



Vybraná biologická léčiva v neonkologických indikacích

Petra Matalová

Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc

Monoklonální protilátky a celkově biologická léčiva přinášejí velkou výzvu v léčbě řady onemocnění. Pokrok v tvorbě monoklonálních protilátek nám přináší nástroj, který umožňuje ovlivňovat patologické imunitní pochody na různých úrovních. S příchodem humanizovaných a humánních protilátek dochází k významnému zlepšení jejich bezpečnostního profilu. Článek stručně shrnuje biologická léčiva používaná v neonkologických indikacích.

Klíčová slova: monoklonální protilátky, indikace, nežádoucí účinky.

Selected biological drugs in non-oncological indications

Progress in developing new monoclonal antibodies allows us to affect pathological immune processes on many different levels. For treatment of different diseases, we now have available monoclonal antibodies. Also, the development of new humanized and human antibodies caused significant improvement of their safety profile. This article briefly summarizes the antibodies used in non-oncological indications.

Key words: monoclonal antibody, indications, adverse effects.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Petra Matalová, Ph.D., petra.matalova@fnol.cz
Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc
Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc

Převzato z: Klin Farmakol Farm 2018; 32(3): 19–25
Článek přijat redakcí: 3. 8. 2018
Článek přijat k publikaci: 1. 11. 2018



Úvod

Monoklonální protilátky (MAB) jsou látky bílkovinné povahy, váží se specificky na konkrétní struktury (vesměs na proteiny), působící jako antigeny. Nejčastějšími cílovými strukturami jsou CD antigeny, TNF- α , růstové faktory a jejich receptory. Historie používání protilátek je poměrně mladá, protilátky objevil v roce 1890 německý lékař a bakteriolog Emil von Behring. Pojem imunoterapie zavedl do literatury Paul Ehrlich roku 1906.

Dalším milníkem v imunoterapii se stal objev Cesara Milsteina a George F. Kohlera publikovaný v roce 1974, kterým byla příprava MAB. Za tento objev byli v roce 1984 oceněni Nobelovou cenou za fyziologii a medicínu.

První MAB, zavedenou do terapeutické praxe, byl muromonab (Orthoclone OKT3®), myší protilátka proti antigenu CD3, užívaná donedávna pro léčbu odmítnutí transplantovaného orgánu u pacientů s transplantovanou ledvinou, srdcem nebo játry. Registrován v USA byl již r. 1986 a jeho užívání vedlo k dramatickému poklesu počtu odmítnutí transplantovaných orgánů. Postupně byl vytlačen novějšími MAB a stažen z trhu r. 2009.

V dnešní době je v klinické praxi velké množství MAB a další přibývají takovým tempem, že není v lidských silách si jejich názvy a indikace pamatovat. Následující článek má být jen velmi stručným přehledem k dané problematice.

Monoklonální protilátky lze rozdělit podle mnoha hledisek. Jedním z nejčastějších je dělení podle původu protilátky, tj. z jakého organismu pochází a v jaké míře a kde jsou původní zvířecí sekvence aminokyselin nahrazeny lidskými. Rozdělujeme je pak na protilátky myší, humanizované nebo chimerické a humánní. V této souvislosti je vhodné zmínit jednu z nevýhod protilátek, a tou je imunogenita. Jedná se o schopnost látky vyvolat po vpravení do organismu imunitní odpověď. Všechny látky proteinové povahy mají tuto

vlastnost, MABy nejsou výjimkou. Imunogenita roste spolu se zvyšujícím se podílem cizorodé sekvence.

Míra imunogenity závisí na typu protilátky

- Nejsilnější odpověď ($\approx 90\%$ pacientů) – po podání myších MABů, tzv. HAMA (*Human anti mouse antibodies*)
- O něco méně imunogenní – přípravky chimerické (např. infliximab), HACA (*Human anti chimeric antibodies*)
- Nejméně imunogenní – přípravky humanizované a plně humánní, HAAA (*human anti human antibodies*)

Tyto protilátky se tvoří v organismu obvykle do 2–3 týdnů po prvním podání monoklonální protilátky pacientovi. Lidské protilátky proti myším imunoglobulinům tvorbou imunokomplexů znemožňují vazbu na antigen, urychlují eliminaci léčiva z krevního oběhu a mohou vést také k anafylaxi či sérové nemoci.

Tento důvod byl hnacím motorem pro vývoj protilátek s nižší imunogenitou. Tuto vlastnost splňují částečně chimerické či humanizované a téměř úplně humánní monoklonální protilátky. Humanizované a plně humánní MABy jsou spojovány s výskytem 1–10 % případů imunogenity.

Dalším možným rozdělením je na MAB modifikované a nemodifikované. Modifikace spočívá ve spojení s jinou molekulou (s radioizotopem, s léčivem nebo pegylované MAB).

Jiným dělením je rozdělení podle mechanismu účinku (cytotoxicita, ovlivnění buněčné aktivity, prevence růstu a proliferace, ovlivnění imunitní signalizace, neutralizace cizorodých látek).



V klinické praxi se často setkáváme s dělením dle indikací, které lze velmi stručně shrnout na MAB používané v onkologických a neonkologických indikacích. Následující text bude shrnovat MAB v neonkologických indikacích (1–4).

Další, byť výrazně menší skupinou biologických léčiv, jsou modifikované receptorové molekuly (etanercept, abatacept) a antagonist interleukinových receptorů (anakinra). Povahou jsou všechna tato léčiva biologického původu, a proto jsou zařazena v tomto přehledu.

Léčiva namířená proti TNF- α

TNF- α (tumor nekrotizující faktor α) je produkován hlavně aktivovanými makrofágy. Má celou řadu biologických účinků, zejména v zánětlivé reakci organismu. Problematické je jeho působení zejména u chronických zánětlivých procesů, kde se stává jedním z faktorů, které udržují zánět ve stavu aktivity a brání tedy jeho ukončení a vyhojení. Z hlediska léčby autoimunitních onemocnění je proto výhodné působení TNF- α blokovat.

Tato skupina zahrnuje:

- monoklonální protilátky: chimerické (infliximab, INF), plně humánní (adalimumab, ADA; golimumab, GLM), humanizované (certolizumab pegol, CZP)
- solubilní receptor: etanercept (ETN)

Jednotlivé preparáty se kromě struktury mohou lišit z hlediska stability molekuly, farmakokinetiky, farmakodynamiky (afinita vůči TNF- α , neutralizační kapacita) a imunogenicity. Například infliximab vzhledem k přítomnosti myší Fc části má výraznější imunogenicitu a tedy i potenciál

indukovat tvorbu protilátek (anti-drug antibodies, ADA). Proto je doporučována jeho kombinace s methotrexátem.

Infliximab (Remicade®, Inflectra®, Flixabi®, Remsina®)

Infliximab je chimerická lidská/myší monoklonální IgG1 protilátka namířená proti TNF- α . Základními indikacemi pro použití infliximabu jsou revmatoidní artritida (RA), ankylozující spondylitida, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, psoriáza a psoriatická artritida. Infliximab obsahuje 2/3 lidského a 1/3 myšího proteinu a je schopen se vázat jak na solubilní, tak i na membránovou formu TNF- α , za vzniku stabilních komplexů. Kromě vazby na TNF- α byla v klinických studiích zjištěna lytická schopnost infliximabu vůči buňkám produkujícím TNF. Tento účinek byl zprostředkován komplement fixační reakcí nebo protilátkou indukovanou cytotoxickou reakcí.

Aplikace probíhá prostřednictvím intravenózní infuze, která má trvat alespoň 2 hodiny. Tu pak opakujeme dle diagnózy v několikátýdenních odstupech. Po intravenózním podání je preparát distribuován převážně v cévním kompartmentu.

Nežádoucí účinky a kontraindikace

Na prvním místě je třeba zmínit zejména možnou alergickou reakci po i.v. podání, způsobenou protilátkami namířenými proti této chimerické protilátce. Jejich produkci snižuje současné dlouhodobé podávání methotrexátu nebo jiných imunosupresiv. Riziko infuzních reakcí lze snížit aplikací kortikosteroidů. Dále se v průběhu terapie může vyskytnout lupus-like syndrom. Ten je doprovázen tvorbou anti-dsDNA protilátek (double strand DNA, dvouvláknová DNA) a vyžaduje ukončení



léčby tímto preparátem. Podání infliximabu je dále kontraindikováno u pacientů s demyelinizačním onemocněním, malignitou a středně těžkou a těžkou kardiální insuficiencí. Popisován je také možný rozvoj cytopenie a vzácně i malignit. Poměrně časté jsou neurologické potíže jako bolesti hlavy a vertigo, dyspeptické potíže, bolesti v místě aplikace a myalgie. Další relativně častou komplikací jsou infekce, i když riziko vážných infekcí je poměrně malé. Nejzávažnější infekční komplikaci představuje tuberkulóza. TNF se významně podílí na obraně proti této infekci a jeho zablokováním dochází k narušení tvorby granulomů zvýšení rizika manifestace latentní infekce. Podávání preparátu není doporučováno v těhotenství a v době kojení. Některé studie však ukazují, že preparát je relativně bezpečný a infliximab není do mateřského mléka vylučován (5).

Adalimumab (Humira®)

Adalimumab je rekombinantní, plně humánní monoklonální protilátka třídy IgG1, zaměřená proti TNF- α . Indikace jsou obdobné jako u infliximabu, navíc ještě juvenilní idiopatická artritida. Kritéria pro zahájení léčby jsou obdobná jako u infliximabu. U revmatoidní artritidy je optimální aplikovat adalimumab s methotrexátem, protože tak dosáhneme vyšší účinnosti.

Přípravek se zpravidla aplikuje do podkoží, odkud se relativně pomalu absorbuje. Aplikace obvykle probíhá každý druhý týden. Maximálních plazmatických koncentrací bývá dosaženo po 5 dnech. Adalimumab je odbouráván imunitním systémem ve formě komplexů s TNF- α . Biologický poločas se pohybuje kolem 10–13 dnů a lze ho asi o 5 dnů prodloužit při současném podávání methotrexátu.

Nežádoucí účinky a kontraindikace

Jsou obdobné jako při léčbě infliximabem. V případě léčby adalimumabem je však výrazně omezen problém imunogenicity. Přesto může docházet k tvorbě antiidiotypových protilátek, které mohou lehce snižovat účinnost adalimumabu. Léčba je rovněž kontraindikována v těhotenství a během kojení.

Další látky ovlivňující TNF α jsou používány hlavně v revmatologii (viz dále), event. v terapii nespecifických střevních zánětů (6, 7, 8).

Certolizumab pegol (CZP) (Cimzia®)

Tento preparát je další, který je možné zařadit do tzv. anti-TNF terapie. Jedná se o humanizovaný Fab fragment protilátky namířeny proti TNF- α . Mechanismus účinku je dán neutralizací solubilního i membránově vázaného TNF- α . Účinná látka je navíc konjugována s polyethylenglykolem. Struktura odlišná od ostatních anti-TNF preparátů se může ukázat výhodná v distribuci a účinku a v pravděpodobně nižší imunogenicitě. Zejména se pak v souvislosti s touto molekulou prokázala vhodnost jejího podávání při léčbě revmatologických těhotných pacientek, jelikož díky chybějícímu Fc fragmentu není aktivně transportována skrze placentu do plodu na rozdíl od ostatních anti-TNF, jež Fc fragment obsahují. CZP lze použít rovněž v laktaci. V klinických studiích u pacientů s RA prokázal účinnost jak v monoterapii, tak i v kombinaci s methotrexátem prokazující klinický účinek srovnatelný s ostatními anti-TNF i v indikaci psoriatické artritidy a účinnost u axiální spondyloartritidy. Látka je určena rovněž k léčbě pacientů se závažnými formami Crohnovy choroby, kteří nereagovali na klasickou terapii nebo tuto léčbu nemohou podstoupit. Certolizumab je aplikován subkutánně 1x za měsíc. Z nežádoucích účinků je



třeba zmínit hlavně bolestivost v místě aplikace, artralgie a infekty dýchacích a močových cest (9).

Golimumab (Simponi®)

K dispozici je kromě adalimumabu i další plně lidská monoklonální protilátka proti TNF- α , golimumab. Jde o plně humánní monoklonální protilátku IgG1 proti TNF- α připravenou technologií transgenních zvířat (myši). Klinická hodnocení, která potvrdila účinnost a bezpečnost srovnatelnou s běžně používanými blokátory TNF- α . Léčivo je aplikováno subkutánně a je indikováno jako certolizumab, navíc ale i k terapii ulcerózní kolitidy (10).

Etanercept (Enbrel, Benepali®)

Etanercept je fúzní protein složený z receptoru p 75 tumor nekrotizujícího faktoru a Fc proteinu. Jedná se vlastně o solubilní receptor pro TNF- α , vyráběný technologií rekombinace DNA. Vazbou TNF- α na etanercept dojde ke snížení množství dostupného TNF- α a následně k zabránění buňkové odpovědi. Etanercept má uplatnění v terapii řady onemocnění, jako je např. revmatoidní artritida, juvenilní idiopatická artritida, psoriatická artritida a ložisková psoriáza (11).

Biologická léčiva k terapii revmatických a autoimunitních chorob

Tocilizumab (Roactemra®)

Tocilizumab je humanizovaná MAB IgG1 namířená proti receptoru pro IL-6, který je jedním z hlavních prozánětlivých cytokinů a pravděpodobně hraje důležitou roli v rozvoji autoimunitních chorob. Přípravek

se používá u pacientů s revmatoidní artritidou a juvenilní revmatoidní artritidou. Aplikuje se i.v. a z nežádoucích účinků je třeba zmínit komplikace infekční, elevaci jaterních testů a cholesterolu a možný rozvoj neutropenie (12).

Abatacept (ABA) (Orencia®)

Je fúzní protein vytvořený rekombinantní DNA technologií skládající se z extracelulární domény humánního antigenu cytotoxických T-lymfocytů (CTLA-4) navázaného na modifikovanou Fc část humánního imunoglobulinu IgG1. ABA selektivně blokuje klíčový kostimulační signál potřebný pro plnou aktivaci T lymfocytů exprimujících CD28. Plná aktivace T lymfocytů vyžaduje dva signály předané buňkami, které jsou nositeli antigenu (APC = antigen presenting cell): rozpoznání specifického antigenu receptorem T buněk (signál 1) a druhý, kostimulační signál. Má příznivý bezpečnostní profil, je využíván v léčbě revmatoidní artritidy u pacientů, u kterých selhala léčba TNF inhibitory (13).

Ustekinumab (Stelara®)

Přípravek Stelara je na trhu jako injekční roztok nebo jako koncentrát pro infuzi. Je indikován k léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou, u kterých buď odpověď na konvenční terapii nebo na antagonistu TNF- α nebyla dostatečná nebo odezněla nebo tito pacienti netolerovali konvenční léčbu nebo léčbu TNF- α , případně jsou u nich tyto terapie kontraindikovány. Ustekinumab se váže na protein p40, podjednotku lidských IL-12 a IL-23. Abnormální regulace IL-12 a IL-23 jsou spojeny s onemocněními prostředkovanými změnou imunity, jako je psoriáza, psoriatická artritida a Crohnova choroba.



První dávka je intravenózní, a je stanovena dle tělesné hmotnosti. Další dávka už je subkutánní a je podána 8 týdnů po intravenózní dávce. Poté se dává každých 12 týdnů. Ve formě injekčního roztoku se používá v terapii psoriázy a psoriatické artritidy. Dávkování je individuální, dle tělesné hmotnosti (14).

Rituximab (Mabthera®)

Rituximab je genetickým inženýrstvím získaná chimerická myší/lidská monoklonální protilátka. Jedná se o glykosylovaný imunoglobulin s lidskou IgG1 konstantní částí, zatímco variabilní části lehkých a těžkých řetězců jsou myšího původu.

Rituximab se svým Fab fragmentem naváže na CD20 antigen na povrchu B-lymfocytů a prostřednictvím Fc domény může být zahájena efektorová imunitní reakce, která vede k lýze lymfocytu.

Kromě hemato-onkologických indikací je rituximab indikován též k terapii revmatoidní artritidy (v kombinaci s methotrexátem), u pacientů, kteří na léčbu dalšími nemoc modifikujícími protirevmatickými léčivými přípravky (DMARD, disease-modifying anti-rheumatic drugs), včetně jedné či více terapií inhibitory TNF, odpovídali nedostatečně nebo léčbu netolerovali.

Dávkování je 1000 mg rituximabu během 14 dnů (1 cyklus léčby). Nutnost dalších cyklů se hodnotí 24 týdnů po předchozím cyklu.

Další neokologickou indikací je Wegenerova granulomatóza a mikroskopická polyangiitida (15).

Secukinumab (Cosentyx®)

Jedná se o lék určený k léčbě psoriatické artritidy a ankylozující spondylitidy. Je to plně humánní monoklonální protilátka selektivně inhibující

IL-17A (interleukin 17A). Je indikován v případech, kdy předchozí standardní léčba nevedla ke kýžené terapeutické odpovědi. Aplikuje se ve formě subkutánních injekcí (16).

Anakinra (Kineret®)

Je antagonistu humánního receptoru pro IL-1, jenž je klíčovým prozánětlivým cytokinem. Jeho indikací je revmatoidní artritida v kombinaci s methotrexátem k léčbě RA u dospělých pacientů s nedostatečnou odpovědí na samotný methotrexát.

Další indikací jsou poměrně vzácná revmatická onemocnění kryopyrin-asociované periodické syndromy (CAPS) a Stillova nemoc u pacientů od 8 měsíců věku. Látku lze podávat v monoterapii nebo v kombinaci s jinými protizánětlivými léky a chorobu modifikujícími antirevmatiky (17).

Ixekizumab (Taltz®)

Je monoklonální protilátka IgG4, která se váže na interleukin 17A (IL-17A i IL-17A/F). Patogeneze psoriázy a rovněž patogeneze psoriatické artritidy je spojena se zvýšenými koncentracemi IL-17A podporujícími proliferaci a aktivaci keratinocytů. Podává se formou subkutánní injekce v indikacích zmíněných výše (18).

Vedolizumab (Entyvio®)

Používá se v terapii ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby (19).

Kanakinumab (Ilaris®)

Lidská monoklonální protilátka proti IL-1 β . Její indikací je dnavá artritida, juvenilní idiopatická artritida (20).



Belimumab (Benlysta®)

Je plně humánní MAB IgG1 namířená proti B lymfocytárnímu stimulatoru (BLyS), což je přirozeně se vyskytující protein, který stimuluje maturaci B lymfocytů. Bylo prokázáno, že jeho hladiny jsou zvýšené u některých autoimunitních chorob, a může tedy hrát určitou úlohu v jejich patogenezi. Je indikován u pacientů se systémovým lupus erythematoses (21).

Léčiva namířená proti komplementovým složkám

Aktivace komplementu hraje podstatnou roli v efektorových mechanismech imunity. Tvorba membranolýtického komplexu má úlohu v antiinfekční imunitě, ale též v patogenezi řady chorob, zejména hematologických. Cílená blokáda komplementu je tak dalším léčebným mechanismem.

Ekulizumab (Soliris®)

Ekulizumab je humanizovaná IgG2/4 monoklonální protilátka se specifitou proti C5 složce komplementu. Jeho vazba vede k zablokování štěpení C5 složky a tvorby komplexu C5b-9 terminální fáze aktivace komplementu.

Přípravek je registrován k léčbě paroxysmální noční hemoglobinurie, hemolyticko-uremického syndromu a refrakterní myastenia gravis.

Ekulizumab je aplikován formou intravenózní infuze a jeho odbourávání se děje prostřednictvím retikuloendotelového systému.

Nežádoucí účinky a kontraindikace

Léčivo nesmí být aplikováno pacientům při známé přecitlivělosti a rovněž musí být vyloučeno podezření na poruchu komplementu.

Všichni pacienti musí být před zahájením léčby přeočkovaní proti meningokokové infekci, protože přípravek riziko této infekce zvyšuje. Mezi nejčastější vedlejší účinky patří myalgie, bolesti hlavy, nauzea a únava. Dále může jeho aplikace vést k závažné intravaskulární hemolýze (22).

Biologická léčiva k terapii infekčních a plicních onemocnění

Omalizumab (Xolair®)

Je to rekombinantní MAB proti IgE. V České republice byl poprvé aplikován v roce 2006 a zařazen do základního léčebného schématu bronchiálního astmatu. Používá se k dlouhodobé preventivní léčbě alergického astmatu, které není dobře kontrolováno běžnou léčbou (IKS + LABA) ve vysokých dávkách nebo k léčbě astmatu kortikodependentního (léčeného systémovými kortikosteroidy). Léčbu je možné použít pouze u pacientů s astmatem prokazatelně vyvolaným IgE. Léčba je vhodná pro dospělé a děti od 12 let. Podává se subkutánně do deltového svalu nebo stehna. Dávka se určí podle výchozích hodnot IgE, které se stanoví před zahájením léčby a podle hmotnosti. Určená dávka se aplikuje 1× za 2–4 týdny. Aplikace je vázána na specializovaná klinická centra. Prospěch z léčby mají také astmatici trpící alergickou rýmou. Dále je omalizumab využíván i v léčbě dlouhodobé těžké chronické spontánní kopřivky.

Omalizumab je látka obecně velmi dobře tolerovaná, s minimem nežádoucích účinků. Vyskytují se reakce v místě vpichu (hematomy, svědění, zarudnutí). Vzhledem k tomu, že omalizumab není v těle metabolizován prostřednictvím vazby na bílkoviny nebo cytochromem P450, nejsou hlášeny žádné interakce. Omalizumab vytváří malé solubilní komplexy s IgE



(trimery a hexamery), které nejsou schopny aktivovat komplementový systém. Komplexy jsou dále vychytávány retikuloendotelovým systémem, převážná část se vylučuje močí a není kumulována v ledvinných glomerulech. Při započetí léčby je třeba pacienta informovat, že zlepšení stavu lze očekávat až v průběhu 16 týdnů aplikace léku (23).

Mepolizumab (Nucala®)

Mepolizumab je další monoklonální protilátkou v terapii astmatu. Jeho indikací je přídatná léčba těžkého refrakterního eosinofilního astmatu u dospělých, dospívajících a dětí ve věku 6 let a starších. Podává se v dávce 100 mg ve formě subkutánní injekce jedenkrát za čtyři týdny. Mechanismem jeho účinku je vazba na IL-5, čímž je zabráněno IL-5 navázat se na jeho receptor na eosinofilu. Mezi kontraindikace patří helmintické infekce, jelikož eosinofily se podílejí na imunitní odpovědi proti parazitárním infekcím.

Reslizumab (Cinqaero®)

Reslizumab je taktéž protilátka namířená proti IL-5. Vazbou reslizumabu na IL-5 dojde k zabránění vazby IL-5 na eozinofily a nemůže uplatnit svou cytokinovou funkci. Dojde ke snížení diferenciaci, zrání, migrace a aktivace lidských eozinofilů. V důsledku toho je přežívání eozinofilů zkráceno a jejich aktivita snížena. Jeho indikací je taktéž eosinofilní astma. Podává se intravenózní infuzí jednou za 4 týdny. Dávka se vypočítá v závislosti na tělesné hmotnosti (24).

Palivizumab (Synagis®)

V léčbě infekčních onemocnění je registrována a v praxi ověřena protilátka proti respiračnímu syncytiálnímu viru (RSV). Nazývá se palivizumab.

V současnosti je RSV hlavní zástupce dýchacích onemocnění u dětských pacientů. Může způsobovat vážné dýchací problémy jak u nedonošených dětí, tak u dětí se srdeční vadou, nebo u dětí s bronchopulmonální dysplazií. U těchto dětí je profylaxe palivizumabem velmi důležitá pro předejití plicním onemocněním (25).

Raxibacumab (Abthrax®)

Je humánní MAB, určená k prevenci a terapii plicní formy sněti slezinné (anthraxu).

Tefibazumab (Aurexis®)

Je humanizovaná MAB typu imunoglobulinu G1 (IgG1), vyvinutá jako léčivo infekcí způsobených odolnými kmeny *Staphylococcus aureus* (7).

Léčiva k terapii roztroušené sklerózy (natalizumab, alemtuzumab, daklizumab, okrelizumab)

Natalizumab (Tysabri®)

Natalizumab je humanizovaná MAB namířená proti další ze skupiny adhezních molekul, a to proti alfa4-integrinu. Tento integrin je vysoce exprimován na površích leukocytů (s výjimkou neutrofilů). Natalizumab vstupuje do interakce mezi a4b1- a a4b7-integriny a jejich receptory VCAM-1 a mukozální adresinovou buněčnou adhezní molekulou 1 (MAdCAM-1). Interakce mezi a4b1 a VCAM-1 je důležitá pro přestup leukocytů do CNS, interakce mezi a4b7 a MAdCAM-1 pak pro migraci do střeva. Migrace leukocytů do lézí u roztroušené



sklerózy je umožněna právě expresí VCAM-1. Tím je zabráněno přestupu T-lymfocytů z cév do tkáně. Výsledkem je blokáda napadení oligodendrocytů aktivovanými T-lymfocyty. Má se za to, že natalizumab kromě této migrace dále blokuje interakci mezi $\alpha 4\beta 1$ a proteiny extracelulární matrix, jako je fibronektin a osteopontin, a tak inhibuje již probíhající zánět.

Natalizumab je určen k léčbě pacientů s vysoce aktivní relabující-remitující roztroušenou sklerózou tehdy, jestliže se tato forma choroby rozvíjí velmi rychle nebo selhala léčba interferonem β . V USA je schválen i pro léčbu Crohnovy choroby.

Léčivo se aplikuje 1× za 4 týdny i.v. infuzí, která má trvat asi hodinu. Farmakokinetiku ovlivňuje pouze tělesná hmotnost a přítomnost antinatalizumabových protilátek. Není vliv věku, pohlaví, funkce jater a ledvin. Hmotnost ovlivňuje clearance méně než poměrným způsobem. Poločas eliminace je 16 ± 4 dny. Aplikuje se 300 mg intravenózní infuzí jednou za 4 týdny. Po 6 měsících se zhodnotí efekt.

Kontraindikace jsou obdobné jako u ostatních MAB (známá hypersenzitivita, malignity a závažné infekce). Použití natalizumabu může být spojeno s rozvojem progresivní multifokální leukoencefalopatie a u pacientů s tímto onemocněním je podávání natalizumabu kontraindikováno. Nejčastěji jsou pozorovány infekty močových a dýchacích cest, kopřivka, bolesti hlavy, závratě a artralgie.

Okrelizumab (Ocrevus®)

Protilátka proti CD20. Je indikován k léčbě dospělých pacientů s časnou primárně progresivní roztroušenou sklerózou. Aplikace 600 mg i.v. každých 24 týdnů (26).

Monoklonální protilátky v kardiologii

Abciximab (ReoPro®)

Abciximab je Fab fragment chimerické MAB IgG1. Jedná se o přídatný lék k terapii heparinem nebo kyselinou acetylsalicylovou, které jsou podávány z důvodu perkutánní koronární intervence nebo u pacientů s nestabilní anginou pectoris. Mechanismem účinku trombocytárních vazebných receptorů IIb/IIIa. Důvodem podání je prevence ischemických kardiálních komplikací u pacientů podstupujících perkutánní koronární intervenční zákrok (balónková angioplastika, aterektomie, implantace stentu) nebo krátkodobé (1 měsíc) snížení rizika infarktu myokardu u pacientů se syndromem nestabilní anginy pectoris, u kterých chybí odpověď na konvenční terapii a kteří jsou kandidáty na perkutánní koronární intervenční zákrok.

Inhibitory PCSK9 (proprotein konvertáza subtilisin kexin-9)

PCSK9 je přítomná v řadě tkání (střevo, ledviny, nervový systém, játra) a zásadně ovlivňuje množství LDL-receptorů = degradace LDL-R. Je regulována obsahem cholesterolu v dietě a v buňkách. Mutace PCSK9 představuje formu autosomálně dominantní hypercholesterolemie.

Alirokumab (Praluent®)

Alirokumab se používá k léčbě dospělých pacientů s hypercholesterolemií nebo smíšenou dyslipidemií, a to v monoterapii nebo v kombinaci se statinem, u pacientů, kteří netolerují statiny, i s jiným hypolipidemikem. Dávkování je 75 mg s.c. jednou za 2 týdny. Počáteční dávka může být i 150 mg s.c. 1× za 2 týdny (snížení LDL > 60 %). K dispozici je ve formě



předplněné stříkačky nebo pera. Stabilní hladina LDL bývá za 1 měsíc terapie.

Evolokumab (Repatha®)

Evolokumab je možné podávat pacientům s homozygotní familiární hypercholesterolemií, a to již od 12 let věku. Evolokumab je opět možné kombinovat s ostatními hypolipidemicky působícími léčivy (statin nebo ezetimib). Aplikuje se subkutánně v dávce 140 mg 1× za 2 týdny nebo 420 mg 1× za měsíc.

Pacientům s homozygotní familiární hypercholesterolemií se podává dávka 420 mg 1× za měsíc. Pokud nebylo během úvodních 12 týdnů dosaženo klinicky významné odpovědi na terapii, je možné dávku navýšit na 420 mg každé 2 týdny. Mezi nežádoucími účinky po podávání evolokumabu byly pozorovány lokální reakce v místě vpichu, příznaky onemocnění horních cest dýchacích nebo artralgie či bolesti zad (27).

Idarucizumab (Praxbind®) antidotum dabigatranu

Dalším léčivem na bázi monoklonální protilátky je antidotum dabigatranu – idarucizumab. Jedná se o humanizovaný fragment myší protilátky (Fab). Vzhledem k nutnosti rychlého nástupu účinku je idarucizumab aplikován nitrožilně. Idarucizumab v krvi velmi účinně váže dabigatran, jak volný, tak vázaný na trombin. Afinity dabigatranu k idarucizumabu je asi 350× vyšší než je jeho afinita k trombinu.

Digoxin imunní Fab (Digifab®)

Jedná se o fragment ovčího imunoglobulinu vázajícího digoxin. V ČR je dostupný v rámci specifického léčebného programu. Je indikován u pa-

cientů v ohrožení života po intoxikaci digoxinem. V ČR je deponován ve VFN Praha a ve FN Olomouc (28).

Léčiva používaná v transplantologii

Basiliximab (Simulect®)

Je chimerní MAB určená k profylaxi akutní rejekce orgánu u alogenních transplantací ledvin dospělých i pediatrických pacientů. Mechanismem jejího účinku je vazba na receptor pro interleukin-2 na povrchu T-lymfocytů. Tímto způsobem je zabráněno navázání interleukinu-2, což je signálem pro proliferaci T-buněk u celulární imunitní odpovědi v rámci odmítnutí allograftu. Výhodou basiliximabu je nízký výskyt nežádoucích účinků, dle údajů v SPC frekvence srovnatelná se skupinou pacientů léčených placebem (7,1–40 % vs. 7,6–39 %) (29).

Terapie osteoporózy

Denosumab (Prolia®)

Denosumab patří mezi inhibitory kostní resorpce a je svým složením lidskou monoklonální protilátkou typu IgG. Vyznačuje se unikátním mechanismem účinku založeným na cílené bloádě RANK ligandu, který je klíčovým cytokinem pro stimulaci osteoklastické kostní resorpce. Je indikován v léčbě osteoporózy u postmenopauzálních žen a u mužů se zvýšeným rizikem zlomenin obratlů, nevertebrálních zlomenin a zlomenin proximálního femuru. Dále je indikován k léčbě úbytku kostní hmoty vzniklého následkem hormonální ablace u mužů trpících rakovinou prostaty, u kterých je zvýšené riziko vzniku zlomenin. Jeho



indikace je omezena na případy prokázané neúčinnosti, kontraindikaci nebo nesnášenlivosti jiných antiresorpčních léčiv (např. perorální nebo intravenózní bisfosfonáty, stroncium ranelát nebo raloxifen) nebo při projevech závažných nežádoucích účinků této léčby. Doporučená dávka je 60 mg. Přípravek se podává jednorázovou podkožní injekcí jednou za 6 měsíců (30).

Denosumab je v klinické praxi velmi dobře odzkoušené a účinné léčivo. Účinnost denosumabu na redukci rizika zlomenin ve srovnání s placebem byla potvrzena výsledky rozsáhlé studie známé pod akronymem FREEDOM (Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months). Po 36 měsících hodnocení byly dosaženy tyto výsledky: léčba denosumabem vedla u nemocných s postmenopauzální osteoporózou k poklesu relativního rizika vzniku nové vertebrální fraktury o 68 % a riziko vzniku zlomeniny kyčle bylo sníženo o 40 %. Riziko jakékoliv osteoporotické nevertebrální zlomeniny bylo sníženo o 20 % (31).

Terapie makulární degenerace

Ranibizumab (Lucentis®)

Inhibitor venózního endoteliálního růstového faktoru A. Podává se intravitreální injekcí jednou za měsíc, v dávce 0,05 g, což odpovídá podanému objemu 0,05 ml (19). Indikací jsou: neovaskulární (vlhké) formy věkem podmíněné makulární degenerace, poškození zraku způsobeného choroidální neovaskularizací (CNV), poškození zraku způsobeného diabetickým makulárním edémem (DME), k léčbě poškození zraku způsobeného makulárním edémem v důsledku okluze retinální vény (32).

Závěr

Monoklonální protilátky zaznamenávají v posledních desetiletích nebývalý rozvoj. Od roku 2007 se do klinického zkoušení dostává každoročně kolem 40 nových monoklonálních protilátek. Většina z nich ovšem všemi třemi fázemi klinických testů neprojde, do závěru schvalovacího řízení (nejčastěji u FDA nebo EMA) postoupí ročně asi dvě látky. Ostatní buď zůstávají v klinickém zkoušení, přičemž se poměrně často mění onemocnění, vůči němuž se účinnost zkouší, nebo jsou trvale či dočasně opuštěny. Důvody pro ukončení klinického zkoušení mohou být ekonomicko-organizačního rázu; vývojem bioléciv v jeho předklinických a raných klinických fázích se totiž často zabývají menší firmy, které v případě úspěchu nabízejí licenci k prodeji velkým farmaceutickým společnostem, dostatečně kapitálově silným na to, aby zabezpečily klinické studie a registrační proces. Někdy je také biolécivo získáno silnější firmou akvizicí celé původní společnosti, která látku vyvíjela. Ne vždy se ovšem takový proces podaří. Častějším důvodem k zastavení vývoje bývá ale buď nedostatečná (či neprokázaná) klinická účinnost, nebo neakceptovatelné nežádoucí účinky, případně obojí. Obojí též často souvisí s imunogenicitou a tvorbou protilátek, které mohou účinek těchto terapeutik neutralizovat, a navíc způsobují nežádoucí účinky, související s tvorbou cytokinů.

Velkou výhodou MAB je jejich vysoká specifita a relativně nízký výskyt vedlejších nežádoucích účinků. Nepochybnou nevýhodou, která do určité míry limituje jejich použití, je však vysoká cena. Tento fakt by mohl být eliminován použitím biosimilars. Někdy se používá delší název „podobné biologické léčivé přípravky“. Biosimilars jsou bílkovinné produkty, které jsou vyrobeny pomocí biotechnologie nebo z přírodních zdrojů a které jsou prokazatelně „dostatečně podobné“ (sufficiently



similar) biologickému léku, který je již schválen regulační agenturou. Cílem je prokázat podobnost molekul s tím, že bezpečnost a účinnost originálního přípravku je možné vztáhnout i na biosimilar.

Lze je uvést na trh poté, co vyprší ochrana originálního přípravku daná patentem. Na rozdíl od klasických generik, kdy je léčivá látka identická, je biosimilar látkou takzvaně srovnatelnou. Proces schvalování podobných biologických přípravků sice vyžaduje méně podkladových dat, než je tomu v případě schvalování originálního biologického léku, je nicméně nesrovnatelně náročnější, než je tomu v případě schvalování klasických generických kopií (33). K dnešnímu dni je schváleno patnáct léčiv biologické povahy, z monoklonálních protilátek se konkrétně jedná o rituximab, adalimumab, bevacizumab, trastuzumab a infliximab (34).

Další nevýhodou je fakt, že jsou to látky sice cílené, ale stále antigeně nespecifické. Mohou tedy obdobným způsobem ovlivňovat

jak autoimunitní, event. transplantační reakce (což je žádoucí), tak ale i infekční, event. protinádorovou imunitu (což je účinek v tomto případě nežádoucí). Ideálem pro léčbu autoimunitních chorob a potlačení transplantačních reakcí tedy stále zůstává navození specifické tolerance vůči autoantigenům, event. transplantačním antigenům. Není bez zajímavosti, že pozitivní efekt některých výše zmíněných biologických léčiv (např. anti-TNF, anti-B) nespočívá jen v inhibici určitého cytokinu, event. v eliminaci buněčné populace, ale je dán právě i zásahem do regulačních mechanismů imunity.

Již velké množství těchto léčiv si našlo své pevné místo v humánní medicíně, jiná jsou zatím klinicky testována a další nepochybně čekají na své objevení.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNOI, 00098892)

LITERATURA

1. Booy EP, Johar D, Maddika S, et al. Monoclonal and bispecific antibodies as novel therapeutics. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2006; 54(2): 85–101.
2. Brekke OH, Sandlie I. Therapeutic antibodies for human diseases at the dawn of the twenty-first century. Nat Rev Drug Discov. 2003; 2(1): 52–62. Review. Erratum in: Nat Rev Drug Discov. 2003; 2(3): 240.
3. Dall'Acqua WF, Damschroder MM, Zhang J, et al. Antibody humanization by framework shuffling. Methods. 2005; 36(1): 43–60.
4. Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of pre-defined specificity. Nature. 1975; 256: 495–497.
5. Urbánek K. Infliximab. Interní Med. 2017; 19(1): 42–46.
6. Štolfa J. Biologická léčba revmatických chorob. Prakt. Lékař. 2009; 5(2): 76–82.
7. Farsa O. Terapeutické monoklonální protilátky v léčbě a ve vývoji. Chem. Listy. 2013; 107: 464–470.
8. Herschel T, El-Armouche A, Weber S. Monoklonální protilátky. Cílené přípravky proti onkologickým, autoimunitním a kardiovaskulárním onemocněním. Medicína po promoci

2017; 18(1): 54–59.

9. SPC přípravku Cimzia, dostupné z: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cimzia-epar-product-information_cs.pdf
10. SPC přípravku Simponi, dostupné z: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/simponi-epar-product-information_cs.pdf
11. SPC přípravku Enbrel, dostupné z: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_cs.pdf
12. SPC přípravku Roactemra, dostupné z: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_cs.pdf
13. SPC přípravku Orencia, dostupné z: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/orencia-epar-product-information_cs.pdf
14. SPC přípravku Stelara, dostupné z: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/stelara-epar-product-information_cs.pdf
15. SPC přípravku Mabthera, dostupné z: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_cs.pdf



16. SPC přípravku Cosentyx, dostupné z: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_cs.pdf
17. SPC přípravku Kineret, dostupné z: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kineret-epar-product-information_cs.pdf
18. SPC přípravku Taltz, dostupné z: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/taltz-epar-product-information_cs.pdf
19. SPC přípravku Ilaris, dostupné z: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ilaris-epar-product-information_cs.pdf
20. SPC přípravku Entyvio, dostupné z: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_cs.pdf
21. SPC přípravku Benlysta, dostupné z: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/benlysta-epar-product-information_cs.pdf
22. Ryšavá R. Atypický hemolyticko-uremický syndrom a současné názory na jeho léčbu. Interní Med. 2017; 19(3): 116–124.
23. Filipovská O. Omalizumab v dlouhodobé léčbě těžké chronické spontánní kopřivky – praktické zkušenosti. Dermatol. praxi 2018; 12(1): 36–39.
24. Krčmová I, Novosad J. Biologická léčba bronchiálního astmatu. Remedia 2017; 27 (2): 202–208.
25. Straňák Z. Imunoprolaxe závažných forem RSV infekce neovlivňuje očkování u dětí – nová indikační kritéria. Pediatr. praxi 2015; 16(4): 247–250.
26. Peterka M, Kasl Z. Monoklonální protilátky v léčbě roztroušené sklerózy. Neurol. praxi 2018; 19(2): 123–129.
27. Večeřa R. Monoklonální protilátky v terapii vysokých hladin cholesterolu. Prakt. Lékař. 2017; 13(3e): e3–e7.
28. Bultas J. Monoklonální protilátky v kardiologii – téma stále aktuálnější. Remedia 2015; 25(6): 413–416.
29. SPC přípravku Simulect, dostupné z: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/simulect-epar-product-information_cs.pdf
30. Skácelová S. Denosumab. Remedia 2011; 21: 230–237.
31. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2009; 361: 756–765.
32. SPC přípravku Lucentis, dostupné z: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/lucentis-epar-product-information_cs.pdf
33. Strojil J. Biosimilars – specifika schvalovacího procesu v EU. Klin Farmakol Farm 2014; 28(1): 14–18.
34. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human/ema_group_types/ema_medicine/ema_medicine_types/field_ema_med_biosimilar/field_ema_med_status/authorised-36