesiacov



* $P \leq 0,001$ vs. placebo.

P values are based on a repeated-measures model adjusting for treatment, baseline use of steroids, previous use of biologics, and baseline BMD value.

Dore RK et al. *J Bone Miner Res* 2007;22(suppl 1):S59. Abstract 1208 and oral presentation.

Mimokĺbové postihnutie pri RA

RA je systémové ochorenie, ktoré môže mať jednak výrazné systémové prejavy, ako sú teploty, nevoľnosť a úbytok hmotnosti; jednak môže postihovať mnohé iné orgány a systémy, pričom klinicky najzávažnejšie sú: vaskulitída, amyloidóza a pľúcna fibróza (*tabuľka 1*). Laboratórne prejavy, ktoré sú často prítomné pri systémovom ochorení, sú: anémia, zvýšené reaktanty akútnej fázy, trombocytóza a zvýšené hodnoty pečeneových testov. V niektorých štú-

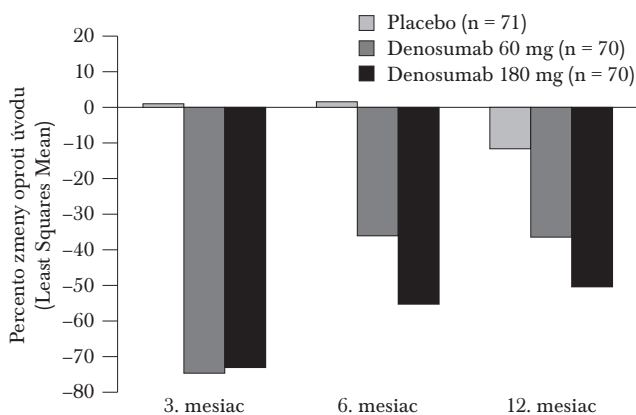
Tabuľka 1
Mimokĺbové prejavy RA

- Reumatoidné uzly
- Očné prejavy
- Pľúcne prejavy
- Kardiálne prejavy
- Neurologické prejavy
- Hematologické prejavy
- Hepatálne prejavy
- Vaskulitída
- Amyloidóza

Tabuľka 2
DMARDs

- Metotrexát
- Leflunomid
- Antimalariká
- Soli zlata (injekčné, perorálne)
- Sulfasalazín
- Cyklosporín
- Penicilamín (zriedkavo)
- Azatioprín (zriedkavo)
- Cyklofosamid (zriedkavo)

Graf 4
Zmeny v sérovom CTx-1



Cohen SB et al. *Arthritis Rheum* 2008;58(5):1299–1309

diách zistili mimokĺbové postihnutie častejšie pri prítomnosti antigénov HLA-DR-1 a HLA-DR-4.

Liečba RA

Hlavné ciele liečby RA sú:

- navodiť remisiu ochorenia,
- ak nie je možné navodiť remisiu, je potrebné dosiahnuť aspoň nízku aktivitu ochorenia, potlačiť zápal, zmenšiť bolesť, zachovať svalovú silu, uchovať funkciu, zlepšiť kvalitu života, zachovať práceschopnosť, potlačiť röntgenovú deštrukciu kĺbov.

Nemedikamentózna liečba RA

Vzdelávanie pacienta sa dnes vo svete pokladá za kľúčové, ale u nás sa podceňuje a niekedy je nedostatočné. Pacientovi je treba vysvetliť podstatu choroby, jej priebeh, prognózu, spôsob medikamentózneho liečby, možné nežiaduce účinky, nevyhnutnosť režimových opatrení, rehabilitácie, monitorovania bezpečnosti liečby a spolupráce s inými odborníkmi.

Režimové opatrenia – pokoj na posteli a rehabilitácia

Celotelový pokoj sa používa len u pacientov vysoko aktívnych, hlavne so systémovými extraartikulárnymi prejavmi. Od začiatku ochorenia sa kladie vysoký dôraz na rehabilitáciu. Jej cieľom je hlavne prevencia kontraktúr a udržanie pohybov kĺbov. Na zmiernenie bolesti v akútnych stavoch je vhodné dlahovanie.

V súčasnosti sa **fyzikálna liečba** pokladá za pomocnú, pričom dôležitejšie je farmakoterapeutické zvládnutie zápalu. Uplatňuje sa tzv. kryoterapia. Tepelné procedúry (napr. parafín) sa aplikujú pri úplne neaktívnych kĺboch, pri prítomnosti sekundárnych osteoartrotických zmien. Z ďalších prostriedkov fyzikálnej liečby sa používajú rôzne formy elektroterapie, ako je ionofóreza, galvanizácia, interferenčné prúdy, ultrazvukové metódy, magnetoterapia a najnovšie terapia laserom. Vodoliečebné procedúry majú význam v chronickej fáze a v pooperačnom období.

Medikamentózna liečba RA

Nesteroidové antireumatiká (NSA) sa podávajú spravidla ako liek v kombinácii s inými liekmi v celom priebehu aktívnej fázy RA. Treba si uvedomiť, že ide o symptomatickú liečbu, ktorá síce prináša úľavu od bolesti, zmenšenie stuhnutosti a sekundárne i lepšiu funkciu, ale principiálne neovplyvňuje základné ochorenie, t. j. nepotlačí reaktanty akútnej fázy, ani nespomalí rtg progresiu. O tom, či je NSA účinné, alebo nie, resp. či sa má zameniť za iné, sa rozhodne po 2–3 týždňoch podávania plnej protizápalovej dávky.

Lieky modifikujúce chorobu sa v angličtine nazývajú *Disease Modifying Antirheumatic Drugs* – DMARDs. Od r. 1980 týchto liekov podstatne pribudlo a rozšírili sa i terapeutické možnosti (*tabuľka 2*). Dôležité je, že niektoré lieky (metotrexát, sulfasalazín) majú oveľa rýchlejší nástup účinku (väčšinou 3–6 týždňov) ako niektoré iné (soli zlata, antimalariká, penicilamín), čo do značnej miery ovplyvnilo výber lieku a stratégiu iniciálnej liečby.

Biologická liečba RA

Biochemická charakteristika cytokínov bola zistená v roku 1970. Naklonovaná bola cDNA pre Interferon alfa, beta

a gama, pre IL-6, TNF alfa a lymfotoxín. Čoskoro sa ukázalo, že tieto cytokíny sú trvalo exprimované v synoviálnej membráne pacientov s RA. Študovali sa komplexné vzťahy celej cytokínovej kaskády a nakoniec bol identifikovaný rozhodujúci cytokín – TNF alfa. Pokiaľ sa neutralizuje aktivita tohto cytokínu, môže sa potlačiť aktivita RA. Dostupné preparáty sú uvedené v tabuľke 3.

Glukokortikoidy sú veľmi rýchle a intenzívne protizápalovo pôsobiace lieky. Pri ich podávaní rýchle ustupuje synovitída, znižuje sa bolesť a ranná stuhnutosť a niekedy i systémové prejavy, ako sú únava a malátnosť. Klinický účinok sa v kontrolovaných štúdiách prejavuje na začiatku ochorenia, po určitom čase sa však stráca. Preto sa malé dávky steroidov aplikovali len v zmysle premostujúcej liečby, do nástupu účinku napr. DMARDs. Intravenózna pulzná liečba sa podáva pri RA zriedkavo a je rezervovaná hlavne pre pacientov so závažnými extraartikulárnymi prejavmi. Podstatne častejšie sú aplikované kortikoidy priamo intraartikulárne. Nežiaducim účinkom liečby však môže byť aj osteoporóza.

Osteoporóza pri RA

Deštrukcia kosti je kľúčovým príznakom RA sprevádzaným zvýšenou aktivitou osteoklastov, ktorá sa podieľa na lokálnych a systémových abnormalitách v remodelácii kosti, ako sú kostné erózie, juxtaartikulárna osteopénia a systémová osteoporóza [2]. Strata kosti u RA je výsledkom poškodennej kostnej homeostázy v prospech resorpcie kosti. Objav systému RANK/RANKL/OPG priniesol nový pohľad na mechanizmus vzniku erózií u RA. Osteoklastogenéza a kostný obrat sú regulované tvorbou RANKL a súčasne aj pomerom RANKL ku OPG, ktorý bol skúmaný v artritických tkanivách. Štúdie preukázali prítomnosť RANKL mRNA v synoviu pacientov s RA. RANKL ako kľúčový mediátor pre tvorbu, funkcie a prežívanie osteoklastov bol zistený v synoviálnych fibroblastoch ako aj aktivovaných T lymfocytoch [1].

Synoviálne zápalové tkanivo pozostáva z fibroblastov, monocytov a makrofágov, T a B lymfocytov. Zápalové sy-

novium tvorí ohromné množstvo pro-zápalových cytokínov (TNF- α , IL-1, 6, 11, 17, PGE2), ktoré zvyšujú tvorbu RANKL v stromálnych bunkách, alebo znižujú expresiu OPG, a tým sa narušuje rovnováha v prospech osteoklastogenézy a kostnej resorpcie. RANKL sa viaže na receptor RANK na povrchu monocytov a indukuje tvorbu a vyzrievanie osteoklastov na zrelé osteoklasty, ktoré tvoria resorpčné lakúny a poškadzujú mineralizovanú chrupku a kortikálnu kosť. Nemineralizovaná chrupka na povrchu kĺbu nie je poškodzovaná osteoklastami [3].

Denosumab je plne humánna monoklonálna protilátka proti RANKL, ktorá sa s vysokou špecificitou a afinitou viaže na RANKL a inhibuje tvorbu, funkcie a prežívanie osteoklastov, a tým redukuje resorpciu kosti [4].

Vplyv denosumabu na zníženie progresie štrukturálnych zmien – erózií u pacientov s RA, ktorí boli liečení metotrexátom bol skúmaný v 2. fáze klinického skúšania [2,3].

Táto štúdia je prvou veľkou multicentrickou štúdiou u RA, ktorá mala ako primárny cieľ MRI skóre erózií, pretože MRI zachytuje progresiu erózií s vyššou senzitivitou a tiež je viac senzitívna metódou na posudzovanie štrukturálnych zmien v kĺboch, a to najmä u skorých foriem RA [5].

Štúdia 2. fázy bola multicentrická, randomizovaná, dvojito slepá, placebom kontrolovaná v trvaní 12 mesiacov. Obsahovala 3 skupiny: denosumab 60 mg (n = 71), denosumab 180 mg (n = 72) a placebo (n = 76), ktoré boli podávané každých 6 mesiacov. Všetci pacienti užívali denné dávky kalcia 500–1 000 mg a vitamínu D 400–800 IU [6].

Inklúzne kritériá boli: prítomnosť RA $\geq$ 24 týždňov, stabilná dávka MTX 7,5–25 mg/týždeň počas $\geq$ 8 týždňov a $\geq$ 6 opuchnutých kĺbov. Prítomnosť buď erozívnej formy ($\geq$ 3 erózie na RTG rúk a nôh) alebo hodnota CRP $\geq$ 2 mg/dl a súčasne prítomnosť protilátky anti-cyklického citrulinátového peptidu.

Kľúčové exklúzne kritériá bola dávka glukokortikoidov $\geq$ 15 mg/deň (prednisonu, ev. jeho ekvivalentu), plánovaný chirurgický výkon alebo endoprotéza na rukách, zápästí a nohách, gravidita, biologická liečba (etanercept, infliximab), alebo užívanie leflunomidu 8 týždňov pred randomi-

Tabuľka 3
Súčasná biologická liečba

Názov	Opis
Adalimumab	plne ľudská anti-TNF alfa monoklonová protilátka
Etanercept	fúzičný proteín obsahujúci 2 refazce rekombinantného p75 TNF alfa receptora, viazaný na Fc segment ľudského IgG1
Infliximab (cA2)	chimerická myšia/ľudská anti-TNF alfa monoklonová protilátka
Golimumab	ľudská monoklonálna protilátka IgG proti TNF alfa
Certolizumab	Fab fragment rekombinantnej humanizovanej protilátky proti TNF konjugovaný s polyetylén glykolom (PEG)
Tocilizumab	humanizovaná monoklonálna protilátka IgG proti receptoru pre interleukín 6 (IL-6)
Rituximab	chimerická myšia/ľudská monoklonová protilátka – proti B lymfocytom
Abatacept	fúzny proteín zložený z extracelulárnej domény ľudského cytotoxického T lymfocytárneho antigénu 4 (CTLA-4) s modifikovaným Fc fragmentom ľudského IgG
Anakinra	receptorový antagonista ľudského IL-1 produkovaný v bunkách <i>E. coli</i> technológiou rekombinantnej DNA

záciou. Bola povolená biologická liečba ukončená ≥ 8 týždňov pred randomizáciou a tiež ako záchranná liečba počas štúdie.

Primárnym cieľom bola zmena skóre erózií na MRI v 6. mesiaci a sekundárnymi cieľmi bola zmena v celkovom mo-

difikovanom Sharp skóre pre erózie a BMD v 12. mesiaci. Demografické charakteristiky popisuje *tabuľka 4*.

Účinnosť: Zmeny v MRI skóre erózií – Zmena v 6. mesiaci bola oproti úvodu nižšia v denosumabovej skupine vs placebo. Priemerná zmena bola 1,75 (medián 0,25) v place-

Tabuľka 4
Základné charakteristiky pacientov

Charakteristiky	Placebo n = 78	Denosumab 60 mg n = 73	Denosumab 180 mg n = 76
Ženy, %	79	70	70
Priemerný (SD) vek, roky	57,0 (11,1)	57,3 (11,4)	58,0 (11,0)
Priemerné (SD) trvanie ochorenia, roky	9,7 (8,1)	10,5 (7,2)	12,9 (11,3)
Pozitivita reumatoidného faktora, %	78	75	79
Použitie kortikoidov, %	36	37	38
Predošlé alebo súčasné užívanie BP, %	27	18	20

Dáta zahrňujú všetkých randomizovaných pacientov.

Cohen SB et al. *Arthritis Rheum* 2008;58(5):1299–1309

Tabuľka 5
Sumár nežiaducich účinkov počas 12 mesiacov

	Placebo N = 75	Denosumab 60 mg N = 71	Denosumab 180 mg N = 72
	n (%)	n (%)	n (%)
Všetky nežiaduce účinky	67 (89)	60 (85)	56 (78)
Závažné nežiaduce účinky	7 (9)	3 (4)	6 (8)
Infekcie vyžadujúce hospitalizáciu	1 (1)	1 (1)	2 (3)
Neoplazmy	2 (3)	1 (1)	1 (1)
Úmrtia	0 (0)	0 (0)	0 (0)
NÚ vedúce k prerušeniu liečby	1 (1)	0 (0)	1 (1)

Cohen SB et al. *Arthritis Rheum* 2008;58(5):1299–1309.

Tabuľka 6
Nežiaduce účinky vyskytujúce sa v počte ≥ 10 %

Udalosť	Placebo N = 75	Denosumab 60 mg N = 71	Denosumab 180 mg N = 72
	n (%)	n (%)	n (%)
Vzplanutie RA	25 (33)	21 (30)	21 (29)
Infekcie horných ciest dýchacích	6 (8)	11 (15)	9 (13)
Sinusitída	8 (11)	4 (6)	8 (11)
Nazofaryngitída	9 (12)	5 (7)	5 (7)
Chríпка*	0 (0)	2 (3)	7 (10)

*Self-reported; no case definition was used.

Cohen SB et al. *Arthritis Rheum* 2008;58(5):1299–1309.

bovej skupine; 0,13 (medián 0,00) u denosumabu 60 mg a 0,06 (medián 0,00) u denosumabu 180 mg. Rozdiel medzi placebovou skupinou a skupinou s denosumabom 180 mg bol štatisticky signifikantný ($P = 0,007$), štatisticky nesignifikantná zmena bola v skupine s denosumabom 60 mg ($P = 0,118$). Percento pacientov, ktorí mali stabilné alebo znížené MRI skóre pre placebo, denosumab 60 mg a denosumab 180 mg bolo 39 %, 51 % a 64 %.

Rádiologická progresia: modifikované Sharp skóre pre erózie bolo zvýšené u placeba. Oproti úvodu bolo priemerné zvýšenie Sharp skóre pre erózie v 6. mesiaci u placeba, denosumabu 60 mg, denosumabu 180 mg nasledovné: 0,59; 0,25 ($P = 0,277$); 0,05 ($P = 0,019$) a 1,34; 0,33 ($P = 0,012$); 0,19 ($P = 0,007$) v 12. mesiaci (graf 1).

Zmeny v markeroch a BMD: Liečba denosumabom spôsobila pretrvávajúci pokles markerov kostného obratu (sérového CTX a PINP) v 3., 6. a 12. mesiaci. V 12. mesiaci bolo zaznamenané nasledujúce priemerné percento zmeny u placebo, denosumabu 60 mg, denosumabu 180 mg: pre lumbálnu chrbticu 0,9 %; 3,0 %; 4,0 %; pre celkovú oblasť proximálneho femuru – 0,3 %; 1,6 %; 1,7 %; pre trochanter: – 0,3 %; 2,0 %; 2,1 %; pre krčok femuru – 0,5 %; 1,3 %; 1,6 %. V porovnaní s placebom bol u oboch denosumabových dávok pozorovaný pozitívny efekt na BMD v 12. mesiaci ($P < 0,05$) (graf 2, 3, 4).

Nežiaduce účinky: Výskyt NÚ bol porovnateľný vo všetkých troch skupinách. Najčastejšie NÚ počas 12 mesiacov štúdie boli vzplanutie RA, infekty horných ciest dýchacích a sinusitída. Nebol zaznamenaný závažný nežiaduci účinok a incidencia novotvarov bola porovnateľná vo všetkých troch skupinách (tabuľka 5, 6).

V horeuvedenej multicentrickej, randomizovanej, dvojitozaslepanej placebom kontrolovanej štúdií podávanie denosumabu 60 alebo 180 mg 2-krát ročne inhibovalo progresiu kostných erózií u pacientov s aktívnou erozívnu RA, ktorí boli liečení metotrexátom. Antierozívny efekt po 6 mesiacoch (meraný skóre erózií na MRI a modifikovaným skóre erózií podľa Sharpa) bol oproti placebu väčší u skupiny s dávkou denosumabu 180 mg. Redukcia štrukturálneho poškodenia v skupine s dávkou denosumabu 60 mg bola v 12. mesiaci väčšia oproti placebu (merané celkovým modifikovaným Sharp skóre a modifikovaným skóre erózií podľa Sharpa). Konzistentne s predklinickými dátami denosumab nemal vplyv na aktivitu reumatoidnej artritídy hodnotenú ACR, DAS 28 a prítomnosťou vzplanutí RA [6].

Zápalové zmeny u RA spôsobujú erózie kostí ale aj mäkkých tkanív v kĺboch. Kostná resorpcia je regulovaná RANKL, ktorý je esenciálny pre tvorbu, funkcie a prežívanie osteoklastov. Naviazaním RANKL na jeho receptor RANK sa spúšťa osteoklastogenéza. Lokálne mikroprostredie v zapálenom kĺbe pri RA podporuje rozvoj osteoklastogenézy, a to jednak zvýšenou produkciou RANKL v mieste kostných erózií a tiež súčasným znížením tvorby OPG, ktorý je prirodzeným inhibítorom RANKL. Pacienti s aktívnou RA majú vyššie hladiny RANKL v porovnaní so zdravými jednotlivcami, alebo pacientmi s inaktívnou RA a pomer medzi hladinou RANKL a OPG koreluje s rozsahom erózií kostí. Efektívna inhibícia biologickej aktivity RANKL u RA môže obmedziť proces fokálnej erózie kosti [1].

Denosumab je plne humánna monoklonálna protilátka, ktorá sa s vysokou špecificitou a senzitivitou viaže na

RANKL, čo má za následok zníženie osteoklastogenézy. Denosumab predstavuje novú liečebnú možnosť, ktorá ochraňuje pred deštruktívnym vplyvom ochorenia, ale s chýbajúcim účinkom na zápalovú zložku. Denosumab nemal vplyv na zúženie kĺbovej štrbiny, čo mohlo byť vplyvom mechanizmu účinku alebo vplyvom fixných dávok denosumabu používaných v štúdií. V oboch skupinách s denosumabom bola v 3. mesiaci pozorovaná supresia pomeru CTX-II/kreatinín, ktorá indikuje potenciál denosumabu na redukciu erózií chrupky, táto supresia však nepretrvávala v 6. a 12. mesiaci, z čoho sa predpokladalo, že dávky denosumabu neboli dostatočné na redukciu poškodení chrupky počas obdobia 6 mesiacov [6].

Bolo pozorované signifikantné zvýšenie BMD v oblasti drierkovej chrbtice, bedra, krčka femuru a trochantera u pacientov liečených denosumabom, ktoré ale nebolo také významné ako v štúdiách s PMO. Je niekoľko možných vysvetlení: jednak populácia štúdie bola rôznorodá, jednak RA je rizikovým faktorom pre vznik osteopénie a osteoporózy, tiež inklúzne kritériá nepožadovali prítomnosť nízkej BMD pri začatí štúdie a mnohí pacienti mali normálnu kostnú denzitu. Časť pacientov ($n = 49$) bolo pre výskyt osteoporózy (PMO alebo steroidmi indukovanvej) súčasne liečených bisfosfonátmi. Sumárne pacienti liečení denosumabom mali 2–4-krát väčší nárast BMD oproti pacientom liečeným len bisfosfonátmi.

Predchádzajúce zistenia Deodhara a kol. potvrdili, že strata BMD u RA v oblasti rúk je prvým indikátorom progresie kostných erózií, prediktorom zhoršenia ich funkcií a jej inhibícia by mohla pôsobiť preventívne pri funkčnom poškodení rúk, preto 56 pacientov malo sledované BMD v oblasti rúk. Podávanie denosumabu u týchto pacientov viedlo k inhibícii fokálnej straty kosti [7].

Výsledky štúdie 2. fázy potvrdili, že k MTX pridaná liečba denosumabom 2-krát ročne v porovnaní s placebom inhibuje štrukturálne poškodenie kosti, zlepšuje BMD a znižuje kostný obrat u pacientov s RA, a to bez zvýšenia výskytu nežiaducich účinkov. V predpokladanej III. fáze klin. skúšania bude možné ozrejmiť dávkovaciu schému liečby osteoporózy pri RA.

Literatúra

1. Gravallese EM, Manning C, Tsay A et al. Synovial tissue in rheumatoid arthritis is a source of osteoclast differentiation factor. *Arthritis and Rheumatism* 2000; 43:250–258.
2. Schett G, Hayer S, Zwerina J, Redlich K, Smolen JS. Mechanisms of disease: the link between RANKL and arthritic bone disease. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2005; 1:47–54.
3. Romas E, Gillespie MT, Martin TJ. Involvement of receptor activator of NF kappa B ligand and tumor necrosis factor-alpha in bone destruction in rheumatoid arthritis. *Bone* 2002;30:340–346.
4. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006;354:821–831.
5. Foley-Nolan D, Stack JP, Ryan M et al. Magnetic resonance imaging in the assessment of rheumatoid arthritis – a comparison with plain film radiographs. *Br J Rheumatol* 1991;30:101–106.
6. Cohen SB, Dore RK, Lane NE et al. Denosumab Treatment Effects on Structural Damage, Bone Mineral Density, and Bone Turnover in Rheumatoid Arthritis A Twelve-Month, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase II Clinical Trial. *Arthritis Rheum* 2008;5:1299–1309.
7. Deodhar A, Dore RK, Mandel D et al. Denosumab-Mediated Increase in Hand Bone Mineral Density Associated With Decreased Progression of Bone Erosion in Rheumatoid Arthritis Patients. *Arthritis Care & Research* 2010;62:569–574.