

# Kardiovaskulární bezpečnost léčby přípravkem tocilizumab: výsledky klinické studie ENTRACTE

## Cardiovascular safety of tocilizumab therapy: results of the ENTRACTE Clinical Trial

Heřman Mann

Revmatologická klinika 1. LF UK a Revmatologický ústav, Praha

✉ MUDr. Heřman Mann | mann@revma.cz | www.revma.cz

### Klíčové slová/Klíčová slova

kardiovaskulární riziko  
lipidogram  
revmatoidní artritida  
tocilizumab

### Key words

cardiovascular risk  
lipidogram  
rheumatoid arthritis  
tocilizumab

*Doručené do redakcie/*

*Doručeno do redakce/Received*

*29. 3. 2018*

*Přijaté po recenzii/*

*Přijato po recenzii/Accepted*

*4. 5. 2018*

### Abstrakt

Revmatoidní artritida je spojená se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních onemocnění, na kterém se kromě klasických rizikových faktorů podílí i chronický zánět. U pacientů s revmatoidní artritidou byl popsán tzv. lipidový paradox, tedy skutečnost, že zánět navozuje pokles a úspěšná protizánětlivá léčba je naopak spojena se vzestupem hladin sérových lipidů. Potlačení zánětlivé aktivity metotrexátem nebo biologickými přípravky vede ke snížení rizika kardiovaskulárních onemocnění. V průběhu léčby tocilizumabem dochází k výraznějšímu zvýšení hladin cholesterolu než při léčbě blokátory tumor nekrotizujícího faktoru  $\alpha$ . Změny lipidogramu se obvykle objevují již v prvních týdnech léčby tocilizumabem a následně se stabilizují. Analýza údajů z klinické praxe ani klinická studie (klinické hodnocení) ENTRACTE neprokázaly zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod při léčbě tocilizumabem ve srovnání s jinými biologiky.

### Abstract

Rheumatoid arthritis is associated with an increased risk of cardiovascular disease, due to chronic inflammation in addition to other typical risk factors. A so-called lipid paradox has been described in patients with rheumatoid arthritis, a situation in which inflammation induces a decrease and successful anti-inflammatory treatment is associated with an increase in serum lipid levels. Suppression of inflammatory activity by methotrexate or biological agents leads to a reduction of cardiovascular disease risk. During treatment with tocilizumab, there is a more significant increase in cholesterol levels compared with treatment with tumor necrosis factor- $\alpha$  blockers. Changes in the lipid levels usually occur within the first weeks of treatment with tocilizumab and stabilize thereafter. Analysis of available data and the results of ENTRACTE trial failed to show an increased risk of cardiovascular events associated with tocilizumab compared to other biologics.

## Úvod

### Léčba revmatoidní artritidy

Revmatoidní artritida je nejčastější autoimunitní onemocnění postihující klouby, které způsobuje nejen významné snížení funkčních schopností a kvality života nemocných, ale je spojeno i s vyšší mortalitou. V posledních dvou dekádách došlo k významnému prohloubení znalostí o etiopatogenezi revmatoidní artritidy a s tím spojenému rozšíření léčebných možností. Onemocnění samotné zůstává ve většině případů nevléčitelné, ale při

včasném zahájení léčby lze u většiny nemocných usilovat o dosažení klinické remise a zabránění vzniku nevratného poškození.

Nejdůležitější roli při léčbě revmatoidní artritidy mají tzv. chorobu-modifikující léčiva (Disease Modifying Antirheumatic Drugs – DMARD), která ovlivňují průběh onemocnění a zpomalují rentgenovou progresi [1]. Lékem volby je metotrexát. Pokud dojde k selhání léčby prvním chorobu-modifikujícím léčivem, můžeme zvolit jiné, podávat kombinaci několika zároveň anebo zahájit léčbu biolo-

gickým přípravkem. Zvláště u nemocných s vysokou aktivitou onemocnění a/nebo s rizikovými faktory nepříznivého vývoje je vhodné nasazení biologické léčby. V brzké době bude možné ve 2. nebo 3. linii léčby místo biologických přípravků zvolit i inhibitory Janus-kinázy (schéma 1).

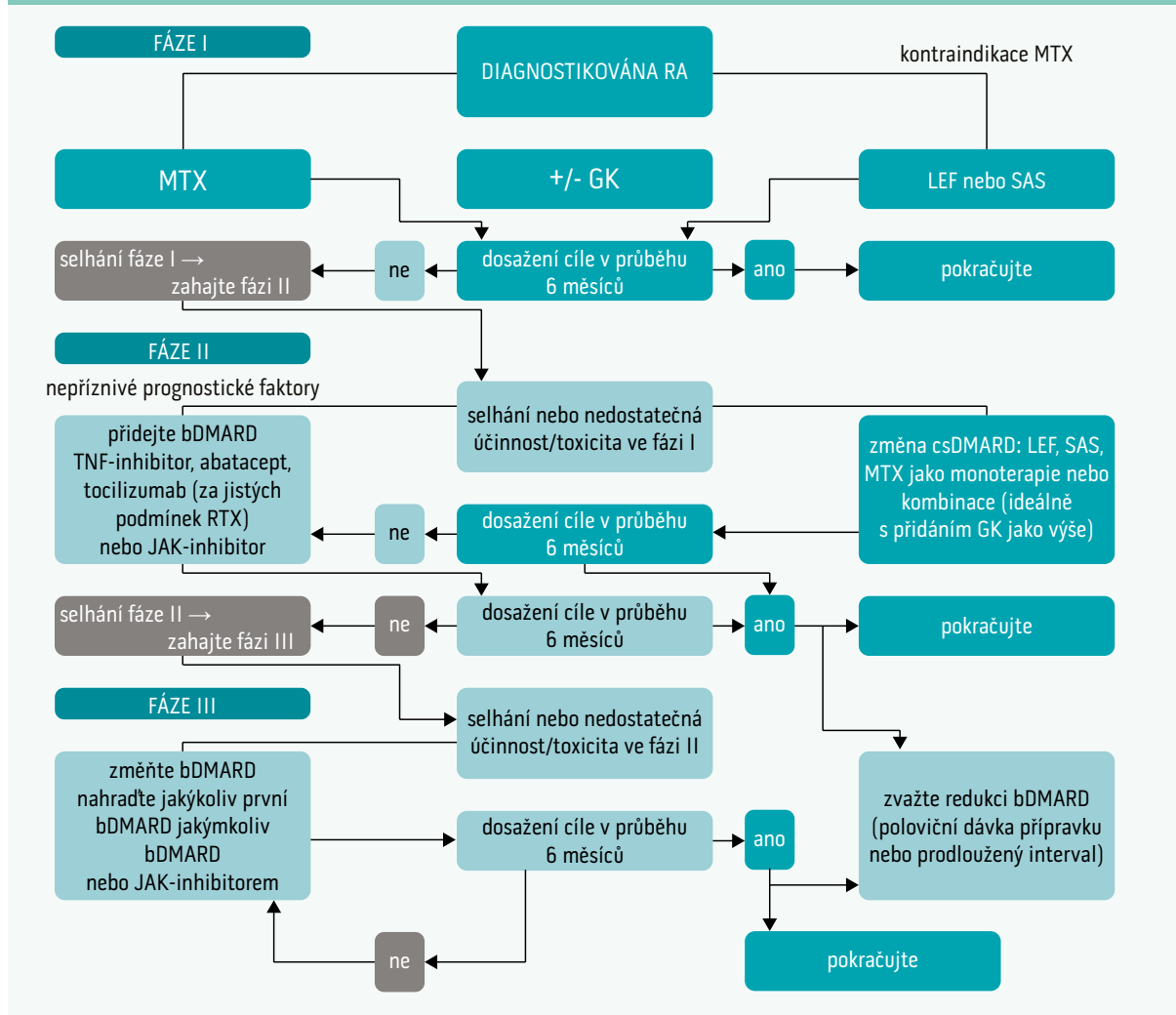
### Kardiovaskulární riziko u nemocných s revmatoidní artritidou

Riziko mortality na kardiovaskulární onemocnění (KVO) je u nemocných s revmatoidní artritidou (RA) ve srovnání s běžnou populací zvýšeno o polovinu a choroby srdce a cév jsou nejčastější příčinou úmrtí [2]. Riziko infarktu myokardu, po adjustaci s ohledem na ostatní rizikové faktory, je u pacientů s RA dvojnásobné a odpovídá riziku nemocných s diabetem 2. typu. Navíc nemocní s RA mívají

častěji asymptomatickou formu ischemické choroby srdeční spojenou s rizikem rozvoje městnavého srdečního selhání nebo náhlé smrti. Kromě tradičních rizikových faktorů, jako je hypertenze, kouření či diabetes, hraje u těchto nemocných důležitou roli chronický zánětlivý proces. Ve velké mezinárodní kohortě bylo 30 % kardiovaskulárních (KV) příhod nemocných s RA přičteno na vrub samotného základního onemocnění [3].

Z výsledků Framinghamské studie a z dalších epidemiologických sledování víme, že v běžné populaci je vyšší hladina celkového cholesterolu spojena s vyšším rizikem KVO. U nemocných s aktivní RA byl však popsán tzv. lipidový paradox, totiž skutečnost, že nemocní s nižším celkovým cholesterolem mají vyšší kardiovaskulární riziko (graf 1) [4]. Při revmatoidní artritidě totiž dochází ke kvantitativním i kv-

Schéma 1 | Algoritmus léčby revmatoidní artritidy. Upraveno podle [1]



bDMARD – biologický chorobu-modifikující přípravek/biologic Disease Modifying Antirheumatic Drugs, csDMARD – konvenční syntetický chorobu-modifikující přípravek/conventional synthetic DMARD GK – glukokortikoidy JAK – Janus kináza LEF -leflunomid MTX – metotrexát RA – revmatoidní artritida RTX – rituximab SAS – sulfasalazin

litativním změnám lipoproteinů, klesá hladina LDL-cholesterolu a HDL-částice ztrácejí svůj protizánětlivý účinek. Tyto změny korelují se zánětlivou aktivitou onemocnění a je třeba je zohledňovat při interpretaci výsledků lipidogramu. Tradiční prediktivní modely (např. SCORE) podceňují KV-riziko u nemocných s revmatoidní artritidou, protože nezohledňují aktivitu zánětu. Evropská revmatologická společnost (European League Against Rheumatism – EULAR) proto původně doporučovala vypočítané riziko násobit 1,5krát u těch nemocných, kteří splňují alespoň 2 z následujících kritérií: trvání onemocnění  $\geq 10$  let, pozitivita revmatoidních faktorů a/nebo protilátek proti citrulinovaným peptidům (Anti-Citrullinated Protein Antibodies – ACPA), přítomnost významných mimokloubních komplikací [5]. Na základě nových poznatků o KV-riziku u revmatických nemocných však novelizovaná doporučení EULAR (2017) považují již všechny pacienty s RA a jinými formami zánětlivých onemocnění kloubů za osoby se zvýšeným KV-rizikem a doporučují používat koeficient 1,5 bez omezení [6]. Bohužel tato metoda, ani pozdější pokusy o vytvoření prediktivního modelu určeného pro nemocné s revmatoidní artritidou, spolehlivý odhad KV-rizika neumožňují [7].

### Vliv biologické léčby na kardiovaskulární riziko

V současné době je v České republice pro léčbu revmatoidní artritidy registrováno 8 různých biologických přípravků: 5 z nich patří mezi blokátory tumor nekrotizujícího faktoru  $\alpha$  (TNF $\alpha$ -blokátory: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab a infliximab), 3 zbývající mají jiný mechanismus účinku. Abatacept blokuje aktivaci T-lymfocytů, rituximab působí na B-lymfocyty a tocilizumab inhibuje účinky interleukinu 6. Všechna tato léčiva by měla být podávána v kombinaci s metotrexátem. Výběr konkrétního přípravku závisí nejen na průběhu a aktivitě onemocnění, ale mimo jiné

také na spektru nežádoucích účinků daného přípravku a na komorbiditách a preferencích nemocného. Metaanalýza výsledků 28 klinických hodnocení prokázala, že u nemocných s revmatoidní artritidou je léčba metotrexátem a blokátory TNF $\alpha$  byla spojená s 30% snížením rizika KV-příhod [8]. Ve stejné práci bylo potvrzeno zvýšené KV-riziko spojené s podáváním nesteroidních antirevmatik a glukokortikoidů. Výrazně nižší riziko KV-příhod u nemocných s revmatoidní artritidou léčených blokátory TNF $\alpha$  prokázala i analýza výsledků registru CORRONA [9].

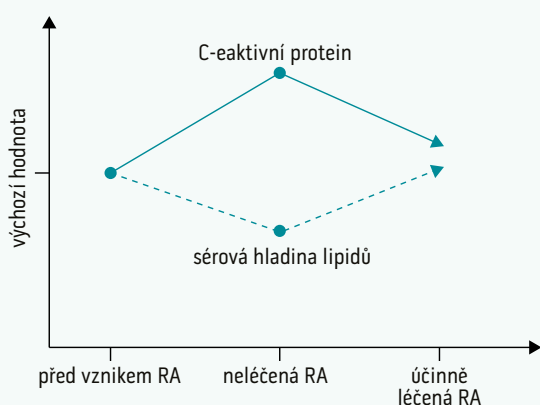
### Bezpečnost léčby přípravkem tocilizumab

Tocilizumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti receptoru pro interleukin 6 (IL6), která se váže s vysokou afinitou na transmembránovou i solubilní formu IL6R. Vazba zabraňuje vzniku komplexu IL6/IL6R, a tím blokuje přenos signálu IL6. Tocilizumab je indikován k léčbě RA po selhání předchozí léčby DMARD nebo blokátory TNF $\alpha$ . V průběhu léčby tocilizumabem může docházet k zvýšení hladin LDL- a HDL-cholesterolu. Změny lipidogramu se obvykle objevují již v prvních týdnech léčby a následně se stabilizují. Průměrně dochází ke zvýšení o přibližně 10–20 % výchozích hodnot, ale v některých případech může být vztup výraznější.

V klinické studii (klinickém hodnocení) MEASURE došlo u nemocných léčených tocilizumabem ke zvýšení hladin LDL-cholesterolu, ale zároveň nebyly zjištěny významné změny v koncentraci malých denzních nebo oxidovaných LDL-částic, které jsou spojeny se zvýšeným KV-rizikem [10]. V této klinické studii a také v post-hoc analýze dat z klinické studie ADACTA byl dále prokázán příznivý vliv tocilizumabu na snížení proaterogenních faktorů: sérového amyloidu A asociovaného s HDL, sekretorické fosfolipázy A2 skupiny IIA a lipoproteinu (a) [11]. Otázkou je, jaký mají tyto změny lipidogramu vliv na KV-riziko nemocných s revmatoidní artritidou. Při retrospektivní analýze údajů o téměř 4 000 nemocných, kteří byli léčeni přípravkem tocilizumab v rámci klinických studií, byla incidence závažných kardiovaskulárních příhod 3,4 případu na 1000 pacientů-roků [11]. Při zahájení léčby byly s vyšším KV-rizikem spojené tyto faktory: vyšší věk, anamnéza kardiovaskulárních onemocnění, vyšší aktivita revmatoidní artritidy a vyšší poměr celkového/HDL-cholesterolu. V průběhu léčby tocilizumabem korelovala s rizikem KV-příhod aktivita onemocnění, ale ne změny lipidového spektra. Výsledky těchto relativně malých a krátkých studií, do kterých byla zařazena vysoce selektovaná populace nemocných s revmatoidní artritidou, nedovolují přímé posouzení KV-bezpečnosti léčby přípravkem tocilizumab. K tomuto účelu se lépe hodí porovnání nežádoucích účinků léčby u velkého počtu léčených nemocných z běžné klinické praxe.

Analýza údajů ze 3 velkých amerických zdravotnických databází neprokázala u nemocných s RA léčených v 2. linii blokátorem TNF $\alpha$  nebo tocilizumabem rozdíl v riziku hospitalizace pro akutní infarkt myokardu nebo pro cévní

**Schéma 2 | Lipidový paradox.** Schématické znázornění vztahu hladin lipidů a aktivity zánětu u nemocných s revmatoidní artritidou. Upraveno podle [2]



RA – revmatoidní artritida

mozkovou příhodu (relativní incidence 5,9 versus 5,2 případů na 1 000 paciento-roků sledování) [12]. Při využití stejných zdrojů dat nebyl prokázán ani rozdíl ve výskytu KV-příhod mezi pacienty léčenými tocilizumabem nebo abataceptem [13].

### Klinická studie ENTRACTE

Na základě intenzivní debaty o možných kardiovaskulárních nežádoucích účincích si americká regulační agentura FDA vyžádala přímé srovnání bezpečnosti léčby tocilizumabem s léčbou blokátorem TNF $\alpha$ . Výsledkem bylo klinické hodnocení ENTRACTE, ve kterém byli nemocní s RA a s vysokým KV-rizikem léčeni tocilizumabem nebo etanerceptem [14]. Do studie ENTRACTE bylo zařazeno 3 080 nemocných starších 50 let s alespoň jedním významným kardiovaskulárním rizikovým faktorem, s preexistujícím onemocněním srdce a cév nebo s mimokloubními komplikacemi RA. Hlavním sledovaným parametrem byl čas do výskytu závažného projevu onemocnění srdce a cév (Major Adverse Cardiovascular Events – MACE), který byl definován jako úmrtí z KV-příčin, infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda.

Nemocní byli randomizováni k léčbě jedním z hodnocených přípravků v poměru 1 : 1, léčbu změnilo z různých důvodů v průběhu studie 23 % nemocných léčených etanerceptem a 26 % léčených tocilizumabem. Celou dobu sledování, která trvala průměrně 3,2 roku, dokončilo 96 % z původně zařazených pacientů.

Při analýze podle původního léčebného záměru (intention to treat – ITT) nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v incidenci MACE mezi nemocnými léčenými tocilizumabem (83 případů v průběhu 4 900 paciento-roků sledování) a etanerceptem (78 případů v průběhu 4 891 pa-

ciento-roků sledování): poměr rizika 1,05; 95% interval spolehlivosti 0,77–1,43. Hranice noninferiority, která byla předem stanovena jako relativní nárůst KV-příhod o 43%, nebyla překročena a klinická studie tedy neprokázala významně vyšší KV-riziko při léčbě tocilizumabem. Hlavní výsledky klinického hodnocení shrnuje tab. U nemocných léčených tocilizumabem došlo po 4 týdnech léčby, ve srovnání pacienty léčenými přípravkem etanercept, k významnému vzestupu hodnot celkového cholesterolu, LDL, HDL i triglyceridů. Po zbytek sledování se hladiny lipoproteinů již významněji neměnily.

### Závěr

Nejčastější příčinou úmrtí nemocných s revmatoidní artritidou jsou onemocnění srdce a cév. Je třeba si uvědomit, že běžně používané algoritmy jako např. SCORE podceňují kardiovaskulární riziko u nemocných s revmatoidní artritidou. Kromě modifikace klasických rizikových faktorů aterosklerózy je pro nemocné s revmatoidní artritidou důležité dosáhnout pomocí léčby potlačení zánětlivé aktivity onemocnění. Léčba tocilizumabem, blokátorem interleukinu 6, způsobuje výraznější změny lipidogramu než léčba inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru  $\alpha$ , ale není spojena s vyšším rizikem kardiovaskulárních příhod.

Podpořeno projektem koncepčního rozvoje výzkumné organizace MZČR 023728 (Revmatologický ústav).

### Literatura

- Šenolt L, Mann H, Závada J et al. Doporučení České revmatologické společnosti pro farmakologickou léčbu revmatoidní artritidy 2017. Čes Revmatol 2017; 25(1): 8–24.

**Tab | Výsledky klinického hodnocení ENTRACTE.** Počty a poměr rizik pro první případy jednotlivých KV-příhod (Coxův regresní model stratifikovaný podle předchozí expozice blokátorům TNF $\alpha$  a anamnézy KVO). Upraveno podle [13]

kardiovaskulární příhody	etanercept	tocilizumab	tocilizumab vs etanercept	
	N = 1542 počet	N = 1538 počet	HR	95 % IC
MACE – analýza ITT	78	83	1,05	0,77; 1,43
MACE – analýza OT	52	57	1,11	0,76; 1,62
úmrtí z KV-příčin	35	36	1,03	0,64; 1,63
AIM (nefatální)	31	28	0,89	0,54; 1,49
CMP (nefatální)	15	24	1,53	0,80; 2,92
celková mortalita	64	64	0,99	0,70; 1,41
hospitalizace pro MSS	8	12	1,50	0,61; 3,67
MACE + hospitalizace pro MSS	85	90	1,05	0,78; 1,41
AIM (celkem)	32	29	0,90	0,54; 1,48
CMP (celkem)	16	26	1,55	0,83; 2,90

AIM – akutní infarkt myokardu, CMP – cévní mozková příhoda, ITT – analýza podle původního léčebného záměru (Intention To Treat), MACE – závažný projev onemocnění srdce a cév (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda), MSS – městnavé srdeční selhání, OT – analýza podle skutečně podstoupené léčby (On Treatment)

2. Choy E, Ganesalingam K, Semb AG et al. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53(12): 2143–2154. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keu224>>.
3. Crowson CS, Rollefstad S, Ikeda E et al. Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2018;77(1):48–54. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211735>>.
4. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(3): 482–487. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.135871>>.
5. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(2): 325–331. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.113696>>.
6. Crowson CS, Gabriel SE, Semb AG et al. Rheumatoid arthritis-specific cardiovascular risk scores are not superior to general risk scores: a validation analysis of patients from seven countries. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56(7): 1102–1110. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kex038>>.
7. Roubille C, Richer V, Starnino T et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(3): 480–489. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206624>>.
8. Greenberg JD, Kremer JM, Curtis JR et al. Tumour necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(4): 576–582. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.129916>>.
9. McInnes IB, Thompson L, Giles JT et al. Effect of interleukin-6 receptor blockade on surrogates of vascular risk in rheumatoid arthritis: MEASURE, a randomised, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(4): 694–702. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204345>>.
10. Gabay C, McInnes IB, Kavanaugh A et al. Comparison of lipid and lipid-associated cardiovascular risk marker changes after treatment with tocilizumab or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(10): 1806–1812. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207872>>.
11. Kim SC, Solomon DH, Rogers JR et al. Cardiovascular safety of tocilizumab versus tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: a multi-database cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69(6): 1154–1164. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/art.40084>>.
12. Kim SC, Solomon DH, Rogers JR et al. No difference in cardiovascular risk of tocilizumab versus abatacept for rheumatoid arthritis: A multi-database cohort study. *Semin Arthritis Rheum* 2018. pii: S0049-0172(17)30810-7. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.03.012>>.
13. Giles JT, Sattar N, Gabriel SE et al. Comparative cardiovascular safety of tocilizumab vs etanercept in rheumatoid arthritis: results of a randomized, parallel-group, multicenter, noninferiority, phase 4 clinical trial. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68(Suppl 10): 4357–4359. Dostupné z DOI: <<http://acrabstracts.org/abstract/comparative-cardiovascular-safety-of-tocilizumab-vs-etanercept-in-rheumatoid-arthritis-results-of-a-randomized-parallel-group-multicenter-noninferiority-phase-4-clinical-trial>>.