

# Biološke učinkovine pri zdravljenju Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa

## Biologic agents in treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis

Tomaž Bratkovič

**Povzetek:** Crohnova bolezen in ulcerozni kolitis sta dve obliki kronične vnetne črevesne bolezni. V zadnjih desetletjih je razumevanje njune patofiziologije močno napredovalo, a etiologija še vedno ostaja nepojasnjena. Konvencionalno farmakološko zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni sloni na uporabi neselektivno delujočih protivnetnih in/ali imunosupresivnih učinkovin, kar pri številnih bolnikih izzove neželene učinke ali celo resne iatrogene zaplete. Razvoj novih, varnejših in učinkovitejših zdravil, ki bi selektivno zavirala kaskadne reakcije vnetja, je ne le dobrodošel, temveč potreben. V Evropski uniji je trenutno za zdravljenje hudih oblik Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa, neodzivnih na običajno zdravljenje, odobrena uporaba dveh bioloških zdravil (v Združenih državah Amerike je nedavno dovoljenje za promet pridobilo že tretje), v različnih stopnjah kliničnih raziskav pa se jih nahaja še nekaj. Pričujoči pregledni članek povzema trenutno stanje bioloških zdravil za zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni.

**Abstract:** Crohn's disease and ulcerative colitis (conditions together known as inflammatory bowel disease) are chronic inflammatory diseases affecting the bowel, whose causes remain unknown. In the last decades, however, our understanding of the pathophysiology of these conditions has enormously advanced. Conventional treatment of inflammatory bowel disease largely relies on the use of anti-inflammatory or immunosuppressive drugs that tend to act rather nonspecifically, often causing severe adverse effects that can even result in discontinuation of treatment. It is thus clear that development of safer and more effective drugs selectively blocking the inflammatory cascade is needed. In the European Union and the United States two and three biologic agents, respectively have already been approved for the management of Crohn's disease and ulcerative colitis unresponsive to conventional treatment and development of several more is on the way. This review reports on current status of biological therapy for inflammatory bowel disease.

## 1 Kronična vnetna črevesna bolezen

Ulcerozni kolitis in Crohnova bolezen sta dve obliki kronične vnetne črevesne bolezni. Etiologija obeh je slabo pojasnjena. Po prevladujočem mnenju je za razširjeno vnetje črevesne sluznice odgovorna motnja v delovanju lokalnega (sluzničnega) imunskega sistema, ki se pretirano odzove na normalno neškodljivo črevesno floro. V razvoj in potek bolezni so verjetno vpleteni tako genetski kot okoljski dejavniki (prehranjevalne navade, kajenje, okužbe s patogenimi mikroorganizmi, uporaba nesteroidnih protivnetnih učinkovin in sestava komenzalne flore) (1, 2).

Za obe bolezni je značilno izmenjevanje obdobij akutnih zagonov in remisij (odsotnosti bolezenskih znakov). Vnetne spremembe pri ulceroznem kolitisu so lahko omejene le na danko, levi del debelega črevesa ali pa zajemajo celoten kolon, vselej pa so enakomerno porazdeljene po določenem segmentu sluznice debelega črevesa. Od

bolezenskega fenotipa je odvisna prizadetost kakovosti bolnikovega življenja. Značilno se v obdobjih zagona bolezni pojavlja driska, ki jo pogosto spremlja krvavitev v črevesni lumen. Mogoči so akutni življenjski ogrožajoči zapleti kot so toksična razširitev debelega črevesa, predrtje črevesne stene ali obsežna izguba krvi. Pri pomembnem deležu bolnikov (6 do 47 %) se pojavljajo tudi zunajčrevesni znaki bolezni (najpogosteje osteoporoza, ustne razjede, artritis in uveitis) (3). Nasprotno je lahko vnetje pri Crohnovi bolezni razpršeno po celotnem prebavnem traktu, pogosteje prizadene tanko kot debelo črevo. Vnetni procesi potekajo segmentalno in niso omejeni le na sluznico, ampak potekajo tudi v steni prebavne cevi. Praviloma so ob nastopu bolezni akutni zagoni pogostejši, kasneje pa so obdobja remisij daljša. Bolezenski znaki so zelo podobni tistim pri ulceroznem kolitisu, kar otežuje diagnostiko (3, 4). Pri bolnikih s prizadetostjo tankega črevesa večkrat opažamo zožitve črevesa in oviran prehod vsebine, medtem ko se pri bolnikih s Crohnovo boleznijo debelega črevesa značilno pojavlja krvava driska. Drugi črevesni zapleti (fistule in ognjki) se pojavljajo pri 16 do 26 % bolnikov (5).

## 2 Konvencionalno zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni

Ulcerozni kolitis in Crohnova bolezen sta kronični obolenji, ki zahtevata dolgotrajno zdravljenje. Bistvena za uspešen potek zdravljenja je točna opredelitev bolezenskega fenotipa (stopnje bolezni in razširjenosti vnetja). Konvencionalno farmakološko zdravljenje s protivnetnimi učinkovinami je smiselno dopolnjevati s posebno dieto, ki naj bi omejevala nastop sekundarnih zapletov, kakršna je osteoporoza, povezanih z malabsorpcijo zaradi pogostih prebavnih težav ali s kronično rabo glukokortikosteroidov (2, 4). Operativno zdravljenje z resekcijo obolelega segmenta je indicirano le za *lokalizirane* oblike bolezni, tudi z namenom odstranitve fistul (4).

Osnovni cilj farmakološkega zdravljenja kronične vnetne črevesne bolezni je omejiti in odpraviti akutne vnetne zaplete in kasneje vzdrževati stanje remisije. Običajno posegamo po zdravilih s protivnetnimi (aminosalicilati in glukokortikosteroidi) ter imunosupresivnimi učinkovinami (tiopurini, ciklosporin in metotreksat). Antibiotike uporabljamo za preprečevanje sepse, ki je potencialen zaplet pri Crohnovi bolezni, in po operativni odstranitvi perianalnih fistul (2, 3, 4).

Rezultati populacijskih raziskav nakazujejo, da ima konvencionalno zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni relativno nizko učinkovitost. Tako le 42 oz. 12 % bolnikov s Crohnovo boleznijo ne občuti več bolezenskih simptomov po dveh oz. desetih letih od začetka

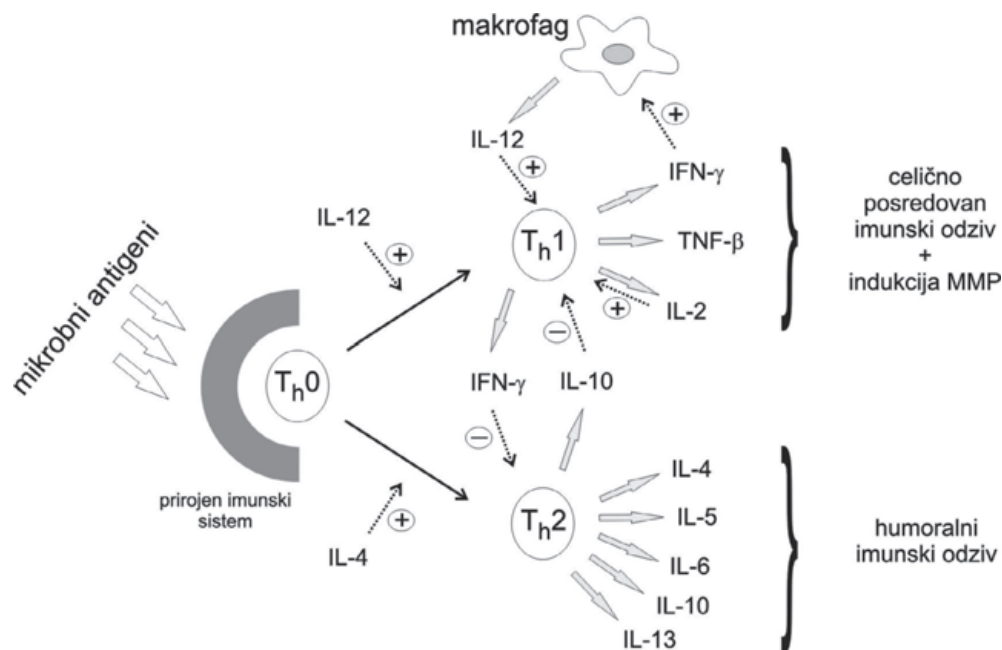
zdravljenja, pri 10 oz. 1 % bolnikov pa je bolezen v tem času celo nepretrgoma aktivna (6).

## 3 Biološke učinkovine za zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni

Omejena uspešnost konvencionalnih terapevtskih pristopov je v zadnjem desetletju botrovala poskusom razvoja novih učinkovitejših in varnejših zdravil za zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni. Pri tem so se znanstveniki opirali na hitro rastoče znanje o podrobnih imunoloških mehanizmih, ki jih povezujemo s patogenezo kroničnega vnetja (4). V nadaljevanju bom zato predstavil nove potencialne mehanizme delovanja bioloških učinkovin za zdravljenje ulceroznega kolitisa in Crohnove bolezni. V zadnjem delu članka bom podrobneje opisal nekatere biološke učinkovine, ki so se že uveljavile v klinični praksi ali pa se nahajajo v različnih stopnjah kliničnih preizkušanj.

### 3.1 Pregled potencialnih prijemališč bioloških učinkovin za zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni

V fizioloških pogojih so vnetni procesi, ki potekajo v črevesni sluznici, skrbno nadzorovani. Razmerje med pro- in protivnetnimi citokini je tisti dejavnik, ki vzdržuje integriteto sluznice. Antigen-predstavitvene celice neprenehoma vzorčijo antigene, ki prispejo v sluznico. Ko nanje naletijo sluznični limfociti, se aktivirajo in pričnejo izločati interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) in



Slika 1: Poenostavljena shema imunskega odziva, posredovanega s specifičnimi citokini celic pomagalk tipov  $T_h1$  in  $T_h2$  (prirejeno po 1). [IL, interleukin; IFN, interferon; TNF, dejavnik tumorske nekroze]

Figure 1: Simplified schematic representation of T-helper ( $T_h$ )-1 and  $T_h$ -2-mediated cytokine profiles and immune response (adapted from ref. 1). [IL, interleukin; IFN, interferon; TNF, tumor necrosis factor]

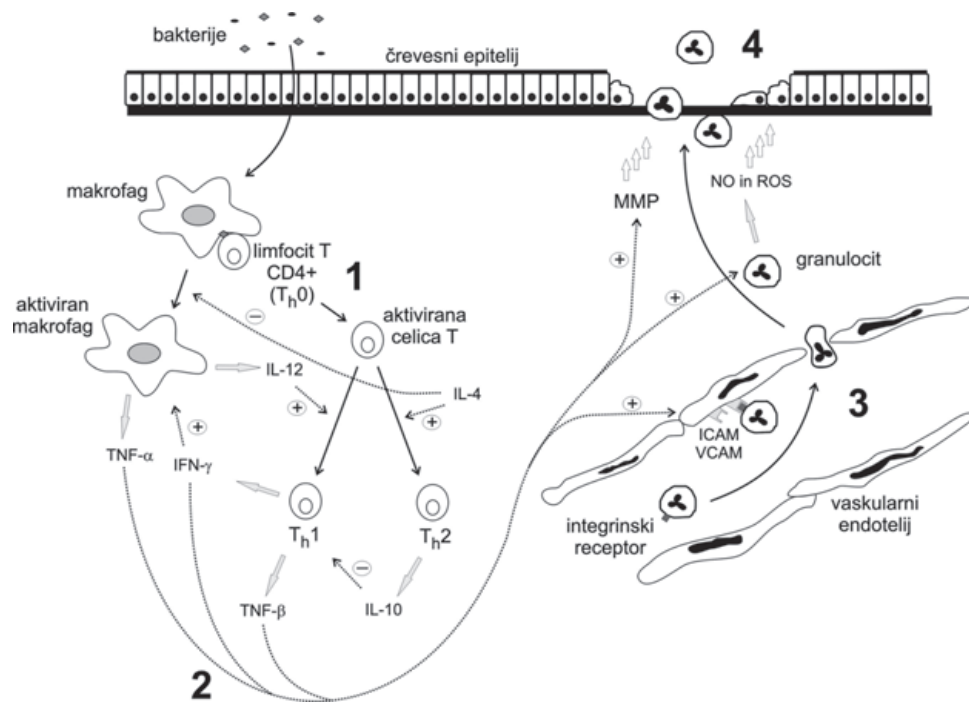
interleukin-2 (IL-2). Slednji izzove klonalno ekspanzijo limfocitov T in potencira aktivnost limfocitov B in T (1).

Osrednjo vlogo v specifičnem imunskem odzivu igrajo limfociti T CD4+. Glede na to, katere citokine izločajo (in posledično kakšna je njihova naloga v vnetnem procesu), jih delimo na celice pomagalk tipa T<sub>h</sub>1 in T<sub>h</sub>2 (slika 1).

Celice T<sub>h</sub>1 uravnavajo celični imunski odziv in izločajo IL-2, IFN- $\gamma$  ter dejavnik tumorske nekroze- $\beta$  (TNF- $\beta$ ). IFN- $\gamma$  spodbuja makrofage k fagocitozi in izločanju IL-12. Slednje še okrepi delovanje T<sub>h</sub>1. Kot pomembna citokina, ki vzdržujeta kronično vnetno reakcijo, velja izpostaviti TNF- $\alpha$  in TNF- $\beta$  (prvega izločajo makrofagi, celice T in NK, drugega pa aktivirane celice T in B) (7). V sluznični mikrovaskulaturi izzoveta povišano izražanje adhezijskih molekul, kakršne so selektini in t. i. ICAM (*intercellular adhesion molecule*; medcelične adhezijske molekule) in VCAM (*vascular cell adhesion molecule*; adhezijske molekule žilnih celic). Naivni, spominski in efektorski limfociti T ter druge imunске celice (predvsem nevtrfilci) se prek integrinskih

receptorjev pritrdijo nanje in prehajajo iz kapilarnega lumna do mesta vnetja (slika 2). To še okrepi vnetni odgovor in dodatno prispeva k poškodbi tkiva (1). Provnetni citokini celic T<sub>h</sub>1 so domnevno povezani tudi z aktivacijo metaloproteaz zunajceličnega matriksa (MMP), ki jim pripisujemo odgovornost za propadanje tkiv. Celice T<sub>h</sub>2 uravnavajo humoralni imunski odziv in izločajo protivnetne citokine IL-4, IL-5, IL-10 in IL-13 in nekatere provnetne citokine (npr. IL-6). Prek specifičnih citokinov ena vrsta celic pomagalk zavira delovanje druge in obratno (slika 1) (1). Crohnovo bolezen povezujejo s provnetnimi citokini, ki jih izločajo celice T<sub>h</sub>1, medtem ko je citokinska slika pri ulceroznem kolitisu bolj zapletena: običajno opazimo povišano raven citokinov IL-5 in IL-13, a tudi TNF in IFN- $\gamma$ , znižana pa je raven IL-12 (1, 6). Tako predstavlja zaviranje odziva celic T<sub>h</sub>1 na mikrobnе antigene obetaven pristop k zdravljenju kronične vnetne črevesne bolezni, predvsem Crohnove bolezni (1).

Slika 2 povzema potencialne terapevtske tarče bioloških učinkovin (nekaterih že uveljavljenih, nekaterih še v razvoju) za zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni.



Slika 2: Pregled potencialnih mehanizmov delovanja bioloških učinkovin za zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni (prirejeno po 1 in 4). Področja delovanja lahko razdelimo na: (1) preprečevanje aktivacije limfocitov T, (2) preprečevanje okrepitve imunskega odziva s provnetnimi citokini, (3) preprečevanje adhezije in transendotelijske migracije imunskih celic ter (4) preprečevanje tkivnih poškodb in spodbujanje obnove. [IL, interleukin; TNF, dejavnik tumorske nekroze; IFN, interferon; ICAM, medcelična adhezijska molekula; VCAM, adhezijska molekula žilnih celic; MMP, metaloproteaze zunajceličnega matriksa; NO, dušikov(II) oksid; ROS, reaktivne kisikove spojine]

Figure 2: Overview of potential therapeutic targets for biologic agents in inflammatory bowel disease (adapted from ref. 1 and 4). Intervention sites can be divided into the following areas: (1) inhibition of lymphocyte T activation, (2) inhibition of cytokine mediated response amplification, (3) inhibition of immune cell adhesion and transendothelial migration and (4) injury inhibition and stimulation of tissue repair. [IL, interleukin; TNF, tumor necrosis factor; IFN, interferon; ICAM, intercellular adhesion molecule; VCAM, vascular cell adhesion molecule; MMP, matrix metalloproteinase; NO, nitric oxide; ROS, reactive oxygen species]

## 3.2 Biološke učinkovine, ki preprečujejo aktivacijo limfocitov T

### 3.2.1 Toralizumab

Toralizumab je humanizirano monoklonsko protitelo IgG1 proti ligandu CD40 (CD40L). CD40L je pomemben kostimulativni membranski glikoprotein, ki se izrazi na limfocitih T ob interakciji z antigen-predstavitvenimi celicami. Klinične raziskave o uporabnosti toralizumaba za zdravljenje Crohnove bolezni so opustili zaradi suma, da izzove tromboembolijo (1).

### 3.2.2 Priliksimumab

Priliksimumab je himerno mišje-človeško protitelo IgG1 proti membranskemu glikoproteinu CD4, ki se nahaja v membrani limfocitov T in nekaterih drugih imunskih celic. CD4 je koreceptor T-celičnega receptorja in se tudi sam veže na pglavitni histokompatibilnostni kompleks vrste 2 na antigen-predstavitvenih celicah. Prvi rezultati kliničnih raziskav nakazujejo zmerno učinkovitost priliksimumaba za zdravljenje Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa (8).

### 3.2.3 Vasilizumab

Vasilizumab je humanizirano monoklonsko protitelo proti kompleksu CD3, ki je povezan s T-celičnim receptorjem. Klinične raziskave, ki ocenjujejo varnost in učinkovitost vasilizumaba za zdravljenje hudega ulceroznega kolitisa, neodzivnega na zdravljenje s kortikosteroidi, so še v teku (1).

## 3.3 Biološke učinkovine, ki preprečujejo okrepitev imunskega odziva s provnetnimi citokini

### 3.3.1 Antagonisti TNF

Nekateri antagonisti dejavnika tumorske nekroze so že uveljavljene učinkovine za zdravljenje oblik kronične vnetne črevesne bolezni, neodzivne na konvencionalno terapijo, in raznih avtoimunskih bolezni. Učinkovine te skupine so protitelesa, njihovi fragmenti ali pa fuzijski proteini, ki vključujejo fragmente protiteles. Delujejo tako, da blokirajo topno in transmembransko obliko TNF- $\alpha$  in s tem preprečijo njegove neposredne provnetne učinke kot tudi nastajanje in sproščanje provnetnih kemokinov ter izražanje adhezijskih molekul žilnega endotelija (slika 2) (4). Rezultati raziskav *in vitro* kažejo, da vsaj nekateri predstavniki antagonistov TNF izzovejo apoptozo limfocitov in monocitov z vezavo na transmembransko obliko TNF, bodisi prek od komplementa ali od protiteles odvisne citotoksičnosti (6, 9, 10).

Ker vsi antagonisti TNF oslabijo celični imunski odgovor, obstaja ob njihovi uporabi povečana nevarnost virusnih bolezni in nastopa oportunističnih bakterijskih okužb, zlasti če bolnik sočasno prejema tudi druga imunosupresivna zdravila. Med kliničnimi preizkušnji antagonistov TNF so pogosto opazili tudi nekoliko višjo incidenco rakavih bolezni kot pri kontrolni skupini ali pri splošni populaciji. Pred začetkom zdravljenja z antagonisti TNF je tako potrebno najprej odpraviti morebitno okužbo, med samim zdravljenjem pa bolnikovo zdravstveno stanje skrbno spremljati. Če pride do nastanka novotvorb oz. do virusne ali bakterijske okužbe je potrebno z dajanjem antagonistov TNF prenehati (4, 14).

Tvorba nevtralizirajočih protiteles v serumu bolnikov, zdravljenih z antagonisti TNF, zlasti če gre za himerna ali humanizirana protitelesa, je dobro dokumentirana. Pojav povezujemo s pogostostjo vzdrževalnih infuzij. Ena od raziskav je tako potrdila prisotnost protiteles proti infliksimumu, najpogosteje uporabljenemu antagonistu TNF, kar pri 61 % bolnikov po peti infuziji (15). Nevtralizirajoča protitelesa so lahko vzrok zmanjšani učinkovitosti zdravljenja (skrajšanem trajanju odziva na zdravljenje). Temu se sicer lahko izognemo s sočasnim dajanjem imunomodulatorjev (1, 4), a pri tem tvegamo zgoraj opisane zaplete.

Kronično uporabo antagonistov TNF povezujejo tudi z indukcijo avtoprotiteles, kakršna so protitelesa proti celičnemu jedru ali protitelesa proti dvoverižni DNA (4). Zaenkrat mehanizmi, ki do tega privedejo, in morebitni vplivi izzvanega avtoimunskega odziva na kronično vnetno črevesno bolezen še niso poznani.

#### 3.3.1.1 Infliksimumab

Infliksimumab je himerno mišje-človeško monoklonsko protitelo IgG1, ki se z veliko afiniteto veže na in blokira topne kot tudi transmembranske oblike TNF- $\alpha$ . S TNF- $\beta$  ne interagira (11). Indiciran je za zdravljenje nekaterih avtoimunskih bolezni (revmatoidnega in psoriaznega artritis, psorizacije in ankilozirajočega spondilitisa) in obeh oblik kronične vnetne črevesne bolezni (12). Z infliksimumom zdravimo bolnike (tudi pediatrične), ki obolevajo za hudo, aktivno obliko Crohnove bolezni, ki se ne odziva na celoten in ustrezen cikel zdravljenja s kortikosteroidom in/ali zdravilom za zaviranje imunske odzivnosti (glej 13; 11). Infliksimumab je indiciran tudi za zdravljenje zmerno do močno aktivnega ulceroznega kolitisa pri bolnikih, ki so se nezadostno odzvali na običajno zdravljenje s kortikosteroidi in 6-merkaptopurinom ali azatioprinom (11).

Obsežna klinična raziskava, ki je vključevala 573 bolnikov s Crohnovo boleznijo, je ocenjevala učinkovitost zdravljenja z infliksimumom in vzpostavila zdaj uveljavljeni terapevtski režim. Vsi bolniki so prejeli infuzijo infliksimumaba (5 mg/kg telesne mase), nakar so ocenili odziv na zdravljenje pri vsakem posamezniku (kot pozitivnega so obravnavali klinični odziv, pri katerem se je vrednost indeksa CDAI (angl. *Crohn's disease activity index*) znižala za vsaj 70 točk in skupno za vsaj 25 %). 335 bolnikov (58 %), ki je zadostilo tema kriterijema, so naključno porazdelili v tri skupine. Prva (kontrolna) je prejela placebo po dveh, šestih in nato vsak osmi teden po začetni infuziji. Druga skupina je v enakih časovnih presledkih prejela infuzijo infliksimumaba (5 mg/kg telesne mase), tretja pa drugi in šesti teden 5 mg infliksimumaba/kg telesne mase, nato pa so odmerek povišali na 10 mg/kg telesne mase. Po štirinajstem tednu (tj. po skupno četrti infuziji) so bolniki s poslabšano klinično sliko lahko zamenjali skupino: tisti iz kontrolne skupine so lahko prešli v drugo, iz druge v tretjo, medtem ko so bolniki iz tretje pričeli prejemati po 15 mg infliksimumaba/kg telesne mase. V tridesetem tednu raziskave je bilo v klinični remisiji 21 % bolnikov iz prve skupine, 39 % ( $p = 0,003$ ) bolnikov iz druge skupine in 45 % ( $p = 0,0002$ ) iz tretje skupine. Srednji čas do prenehanja učinkovanja zdravljenja je bil 19, 38 ( $p = 0,002$ ) in 54 ( $p = 0,0002$ ) tednov za prvo, drugo oz. tretjo skupino bolnikov. V drugi in tretji skupini je statistično značilno več bolnikov (skupno 29 %) lahko opustilo zdravljenje s kortikosteroidi v primerjavi s kontrolno skupino (9 %), potrebnih pa je bilo tudi manj hospitalizacij in operativnih posegov (16).

V klinični raziskavi zdravljenja ulceroznega kolitisa je ista raziskovalna skupina 364 bolnikom dajala placebo ali infliksimab (5 ali 10 mg/kg telesne mase) v enakih časovnih presledkih, kot so jih predhodno izbrali v klinični raziskavi zdravljenja Crohnove bolezni. Oba odmerka sta se izkazala za statistično značilno bolj učinkovita v primerjavi s placebom tekom celotnega trajanja raziskave z vidika doseganja klinične remisije, celjenja črevesne sluznice in možnosti opuščanja rabe kortikosteroidov. Želen klinični odziv je doseglo skupno dve tretjini bolnikov, zdravljenih z infliksimabom, od teh je približno polovica dosegla dolgotrajno remisijo. 22 % bolnikov je lahko prenehalo s kortikosteroidnim zdravljenjem (17).

Pri zdravljenju obeh oblik kronične vnetne črevesne bolezni dajemo infliksimab intravensko v obliki dnevne infuzije v odmerku 5 mg infliksimaba/kg telesne mase. Če se stanje bolniku dva tedna po prvi infuziji ne izboljša, s tovrstnim zdravljenjem praviloma ne nadaljujemo. Nasprotno prejemajo bolniki, ki se na zdravilo odzovejo, dodatni infuziji v enakih odmerkih dva in šest tednov po prvi aplikaciji in nato vzdrževalni odmerek na vsakih osem tednov (6).

### 3.3.1.2 Adalimumab

Adalimumab je rekombinantno človeško monoklonsko protitelo IgG1, usmerjeno proti TNF- $\alpha$ . Razvito je bilo s tehnologijo predstavitve na bakteriofagu. Ker za razliko od infliksimaba ne vključuje mišjih aminokislinskih zaporedij v variabilnih področjih, je precej manj imunogeno (4, 11). Adalimumab je indiciran za zdravljenje revmatoidnega in psoriaznega artritisa ter ankilozirajočega spondilitisa, lansko leto pa je bila v Združenih državah Amerike in v Evropski uniji odobrena tudi njegova uporaba za zdravljenje hude, aktivne Crohnove bolezni pri bolnikih, ki se ne odzovejo ustrezno na konvencionalno zdravljenje. Nekatere preliminarne raziskave nakazujejo, da adalimumab učinkovito izzove klinično remisijo celo pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, pri katerih je prišlo do znižanja odziva na zdravljenje z infliksimabom (18, 19).

Klinična raziskava, ki je zajela 299 bolnikov z zmerno do hudo Crohnovo boleznijo, je potrdila terapevtsko vrednost adalimumaba za to indikacijo. Bolnike so naključno porazdelili v štiri skupine: prve tri so prejele dva odmerka adalimumaba v razmiku dveh tednov (160 in 80 mg, 80 in 40 mg oz. 40 in 20 mg), četrta (kontrolna) pa je prejela placebo. Po štirih tednih je bilo v klinični remisiji 36 % ( $p = 0,001$ ) bolnikov iz prve, 24 % ( $p = 0,06$ ) iz druge, 18 % ( $p = 0,36$ ) iz tretje in 12 % iz kontrolne skupine (20). V nadaljevanju so 55 bolnikov, ki so bili v četrtem tednu v klinični remisiji, razdelili v tri skupine, ki so prejemale bodisi po 40 mg adalimumaba vsaka dva tedna (prva skupina), vsak teden (druga skupina) ali pa so prejemale placebo. V šestindesetem tednu po vključitvi v raziskavo, je bilo v klinični remisiji 79 % bolnikov iz prve, 83 % bolnikov iz druge (obakrat  $p < 0,05$ ) in le 44 % bolnikov iz kontrolne skupine (21).

Zdravilo z adalimumabom pri zdravljenju Crohnove bolezni dajemo v obliki subkutane injekcije. Prvemu odmerku (80 mg) sledijo vsaka dva tedna odmerki po 40 mg. Praviloma sočasno dajemo tudi kortikosteroide (4).

### 3.3.1.3 Certolizumab pegol

Certolizumab pegol je pegiliran fragment Fab humaniziranega monoklonskega protitelesa proti TNF- $\alpha$  (1). V kliničnih raziskavah se je izkazal za zmerno učinkovitega pri zdravljenju Crohnove bolezni (4,

22), čeprav ni sposoben sprožiti apoptoze vnetnih celic, saj nima fragmenta Fc, ki je efektorski del protitelesa. Konec letošnjega aprila je ameriška Zvezna agencija za prehrano in zdravila (FDA) odobrila uporabo certolizumaba za zdravljenje zmerno in močno aktivne Crohnove bolezni, neodzivne na običajno terapijo.

### 3.3.1.4 Etanercept in onercept

Etanercept in onercept sta topna receptorja TNF: prvi je fuzijski protein med človeškim fragmentom Fc IgG1 in dvema receptorjem TNF (p75), ki nadomeščata fragment Fab, drugi pa rekombinantni človeški receptor TNF (p55) (23). Etanercept je indiciran za zdravljenje nekaterih avtoimunskih bolezni (rvmatoidnega, psoriaznega in poliartrikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa, psoriaze ter ankilozirajočega spondilitisa) (14). Onercept ima status »poskusne učinkovine« za podobne indikacije.

Klinične raziskave, opravljene za obe učinkovini, ne potrjujejo njune učinkovitosti pri zdravljenju Crohnove bolezni (1, 24).

### 3.3.2 Ilodekain

Ilodekain je drugo ime za rekombinantni človeški IL-10, protivnetni citokin (sliki 1 in 2). V odmerkih od 1 do 20 g/kg telesne mase je v preliminarni raziskavi izzval določeno izboljšanje bolezenskih simptomov Crohnove bolezni, ne pa tudi remisije (25), kasnejše raziskave pa učinkovitosti niso potrdile (1, 4).

### 3.3.3 Fontolizumab

Fontolizumab je humanizirano monoklonsko protitelo IgG1, usmerjeno proti IFN- $\gamma$ . Klinične raziskave, ki ocenjujejo varnost učinkovine še potekajo, prvi rezultati preučevanja učinkovitosti pa kažejo, da fontolizumab uspešno zavre aktivnost Crohnove bolezni in izzove klinično remisijo (26).

### 3.3.4 Daclizumab in baziliksimumab

Daclizumab je humanizirano monoklonsko protitelo IgG1, baziliksimumab pa mišje-človeško himerno monoklonsko protitelo IgG1. Obe sta usmerjeni proti  $\alpha$ -podenoti visoko afinitetnega receptorskega kompleksa za IL-2, ki je izražen na aktiviranih celicah T. S tem zavreta vezavo in biološko aktivnost provnetnega citokina IL-2, tj. proliferacijo limfocitov T<sub>H</sub>1 (slika 1). Indicirana sta za preprečevanje akutne zavrnitve organa pri alogeni ledvični presaditvi (11).

Klinične raziskave o uporabnosti daclizumaba in baziliksimumaba za zdravljenje ulceroznega kolitisa so v teku (1).

### 3.3.5 ABT 874 (J 695)

ABT 874 (J 695) je oznaka za rekombinantno človeško monoklonsko protitelo proti IL-12, ki je trenutno v drugi stopnji kliničnih preskušanj za zdravljenje Crohnove bolezni (1, 4).

## 3.4 Biolške učinkovine, ki preprečujejo dostop vnetnih celic do mesta vnetja

### 3.4.1 Natalizumab

Natalizumab je humanizirano monoklonsko protitelo IgG4, usmejeno proti integrinski podenoti  $\alpha_4$ , ki se izraža na površini številnih levkocitov. Zlasti močno se veže na integrinski receptor  $\alpha_4\beta_1$ , ter tudi  $\alpha_4\beta_7$  in zavira

interakcijo z VCAM-1, osteopontinom in fibronektinom (CS-1). Oviranje interakcij teh molekul preprečuje transmigracijo mononuklearnih levkocitov med endotelijem v vnetem parenhimu. Natalizumab je indiciran za zdravljenje multiple skleroze (11).

Učinkovitost in varnost natalizumaba za zdravljenje Crohnove bolezni so preverjali v kliničnih raziskavah, a so bili učinki zdravljenja skromni in dokazi o ohranjanju učinka nezadostni. Poleg tega so poročali o tveganju hudih okužb, med drugim progresivne multifokalne levkoencefalopatije (27).

### 3.4.2 MLN 02 (LDP 02)

MLN 02 (LDP 02) je oznaka za humanizirano monoklonsko protitelo IgG1, usmerjeno proti integrinskemu receptorju  $\alpha_4\beta_7$ , ki selektivno preprečuje adhezijo levkocitov na vaskularni endotelij (1). Feagan in sod., ki so opravili klinično raziskavo o uporabnosti MLN 02 za zdravljenje ulceroznega kolitisa, so poročali, da je bilo protitelo bolj učinkovito pri doseganju klinične remisije v primerjavi s placebom (28).

### 3.4.3 Alikaforsen

Interakcija med integrinskim receptorjem  $\alpha_1\beta_2$ , izraženim na levkocitih, in njegovim ligandom (ICAM-1) na žilnem endoteliju je pomembna za migracijo levkocitov do mesta vnetja. Alikaforsen je fosforotioatni protismiselni oligodeoksinukleotid iz dvajset baz, komplementaren neprevedljivi regiji na 3'-koncu mRNA, ki kodira protein ICAM-1. Ribonukleaza H cepi heterodimer, ki nastane pri hibridizaciji, zaradi česar se zmanjša izražanje ICAM-1 (1).

Klinične raziskave o uporabnosti alikaforsena za zdravljenje Crohnove bolezni so v teku (1).

## 3.5 Biološke učinkovine, ki omejujejo tkivne poškodbe ali spodbujajo obnovo tkiv

### 3.5.1 Filgrastim in sargramostim

Filgrastim (rekombinantni človeški granulocitne kolonije spodbujajoči dejavnik) in sargramostim (rekombinantni človeški granulocitne/makrofagne kolonije spodbujajoči dejavnik) sta hematopoezna rastna dejavnika. Spodbujata delitev in zorenje celic v granulocitno-makrofagni liniji. Indicirana sta za preprečevanje nevtropenij in levkopenij različnih vzrokov (29).

Na podlagi opažanj, da izboljšata zdravstveno stanje bolnikov z genetskimi sindromi, ki se odražajo v nepravilnem delovanju nevtrofilcev (kakršna sta na primer Chediak-Higashijev sindrom ali kronična granulomatozna bolezen), so ju preizkusili tudi za zdravljenje Crohnove bolezni (1). Zaključki druge stopnje kliničnih raziskav so obetajoči, saj nakazujejo, da filgrastim in sargramostim omilita bolezenske simptome in tako izboljšata kakovost bolnikovega življenja, čeprav ne izzoveta remisije (30, 31).

### 3.5.2 Somatotropin

Somatotropin ali rastni hormon je hipofizni hormon, ki ima osrednjo vlogo pri uravnavanju rasti v obdobju po rojstvu (29). V črevesju spodbuja absorpcijo aminokislin in elektrolitov iz zaužite hrane, zniža permeabilnost sluznice ter inducira izražanje insulínu podobnega

rastnega dejavnika I (IGF-I), kar posredno vodi do nastajanja kolagena. Tovrstni učinki bi lahko uravnotežili katabolne procese, ki jih povezujemo z vnetjem (1).

Klinična raziskava, ki je zajemala majhno število bolnikov, je potrdila, da rastni hormon učinkovito omili bolezenske znake Crohnove bolezni (32).

### 3.5.3 Palifermin in repifermin

Palifermin in repifermin sta rekombinantna človeška keratinocitna rastna dejavnika (KGF)-1 oz. 2. Nastajata v gastrointestinalnem traktu in sta močna spodbujevalca proliferacije celic v črevesnem epiteliju (1). Palifermin je indiciran za zdravljenje mukozitisa gastrointestinalnega trakta (29).

Ugotovili so, da je pri bolnikih, ki obolevajo za kronično vnetno črevesno boleznijo, profil izražanja keratinocitnih rastnih dejavnikov spremenjen (1). Raziskavi, opravljeni na mišjem modelu kolitisa, sta nakazali možnost uporabe palifermina in repifermina za zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni (1, 33). Sledeča klinična raziskava učinkovitosti repifermina pri bolnikih z ulceroznim kolitisom ni uspela potrditi, a so bili aplicirani odmerki morda prenizki (34).

### 3.5.4 Epidermalni rastni dejavnik

Epidermalni rastni dejavnik (EGF) je močan mitogen, ki ga izločajo žleze slinavke in Brunnerjeve žleze v črevesni sluznici. Spodbuja proliferacijo celic v gastrointestinalnem traktu (1).

V manjši klinični raziskavi druge stopnje so uspeli že po dveh tednih uporabe rekombinantnega epidermalnega rastnega dejavnika v kombinaciji z aminosalicilatom mesalaminom izzvati klinično remisijo kar pri 83 % ( $p < 0,001$ ) bolnikov s šibko do zmerno aktivnim levostranskim ulceroznim kolitisom (v skupini, tretirani s placebom je ta odstotek znašal vsega 8 %) (35). Obstaja pa pomislek o upravičenosti uporabe EGF za zdravljenje blažjih oblik ulceroznega kolitisa, saj bi ta mitogen lahko povzročil maligne transformacije tkiv prek povišanja izražanja protoonkogenov (1).

## 4 Stroškovna učinkovitost bioloških zdravil za kronično vnetno črevesno bolezen

Ulcerozni kolitis in Crohnova bolezen sta kronični, pogosto za bolnika onesposobljujoči bolezni. Če bolniški odsotnosti z delovnega mesta v obdobjih zagona prištejemo stroške zdravljenja, utegneta predstavljati precejšnjo obremenitev zdravstvenega proračuna, posebej če upoštevamo, da incidenca obeh narašča.

Predpisovanje bioloških zdravil je praviloma povezano z višjimi stroški v primerjavi s konvencionalnimi pristopi zdravljenja. Z izjemo podatkov o stroških zdravljenja kronične vnetne črevesne bolezni z infliksimabom je na voljo malo zbranih informacij o farmakoeekonomiki ostalih bioloških zdravil za iste indikacije (4). Izkaže se, da je zdravljenje z infliksimabom kljub visokim stroškom tudi ekonomsko upravičeno: zdravilo je vsaj delno učinkovito pri relativno široki skupini bolnikov, ki niso bili odzivni na predhodne poskuse zdravljenja (tu velja izpostaviti pomen ustreznega izbora kandidatov za zdravljenje z biološkimi zdravili!), poleg tega pa je uvedba infliksimaba v klinično prakso pomembno

prispevala k zmanjšanju števila potrebnih operativnih posegov in hospitalizacij bolnikov.

## 5 Zaključek

Ulcerozni kolitis in Crohnova bolezen po postavitvi diagnoze vselej pričemo zdraviti z aminosalicilati, glukokortikosteroidi in/ali imunosupresivnimi učinkovinami. Režim zdravljenja skušamo prilagoditi kliničnemu cilju (poskusu izzvati ali vzdrževati remisijo), bolezenskemu fenotipu in anamnezi bolezni (odzivnost na predhodno uporabljena zdravila in morebitni z njimi povezani zapleti), a konvencionalni pristopi vseeno pogosto niso učinkoviti (1). Alternativen pristop predstavlja uporaba bioloških zdravil, katerih učinkovine delujejo precej bolj selektivno, tj. zavirajo citokine in druge mediatorje, udeležene v razvoju in vzdrževanju kroničnega vnetja, ali spodbujajo obnovo prizadetih tkiv. Trenutno je za zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni pri nas odobrena uporaba le dveh bioloških učinkovin (infliksimaba in adalimumaba; v Združenih državah Amerike je Zvezna agencija za prehrano in zdravila (FDA) nedavno odobrila že uporabo tretjega - certolizumab pegola), a se obeta razvoj številnih novih (1, 4). Nekatere smernice nakazuje pričujoči pregledni članek, a se obeta razvoj številnih novih (1, 4). Nekatere smernice nakazuje pričujoči pregledni članek.

## 6. Literatura

1. Ardizzone S, Bianchi Porro G. Biologic therapy for inflammatory bowel disease. *Drugs* 2005; 65(16): 2253-2286.
2. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002; 347(6): 417-429.
3. Langan RC, Gotsch PB, Krafczyk MA, et al. Ulcerative colitis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2007; 76(9): 1323-1330.
4. Panés J, Gomollón F, Taxonera C, et al. Crohn's disease: A review of current treatments with a focus on biologicals. *Drugs* 2007; 67(17): 2511-2537.
5. Ocepek A, Skok P. Kronične vnetne črevesne bolezni in rak debelega črevesa in danke. *Zdrav Vest* 2006; 75: 99-103.
6. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Infliximab therapy for inflammatory bowel disease – Seven years on. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 451-463.
7. Vozelj M. Citokini. In: Vozelj M. Temelji imunologije. DZS, 2000: 239-260.
8. Stronkhorst A, Radema S, Yong SL, et al. CD4 antibody treatment in patients with active Crohn's disease: a phase 1 dose finding study. *Gut* 1997; 40(3): 320-327.
9. Nesbitt A, Fossati G, Bergin M, et al. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): in vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13(11): 1323-32.
10. Shen C, Van Assche G, Colpaert S, et al. Adalimumab induces apoptosis of human monocytes: a comparative study with infliximab and etanercept. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 251-258.
11. Obermajer N, Premzl A, Kos J. Terapevtska monoklonska protitelesa. In: Štrukelj, Kos. Biološka zdravila: Od gena do učinkovine. SFD, 2007: 531-578.
12. Chang J, Girgis L. Clinical use of anti-TNF- $\alpha$  biological agents. A guide to GPs. *Aust Fam Phys* 2007; 30(12): 1035-1038.
13. Krejs GJ. Treatment of inflammatory bowel disease. *Farm Vest* 2008; 59(2): 46.
14. Nash PT, Florin THJ. Tumor necrosis factor inhibitors. *Med J Aust* 2005; 183(4): 205-208.
15. Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence on immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003; 348(7): 601-608.
16. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9317): 1541-1549.
17. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353(23): 2462-2476.
18. Sandborn WJ, Hanauer S, Loftus jr EV, et al. An open-label study of the human anti-TNF monoclonal antibody adalimumab in subjects with prior loss of response or intolerance to infliximab for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(10): 1984-1989.
19. Papadakis KA, Shaye OA, Vasiliauskas EA, et al. Safety and efficacy of adalimumab (D2E7) in Crohn's disease patients with an attenuated response to infliximab. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(1): 75-79.
20. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterol* 2006; 130(2): 323-333.
21. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, et al. Adalimumab maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC-II trial. *Gut* 2007; 56(9): 1232-1239.
22. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007; 357(3): 228-238.
23. Wilhelm SM, Taylor JD, Osiecki LL, et al. Novel therapies for Crohn's disease: Focus on immunomodulators and antibiotics. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 1804-1813.
24. Haraoui B. Differentiating the efficacy of the tumor necrosis factor inhibitors. *Semin Arthritis Rheum* 34 2005; Suppl 1: 7-11.
25. Schreiber S, Fedorak RN, Nielsen OH, et al. Safety and efficacy of recombinant human interleukin 10 in chronic active Crohn's disease: Crohn's disease IL-10 comparative study group. *Gastroenterol* 2000; 119(6): 1461-1472.
26. Hommes DW, Mikhajlova TL, Stoinov S, et al. Fontolizumab, a humanised anti-interferon  $\gamma$  antibody, demonstrates safety and clinical activity in patients with moderate to severe Crohn's disease. *Gut* 2006; 55: 1131-1137.
27. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/natalizumab/H-624-RQ&A-sl.pdf> (CHMP: Vprašanja in odgovori glede priporočila za zavrnitev vloge za dovoljenje za promet z zdravilom Natalizumab Elan Pharma; dostop do strani 17. marca 2008)
28. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, et al. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the  $\alpha_4\beta_7$  integrin. *N Engl J Med* 2005; 352(24): 2499-2507.

29. Doljak B. Rastni in drugi hematopoezni dejavniki. In: Štrukelj, Kos. Biološka zdravila: Od gena do učinkovine. SFD, 2007: 309-336.
30. Korzenik JR, Dieckgraefe BK. An open-labelled study of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of active Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2005; 21(4): 391-400.
31. Korzenik JR, Dieckgraefe BK, Valentine JF, et al. Sargramostim for active Crohn's disease. N Engl J Med 2005; 352(21): 2193-2201.
32. Slonim AE, Bulone L, Damore MB. A preliminary study of growth hormone therapy for Crohn's disease. N Engl J Med 2000; 342(22): 1633-1637.
33. Miceli R, Hubert M, Santiago G. Efficacy of keratinocyte growth factor-2 in dextran sulfate sodium-induced murine colitis. J Pharmacol Exp Ther 1999; 290(1): 464-471.
34. Sandborn WJ, Sands BE, WOLF DC, et al. Repifermin (keratinocyte growth factor-2) for the treatment of active ulcerative colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. Aliment pharmacol ther 2003; 17(11): 1355-1364.
35. Sinha A, Nightingale J, West KP, et al. Epidermal growth factor enemas with oral mesalamine for mild-to-moderate left-sided ulcerative colitis or proctitis. N Engl J Med 2003; 349(4): 350-357.

Katera izmed družb se še ni srečala z vprašanji davčne obravnave izobraževanj zdravnikov, narave in vsebine marketinških storitev ter pravila rabe in uživanja z vidika DDV? Ali pogledala v ozadje obstoja stalne poslovne enote tuje povezane družbe v Sloveniji? Tako, kot se razvijajo zdravila, tako se lahko nadgrajuje in spreminja tudi struktura skupine farmacevtskih družb.

Kaj torej storiti v primerih, ko ste soočeni z vprašanjem s področja dohodnine, davka od dohodkov pravnih oseb, davka na dodano vrednost ali celo statusno-pravnega področja?

Pridružite se nam

### 19. junija v Grand Hotelu Union na "PHARMA" DAVČNI KONFERENCI

Konferenca je pripravljena z namenom ponuditi pomoč vodilnim uslužbencem pri sprejemanju odločitev, saj bo omogočila celovit pregled nad možnimi davčnimi pastmi, s katerimi se srečujete v vsakdanjem življenju. Namenjena je tudi osebam, ki pri sprejemanju odločitev ne želijo biti soočeni z negotovimi situacijami.

Da boste dobro pripravljeni na najrazličnejše izzive, ki jih boste lahko pretvorili v nove priložnosti, vam bomo predstavili naslednje teme:

- Trendi globalnega razvoja farmacevtske industrije
- Tveganja v primeru obstoja stalne poslovne enote in pripis dobička stalni poslovni enoti
- Obravnava plačil izobraževanj zdravnikov in post-marketinških storitev z vidika dohodnine
- Čezmejno opravljanje oglaševalskih storitev in uporaba pravila rabe in užitka z vidika DDV

Predavali bodo: Partner za Slovenijo in Hrvaško g. Janos Kelemen, ga. Laura Thomson, ga. Beta Štembal, g. Klemen Mir in g. Črtomir Borec.

Konferenco bomo zaključili z delavnicami na praktičnih primerih. V okviru teh boste imeli priložnost, da v manjših skupinah razpravljate o težavah in rešitvah, ki vam bodo koristile tudi pri vašem poslovanju.

\*connectedthinking



Konferenca se bo pričela ob 9. uri. Zaključek konference je predviden okoli 17. ure. Po zaključku vas vljudno vabimo na prijetno neformalno druženje in kozarec šampanjca.

Cena celotnega dogodka je 150 EUR (brez DDV) na osebo in vključuje udeležbo, gradivo, okrepčila med odmoroma, kosilo in klepet ob šampanjcu.

Vaše prijave sprejemamo po elektronski pošti na:

[aleksander.ferk@si.pwc.com](mailto:aleksander.ferk@si.pwc.com),  
[tamara.serdoner@si.pwc.com](mailto:tamara.serdoner@si.pwc.com)

ali po telefonu 01 583 60 18 (Anka Pogačnik), kamor lahko pokličete tudi za dodatne informacije.

Vljudno vabljeni!

PRICEWATERHOUSECOOPERS 