



Ewa Biernacka, 2014-05-20 07:00

Celny strzał w achillesową piętę chorób



Z okazji Międzynarodowego Dnia Badań Klinicznych przedstawiamy minisyntezę innowacyjnych terapii celowanych działających na poziomie molekularnym czworga naukowców - onkologa, alergologa, reumatologa i gastroenterologa. Jakie efekty dała współpraca specjalistów tych dziedzin?

Z okazji Międzynarodowego Dnia Badań Klinicznych przedstawiamy minisyntezę innowacyjnych terapii celowanych działających na poziomie molekularnym czworga naukowców - onkologa, alergologa, reumatologa i gastroenterologa. Jakie efekty dała współpraca specjalistów tych dziedzin?

Pierwszym lekiem ukierunkowanym molekularnie był imatynib, inhibitor kinazy tyrozynowej. Stał się wzorem dla kolejnych terapii celowanych w leczeniu nowotworów krwi i w rzadkim nowotworze podścieliska przewodu pokarmowego (GIST), w którym odkryto specyficzną wadę molekularną. Tę samą wadę odkryto w przewlekłej białaczce szpikowej, co rewolucyjnie zmieniło jej rokowanie. Przeciwciała monoklonalne, trastuzumab, cetuksymab, panitumumab czy rytuksymab blokują swoiste receptory na powierzchni błony komórkowej – rozpoznają uszkodzone komórki i niszczą je. Diagnostykę molekularną wykorzystuje się rutynowo w niedrobnokomórkowym raku płuca. U chorych z mutacją genu EGFR leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych (erlotynibem, gefitynibem czy

afatynibem) jest znacznie skuteczniejsze od chemioterapii, podczas gdy u chorych bez mutacji leki te są praktycznie bezużyteczne. W ostatnich latach odkryto kolejne zaburzenia molekularne – w genach ALK i ROS1, występujące u kilku procent chorych na raka płuca. Ok. 50 proc. gruczolakoraków płuca ma jakiś defekt molekularny, który jest lub może być w przyszłości celem terapii celowanych – u pozostałych ich jeszcze nie wykryto, ale najpewniej jest to tylko kwestią czasu.

W terapiach antyangiogennych, które także mają cel molekularny – angiogenezę – dotąd nie znaleziono predykcyjnych czynników i trudno jest wskazać chorych mogących odnieść z nich największą korzyść.

Profil skuteczności

Innowacyjność terapii dermatologicznych dla prof. Jacka Szepietowskiego to przełomowe znaczenie leków biologicznych w łuszczycy. Profesor podkreśla też np. wagę zapowiadanego na ten rok konsensusu leczenia hidradenitis suppurativa (trądzik odwrócony), terapia adalimumabem oczekuje na rejestrację. Łuszczycyca plackowata to pierwsza jednostka chorobowa, w której wprowadzono leczenie celowane w dermatologii. Odkrycie w jej patogenezie roli cytokin indukujących zapalenie, między innymi TNF α , pozwoliło opracować blokujące tę cytokinę leki (adalimumab, infiksimumab i etanercept). Ustekinumab zaś oddziałuje na podjednostkę P40 IL-12 i IL-23. Te substancje, wpływając na pojedynczy element patogenezy procesu łuszczycowego, hamując go, powstrzymują kaskadę zjawisk, doprowadzając do ustąpienia zmian chorobowych. Badania długoterminowe udowodniły dobry profil skuteczności i bezpieczeństwa leków biologicznych, nawet w stosunku do terapii klasycznej cyklosporyną, metotreksatem czy acytretyną. Oczekujemy rejestracji secukinumabu oddziałującego na IL-17, badania kliniczne nad nim zapowiadają postęp w efektywności leczenia biologicznego. Dziś bowiem punktem odniesienia oceny jest nasilenie procesu chorobowego PASI 75 (75-procentowa redukcja zmian chorobowych), zaś przy wykorzystaniu tego nowego leku duża część pacjentów osiąga wynik PASI 90. Być może nowe leki, skierowane przeciwko kolejnym molekułom w procesie patogenezy łuszczycy, całkowicie zniósł objawy. W łuszczycowym zapaleniu stawów leki są niemal identyczne jak w łuszczycy plackowatej – to także antagoniści TNF α . Niedawno zarejestrowany został ustekinumab. Nie ma obecnie znacznego postępu w terapii tocznia rumieniowatego, zarówno postaci skórnej (powstają rekomendacje europejskie), jak i układowej. Wydaje się, że niedawno wprowadzony belimumab pozwala głównie na redukcję dawki preparatów kortykosteroidowych. Trwają badania I i II fazy z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych anti-IL-6 w toczniu rumieniowatym skórnym i układowym. W 2014 r. oczekujemy rejestracji europejskiej omalizumabu, pierwszego monoklonalnego ludzkiego przeciwciała do leczenia pokrzywki przewlekłej (z ucisku, cholinergicznego, z zimna, idiopatycznej). Lek anti-IgE jest zarejestrowany w astmie oskrzelowej. Wydaje się, że będzie to przełom, szczególnie w stosunku do leczenia alternatywnego pokrzywki. W obowiązującym konsensusie omalizumab znajduje się w leczeniu alternatywnym razem z cyklosporyną i sulfonami. W algorytmie postępowania pokrzywkowego nie zastąpi on z pewnością leków przeciwhistaminowych, ale zajmie poważną pozycję w terapii chorych niereagujących na leki pierwszego wyboru. Lek obniża aktywność choroby – zmniejsza istotnie świąd oraz redukuje liczbę i wielkość bąbli pokrzywkowych. Podawany razem z preparatami przeciwhistaminowymi pozwala zredukować dawki tych ostatnich. Na etiologię chorób reumatycznych składa się czynnik zewnętrzny, prawdopodobnie infekcja (np. wirusem Epstein-Bara) i podłoże genetyczne. W odpowiedzi autoimmunologicznej organizm rozpoznaje własne tkanki stawów jako obce i walczy z nimi. Reumatolog prof. dr hab. med. Witold Tlustochowicz uważa, że w jego specjalności trend medycyny ukierunkowanej wynika z pogłębionej wiedzy na temat mechanizmów procesów zapalnych, a leki biologiczne, mimo że stanowią olbrzymi postęp w terapii indywidualizowanej, nie są dla każdego chorego i w każdym przypadku. Procesy patologii chorób reumatycznych są bowiem tak skomplikowane, iż uderzenie w jeden ich mechanizm uruchamia inne, alternatywne. Zahamowanie jednej cytokiny otwiera drogi obejścia ku innym cytokinom, po pewnym czasie dominujące nad procesem na szlaku, który zablokowaliśmy. Dlatego

skuteczność leków biologicznych jest nie tak wielka, jak byśmy chcieli, i musimy je wspomagać metotreksatem lub innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, okresowo łączonym ze sterydami, które działają na wyższych szczeblach patogenez. Przy zastosowaniu dawek optymalnych metotreksatu u większości chorych daje on remisję lub niską aktywność choroby. Leki biologiczne są więc lekami II rzutu w przypadku nieskuteczności leków tradycyjnych. Nie są bowiem ani bezpieczniejsze, ani skuteczniejsze od „starych”, zwłaszcza metotreksatu. Każdy stan zapalny stawów – kręgosłupa i stawów obwodowych – musi być leczony. Te obwodowe, niezależnie od rodzaju zapalenia (łuszczykowe, reumatoidalne, młodzieńcze), leczymy metotreksatem, stawy kręgosłupa zaś NLPZ. Ważny jest krótki czas do osiągnięcia remisji, np. w RZS nie dłuższy jak pół roku, inaczej zapalenie doprowadza do nieodwracalnych zmian. Przy braku wyraźnej poprawy już po 3 miesiącach należy zmodyfikować leczenie poprzez optymalizację (zwiększenie do maksymalnych dawek), po 6 zmodyfikować dotychczasowe postępowanie (dodać lub zamienić na inny lek). Trwa dyskusja, czy w przypadku niepowodzenia leczenia metotreksatem następnym krokiem powinno być dodanie leku biologicznego, czy też innego. W wielu krajach europejskich, zwłaszcza biedniejszych, rekomenduje się dodanie do metotreksatu innych leków syntetycznych, a dopiero potem biologicznych. Postępowanie to jest akceptowane przez Europejską Ligę Antyreumatyczną (EULAR). Ale grupa chorych z powikłaniami, przeciwwskazaniami do brania metotreksatu itd. powinna dostać lek biologiczny wcześniej. Powinien on być stosowany tylko u chorych, którym pomaga, a jeśli w ciągu pół roku nie doprowadzi do remisji, należy go zmienić. I nie jest zalecane użycie go w monoterapii.

Obecnie w Polsce są dostępne 3 grupy leków biologicznych, głównie w RZS: leki anty-TNF α (etanercept, adalimumab, certolizumab, infliksimaby), lek przeciwko IL-6 i rytuksymab, ludzko-mysie chimeryczne przeciwciało monoklonalne anty-CD20. Wraz z lekami biologicznymi postawiliśmy sobie ambitne cele, ale one ich nie realizują do końca. Za to pojawiło się nowe spojrzenie na leki „stare” i okazało się, że przynoszą dobre efekty.

Nowa jakość terapii

- Dzięki znajomości procesów immunologicznych, prowadzących do nieswoistych zapaleń jelit i towarzyszących im, powstały leki biologiczne – mówi gastroenterolog prof. Grażyna Rydzewska. - Aktualnie w gastroenterologii są zarejestrowane i stosowane dwie cząsteczki, obie o mechanizmie działania anty-TNF α – przeciwciało chimeryczne inflixymab i adalimumab – przeciwciało ludzkie. TNF α to jedna z ważniejszych cytokin prozapalnych o kluczowej roli w patogenezie chorób o podłożu autoimmunologicznym, ponieważ bierze udział zarówno w powstawaniu, jak i podtrzymywaniu procesu zapalnego – tłumaczy. Leki te hamują uogólniony proces zapalny, pomagają w uzyskiwaniu remisji u chorych i wnoszą nową jakość w terapii. Program leczenia w gastroenterologii dotyczy nieswoistego zapalenia jelit, grupy przewlekłych zapalnych schorzeń przewodu pokarmowego (IBD). Terapia biologiczna nieco poprawiła jakość leczenia, ale jest ona dostępna (finansowana) w Polsce w sposób ograniczony. Pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie steroidami, możemy nią leczyć rok – wyjaśnia prof. Rydzewska.

W leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jesteśmy na etapie, na jakim w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna byliśmy w 2005 r., kiedy wprowadzaliśmy pierwszy etap jej leczenia zapewniający jedynie indukcję remisji. Dopiero „od jutra” uruchamiamy nowy program, zaś lek w tym wskazaniu refundowany jest od listopada ubiegłego roku. Tyle trwały formalności – podpisywanie umów i konkurs ofert. Pozwoli nam to na leczenie indukcyjne – tylko – najcięższych postaci tej choroby trzema dawkami. To duży pierwszy krok, dzięki uzyskaniu zgody MZ. Następnym krokiem powinno być leczenie nie tylko ratunkowe, ale roczne postaci steroidoopornych przypadków wrzodziejącego zapalenia jelita grubego z aktywnym przebiegiem choroby, osiąganie remisji, podtrzymanie jej i przedłużenie.

Nowe leki czekają na rejestrację. W gastroenterologii europejskiej najbliższej jej jest vedolizumab –

inhibitor integryny $\alpha 4\beta 7$. Przeciwciało przeciwko integrynie $\alpha 4\beta 7$ we wstępnych badaniach klinicznych wykazuje pozytywny wpływ na przebieg zarówno choroby Leśniowskiego-Crohna, jak i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Integryny to cząsteczki adhezyjne błon komórkowych uczestniczące w komunikacji międzykomórkowej między komórkami a macierzą pozakomórkową. Modyfikacja oddziaływań między nimi a ich receptorami może hamować rozwój procesu zapalnego i jest wykorzystana w terapii chorób o podłożu autoimmunologicznym. Działanie będącego w badaniach klinicznych monoklonalnego przeciwciała skierowanego przeciw integrynie $\alpha 4$ znajdującej się na powierzchni leukocytów i pośredniczącej w migracji limfocytów przez śródbłonek naczyń do ściany jelita, polega na blokowaniu wiązania integryny do ich receptorów obecnych w komórkach ściany jelita i w ten sposób hamującego stan zapalny.

Pełen tekst artykułu można przeczytać w kwietniowym numerze Służby Zdrowia