

Monoklonálne protilátky v internej medicíne

Kristína Brázdilová, Daniel Čierny, Zdenko Killinger, Peter Jackuliak, Juraj Payer

V. interná klinika LF UK a UN Bratislava, Nemocnica Ružinov

Abstrakt

Nové poznatky z patogenézy autoimunitných a nádorových ochorení, ako aj pokrok vo vývoji biomedicínskych technológií umožnili rozvoj nových a najmä cielenejších foriem liečby rôznych ochorení. Spoločnou črtou týchto liečiv označovaných ako biologická liečba je cieleňý zásah do jednotlivých etiopatogenetických procesov, ktoré prebiehajú v poškodenom organizme. Toto ich pôsobenie sa uskutočňuje pomocou vysokoúčinných látok biologickej povahy, ktoré sa vyznačujú vysokou špecificitou účinku a pôsobia na presne definovaný cieľ. V súčasnosti poznáme a na Slovensku aj využívame pomerne veľké množstvo preparátov, ktoré sa efektívne uplatňujú v liečbe rôznych ochorení vo viacerých odboroch internej medicíny.

Kľúčové slová: biologická liečba – monoklonálne protilátky

Monoclonal antibodies in the internal medicine

Abstract

New findings in the field of pathogenesis of autoimmune diseases and cancer, as well as progress in the development of biomedical technologies have enabled the development of new and in particular more precisely targeted forms of therapy of different diseases. The common characteristic of these drugs referred to as biological treatment is their targeted intervention into the individual etiopathogenetic processes which occur in the damaged organism. These distinctive effects of theirs are produced by means of highly active substances of biological nature marked by a high specificity of effect and acting on a precisely defined target. At present we know and also use quite a large number of preparations in Slovakia that are effectively utilized in the treatment of different diseases in various fields of internal medicine.

Key words: biological treatment – monoclonal antibodies

Úvod

Biologická liečba je stále relatívne nová liečebná modalita, ktorá sa vyznačuje rýchlym rozvojom, vývojom nových molekúl, rozširovaním indikácií a ktorá nachádza uplatnenie v najrôznejších špecializáciách a odboroch internej medicíny. Ide o veľkú skupinu liekov, ktorých spoločnou črtou je cieleňý regulačný zásah priamo do etiopatogenetických procesov ochorenia. Takéto špecifické ovplyvnenie umožňuje zvýšenie účinnosti a často aj bezpečnosti v porovnaní s niektorými modalitami doterajšej liečby, ale nesmieme zabúdať na to, že intenzívny zásah do kľúčových reakcií ľudskej imunity môže viesť ku vzniku nových „iných“ nežiadúcich účinkov [1].

Biologická liečba

Jedná sa o modernú a efektívnu liečbu, ktorej vznik umožnil pokrok biomedicínskych vied a technológií. Presnejšie poznanie molekulových mechanizmov, ktoré sa zúčastňujú na rozvoji samotného patologického procesu (zápalový, nádorový) a tiež na vzniku a progresii funkčných a štrukturál-

nych poškodení organizmu, prináša aj nové možnosti ako do týchto zmien zasahovať. Spoločnou črtou týchto liečiv je cieleňý zásah do jednotlivých etiopatogenetických procesov, ktoré prebiehajú v poškodenom organizme. Uskutočňuje sa pomocou vysokoúčinných látok biologickej povahy, ktoré sa vyznačujú vysokou špecificitou účinku a pôsobia na presne definovaný cieľ. Je ním regulačná molekula alebo receptor [1,2].

Biologická liečba zahŕňa skupinu rekombinantných proteínov, medzi ktoré patria protilátky a inhibítory cytokínov [3]. V súčasnosti poznáme veľké množstvo preparátov, ktoré sa uplatňujú v liečbe rôznych ochorení vo viacerých odboroch internej medicíny. Najviac možností z hľadiska počtu jednotlivých preparátov a tiež skúseností je dnes v reumatológii vrátane osteológie, gastroenterológii a onkológii, ale využitie biologickej liečby nachádzame aj v nefrológii a novinkou je aj biologikum na liečbu dyslipidémie. Okrem internej medicíny je významné uplatnenie tejto liečby aj v neurológii, dermatológii a hematológii.

Okrem doteraz používaných sú neustále vytvárané aj nové molekuly s predpokladom ďalšieho zvýšenia účinnosti liečby pri zachovaní jej bezpečnosti s cieľom dosiahnuť terapiu takmer doslova šitú ma mieru konkrétnemu pacientovi s konkrétnym ochorením.

Monoklonálne protilátky

Monoklonálne protilátky sú imonuglobulíny získavané z klonálnej populácie jednej plazmatickej bunky. Majú preto tú istú primárnu štruktúru, špecifickosť väzbových miest a rovnaké výkonné funkcie. Každá monoklonálna protilátka má presne definované vlastnosti a špecificky sa viaže na svoj substrát, preto iné molekuly neovplyvňuje [4].

Jednotlivé protilátky sa pri svojom pôsobení nadväzujú na špecifické povrchové antigény s následným ovplyvnením jednotlivých procesov, ktoré sú cestou týchto antigénov mediované. Sú monošpecifické a účinné v nízkych koncentráciách. Výsledkom ich pôsobenia je priamy cieľný zásah do jednotlivých patogenetických mechanizmov. V tomto zmysle ale nesmieme zabúdať aj na možné nežiadúce účinky vyplývajúce z potlačenia imunitných reakcií prípadne obmedzenia pôsobenia týchto molekúl aj vo fyziologických procesoch [4]. Okrem potlačenia imunitných reakcií sa možno stretnúť aj s nešpecifickými nežiadúcimi účinkami, ktoré sú porovnateľné s bežne pozorovanými toxicitami u liekov obsahujúcich proteíny. Medzi ne patria hypersenzitívne reakcie, reakcie spojené s parenterálnym podávaním, lokálne reakcie v mieste vpichu a imunogenita [5]. Imunogenita je o mnoho nižšia u plne ľudských protilátok. Prvá monoklonálna protilátka obsahovala myšiu fragment, ktorý bol rozpoznávaný imunitným systémom pacienta ako cudzia látka s následnou tvorbou neutralizačných protilátok limitujúcich účinnosť liečby. Tento problém bol vyriešený vývojom monoklonálnych protilátok s vyšším obsahom ľudských proteínov [6].

Výroba monoklonálnej protilátky je úplne rozdielna oproti chemickým postupom používaným na výrobu malých molekúl. Zahŕňa vloženie génu do vektora DNA, pomocou neho transfer do hostujúcej bunky s následným vytvorením žiadúceho proteínu a rastom buniek in vitro v bioreaktore. Vytvorené monoklonálne protilátky musia byť dôsledne prečistené pred ich použitím na liečbu [7]. Ich využitie v liečbe rôznych ochorení vychádza z ich vysokej špecificity a väzbovej afinity k antigénu, čo ich odlišuje od malých molekúl [8].

Využitie monoklonálnych protilátok v internej medicíne

Ochorenia z oblasti reumatológie, gastroenterológie a nefrológie, ktorých priebeh je možné ovplyvniť biologickou liečbou, sú v prevažnej miere chronické zápalové choroby patogeneticky mediované imunitnými mechanizmami, ktoré mnohokrát ťažko reagujú na doterajšie možnosti liečby s rizikom početných a často závažných nežiadúcich účinkov. Cieľom biologickej liečby v týchto odboroch internej medicíny je potlačenie aktivity zápalu, spomalenie progresie ochorenia, zabránenie vzniku nezvratných poškodení organizmu vrátane životne dôležitých orgánov a taktiež zlepšenie kvality života. Dôležité je si uvedomiť fakt, že čím skôr nastane remisia ochorenia, tým je samozrejme menší predpoklad vzniku následných poškodení [9].

V súčasnosti môžeme v SR využiť biologiká v liečbe viacerých reumatických ochorení – reumatoidná artritída, juvenilná idiopatická artritída, psoriatická artritída, ankylozujúca spondylitída a axiálna spondylitída, systémový lupus erythematosus, ale aj iné systémové ochorenia a vaskulitídy. Spektrum indikácií je široké, v prípade potreby možno požiadať Ministerstvo zdravotníctva SR o udelenie výnimky aj mimo indikačných kritérií. V tomto odbore internej medicíny máme zároveň najviac používa-

Tab | Biologická liečba v reumatológii [10–12]

preparát	rok zavedenia v SR, indikácia	typ, podávanie
infiximab	1998, RA, PsA, AS	chimérická monoklonálna protilátka proti TNF α , i.v. à 4–8 týždňov
etanercept	1999, RA, JIA, PsA, AS	anti-TNF-receptor, s.c. 1x týždenne
anakinra	2001, RA	anti IL1, s.c. 1x denne
adalimumab	2002, RA, JIA, PsA, AS, axiálna SpA	humánna monoklonálna protilátka proti TNF α , s.c. à 2 týždne
rituximab	2007, RA, ANCA-pozitívne vaskulitídy	chimérická monoklonálna protilátka proti CD20, podanie podľa odpovede, neskôr pravidelne à 6 mesiacov
abatacept	2007, RA	inhibitor kostimulácie T-lymfocytov, i.v. à 4 týždne
tocilizumab	2009, RA	humánna monoklonálna protilátka proti IL6, i.v. à 4 týždne alebo s.c. 1x týždenne
certolizumab pegol	2009, RA, AS, axiálna SpA	humanizovaná monoklonálna protilátka proti TNF α , s.c. à 2 týždne
golimumab	2009, RA, PsA, AS	humanizovaná monoklonálna protilátka proti TNF α , s.c. à 4 týždne
belimumab	2012, SLE	humánna monoklonálna protilátka proti BLYS, v úvode i.v. à 2 týždne, potom pravidelne à 4 týždne
ustekinumab	2015, PsA	humanizovaná monoklonálna protilátka proti IL12/23, s.c. à 3 mesiace

ných preparátov. V oblasti gastroenterológie máme dlhodobé skúsenosti s biologickou liečbou nešpecifických črevných zápalov – ulcerózna kolitída a Crohnova choroba. Indikácia pre biologickú liečbu z nefrológie sa v určitom zmysle prelína s reumatológiou, jedná sa o ANCA-pozitívnu vaskulitídu s postihnutím obličiek (rýchlo progredujúca glomerulonefritída), **tab.**

Okrem zápalových reumatických ochorení využívame v tejto oblasti monoklonálne protilátky aj v liečbe osteoporózy. Denosumab patrí medzi najnovšie lieky v terapii osteoporózy, v Slovenskej Republike je podávanie od roku 2011. Jedná sa o ľudskú monoklonálnu IgG2 protilátku proti RANKL, ktorá je produkovaná v línii cicavčích buniek rekombinantnou DNA-technológiou [13]. RANKL je významná súčasť signálnej cesty RANK-RANKL-osteoprotegerín, zúčastnenej v procese udržiavania rovnováhy budovania a odbúravania kosti. Účinkom denosumabu dochádza k zastaveniu odbúravania kosti osteoklastami. Okrem toho denosumab pôsobí aj na imunitné bunky, a teda môže mať na kostný metabolizmus aj systémový vplyv. Podáva sa subkutánne v dávke 60 mg každých 6 mesiacov. Liek má výbornú adhérenciu pacientov k liečbe vzhľadom na spôsob aplikácie, polročné podávania a minimum nežiadúcich účinkov [14].

Využitie monoklonálnych protilátok v onkológii

Biologická liečba predstavuje novú generáciu protinádorových liekov. Táto liečba na rozdiel od tradičných cytostatík, ktoré môžu mať početné a významné nežiadúce účinky, blokuje proliferáciu buniek ovplyvnením molekúl, ktoré sú nevyhnutné pre vznik a rast nádoru. Monoklonálne protilátky účinkujú v liečbe nádorových ochorení viacerými spôsobmi: podporením protinádorového účinku imunitného systému, pri konjugácii s toxími alebo rádioizotopom priamym cytotoxickým účinkom alebo naviazaním sa na rastové faktory a ich receptory [15,16]. Okrem týchto účinkov sa javí ako významné aj ovplyvnenie angiogenézy v nádorovom tkanive [17]. Otáznou je dávka podávaného liečiva. Terapeutická dávka tradičných cytostatík sa stanovovala ako maximálna tolerovateľná dávka. V prípade biologík zatiaľ nie je jasné, či pre ich dostatočnú účinnosť na liečbu nádorového ochorenia je taktiež nutná maximálna tolerovateľná dávka [16].

Spoločným vedľajším účinkom všetkých monoklonálnych protilátok je hypersenzitívna reakcia, ktorá závisí od podielu myšacej a ľudskej zložky. Od chimerických protilátok (65 % humánnej zložky) sa aj v prípade biologických liekov využívaných v onkológii postupne prechádza k vývoju humanizovaných (95 % humánnej zložky) a plne humánnych protilátok (100 % humánnej zložky) [16].

Bezpečnosť biologickej liečby

S ohľadom na intenzívne využívanie biologickej liečby u pacientov s rôznymi ochoreniami nesmieme zabúdať na potenciálne nežiadúce účinky, vyplývajúce z mechanizmu

pôsobenia týchto látok, a to nielen aktuálne pri liečbe, ale aj z dlhodobého hľadiska.

Najčastejším nežiadúcim účinkom a zároveň aj najväčším rizikom pri liečbe anti-TNF preparátmi sú častejšie vírusové a bakteriálne infekcie vrátane závažných, ale aj mykotické a tiež oportúnne infekcie. Toto riziko vyplýva z blokady pôsobenia molekúl, ktoré sa za normálnych okolností zúčastňujú zápalových reakcií a v boji proti infekcii. U týchto pacientov je nutné tiež venovať zvýšenú pozornosť prípadnej aktivácii latentnej tuberkulózy, eventuálne hepatitídy B. Preto sa pred začatím liečby a v prípade tuberkulózy pravidelne aj počas liečby realizujú vyšetrenia na vylúčenie prítomnosti týchto infekcií [18].

Okrem infekcií môže byť pri biologickej liečbe vyššie riziko následného rozvoja nádorových ochorení, vyvolanie iného autoimunitného ochorenia (napr. liekmi indukovaný systémový lupus erythematosus), prípadne už spomínané hypersenzitívne reakcie. Zriedkavejšie boli pozorované aj demyelinizačné syndrómy prípadne kožné zmeny alebo vzostup hepatálnych parametrov a cholesterolu. Ako raritný, ale o to závažnejší bol zaznamenaný aj vplyv na gastrointestinálny trakt v zmysle divertikulitíd a krvácaní do GITu [18].

Napriek riziku vyššie uvedených nežiadúcich účinkov je ale pri dostatočnej kontrole pacientov a dodržiavaní kontraindikácií biologická liečba bezpečná a dobre tolerovaná.

Záver

Biologická liečba je stále relatívne nová liečebná modalita, ktorá sa vyznačuje rýchlym rozvojom, vývojom nových molekúl, rozširovaním indikácií a ktorá nachádza uplatnenie v najrôznejších špecializáciách a odboroch internej medicíny. Svojím cieľným zásahom do etiopatogenetického mechanizmu ochorenia predstavuje pre pacienta efektívnu alternatívu po zlyhaní konvenčnej liečby. Umožňuje účinnú kontrolu aktivity ochorenia s ústupom ťažkostí pacienta, zlepšením jeho funkčnosti a kvality života.

Literatúra

1. Killinger Z, Čierny D, Brázdilová K et al. Biologická liečba reumatoidnej artritídy. *Via Pract* 2009; 6(9): 342–346.
2. Cush J, Kavanaugh A. TNF-alfa blocking therapies. In: Hochberg M, Silman AJ, Smolen J (eds). *Rheumatology*. 2 Voll. 4th ed. Elsevier: London 2008. ASIN: B011DBW7F0.
3. Ostor AJK. Anti-cytokine biologics. In: Watts RA, Conaghan PG, Denton CH et al (eds). *Oxford textbook of rheumatology*. 4th ed. OUP (Oxford University Press): Oxford 2013: 636–641. ISBN 978–0199642489.
4. Waldmann TA. Immunotherapy: past, present and future. *Nat Med* 2003; 9(3): 269–277.
5. Tabrizi MA, Roskos LK. Preclinical and clinical safety of monoclonal antibodies. *Drug Discov Today* 2007; 12(13–14): 540–547.
6. Gerber DE. Targeted therapies: a new generation of cancer treatments. *Am Fam Physician* 2008; 77(3): 311–319.
7. Kleinberg M, Mosdell KW. Current and future considerations for the new classes of biologicals. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61(7): 695–708.
8. Wang W, Wang EQ, Balthasar JP. Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84(5): 548–558.

9. Sleeman MA. Thematic issue: Rheumatology: An evolutionary force in biologics. *Curr Pharm Des* 2015; 21(17): 2168–2169.
10. Kriška M, Rovenský J. Stratégie hodnotenia rizika biologických liekov s aspektom na reumatoidnú artritídu. *Klin Farmakol Farm* 2013; 27(2): 80–83.
11. Hui-Yuen JS, Reddy A, Taylor J et al. Safety and efficacy of belimumab to treat systemic lupus erythematosus in academic clinical practices. *J Rheumatol* 2015; 42(12): 2288–2295.
12. Gossec L, Smolen JS. Treatment of psoriatic arthritis: management recommendations. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33(5): 73–77.
13. Sýkora J. Denosumab – nová monoklonálna protilátka na liečbu osteoporózy. *Farm Obzor* 2011; 80(1): 25–35.
14. Payer J, Jackuliak P, Kollerová J et al. Prevencia a liečba osteoporózy. In: Payer J, Killinger Z (eds). *Osteoporóza*. Herba: Bratislava 2012: 203–205. ISBN 978–80–89171–94–1.
15. Adams GP, Welner LM. Monoclonal antibody therapy of cancer. *Nat Biotechnol* 2005; 23(9): 1147–1157.
16. Mardiak J. Cílená liečba v onkológii. *Klin Farmakol Farm* 2008; 22(2): 64–67.
17. Folkman J. Angiogenesis. *Annu Rev Med* 2006; 57: 1–18.
18. Ruderman EM. Overview of safety of non-biologic and biologic DMARDs. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51(Suppl 6): vi137-vi43. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1093/rheumatology/kes283>>.

MUDr. Kristína Brázdilová, PhD.

✉ peter.jackuliak@gmail.com

V. interná klinika LF UK a UN Bratislava

www.unb.sk

Doručeno do redakce 18. 4. 2016

Přijato po recenzii 10. 5. 2016