

Adalimumab v léčbě Crohnovy choroby

Otto Mayer

Oddělení klinické farmakologie FN v Plzni

ÚVOD

Předložená práce se zabývá pojednáním o monoklonální protilátce adalimumab (Humira®) zaváděné recentně do léčby Crohnovy choroby. Účinkuje neutralizací cytokinu tumor necrosis faktor alfa (TNF α), o němž se předpokládá, že je klíčovým způsobem zapojen do zprostředkování zánětlivého procesu při Crohnově chorobě. Adalimumab je při plně humánní povaze připraveného imunoglobulinu a při jednoduchém způsobu aplikace recentní inovací v biologické léčbě Crohnovy choroby. Pojednáno je o povaze látky, farmakologických vlastnostech a stručně jsou zmíněny výsledky studií, které umožnily zavedení adalimumabu do léčby Crohnovy choroby. Uvedena jsou data o snášenlivosti přípravku.

VÝVOJ VE SKUPINĚ MONOKLONÁLNÍCH ANTI TNF α PROTILÁTEK

Protilátka je imunoglobulin, skládá se z lehkých a těžkých řetězců konstantní a variabilní oblasti (obr.). Variabilní doména (CDR - complementarity determining region) je místo vazby s antigenem, vyznačuje se vysokou variabilitou sekvencí aminokyselin a podmiňuje specifitu vazby na antigen. Konstatní doména je s malou variabilitou sekvencí a je podobná u různých imunoglobulinů.

Metody k produkci monoklonálních protilátek jsou zmiňovány od roku 1975. Vývoj všech monoklonálních protilátek začíná imunizací myší specifickým antigenem. Podání plně myších imunoglobulinů, je však sledováno vznikem lidských „anti-myších“ pro-

tilátek (human anti-murine antibody - HAMA), vedoucích k prudkým alergickým reakcím až sérové nemoci. K léčbě je třeba poměrně vyšších dávek protilátky a opakovaného podávání po dlouhou dobu, což podporuje vznik HAMA. Podmínkou dalšího pokroku byl vývoj přípravků s co možná nejnižší imunogenicitou.

Chimerické protilátky představují spojení DNA sekvence lehkých a těžkých řetězců variabilní domény myšího imunoglobulinu s DNA sekvencí konstantní domény lidského imunoglobulinu (vzniká hybrid povahy myš/člověk). Technologicky jde o izolaci genu zodpovědného za tvorbu variabilní myší domény a jeho inkorporaci do plasmidu (plasmidy jsou podobné virům) s obsahem sekvencí konstantní domény lidské protilátky. Nový plasmid lze zabudovat do bakteriální stěny, která je pak schopna produkovat protilátku. Tato technika je nazývána DNA klonování.

Tímto principem je připravován infliximab (Remicade®). Docílí se přibližně 75% identity sekvencí s humánním imunoglobulinem IgG₁. Nicméně takto modifikovaná molekula má stále značný potenciál k vyvolání imunogenicity, tj. tvorbě humánních antichimerických protilátek. Infliximab je podáván intravenózně. V současné době je indikován k použití u Crohnovy choroby, ulcerózní kolitidy a u řady revmatických chorob. Nicméně léčba infliximabem může být spojena s tvorbou HACA, které byly prokázány i u Crohnovy choroby.

Humanizované protilátky se připravují metodou naroubování (grafting),

kde se do existující lidské „formy“ variabilní domény vpraví jen zcela specifická (menší) část myší variabilní oblasti. Tím se zvýší podíl humánních sekvencí až na 90–95 %. Takové povahy byla protilátka označená CDP571, která ve studii krátkodobě ovlivnila potíže Crohnovy choroby, ale dlouhodobě selhala.

Plně humánní protilátka je adalimumab. Principem přípravy je metoda „phage display“. Povrchové proteiny bakteriofágu (struktura podobná virům a schopná infikovat bakterie) jsou podrobeny fuzi s cizím proteinem. Protein je pak vystaven (displayed) na povrchu bakteriofágu a může být selektován procesem zvaným antibody guided selection. Při selekci proteinu se variabilní část myší protilátky použije jen jako vzor k získání humánní variabilní oblasti z fágové knihovny proteinů (phage library). Tím se docílí plné humanizace protilátky, jejíž sekvence je již plně identická (100%) s konstrukcí lidského imunoglobulinu.

FARMAKOLOGICKÁ CHARAKTERISTIKA

Aktivní substance

Aktivní substance je adalimumab, rekombinantní humánní monoklonální protilátka proti TNF α , jde o imunoglobulin G₁ [3].

Kinetické vlastnosti (tab.)

Subkutánní podání adalimumabu zdravým dobrovolníkům prokázalo poměrně pomalou absorpci a distribuci přípravku. Po subkutánní injekci

40 mg bylo dosaženo vrcholových koncentrací v séru po 5 dnech.

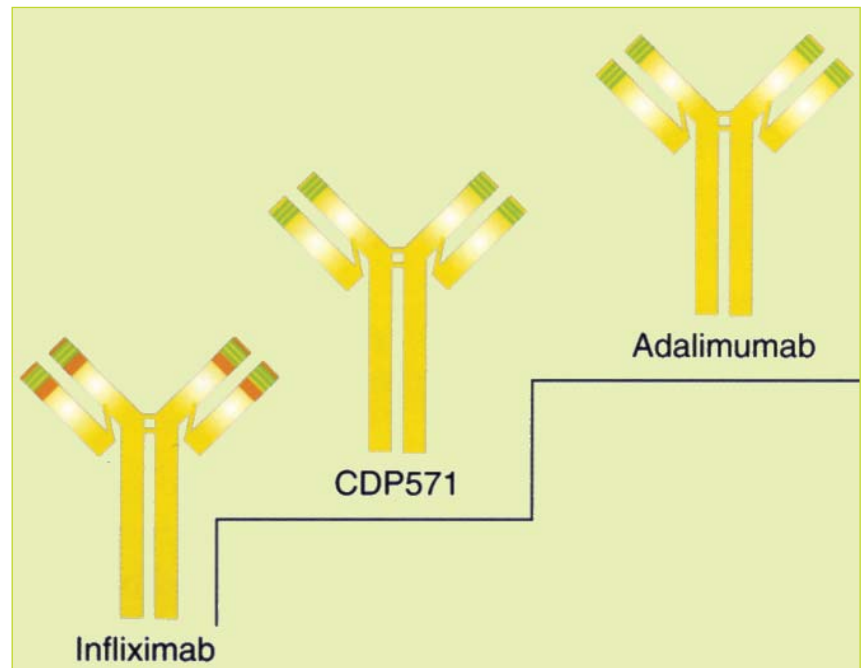
Biologická dostupnost se pohybovala okolo 64 %. Po i.v. aplikaci dávky 0,25 až 10 mg/kg byly koncentrace proporcionální podané dávce. Koncentrace v synoviální tekutině se pohybuje v širokém rozmezí mezi 30 až 96 % koncentrace v séru. Hodnota clearance je přibližně 12 ml/hod. a není závislá na použité dávce léčiva. Eliminační poločas ($t_{1/2e}$) odpovídá 10–20 dnům. Adalimumab se tedy vylučuje stejně pomalu jako přirozené IgG [4]. Farmakokinetika nebyla studována u osob s významnějším zhoršením jaterní či ledvinné funkce, u starších je tendence k pomalejšímu vylučování. Nebyly zaznamenány rozdíly dle pohlaví.

Dávkování a způsob aplikace

Základní dávka činí 40 mg (0,8 ml roztoku) podávaného subkutánně každé 2 týdny, jak byla odvozena během vývojového programu použití v léčbě revmatoidní artritidy a osvědčila se i v léčbě Crohnovy choroby. V případě Crohnovy choroby je doporučena úvodní dávka adalimumabu u dospělých pacientů se závažnou Crohnovou chorobou 80 mg v týdnu 0, dále pak 40 mg v týdnu 2. V případě nutnosti rychlejšího nástupu odpovědi na léčbu je možno užít dávkovací schéma se 160 mg v týdnu 0 (dávka může být užita jako 4 injekce v jednom dni nebo 2 injekce za den ve 2 následujících dnech) a 80 mg v týdnu 2. Lékovou formou jsou předplněné stříkačky k jednorázovému použití nebo nově zaváděná léková forma - předplněné pero k jednorázovému použití (Humira Pen®).

ÚČINNOST V LÉČBĚ CROHNOVY CHOROBY

Studie CLASSIC I [2] byla studie fáze III, ve které se ověřovalo ve srovnání s placebem, zda indukční terapie adalimumabem prováděná po 4 týdny navodí remisi u pacientů, kteří



Obr.

Struktura imunoglobulinů s anti-TNF α aktivitou: protilátka se zbytky sekvencí aminokyselin myšího původu ve variabilní oblasti (infiximab), humanizovaná protilátka (95% variabilní oblasti odpovídá humánní sekvenci) a protilátka s plně humánní skladbou (adalimumab).

Tab. Farmakokinetické vlastnosti adalimumabu.

Biologická dostupnost (F)	64 %
Distribuční objem (Vss)	4,7–6,0 l
Clearance (CL)	~12 ml /hod
Biologický poločas eliminace	10–20 dní (průměr 14 dní)
Minimální plasm. koncentrace v ustáleném stavu bez MTX	5 μ g/ ml
Minimální plasm. koncentrace v ustál. stavu bez MTX	8–9 μ g/ ml
Koncentrace v synoviální tekutině u pacientů s RA	31–96 % plasmatické koncentrace

MTX - methotrexat, RA - revmatoidní artritida

dosud nedostávali anti-TNF α terapii. Zařazeno bylo 299 pacientů se středně těžkou nebo těžkou Crohnovou chorobou. Podání dávky 160 mg v týdnu 0 a další dávky 80 mg v týdnu 2 bylo signifikantně účinnější v navození remise než placebo (36 % proti 12 %, $p < 0,01$). Snášlivost byla dobrá, potíže se omezily jen na bolestivost v místě vpichu u některých pacientů.

Studie CLASSIC II představovala pokračování léčby 55 pacientů ze studie CLASSIC I, u kterých bylo

dosaženo remise, po dalších 56 týdnech a při zachování randomizace k aktivní léčbě či placebo. Dávka 40 mg byla podávána u poloviny aktivně léčených každý týden a u poloviny každý 2. týden. V 56. týdnu remise trvala u zhruba 80 % léčených adalimumabem (bez ohledu na četnost podávání) a jen u zhruba 40 % léčených placebem. V malé skupině bylo více nežádoucích účinků po placebo než po aktivní léčbě.

Studie CHARM [1] byla velká studie fáze III, randomizovaná, dvojitě

slepá, placebem kontrolovaná, u pacientů se středně těžkou či těžkou Crohnovou chorobou, kteří při zařazení mohli předtím užívat anebo předtím neužívali anti-TNF α terapii. Zařazení k randomizaci byli ti, kteří zareagovali na 2 podání adalimumabu, tj. na 80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2. Délka dávkovacího intervalu byla opět rozdělena pro polovinu na každý 2. týden a pro další polovinu každý týden. V tomto pořadí bylo dosaženo remise u 40 %, 47 % a po placebo u 17 % pacientů ($p < 0,001$) po 26 týdnech a dále u 36 %, 41 % a po placebo u 12 % pacientů ($p < 0,001$) po 56 týdnech. Léčbu přerušilo pro nežádoucí účinky 13 % pacientů po placebo a jen 7 % a 5 % po aktivní léčbě.

Studie GAIN [6] byla 4týdenní studie provedená u non-respondentů na léčbu infliximabem nebo u pacientů, u nichž byl infliximab vynechán pro nežádoucí účinky. Podána byla indukční dávka adalimumabu 160 mg v týdnu 0, 80 mg v týdnu 2 a v kontrolní skupině placebo. Celkem 34 pacientů ze 159 (21 %) léčených adalimumabem docílilo remise na rozdíl od 12 ze 166 (7 %) léčených placebem. Pro nežádoucí účinky přerušili léčbu ve skupině s aktivní léčbou 2 pacienti a ve skupině placebo 4 pacienti, infekce se po adalimumabu nevyskytla, po placebo 4krát.

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY (BEZPEČNOSTNÍ PROFIL) [3]

Zpracována byla souhrnně dosud jen data z klinických studií podání pacientům s revmatoidní artritidou. Ve vývojovém programu použití adalimumabu v indikaci revmatoidní artritidy bylo 2 575 osob léčeno aktivní látkou a 850 placebem. Pro studie podání při Crohnově chorobě jsou k dispozici jen data u jednotlivých studií. Nutno poznamenat, že expozice pacientů ve studiích revmatoidní artritidy byla delší než ve studiích s Crohnovou chorobou.

Subjektivní potíže

Pokud srovnáváme s placebem, pak bylo více bolesti břicha, hypertenzních reakcí a bolesti hlavy.

Infekce

V placebem kontrolovaných studiích připadala 1 infekční příhoda na 1 pacient/rok u adalimumabu a 0,9 příhody v případě placeba. Ve stejném ukazateli byla incidence vážných infekcí 0,04 po adalimumabu proti 0,02 po placebo. Šlo především o infekce respiračního traktu a močového traktu a většina z nich odezněla bez následků. Navíc byly zaznamenány ve studiích případy sepse, tuberkulózy a oportunních infekcí. Obecně lze opět konstatovat, že adalimumab sdílí „class effect“ s ostatními látkami své skupiny ve smyslu reaktivity tuberkulózy. To přináší důležitou povinnost pořízení rtg plic a tuberkulinového testu před zavedením terapie a varování je součástí příbalového letáku.

Malignity

Z dat vyplývá určité riziko vzniku malignit. Ve skupině adalimumabu bylo zaznamenáno 52 malignit, z toho 4 případy non-Hodgkinova lymfomu. Nebyly zaznamenány karcinomy, v placebové skupině byly 2 případy nemelanomového karcinomu. Zpracovatelé uzavírají, že nebylo signifikantních rozdílů od předpokladu odvozeného z rejstříku nádorových onemocnění.

Hypersensitivita

Celkem 1,6 % z 2 334 pacientů mělo reakci, kterou lze označit jako imunologickou. Čtyři měli reakci anafylaktoidního typu, 14 zaznamenalo alergickou reakci kožní. V žádném případě nevedly příhody k hospitalizaci. U pacientů s Crohnovou chorobou byly protilátky proti adalimumabu identifikovány u 7 z 269 subjektů (2,6 %) léčených adalimumabem.

Reakce v místě vpichu

V případě studií kontrolovaných placebem 20 % pacientů mělo reakci v místě vpichu po adalimumabu a 14 % po placebo. Reakce zřídka vedly k přerušení léčby.

Anti-DNA protilátky (ANA) a lupus erythematoses

Čtyři pacienti zaznamenali příznaky, které investigátor označil za podobné lupusu (lupus-like). ANA-pozitivita se vyvinula u 12 % léčených aktivní látkou a u 7 % léčených placebem.

Přítomnost lidských protilátek proti adalimumabu

Vznik těchto protilátek se výrazně lišil, pokud byl zároveň u revmatických pacientů podáván methotrexat (0,6 %) nebo bez něj (12 %). Rush, pruritus a reakce v místě vpichu nebyly častější u pacientů s pozitivními protilátkami.

Demyelinizační choroba

U 2 pacientů a 1 dobrovolníka došlo k projevům demyelinizačního procesu.

Přerušeni a znovu zahájená léčba nepřinesla rizika (nejdelší pauza byla 140 dní).

Hematologické účinky

Je určité riziko myelosuprese, k léčbě patří sledování případné hematotoxicity, u 4 pacientů byla zaznamenána pancytopenie.

Obecně lze konstatovat, že bezpečnostní profil adalimumabu je srovnatelný s ostatními antagonisty TNF α .

DISKUSE

Rozšíření indikace monoklonální protilátky adalimumab na Crohnovu chorobu vyplynulo z poznání, že TNF α má klíčovou roli v patogenezi této choroby, jakož i u revmatoidní artritidy, ankylozující spondylitidy a psoritické artritidy. U nás je již adalimumab ve všech 3 těchto revmatických indikacích registrován. Vývojový program klinických

studií při Crohnově chorobě byl již pevně opřen o velmi pozitivní zkušenosti z léčby revmatoidní artritidy, kde v kombinaci s methotrexatem bylo dosaženo trvalé zlepšení parametrů ACR (American College of Rheumatology) pro aktivitu choroby a vysoké účinnosti v prevenci progresu kostních erozí [7].

V předložené práci jsou zdůrazněny 2 aspekty odlišnosti adalimumabu od dříve vyvinutých přípravků podobné povahy, tj. plně humánní skladba připraveného imunoglobulinu a jednoduchá forma aplikace subkutánního podání každý 2. týden s dokonalou lékovou formou předplněné stříkačky. Prvá přednost má zřetelný důsledek v méně časté tvorbě protilátek a druhá je v možnosti snadného provedení aplikace samotným nemocným, což není případ např. při nutnosti intravenózního podání podobných přípravků.

Řada prací se snaží srovnávat účinnost jednotlivých anti-TNF α přípravků [5]. Zdá se, že při hodnocení se prosadí spíše „class effect“ ve skupině. Tím spíše se jeví dvě zmíněné odlišnosti adalimumabu za výhodné.

V léčbě Crohnovy choroby je adalimumab nyní u nás indikován k léčbě závažné aktivní Crohnovy choroby u pacientů, kteří i přes plnou a adekvátní léčbu kortikosteroidy a/nebo imunosupresivy na tuto léčbu neod-

povídali, kteří ji netolerují nebo je u nich z léčebných příčin kontraindikována. Doporučení rezonují na výsledky shora uvedených klinických studií. Studie GAIN (viz shora) naznačila, že dalšího účinku lze docílit i při neúspěšnosti infliximabu.

Záměrně byl v textu použit podrobnější výčet možných nežádoucích účinků adalimumabu. Neznamená to, že je tato látka s čtenějšími nežádoucími účinky než ostatní monoklonální protilátky. Naopak je výhodou, že při zavedení přípravku do léčby Crohnovy choroby jsou k dispozici data souhrnně zpracovaná z vysokého počtu pozorování ve studiích s revmatoidní artritidou. Je zajímavé, že mnohem lepší snášenlivost byla dosud zaznamenána ve studiích s Crohnovou chorobou, ve kterých byly často početnější nežádoucí účinky zaznamenány po placebu než po aktivní léčbě.

Literatura

1. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 52-65.
2. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the

CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 323-333.

3. Abbott Laboratories. Prescribing information for Humira® (adalimumab). Chicago: Abbott Laboratories, February 2007.

4. Mikuls TR, Weaver AL. Lessons learned in the use of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2003; 5: 270-277.

5. Nash PT, Florin TH. Tumour necrosis factor inhibitors. *Med J Aust* 2005; 183: 205-208.

6. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 829-838.

7. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 35-45.

Adresa pro korespondenci/
correspondence to:

doc. MUDr. Otto Mayer, CSc.

Odd. klinické farmakologie FN Plzeň

Edvarda Beneše 13

305 99 Plzeň - Bory

Czech Republic

E-mail: mayer@fnplzen.cz