

Niedokrwistość chorób przewlekłych w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów

Anaemia of chronic diseases in rheumatoid arthritis

Justyna Fryc, Stanisław Sierakowski

Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Słowa kluczowe: niedokrwistość, interleukina 6, reumatoidalne zapalenie stawów.

Key words: anaemia, interleukin-6, rheumatoid arthritis.

Streszczenie

Niedokrwistość chorób przewlekłych stanowi jedno z najczęstszych zaburzeń hematologicznych obserwowanych u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Stwierdza się ją także w wielu innych procesach chorobowych, takich jak: nowotwory, choroby zakaźne i zapalne, niewydolność serca czy cukrzyca. Patogeneza tego schorzenia nie jest jednak jeszcze w pełni poznana. W procesie rozwoju choroby rolę odgrywają mediatory stanu zapalnego, takie jak czynnik martwicy nowotworów α , interleukiny (IL-1, IL-6 i IL-10). Hepcidyna jest jednym z kluczowych białek w patogenezie niedokrwistości chorób przewlekłych, ponieważ hamuje absorpcję żelaza oraz jego uwalnianie z makrofagów. W artykule przedstawiono patogenezę niedokrwistości chorób przewlekłych u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Celem pracy jest także podsumowanie wyników ostatnio prowadzonych badań dotyczących roli hamowania IL-6 u pacjentów z niedokrwistością chorób przewlekłych w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. Wykazano, że blokowanie receptora dla IL-6 z użyciem tocilizumabu prowadzi do zwiększenia stężenia hemoglobiny w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Summary

Anaemia of chronic diseases (ACD) is one of the most common hematologic abnormalities in patients with rheumatoid arthritis. It can be observed in a variety of conditions, including neoplastic, infectious and inflammatory diseases, heart failure or diabetes mellitus. However, until recently, little about its pathogenesis has been known. Inflammatory mediators such as tumour necrosis factor-alpha, interleukin-1, interleukin-6 and interleukin-10 play a role in this disorder. Hepcidin is one of key proteins in pathogenesis of ACD as it decreases iron absorption and iron release from macrophages. The pathogenesis of ACD is presented in this paper. Additionally, this review provides a summary of recent studies investigating the role of blocking interleukin-6 in rheumatoid arthritis patients with ACD. Inhibition of the interleukin-6 receptor with tocilizumab leads to an increase in haemoglobin levels as compared to placebo.

Wstęp

Niedokrwistość jest najczęstszym zaburzeniem hematologicznym obserwowanym u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS). Częstość jej występowania wśród chorych z RZS waha się od 33% do 60% [1]. Tak duża rozpiętość obserwowanych wyników jest spowodowana brakiem ujednoczonych kryteriów diagnostycznych rozpoznawania niedokrwistości oraz zróż-

nicowaniem badanych populacji chorych z RZS. Ogólnie przyjęta definicja podaje, że niedokrwistość to zmniejszenie stężenia hemoglobiny (Hb), hematokrytu (Ht) i liczby erytrocytów we krwi o ponad 2 odchylenia standardowe od wartości prawidłowych [2]. Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia niedokrwistość rozpoznaje się wówczas, gdy stężenie hemoglobiny wynosi poniżej 13 g/dl u mężczyzn i poniżej 12 g/dl u kobiet.

Adres do korespondencji:

dr med. Justyna Fryc, Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Uniwersytecki Szpital Kliniczny, ul. M. Skłodowskiej-Curie 24 A, 15-276 Białystok, tel. +48 85 746 84 82, faks +48 85 746 86 06, e-mail: justyna.fryc@umb.edu.pl

Według innych autorów proponowane dolne granice „prawidłowych” wartości stężenia hemoglobiny wahają się od 13 g/dl do 14,2 g/dl u mężczyzn i od 11,6 g/dl do 12,3 g/dl u kobiet [3].

Patogeneza niedokrwistości w reumatoidalnym zapaleniu stawów

Niedokrwistość stwierdzana w zapalnych układowych chorobach tkanki łącznej, w tym u chorych z RZS, może być wynikiem niedoboru żelaza wywołanego utratą krwi, spowodowaną przede wszystkim krwawieniami z przewodu pokarmowego po stosowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Może być również skutkiem hipoplazji układu czerwonekrwinkowego, np. poplekowej, czy też niedoboru witaminy B₁₂ i/lub kwasu foliowego. Jednakże zdecydowaną większość, bo ponad 60%, przypadków wszystkich niedokrwistości u chorych na RZS stanowi niedokrwistość chorób przewlekłych (łac. *anaemia morborum chronicorum*, ang. *anemia of chronic diseases* – ACD) [1, 4]. Ten typ niedokrwistości występuje u chorych z pobudzeniem układu immunologicznego związanym z procesem zapalnym. Niedokrwistość chorób przewlekłych jest zazwyczaj normochromiczna i normocytarna, stężenie hemoglobiny wynosi zwykle powyżej 9 g/dl, obraz krwi obwodowej jest najczęściej prawidłowy, ale może wystąpić leukocytoza i nadpłytkowość. Cechy charakterystyczne takiej niedokrwistości to: zmniejszona produkcja erytrocytów, mała liczba retikulocytów, zmniejszone stężenie żelaza w osoczu ze zmniejszoną jego zdolnością wiązania przez transferynę, zwiększone stężenie ferrytyny [5]. Pojawienie się niedokrwistości chorób przewlekłych wiązano początkowo z występowaniem w organizmie przewlekłego stanu zapalnego i zakażeń oraz nowotworów. Dalsze obserwacje wykazały, że może ona występować także w przebiegu niewydolności serca, cukrzycy, ciężkich urazów i u chorych z pobudzeniem układu immunologicznego.

Patogeneza niedokrwistości w przebiegu przewlekłych chorób zapalnych jest wieloczynnikowa. Dochodzi w niej do aktywacji komórek immunologicznie kompetentnych i zwiększonej sekrecji cytokin, które osłabiają erytropoezę przez supresję układu czerwonekrwinkowego w szpiku, zaburzenia produkcji erytropoetyny (EPO) i gospodarki żelazem oraz w mniejszym stopniu poprzez skrócenie czasu przeżycia krwinek czerwonych [6]. W niedokrwistości chorób przewlekłych stwierdzono zmniejszenie odpowiedzi szpiku kostnego na erytropoetynę. Prawdopodobnie ma to związek ze zmniejszoną ekspresją jej receptorów i zwiększoną apoptozą komórek prekursorowych erytropoezy w szpiku kostnym [7]. Skrócenie okresu przeżycia erytrocytów wiąże się również ze zwiększoną erytrofagocytozą [8].

Ponadto na skutek zwiększonej sekrecji cytokin, takich jak IL-1 i IL-6 oraz czynnik martwicy nowotworów α (TNF- α), dochodzi do sekrecji interferonu β (IFN- β) i interferonu γ (IFN- γ) przez limfocyty T [9]. Powoduje to aktywację makrofagów i nadmierne gromadzenie w nich żelaza. W wyniku tych procesów następuje zmniejszenie osoczonego stężenia żelaza i osłabienie syntezy hemoglobiny.

W wyniku procesów zapalnych toczących się w organizmie dochodzi również do stymulacji uwalniania hepcydyny. Hepcydyna to wytwarzany w wątrobie hormon peptydowy o małej masie cząsteczkowej. Wiąże ona białko transportujące żelazo, zwane ferroportyną, w konsekwencji inicjując jego degradację. W rezultacie hepcydyna silnie hamuje wchłanianie żelaza z przewodu pokarmowego oraz hamuje uwalnianie żelaza z układu siateczkowo-śródbłonkowego (ryc. 1). W wyniku tego stężenie żelaza w osoczu znacznie się zmniejsza. Zwiększone stężenie hepcydyny oraz cytokin prozapalnych w surowicy uniemożliwia wykorzystanie żelaza przez erytroblasty, mimo wystarczających jego zapasów w tkankach. Interleukina 6 przy udziale białka STAT3 indukuje transkrypcję genu kodującego hepcydynę [10]. Ciężkość niedokrwistości koreluje ze stężeniem IL-6, a niekontrolowana, nadmierna produkcja tej interleukiny wydaje się jednym z głównych mediatorów w patogenezie niedokrwistości chorób przewlekłych, w szczególności w populacji pacjentów z RZS [11–15].

Nasilenie niedokrwistości koreluje z aktywnością RZS, wiąże się z występowaniem uczucia zmęczenia, co z kolei ma negatywny wpływ na jakość życia chorych. Związek pomiędzy niedokrwistością a nasileniem aktywności choroby stał się przyczyną zainteresowania anemią jako potencjalnym celem terapeutycznym w RZS. Badania kliniczne wskazują, że wzrost wartości hemoglobiny u chorych z RZS i niedokrwistością po zastosowaniu terapii z użyciem infliksymabu, a także erytropoetyny, prowadzi do poprawy jakości życia pacjentów oraz skutkuje zmniejszeniem nasilenia bólu mierzonoego za pomocą wizualnej skali analogowej (*Visual Analogue Scale* – VAS), zmniejszeniem liczby obrzękniętych stawów oraz zmniejszeniem wartości współczynnika Ritchie [16–18]. Mimo znaczącego postępu w leczeniu RZS, który dokonał się w ciągu ostatnich lat, głównie dzięki wdrożeniu leczenia biologicznego, nadal u dużego odsetka chorych stwierdza się występowanie niedokrwistości.

Postępowanie terapeutyczne w niedokrwistości u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów

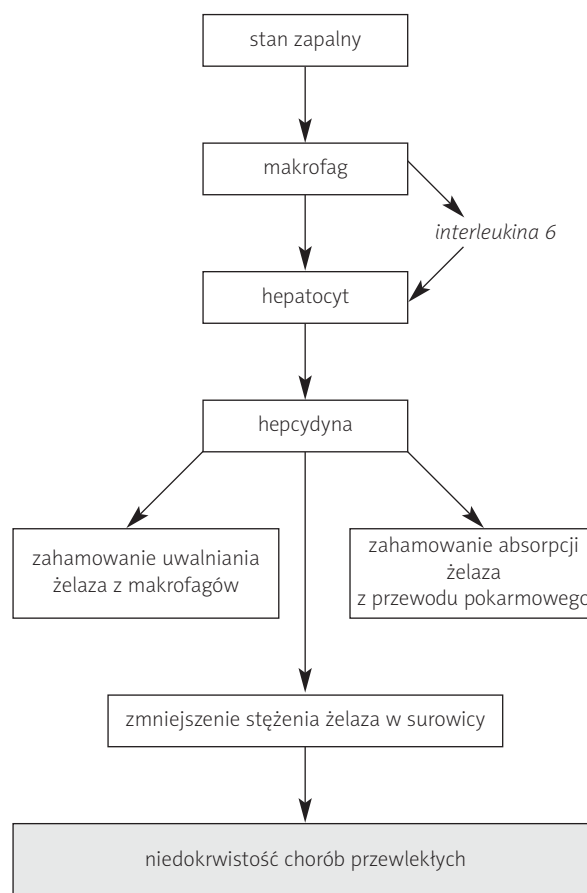
Leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłych chorób zapalnych, w tym RZS, jest ściśle związane

z leczeniem choroby podstawowej. Jednym z leków zarejestrowanych do leczenia chorych z RZS jest tocilizumab. Jest to otrzymane z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA humanizowane przeciwciało monoklonalne, które hamuje biologiczne działanie IL-6. Zahamowanie lub ograniczenie działania tej prozapalnej cytokiny wiąże się z zahamowaniem wielu niekorzystnych procesów w przebiegu RZS i poprawą parametrów morfologii krwi. Uwidaczniają to dane z *OPTION study* – badania klinicznego z randomizacją, przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanego placebo, w którym Smolen i wsp. niezbitnie wykazali, że u chorych leczonych tocilizumabem dochodziło do szybkiej poprawy parametrów morfologii krwi w porównaniu z wynikami w grupie kontrolnej [19]. Tylko w ciągu pierwszych 4 tygodni leczenia obserwowano zwiększenie średniego stężenia hemoglobiny o 6–7 g/l w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Wzrost był obserwowany do 24. tygodnia leczenia.

Potwierdzenie wyników uzyskanych w przedstawionych powyżej badaniach przyniosła też obserwacja Jones i wsp., którzy w badaniach klinicznych *AMBITION* porównywali monoterapię z użyciem tocilizumabu z leczeniem metotreksatem u pacjentów z ciężkim i umiarkowanym RZS [20]. Badacze odnotowali również, że do poprawy stężenia hemoglobiny dochodzi już w 2. tygodniu leczenia inhibitorem IL-6, a w 24. tygodniu leczenia skorygowane średnie stężenie hemoglobiny wzrastało w stosunku do wartości wyjściowej o 1,19 g/dl u pacjentów przyjmujących tocilizumab oraz o 0,1 g/dl u pacjentów przyjmujących metotreksat. W grupie chorych na RZS z towarzyszącą niedokrwistością leczenie tocilizumabem, podawanym dożylnie w dawce 8 mg/kg m.c. co 4 tygodnie, powodowało normalizację stężenia hemoglobiny już w 6. tygodniu terapii. Takiego działania nie obserwowano u pacjentów przyjmujących metotreksat.

Obserwacja ta jest zgodna z wynikami badań przedstawionych przez Emery i wsp. [21]. Zaprezentowali oni wyniki III fazy badań klinicznych pod nazwą *RADIATE*, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii inhibitorem receptora IL-6 u pacjentów z RZS, u których stwierdzono nieskuteczność lub nietolerancję leczenia jednym lub więcej antagonistami TNF. Odnotowali oni zwiększenie średniego stężenia hemoglobiny już w 2. tygodniu stosowania tocilizumabu. Wzrost był obserwowany w ciągu 24 tygodni trwania badania.

Podobne wyniki przedstawili Genovese i wsp. na podstawie wielośrodkowego, kontrolowanego placebo badania *TOWARD* [22]. W badaniu tym pacjenci z RZS otrzymywali tocilizumab lub placebo w skojarzeniu z tradycyjną terapią lekami modyfikującymi przebieg choroby. Średnie stężenie hemoglobiny zwiększyło się już



Ryc. 1. Rola IL-6 i hepcydyny w niedokrwistości chorób przewlekłych. Na skutek stanu zapalnego dochodzi do pobudzenia makrofagów i uwalniania IL-6, która stymuluje hepatocyty do produkcji hepcydyny. Hepcidyna hamuje uwalnianie żelaza z makrofagów i jego absorpcję z przewodu pokarmowego. Doprowadza to do zmniejszenia stężenia żelaza w surowicy i rozwoju niedokrwistości chorób przewlekłych [12].

Fig. 1. Role of IL-6 and hepcidin in anemia of chronic diseases. Inflammation leads to macrophage stimulation of IL-6, which acts on hepatocytes to induce hepcidin production. Hepcidin inhibits macrophage iron release and intestinal iron absorption, leading to decrease in blood iron concentration and anemia of chronic diseases [12].

w 2. tygodniu badania, a stopniową poprawę obserwowano w czasie badania w grupie pacjentów otrzymujących tocilizumab. W 24. tygodniu w grupie kontrolnej praktycznie nie zaobserwowano zmiany (średnia zmiana 0,13 mg/dl), podczas gdy średnia poprawa w grupie otrzymującej tocilizumab wynosiła 0,98 mg/dl ($p < 0,0001$).

U pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny poniżej dolnej granicy normy średnie zwiększenie stężenia hemoglobiny w 24. tygodniu było większe w grupie otrzymującej tocilizumab (1,7 mg/dl w porównaniu z 0,2 mg/dl w grupie kontrolnej). Wyniki powyższych badań klinicznych wskazują, że leczenie tocilizumabem wiąże się z szybkim zwiększeniem stężenia hemoglobiny i ustępowaniem niedokrwistości.

Podsumowanie

Jak wynika z przedstawionych powyżej badań, leczenie niedokrwistości powinno stanowić jeden z głównych celów terapeutycznych w populacji chorych na RZS. Jest to jednak problem nadal nie w pełni doceniany przez lekarzy reumatologów. Bardzo ważne jest także ustalenie, czy obserwowana niedokrwistość u chorego na RZS jest spowodowana wyłącznie obecnością choroby zasadniczej, czy też należy poszukiwać innych przyczyn zmniejszenia stężenia hemoglobiny w surowicy. Potrzebne są duże, wieloośrodkowe badania kliniczne z randomizacją dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia niedokrwistości w tej grupie chorych.

Piśmiennictwo

1. Wilson A, Yu HT, Goodnough LT, Nissenson AR. Prevalence and outcome of anemia in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004; 116 (7A): 50S-57S.
2. Podolak-Dawidziak M. Niedokrwistości. W: Choroby wewnętrzne. Szczekliki A. (red.). Wyd. I, Medycyna Praktyczna, Kraków 2006.
3. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood* 2006; 107: 1747.
4. Pazdur J. Niedokrwistość w zapalnych układowych chorobach tkanki łącznej. *Nowa Med* 1998; 5: 13-15.
5. Zimmermann-Górska I. Niedokrwistość chorób przewlekłych. W: Reumatologia kliniczna. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008.
6. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1011-1023.
7. Papadaki HA, Kritikos HD, Valatas V, et al. Anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis is associated with increased apoptosis of bone marrow erythroid cells: improvement following anti-tumor necrosis factor-alpha antibody therapy. *Blood* 2002; 100: 474-482.
8. Moldawer LL, Marano MA, Wei H, et al. Cachectin/tumor necrosis factor-alpha alters red blood cell kinetics and induces anemia in vivo. *FASEB J* 1989; 3: 1637-1643.
9. Voulgari PV, Kolios G, Papadopoulos GK, et al. Role of cytokines in the pathogenesis of anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol* 1999; 92: 153-160.
10. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 2004; 113: 1271-1276.
11. Atkins MB, Kappler K, Mier JW, et al. Interleukin-6 associated anemia: determination of the underlying mechanism. *Blood* 1995; 86: 1288-1291.
12. Ganz T. Hcpidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003; 102: 783-788.
13. Andruw NC. Anemia of inflammation: the cytokine-hepcidin link. *J Clin Invest* 2004; 113: 1251-1253.
14. Raj DS. Role of interleukin-6 in the anemia of chronic disease. *Semin Arthritis Rheum* 2009; 38: 382-388.
15. Demirag MD, Haznedaroglu S, Sancak B, et al. Circulating hepcidin in the crossroads of anemia and inflammation associated with rheumatoid arthritis. *Inter Med* 2009; 48: 421-426.
16. Peeters HR, Jongen-Lavrencic M, Vreugdenhil G, Swaak AJ. Effect of recombinant human erythropoietin on anaemia and disease activity in patients with rheumatoid arthritis and anaemia of chronic disease: a randomized placebo controlled double blind 52 weeks clinical trial. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 739-744.
17. Peeters HR, Jongen-Lavrencic M, Bakker CH, et al. Recombinant human erythropoietin improves health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis and anaemia of chronic disease: utility measures correlate strongly with disease activity measures. *Rheumatol Int* 1999; 18: 201-206.
18. Han Ch, Rahman MU, Doyle MK, et al. Association of anemia and physical disability among patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007; 34: 2177-2182.
19. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Lancet* 2008; 371: 987-997.
20. Jones G, Sebba A, Gu J, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: The AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 88-96.
21. Emery P, Keystone E, Tony HP. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biological: results from a 24-week multicentre randomized placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1516-1523.
22. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2968-2980.