

Tomasz Liberek¹, Wojciech Wołyniec², Marcin Renke², Ewa Weber¹, Bolesław Rutkowski¹¹Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego²Klinika Chorób Zawodowych i Wewnętrznych Instytutu Medycyny Morskiej i Tropikalnej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Leki biologiczne w nefrologii

Biopharmaceutics in nephrology

ABSTRACT

Biopharmaceutics, are new group of therapeutics, designed and created by biotechnology. Their main types are recombinant proteins including monoclonal antibodies and fusion or chimeric proteins. They are characterized by specific and targeted action and are mainly used in rheumatology, oncology, dermatology and gastroenterology. Recently, biopharmaceutics are increasingly used in nephrology

and kidney transplantation. Up to now, rituximab — monoclonal, chimeric antibody against CD20, antigen present on lymphocytes is most commonly used in nephrology. It is used in treatment of many types primary glomerulonephritis, and, above all, in therapy of ANCA associated vasculitis and lupus nephritis.

Forum Nefrologiczne 2013, vol. 6, no 3, 139–149

Key words: biotechnology, recombinant protein, monoclonal antibodies

WSTĘP

Leki biologiczne to grupa bioterapeutyków związana z naturalnymi cząsteczkami występującymi w organizmie, które wpływają na procesy przez nie regulowane. Leki te mogą wywierać działanie poprzez naśladowanie funkcji naturalnych białek, a także poprzez wpływ na receptory komórkowe lub interakcje między naturalnymi, biologicznie aktywnymi cząsteczkami organizmu. Ze względu na budowę i ukierunkowane mechanizmy działania charakteryzują się dużą swoistością terapeutyczną. Są one wytwarzane metodami inżynierii genetycznej. Ze względu na budowę i sposób działania dzieli się je na:

- przeciwciała monoklonalne (przyrostek -mab);
- białka fuzyjne i chimeryczne (przyrostek -cept);
- rekombinowane białka ludzkie (przedrostek rh-);
- antysensowne oligonukleotydy.

Historycznie pierwszymi lekami biologicznymi były rekombinowane ludzkie białka, a spośród nich najwcześniej, bo już

w 1982 roku, zastosowano insulinę, wyprodukowaną dzięki umieszczeniu i ekspresji w komórkach drożdży ludzkiego genu insuliny. Rekombinowanym ludzkim białkiem stosowanym szeroko w nefrologii jest erytropoetyna. Pierwsze doniesienie na temat klinicznego zastosowania erytropoetyny u 25 pacjentów leczonych dializą pojawiło się w „New England Journal of Medicine” w styczniu 1987 roku [1]. Zastosowanie rekombinowanej erytropoetyny w dializoterapii, a następnie w nefrologii zachowawczej, zmieniło zasadniczo jakość życia leczonych nią pacjentów, uwalniając ich od objawów często bardzo głębokiej niedokrwistości i konieczności powtarzanych przetoczeń krwi.

Kolejną bardzo liczną grupą leków biologicznych są przeciwciała monoklonalne, wykorzystywane nie tylko w terapii, ale również w diagnostyce. Przeciwciała te produkuje się klasycznie poprzez fuzję komórek szpiczakowych i limfocytów B o odpowiedniej swoistości. Komórki te, odpowiednio wyselekcjonowane i namnożone, produkują przeciwciała o żądanej swoistości. Ponieważ przeciwciała produkowane przez komórki mysie zastosowane u człowieka są szybko eliminowane i mogą

Adres do korespondencji:
dr hab. n. med. Tomasz Liberek
Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
tel.: 58 349 25 05
faks: 58 346 11 86
e-mail: tlib@gumed.edu.pl

Tabela 1. Zastosowanie i mechanizm działania ważniejszych przeciwciał monoklonalnych

Działanie	Nazwa leku (preparatu)	Zastosowanie	Mechanizm działania	Rodzaj
Przeciw-zapalne	Infliksymab (<i>Remicade</i> ®)	Reumatoidalne zapalenie stawów Choroba Crohna Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	Hamuje działanie TNF- α	Chimeryczne
	Adalimumab (<i>Humira</i> ®)	Reumatoidalne zapalenie stawów Choroba Crohna Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	Hamuje działanie TNF- α	Ludzkie
	Bazyliksymab (<i>Simulect</i> ®)	Ostre odrzucanie przeszczepionej nerki	Hamuje działanie IL-2 na aktywowanych limfocytach T	Chimeryczne
	Daklizumab (<i>Zenapax</i> ®)	Ostre odrzucanie przeszczepionej nerki	Hamuje działanie IL-2 na aktywowanych limfocytach T	Humanizowane
	Omalizumab	Umiarkowana i ciężka astma oskrzelowa	Hamuje działanie ludzkiej immunoglobuliny E (IgE)	Humanizowane
Przeciw-nowotworowe	Gemtuzumab (<i>Mylotarg</i> ®)	Nawrót ostrej białaczki szpikowej	Skierowane przeciwko antygenowi CD33 na komórkach białaczkowych	Humanizowane
	Alemtuzumab (<i>Campath</i> ®)	Białaczka limfatyczna B-komórkowa	Skierowane przeciwko antygenowi CD52 na limfocytach B i T	Humanizowane
	Rytuksymab (<i>Rituxan</i> ®, <i>Mabthera</i> ®)	Chłoniaki nie-Hodgkina	Skierowane przeciwko antygenowi CD20 na limfocytach B	Chimeryczne
	Transtuzumab	Nowotwór sutka z ekspresją HER2/ <i>neu</i>	Skierowane przeciwko receptorowi HER2/ <i>neu</i> (erbB2)	Humanizowane
	Ceftuksymab	Zarejestrowany w leczeniu raka kolczystokomórkowego i raka jelita grubego	Inhibitor EGFR	Chimeryczne
	Bewacyzumab	Terapia hamująca powstawanie naczyń w nowotworach	Inhibitor VEGF	Humanizowane
Inne	Abcyksymab	Hamowanie krzepnięcia w czasie koronarografii	Hamuje receptor płytkowy GpIIb	Chimeryczne
	Ekulizumab (<i>Soliris</i> ®)	Nocna napadowa hemoglobinuria, zespół hemolityczno-mocznicy	Hamowanie aktywności kompleksu ataku błonowego dopełniacza	Chimeryczne
	Paliwizumab	Infekcja RSV u dzieci	Hamuje białko fuzyjne F RSV	Humanizowane
	Denosumab (<i>Prolia</i> ®)	Osteoporoza pomenopauzalna, leczenie przerzutów nowotworowych do kości	Hamuje ligand RANK	Ludzkie

EGFR (*epidermal growth factor receptor*) — receptor naskórkowego czynnika wzrostu; RANK (*receptor activator of nuclear factor kappa-B*) — receptor aktywujący jądrowy czynnik kappa B; RSV (*respiratory syncytial virus*) — syncytialny wirus oddechowy; TNF- α (*tumor necrosis factor alpha*) — czynnik martwicy nowotworu alfa; VEGF (*vascular endothelial growth factor*) — czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego

▶▶ Ze względu na swoją budowę i ukierunkowane mechanizmy działania leki biologiczne charakteryzują się dużą swoistością terapeutyczną◀◀

powodować reakcje immunologiczne, opracowano metody produkcji przeciwciał chimerycznych ludzko-mysich i humanizowanych, gdzie większość łańcucha polipeptydowego stanowi białko ludzkie, natomiast jedynie część zmienna lub jej najważniejsze fragmenty są pochodzenia mysiego. W ten sposób dąży się do zmniejszenia objawów ubocznych związanych z odpowiedzią organizmu pacjenta na podanie mysich immunoglobulin. Obecnie większość przeciwciał monoklonalnych stosowanych w terapii to przeciwciała chimeryczne (przyrostek -ksymab), humanizowane (przyrostek -zumab) lub w pełni ludzkie (przyrostek -umab). Przeciwciała te znalazły zastosowanie w leczeniu wielu różnych chorób, przede wszystkim

w terapii nowotworów, chorób zapalnych tkanek łącznej, łuszczycy, nocnej napadowej hemoglobinurii, a także osteoporozy. Stosuje się je również w leczeniu i zapobieganiu odrzucaniu przeszczepionych narządów, w tym przeszczepionej nerki. Ważniejsze przeciwciała monoklonalne stosowane w terapii przedstawiono w tabeli 1.

Wciąż jeszcze nieliczną grupą leków biologicznych są białka fuzyjne lub chimeryczne. Powstają one z połączenia dwóch lub większej liczby genów, które pierwotnie były odpowiedzialne za produkcję odrębnych białek. Powstałe białko fuzyjne zawiera całość lub fragmenty struktury pierwotnych białek i jego funkcja jest w pewnym stopniu pochodną funk-

cji białek kodowanych przez geny wchodzące w skład takiego połączenia. Dotychczasowe przykłady klinicznych zastosowań białek fuzyjnych są nieliczne.

Następną grupą omawianych leków są antysensowne oligonukleotydy. Mechanizm ich działania polega na hamowaniu ekspresji genów poprzez blokowanie odpowiedniego mRNA przez podany z zewnątrz komplementarny fragment RNA (siRNA, *short interfering RNA*, *silencing RNA*), który wybiórczo łączy się z mRNA interesującego genu, blokuje go i w ten sposób zapobiega produkcji odpowiedniego białka. Liczba leków o takim mechanizmie działania jest jeszcze niewielka; są one stosowane w leczeniu niektórych infekcji wirusowych, chorób nowotworowych, a także rodzinnej hipercholesterolemii.

Poza erytropoetyną i innymi czynnikami stymulującymi erytropoezę, lekami biologicznymi stosowanymi w nefrologii są przede wszystkim przeciwciała monoklonalne. Najczęściej jest to rytuksymab — monoklonalne przeciwciało chimeryczne skierowane przeciwko receptorowi CD20 znajdującemu się na limfocytach B. Powoduje on zwiększoną apoptozę komórek CD20-pozytywnych. Wskazaniami do jego stosowania są stany z nadmierną liczbą lub nieprawidłową funkcją limfocytów B, takie jak chłoniaki, białaczki oraz choroby autoimmunologiczne. W nefrologii wykorzystuje się go w leczeniu niektórych glomerulopatii pierwotnych, ale przede wszystkim w terapii glomerulopatii wtórnych, zapaleń naczyń związanych z przeciwciałami przeciw cytoplazmie neutrofilów (ANCA, *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*) oraz nefropatii toczniowej. Do najpoważniejszych, choć relatywnie rzadkich, powikłań zastosowania rytuksymabu należy postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (PML, *progressive multifocal leukoencephalopathy*), zwykle śmiertelna choroba neuroinfekcyjna związana z reaktywacją wirusa JC należącego do grupy poliomawirusów. Stosowanie rytuksymabu może również prowadzić do reaktywacji innych chorób wirusowych, w tym zapalenia wątroby typu B.

Innym ważnym przeciwciałem stosowanym w nefrologii jest ekulizumab, humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko składowej C5 dopełniacza, które hamuje jej konwersję do formy aktywnej C5a i C5b i w ten sposób zapobiega powstawaniu końcowego kompleksu ataku błonowego dopełniacza C5b-9. Pierwotnie był on stosowany w nocnej napadowej hemoglobinurii, w nefrologii udane próby jego zastosowania podejmowano w zespołach związanych z nadmierną aktywnością układu dopeł-

niacza, takich jak niektóre przypadki błoniasto-rozpłemowego kłębuszkowego zapalenia nerek (MPGN, *membrano-proliferative glomerulonephritis*), szczególnie w nefropatii C3 oraz w atypowym zespole hemolityczno-mocznicowym. Podanie ekulizumabu wiązało się z wieloma nieprzyjemnymi i dość często występującymi objawami ubocznymi, takimi jak bóle głowy, zapalenie górnych dróg oddechowych, nadciśnienie, wymioty, biegunka. W związku z zahamowaniem działania dopełniacza chorzy są narażeni na infekcje bakteriami otoczkowymi, przede wszystkim z grupy meningokoków i z tego względu zaleca się szczepienie przeciw meningokokom przed zastosowaniem tego leku lub jak najszybciej po jego zastosowaniu ze wskazań nagłych. Problemem jest również znaczny koszt ekulizumabu — 300 000 euro/rok.

Kolejną grupą leków biologicznych stosowanych w nefrologii są przeciwciała przeciwko receptorowi dla interleukiny 2 (IL-2) (CD25) na aktywowanych limfocytach T, które są wykorzystywane w transplantologii, w zapobieganiu odrzucaniu przeszczepionej nerki.

GLOMERULOPATIE PIERWOTNE

Niewątpliwie dotychczas najszerzej stosowanym w nefrologii zachowawczym lekiem biologicznym jest rytuksymab (RTX). Mimo że największe doświadczenie w jego stosowaniu dotyczy glomerulopatii wtórnych, opisano również mniej liczne próby terapii tym lekiem w nefropatiach pierwotnych.

NEFROPATIA ZMIAN MINIMALNYCH I OGNISKOWE SEGMENTALNE SZKLIWIENIE KŁĘBUSZKÓW

Obok wcześniejszych doniesień na temat terapii pojedynczych pacjentów z zespołem nerczycowym w przebiegu zmian minimalnych, w 2008 roku Guignonis [2] opisał grupę 22 pacjentów pediatrycznych i młodych dorosłych ze steroidoopornym lub steroidozależnym, lecz cyklosporynowrażliwym zespołem nerczycowym z częstymi nawrotami w przebiegu zmian minimalnych i ogniskowego segmentalnego szkliwienia kłębuszków (FSGS, *focal segmental glomerulosclerosis*), którym podawano RTX w dawce 375 mg/m² powierzchni masy ciała (BSA, *body surface area*) w 2–4 powtarzanych dawkach. Zastosowanie tego leku spowodowało remisję u 3 z 7 chorych z białkomoczem, a u 85% pacjentów pozwoliło na zmniejszenie stosowanej immunosupresji (IS) bez wystąpienia nawrotu.

▶▶ Rytuksymab znalazł zastosowanie w leczeniu niektórych glomerulopatii pierwotnych, ale przede wszystkim w terapii glomerulopatii wtórnych, zapaleń naczyń związanych z przeciwciałami ANCA oraz nefropatii toczniowej◀◀

▶▶ Terapia
rytuksymabem
powinna być
zarezerwowana
dla przypadków
nefropatii toczniowej
opornej na
standardowe leczenie
i jej nawrotów,
natomiast brak
dowodów na jej
skuteczność jako
leczenia I rzutu◀◀

Podobnie zachęcające wyniki leczenia za pomocą RTX opisano w grupie 10 pacjentów pediatrycznych ze steroidoopornym zespołem nerczycowym w przebiegu zmian minimalnych i FSGS — po podaniu tego leku u 8 pacjentów uzyskano całkowitą remisję [3]. W dużym wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu, w którym leczono 54 dzieci z idiopatycznym zespołem nerczycowym, jednorazowe podanie RTX w dawce 375 mg/m² BSA pozwoliło na zmniejszenie dawki steroidów i cyklosporyny (CSA), nie obserwowano zwiększonego białkomoczu i częstszych remisji w porównaniu z grupą leczoną standardowo [4]. Wyniki stosowania RTX u pacjentów dorosłych z FSGS nie były zachęcające. Analiza retrospektywna 8 chorych leczonych RTX z powodu zespołu nerczycowego w przebiegu idiopatycznego, opornego na leczenie steroidami FSGS (u większości chorych ze zmianami o typie NOS [*not otherwise specified*]) w Hiszpanii wykazała istotną poprawę białkomoczu tylko u 3 chorych [5].

W innej pracy stosownie przez 16 tygodni adalimumabu, ludzkiego przeciwciała monoklonalnego przeciwko czynnikowi martwicy nowotworu alfa (TNF- α , *tumor necrosis factor alpha*), leku o potencjalnym działaniu hamującym włóknienie, u chorych z FSGS i umiarkowanym upośledzeniem ultrafiltracji kłębuszkowej nie wpływało istotnie na tempo zmniejszania się filtracji kłębuszkowej [6].

NEFROPATIA BŁONIASTA

Leczenie za pomocą RTX wydaje się obiecującą alternatywą w nefropatii błoniastej, szczególnie w obliczu niedostatecznej skuteczności dotychczasowego leczenia. Pierwsze doniesienia o jego efektywności przedstawił w 2002 roku Remuzzi [7], obserwacje te dotyczyły 8 chorych. Ferevenza [8, 9] w dwóch publikacjach z 2008 i 2010 roku przedstawił 2 grupy 15 i 20 chorych leczonych RTX (4 dawki 375 mg/m² BSA powtórzone po 6 miesiącach), u których obserwowano zmniejszenie białkomoczu. W drugiej z tych prac po 24 miesiącach od zastosowania RTX całkowitą i częściową remisję obserwowano odpowiednio u 4 i 12 chorych. W pracy Becka [10] dokonano ciekawej analizy poziomu przeciwciał przeciwko receptorowi dla fosfolipazy A₂ (anty-PLA₂R) w surowicy 25 chorych z idiopatyczną nefropatią błoniastą przed leczeniem i po leczeniu z zastosowaniem RTX. U znacznej części z nich wykazano zmniejszenie poziomu tych przeciwciał po leczeniu, co więcej — efekt ten wiązał się z występowaniem remisji klinicznej.

Nowym lekiem biologicznym, stosowanym ostatnio z powodzeniem w leczeniu nefropatii błoniastej i innych glomerulopatii, jest syntetyczny rekombinowany hormon adrenokortykotropowy (ACTH₁₋₂₄). Ten syntetyczny lek jest zarejestrowany i używany w Europie, w Stanach Zjednoczonych stosuje się mieszaninę hormonów kortykotropowych uzyskiwanych z przysadek wieprzowych [11]. W randomizowanym badaniu obejmującym 32 chorych z idiopatyczną nefropatią błoniastą zastosowanie syntetycznego ACTH w iniekcjach podskórnych 2 razy w tygodniu pozwoliło na uzyskanie wyników porównywalnych z leczeniem steroidami i lekiem alkilującym [12]. Postuluje się, że ACTH wywiera nie tylko działanie stymulujące wydzielanie endogennych steroidów z nadnerczy, ale ma również niezależne działanie immunomodulacyjne.

BŁONIASTO-ROZPLEMOWE KŁĘBUSZKOWE ZAPALENIE NEREK I NEFROPATIA C3

W wielu przypadkach błoniasto-rozplemowego kłębuszkowego zapalenia nerek pogłębiona diagnostyka wskazuje na zaburzenia drogi alternatywnej dopełniacza jako przyczynę glomerulopatii. W biopsji nerki w tych przypadkach występują złogi składowej C3 dopełniacza przy nieobecności immunoglobulin, a w mikroskopii elektronowej czasami obecne są elektronowo gęste złogi w błonie podstawnej. Często obserwuje się również niskie stężenia składowej C3 dopełniacza w surowicy. Przyczyną występujących zaburzeń mogą być zaburzenia genetyczne związane z nieprawidłową funkcją czynników hamujących dopełniacz (czynnik H, czynnik I) lub postać nabyta związana z pojawieniem się przeciwciał przeciwko białkom dopełniacza. Istotna jest więc dokładna diagnostyka i poznanie przyczyny tych zaburzeń. Poznanie patogenezы nefropatii C3 pozwoliło na zastosowanie ukierunkowanego leczenia biologicznego. W nabytych zaburzeniach związanych z pojawieniem się przeciwciał skuteczne może być zastosowanie RTX. W przypadkach związanych z brakiem funkcjonalnych czynników hamujących dopełniacz celowe jest zastosowanie ekulizumabu, który łącząc się ze składnikiem C5, hamuje powstawanie końcowej jednostki ataku błonowego dopełniacza. Ekulizumab stosuje się w dawce 900 mg co tydzień przez 4 tygodnie, a następnie 1200 mg co 2 tygodnie. Czas podawania tego leku nie został jednoznacznie określony [13].

GLOMERULOPATIE WTÓRNE

NEFROPATIA TOCZNIOWA

Leczenie nefropatii toczniowej (LN, *lupus nephritis*) w ostatnich latach podlegało dość istotnym zmianom. Klasyczne leczenie steroidami i cyklofosfamidem (CYC) jest oceniane jako skuteczne, problemem pozostają objawy uboczne związane ze stosowaniem intensywnej, często wieloletniej, immunosupresji. W przeprowadzonym w 2002 roku w grupie 90 pacjentów badaniu *Euro-Lupus Nephritis Trial* wykazano, że podobną skuteczność jak w klasycznym leczeniu indukcyjnym można osiągnąć, redukując dawkę CYC do 3 g, podając 6 bolusów po 500 mg co 2 tygodnie [14]. Kolejnym krokiem w indukcji remisji było wprowadzenie doustnego mykofenolanu mofetilu (MMF) w dawce 2 g/dobę. W badaniu przeprowadzonym w Hongkongu obejmującym 42 pacjentów terapia MMF okazała się podobnie skuteczna jak doustne podawanie CYC, wiązała się jednak z mniejszą liczbą działań niepożądanych [15]. W badaniu amerykańskim przeprowadzonym na 140 pacjentach terapia MMF okazała się nie tylko bardziej skuteczna w indukcji remisji niż CYC podawany w pulsach co miesiąc, ale obserwowano również tendencję do mniejszej liczby powikłań [16]. W ostatnich latach, od 2002 roku, w leczeniu tocznia układowego (SLE, *systemic lupus erythematosus*) i LN wykorzystuje się leki biologiczne, przede wszystkim RTX. Początkowe doniesienia dotyczyły opisów pojedynczych przypadków klinicznych i niewielkich badań obserwacyjnych, w których uczestniczyli głównie pacjenci z niekontrolowaną chorobą leczeni standardowo lub z nawrotami. W 2009 roku na podstawie opisów pacjentów dostępnych w bazie PubMed opublikowano doniesienie na temat leczenia RTX 188 chorych z SLE w latach 2002–2007. W 91% przypadków odnotowano poprawę w zakresie przynajmniej jednego z objawów chorobowych. Spośród 103 chorych z LN poprawę odnotowano również w 91% przypadków [17]. Podobnie pozytywne wyniki przedstawiono w pracy prezentującej prospektywną obserwację 136 chorych z SLE leczonych RTX we Francji [18]. W tej grupie u 42 chorych występowała LN, w ocenie biopsyjnej w większości w klasie IV według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*). Średni białkomocz dobowy wynosił $3,1 \pm 2,5$ g/dobę, a średnie stężenie kreatyniny — $1,4 \pm 1,6$ mg/dl. Znaczna większość chorych

była wcześniej leczona za pomocą CYC lub MMF. W trakcie opisywanego leczenia najczęściej stosowano 2 dawki RTX po 1000 mg; poprawę uzyskano u 74% chorych, średni białkomocz po leczeniu wynosił $0,6 \pm 0,9$ g/dobę, stężenie kreatyniny było stabilne.

Dobre wyniki leczenia LN za pomocą RTX uzyskane w badaniach obserwacyjnych nie zostały potwierdzone w badaniach randomizowanych. W badaniu *Lupus Nephritis Assessment with Rituximab* (LUNAR), którego rezultaty opublikowano w 2009 roku, w grupie 144 chorych z LN leczonych RTX dołączonym do terapii steroidami i MMF (3 g/d.) nie obserwowano statystycznie znamiennych korzyści klinicznych. Przyczyną braku wymiernego efektu RTX w tak zaprojektowanym badaniu był prawdopodobnie fakt, że leczenie to było dodane do skutecznej terapii grupy kontrolnej, jaką jest połączenie steroidów i dużej dawki MMF [19]. Wydaje się, że na obecnym poziomie wiedzy terapia RTX powinna być zarezerwowana dla przypadków LN odpornej na standardowe leczenie i jej nawrotów, natomiast brak dowodów na jej skuteczność jako leczenia I rzutu.

Kolejnym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym stosowanym w leczeniu SLE jest belimumab, który hamuje aktywność stymulatora limfocytów B (BLyS) — cytokiny, która odgrywa istotną rolę w ich dojrzewaniu po opuszczeniu szpiku. Zastosowanie tego leku w randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo nie udowodniło pozytywnego działania stosowanej terapii mierzonego złożonym wskaźnikiem aktywności choroby (SLEDAI, *systemic lupus erythematosus disease activity index*) [20].

ZAPALENIE NACZYŃ ZWIĄZANE Z OBECNOŚCIĄ PRZECIWCIAŁ PRZECIWKO CYTOPLAZMIE NEUTROFILÓW

Układowe zapalenia naczyń związane z obecnością przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilów (AAV, *anti-neutrophil antibody associated vasculitides*) to heterogenna grupa chorób, których wspólną cechą jest zajęcie drobnych naczyń. Zalicza się do nich ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA, *granulomatosis with polyangiitis*), do niedawna nazywaną ziarniniakowatością Wegenera (*Wegener's granulomatosis*), mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA, *microscopic polyangiitis*) oraz eozynofilową ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (EGPA, *eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*), wcześniej znaną jako zespół Churga-Strauss. Te trzy zespoły charakteryzują się wielonarządowym zapale-

▶▶ Znaczna liczba chorych z AAV leczona rytuksymabem w przebiegu indukcji remisji z powodu nawrotów czy niekontrolowanej choroby pozwoliła na określenie profilu bezpieczeństwa tego leku. Fervenza przytacza wyniki ponad 10-letnich własnych doświadczeń obejmujących grupę ponad 100 pacjentów, którzy otrzymali rytuksymab, często wielokrotnie, w przebiegu AAV◀◀

►► Ekulizumab, humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko składowej C5 dopełniacza, hamuje jej konwersję do formy aktywnej C5a i C5b i w ten sposób zapobiega powstawaniu końcowego kompleksu ataku błonowego dopełniacza C5b-9. Ponieważ hamuje on końcowy etap aktywacji dopełniacza, jest skuteczny u chorych z mutacjami różnych jego składowych ◀◀

niem drobnych naczyń z ich martwicą, z predylekcją do zajęcia nerek, układu oddechowego i obwodowego układu nerwowego, a nieleczone prowadzą do zgonu z powodu niewydolności zajętych narządów. Dotychczasowe leczenie jest wspólne dla tych zespołów i zależy od stopnia nasilenia i zaawansowania zmian chorobowych. W ciężkich i zagrażających życiu postaciach polega na podawaniu steroidów i CYC, a także na przeprowadzeniu zabiegów plazmaferazy (PF). Leczenie to ma na celu indukcję remisji, po jej uzyskaniu jest zastępowane leczeniem podtrzymującym. W wypadku wystąpienia nawrotu konieczna jest intensyfikacja leczenia immunosupresyjnego, podobna do leczenia indukcyjnego. Wprowadzenie do leczenia AAV steroidów i CYC poprawiło rokowanie chorych i zmieniło zasadniczo obraz choroby, jednakże stosunkowo niewielki odsetek chorych nie odpowiada na klasyczne leczenie, a ponadto u dużej grupy chorych można się spodziewać nawrotu w czasie kilku lat po indukcji remisji. Ponowne leczenie tych chorych CYC powoduje kumulację działań toksycznych i wzrost ryzyka działań niepożądanych, w tym wystąpienia chorób nowotworowych. Skłania to do poszukiwania nowych sposobów terapii. Obiecującym lekiem, obecnie już dość powszechnie stosowanym w terapii AAV, jest RTX. Początkowo był on stosowany z powodzeniem w przypadkach opornych na klasyczne leczenie i w opanowywaniu nawrotów [21, 22].

W 2010 roku w „New England Journal of Medicine” opublikowano wyniki dwóch badań, w których porównywano skuteczność RTX i CYC w leczeniu indukcyjnym AAV. W badaniu RAVE porównano skuteczność 4 dawek 375 mg/m² BSA RTX z CYC podawanym doustnie u 165 chorych z nowo rozpoznanymi lub ciężkimi nawrotami AAV [23]. Remisję osiągnięto u 64% chorych leczonych RTX w porównaniu z 53% wśród chorych leczonych CYC, co udowodniło, że terapia RTX w leczeniu indukcyjnym nie jest gorsza (*non-inferior*) od terapii klasycznej. Co ważne, skuteczność RTX była większa w grupie chorych z nawrotami choroby. W badaniu RITUXIVAS, które obejmowało 44 chorych z zajęciem nerek w przebiegu AAV, porównywano leczenie steroidami, 4 dawkami RTX po 375 mg/m² BSA oraz 2–3 dożylnymi pulsami CYC z klasycznym leczeniem steroidami i 6–10 dożylnymi pulsami CYC [24]. Skuteczność i liczba powikłań w obu schematach leczenia były podobne.

Ponieważ znaczna liczba chorych z AAV była dotychczas leczona RTX w przebiegu indukcji remisji z powodu nawrotów czy niekon-

trolowanej choroby, pozwoliło to na określenie profilu bezpieczeństwa tego leku. Ferverza [25] przytacza wyniki ponad 10-letniego własnego doświadczenia na grupie ponad 100 pacjentów, którzy otrzymywali RTX w przebiegu AAV. Z tej grupy 53 pacjentów otrzymywało leczenie RTX wielokrotnie z powodu nawrotów (mediana to 4 kursy po 4 dawki po 375 mg/m² BSA). Autor podkreśla dużą skuteczność leczenia, a także brak poważniejszych powikłań infekcyjnych.

Rytuksymab nie jest jedynym lekiem biologicznym, który oceniono w leczeniu AAV. W 2005 roku opublikowano wyniki badania *Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial* (WGET), w którym oceniano skuteczność etanerceptu, białka fuzyjnego blokującego receptor dla TNF- α , w porównaniu z placebo [26]. Lek ten podawano w dawce 25 mg 2 razy w tygodniu w iniekcji podskórnej przez średnio 25 miesięcy. Chorzy byli ponadto poddawani klasycznemu leczeniu steroidami i CYC lub metotreksatem doustnie, w zależności od ciężkości choroby. Podanie etanerceptu nie zwiększało skuteczności leczenia. W tej grupie wystąpiło 6 przypadków chorób nowotworowych, statystycznie więcej niż w grupie leczonej klasycznie.

Kolejnym lekiem ocenianym w leczeniu AAV był infliksymab, chimeryczne mysio-ludzkie przeciwciało skierowane przeciwko TNF- α . W pracy opublikowanej w 2004 roku oceniano skuteczność infliksymabu dodanego do standardowego leczenia w grupie chorych z nowo rozpoznaną chorobą lub nawrotem i w grupie chorych, którzy nie osiągnęli remisji mimo 3-miesięcznego leczenia. Badanie to nie miało grupy kontrolnej, remisję osiągnięto u 88% leczonych, stwierdzono jednak znaczną liczbę powikłań infekcyjnych, w tym 2 śmiertelne [27].

AMYLOIDOZA

Amyloidoza AA i amyloidoza łańcuchów lekkich (AL) wciąż stanowią częstą przyczynę zespołu nerczycowego w populacji dorosłych chorych. W terapii obu chorób stosuje się podobne leczenie objawowe. Leczenie przyczynowe sprowadza się do obniżenia stężenia białek prekursorowych, z których powstaje amyloid, czyli odpowiednio białka ostrej fazy (SAA, *serum amyloid A*) i łańcuchów lekkich. Dużą rolę w leczeniu amyloidozy AA odgrywa leczenie biologiczne.

W Polsce amyloidoza AA występuje głównie jako powikłanie w przebiegu choroby Crohna, reumatoidalnego zapalenia stawów

(RZS) czy zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK). Kontrola procesu zapalnego w tych chorobach jest podstawą leczenia amyloidozy. Obecnie udowodniona jest skuteczność pierwszej generacji antagonistów TNF- α (infliksymabu i etanerceptu), skuteczność i bezpieczeństwo stosowania nowej generacji tych leków (adalimumabu, certolizumabu czy golimumabu) wymaga potwierdzenia. Są już pierwsze dowody na skuteczność humanizowanego przeciwciała przeciw receptorowi dla IL-6 (tocilizumab) na przebieg amyloidozy w RZS [28]. Nie ma na razie dowodów na skuteczność innych leków biologicznych — abateceptu i RTX — w leczeniu skrobiawicy, ale biorąc pod uwagę ich skuteczność w hamowaniu aktywności chorób zapalnych, należy się spodziewać, że zostanie ona potwierdzona w badaniach [29].

Lekiem, który korzystnie wpływa na losy chorych z RZS, a także z częstą w niektórych rejonach Europy gorączką śródziemnomorską, jest rekombinowane białko — antagonistą receptorów Il-1 — anakinra.

NEFROPATIA CUKRZYCOWA

Białko BMP7 odgrywa istotną rolę w rozwoju człowieka, między innymi w przekształcaniu komórek mezenchymalnych w kości i chrząstkę. Białko to jest także istotne dla fizjologii i patologii nerek. Jest antagonistą czynnika wzrostu nowotworu beta (TGF- β , *tumor growth factor beta*), cytokiny stymulującej włóknienie w nerkach.

W licznych badaniach na komórkach mezęngium i modelach zwierzęcych wykazano skuteczność BMP7 w modyfikacji przebiegu nefropatii cukrzycowej, ale także toczniowej, niedokrwiennej czy śródmiąższowego zapalenia nerek. Podejmowane są także próby opracowania leków pobudzających receptor dla BMP (*BMP type I receptors*, Alk3).

Nie jest pewne, czy rekombinowane białko BMP7 lub leki aktywujące jego receptor pozwolą na wykorzystanie nerkoprotekcyjnych właściwości tej substancji. Jeśli tak się jednak stanie, to być może leki te będą najszerszej stosowanymi lekami biologicznymi w nefrologii [30].

MIKROANGIOPATIA ZAKRZEPOWA

Do mikroangiopatii zakrzepowych (TMA, *thrombotic microangiopathy*) zalicza się choroby o różnej patogenezie i przebiegu klinicznym, charakteryzujące się występowaniem

niedokrwistości hemolitycznej, małopłytkowości, objawów uszkodzenia i/lub upośledzenia funkcji innych narządów oraz typowych zmian histopatologicznych [31].

Najczęstsze postaci TMA to zespół hemolityczno-mocznicowy (HUS, *hemolytic uremic syndrome*) oraz plamica zakrzepowa małopłytkowa (TTP, *thrombotic thrombocytopenic purpura*).

UPROSZCZONA KLASYFIKACJA MIKROANGIOPATII ZAKRZEPOWYCH

1. Plamica zakrzepowa małopłytkowa związana z zaburzeniami metaloproteiny ADAMTS-13 (*A Disintegrin And Metalloprotease and ThromboSpondin*; spadek aktywności < 10%):
 - TTP uwarunkowana genetycznie;
 - TTP związana z występowaniem przeciwciał anty-ADAMTS-13.
2. Zespół hemolityczno-mocznicowy związany z infekcją — „klasyczny” HUS w przebiegu zakażenia bakteriami: *Escherichia coli* (szczep O 157:H7), *Shigella*, *Streptococcus pneumoniae* i innymi.
3. Atypowy HUS (aHUS) związany z zaburzeniami dopełniacza:
 - aHUS wywołany mutacją jednego z genów kodujących czynniki osoczowe dopełniacza, między innymi czynnikiem H, czynnikiem I, białko MCP (*membrane cofactor protein*);
 - aHUS wywołany przeciwciałami przeciw czynnikowi H (anty-CFH).
4. Wtórna TMA — HUS/TTP w przebiegu ciąży, tocznia, infekcji HIV, nowotworów, po niektórych lekach, stan po przeszczepieniu szpiku lub narządów litych.

LECZENIE MIKROANGIOPATII ZAKRZEPOWYCH

Podstawą terapii jest leczenie objawowe, zwłaszcza w postaci HUS związanego z infekcją *Escherichia coli* i przebiegającego z biegunką. Leczenie to radykalnie zmieniło rokowanie w postaci klasycznej HUS.

W przypadkach atypowych leczeniem z wyboru jest substytucja brakujących czynników osoczowych lub leczenie immunosupresyjne (IS) w przypadkach autoagresji. Leczenie plazmaferezami pozwala na substytucję brakujących czynników osoczowych, a jednocześnie jest leczeniem IS, co tłumaczy jego wysoką skuteczność w TMA.

Leczenie za pomocą PF stosowano empirycznie od lat 70. XX wieku, wcześniej w latach 50. zaobserwowano skuteczność transfuzji wymiennych, a jeszcze wcześniej — w latach

20. XX wieku — Eli Moschcowitz, który jako pierwszy opisał TTP w 1925 roku, wskazywał na korzystny wpływ przetoczeń krwi na przebieg choroby [32]. Mimo ewidentnej skuteczności PF, nie był znany mechanizm jej działania. Nie było także jasne, jaka jest różnica między PF a przetoczeniem osocza oraz kiedy to leczenie jest najbardziej skuteczne, a kiedy zawodzi. Obecnie istnieją silne podstawy teoretyczne dla leczenia osoczem w TMA [32].

LECZENIE BIOLOGICZNE ZESPOŁU HEMOLITYCZNO-MOCZNICOWEGO/PLAMICY ZAKRZEPOWEJ MAŁOPŁYTKOWEJ

CHORZY Z OBNIŻONĄ AKTYWNOŚCIĄ ADAMTS-13

Metaloproteinaza ADAMTS-13 jest osoczowym czynnikiem odpowiedzialnego za fragmentację multimerów czynnika von Willebrandta.

Postacie uwarunkowane genetycznie

W postaci uwarunkowanej genetycznie (zespół Upshawa-Schülmana) występuje wrodzony niedobór ADAMTS-13, jego aktywność w surowicy chorych wynosi poniżej 5%. Leczeniem z wyboru jest substytucja świeżo mrożonego osocza (FFP, *fresh frozen plasma*) co 7–14 dni.

Obecnie trwają prace nad stworzeniem rekombinowanego czynnika ADAMTS-13 [33]. Wydaje się, że wdrożenie takiej terapii jest tylko kwestią czasu, nie wiadomo jednak, jak będzie skuteczna i jakie będą jej powikłania.

Postacie z autoagresji

W postaci z autoagresji stosuje się leczenie immunosupresyjne. Uważa się, że u chorych z nabytym niedoborem ADAMTS-13 podstawą leczenia jest PF oraz steroidoterapia.

Ponadto w leczeniu stosuje się azatioprynę, MMF i RTX [32, 34]. Miejsce RTX w leczeniu TTP nie jest obecnie ustalone. Zwykle lek jest stosowany, jeżeli leczenie PF i steroidami jest nieskuteczne lub jeżeli po zakończeniu PF następuje nawrót choroby. Nie wiadomo, czy RTX może zapobiec nawrotom, czy tylko opóźnia ich wystąpienie. Nie ma specyficznego schematu dawkowania RTX w TTP.

CHORZY Z ZABURZENIAMI DOPEŁNIACZA

Postacie uwarunkowane genetycznie

Atypowy HUS dotyczy 5–10% dzieci i większości dorosłych z HUS. Opisano ponad 1000 chorych z anomaliami dopełniacza, dotyczącymi przede wszystkim mutacji czynnika H,

czynnika I, czynnika B, białka MCP, trombo-moduliny i innych [35].

Sukces leczenia osoczem w aHUS wynika z obecności w osoczu wszystkich, poza MCP, białek związanych z układem dopełniacza, których mutacje mogą powodować aHUS. U tych chorych powtarzane co 7–14 dni wlewy osocza zapobiegają nawrotom choroby.

W przypadku pierwszego rzutu choroby lub jej nawrotu zastosowanie leczenia PF pozwala na substytucję białek dopełniacza oraz na usunięcie zmutowanych czynników, a w postaci z autoagresji przeciwciał anti-CFH. Pozwala także na utrzymanie prawidłowej wolemii u chorych z ostrą niewydolnością nerek.

Inną możliwością przewlekłego leczenia jest przeszczepienie wątroby, w której są produkowane czynniki osoczowe dopełniacza. Takich przeszczepień wykonano około 20, chorzy wymagali przygotowania zabiegami PF, liczba powikłań była duża, a śmiertelność wynosiła 14% [35]. Dlatego idealnym rozwiązaniem byłaby substytucja wybranych czynników dopełniacza. Ostatnio ludzki koncentrat czynnika H został opracowany w *Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies* i być może będzie stosowany w praktyce [35]. Duże nadzieje wiąże się ze stworzeniem rekombinowanych białek. Udało się rekombinować czynnik H z użyciem drożdży *Pichia Pastoris* [36]. Być może stanie się on lekiem z wyboru w wybranych postaciach aHUS [36, 37].

Postacie aHUS z autoagresji

Postać aHUS z przeciwciałami anti-CFH występuje rzadko, dlatego w aHUS nie stosuje się rutynowo steroidów i IS. Tym niemniej w przypadkach z udowodnioną obecnością anti-CFH istnieją teoretyczne podstawy do stosowania leków IS i w tej grupie opisano także skuteczność RTX [35].

HAMOWANIE DOPEŁNIACZA

Zahamowanie aktywności dopełniacza jest zupełnie nowym podejściem do leczenia HUS. Wiadomo, że dla rozwoju aHUS kluczowa jest aktywacja składowej dopełniacza C5. Lekiem hamującym końcowy etap aktywacji dopełniacza jest ekulizumab. Swoje lecznicze działanie wywiera przez łączenie się ze składową C5 dopełniacza, hamując w ten sposób jego rozkład na C5a i C5b i zapobiegając wytwarzaniu końcowego kompleksu C5b-9. Jest to rekombinowane, humanizowane, monoklonalne przeciwciało.

Ponieważ ekulizumab hamuje końcowy etap aktywacji dopełniacza, jest skuteczny u chorych z mutacjami różnych jego składowych. W leczeniu aHUS lek jest stosowany od 2009 roku [35]. Dobrze udokumentowano korzystne działanie ekulizumabu w 19 przypadkach aHUS nerek własnych. Leczono także 15 nawrotów aHUS po przeszczepieniu nerki, a u 10 chorych ekulizumab zastosowano w prewencji nawrotu przed przeszczepieniem nerki. Wyniki są bardzo zachęcające, a opisy ozdowień po ponad 3-miesięcznym okresie dializoterapii budzą wielkie nadzieje [38]. Ekulizumab stosowano również u dzieci z klasyczną postacią HUS, a także w czasie epidemii HUS w maju 2011 roku w Niemczech. Z przyczyn metodologicznych trudno ocenić skuteczność leku w tej grupie, nie ma jednak dowodów, by stosowanie go w postaci innej niż aHUS było w pełni uzasadnione [39].

DIAGNOSTYKA

Niniejsze opracowanie dotyczy wybranych zagadnień dotyczących leczenia. Nie sposób jednak nie wspomnieć przy okazji leczenia tak zróżnicowanych chorób jak HUS/TTP o konieczności nowoczesnej diagnostyki. Bez możliwości szybkiego oznaczenia aktywności ADAMTS i wybranych składowych dopełniacza nie ma podstaw do rozpoczęcia jakiegokolwiek nowoczesnej terapii. Włączenie leczenia PF i steroidami przed pobraniem materiału w celu wykonania badań diagnostycznych utrudnia postawienie prawidłowego rozpoznania.

MIEJSCE LEKÓW BIOLOGICZNYCH W TERAPII ZESPOŁU HEMOLITYCZNO-MOCZNICOWEGO/PLAMICY ZAKRZEPOWEJ MAŁOPLYTKOWEJ

- Leczenie objawowe — wszystkie postaci HUS i TTP.
- Leczenie osoczem (PF lub wlewy) — aHUS, TTP.
- Steroidy, leki immunosupresyjne, w tym **rytuksymab** — aHUS z przeciwciałami anti-CFH, nabyty TTP.
- **Ekulizumab** — aHUS.
- Przeszczepienie nerki, profilaktyka nawrotów — TPE, **ekulizumab**, **rytuksymab**, jednoczesne przeszczepienie nerki i wątroby.
- Terapia przyszłości — **rekombinowane białka**.

PRZESZCZEPIANIE NEREK

Powszechnie wiadomo, że leczenie IS jest stosowane w celu zapobiegania i leczenia procesu odrzucania. Obok korzystnego efektu

hamowania procesu odrzucania przeszczepu IS może wywoływać wiele działań niepożądanych oraz sprzyjać rozwojowi zakażeń i nowotworów. Wybór leku i schematu leczenia zależy od szeregu czynników. Wśród stosowanych obecnie leków znajdują się również preparaty biologiczne blokujące receptory komórkowe. Należą do nich:

- przeciwciała poliklonalne — globuliny antylimfocytarne ATG-Fresenius S (thymoglobulina została wycofana z obrotu w Polsce na podstawie decyzji nr 50/WC/2013 z dnia 28.06.2013 r. Głównego Inspektora Farmaceutycznego);
- przeciwciała monoklonalne:
 - anty-CD3 — OKT3 (mysie),
 - anty-CD25 (IL-2R) skierowane przeciwko łańcuchowi α receptora dla IL-2,
 - a) humanizowane (daklizumab),
 - b) chimeryczne (bazyliksymab),
 - anty-CD20 (rytuksymab),
 - anty-CD52 (alemtuzumab);
- białka fuzyjne:
 - białko fuzyjne zawierające domenę pozakomórkową CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte antigen 4*) i ludzką IgG1 CTLA-4/IgG1 (belatacept);
 - białko fuzyjne LFA3/IgG1 blokujące receptor CD2 (alefacept).

Przeciwciała anty-CD20 i anty-CD52 nie są zarejestrowane w Polsce do stosowania w transplantologii. Globuliny antytymocytarne (ATG-Fresenius S) stosuje się w leczeniu epizodów odrzucania opornych na steroidy oraz w indukcji IS w wybranych przypadkach (chorzy o wysokim mianie PRA, protokoły IS z szybkim odstawianiem steroidów). Przeciwciała monoklonalne anty CD25: daclizumab, bazyliksymab są stosowane wyłącznie w immunosupresji indukcyjnej. Przeciwciała monoklonalne anty IL-2R są stosowane zwykle u chorych z grup podwyższonego ryzyka (wysoko uczuleni, drugie i kolejne przeszczepienie), w przypadku planowanego wczesnego odstawienia steroidów lub w sytuacji przeszczepienia nerki od żywego dawcy. Przeciwciała poliklonalne są używane w leczeniu epizodów steroidoopornego ostrego odrzucania oraz w indukcji u chorych z grupy wysokiego ryzyka i w protokołach z planowanym szybkim odstawieniem steroidów. Przeciwciało monoklonalne mysie anty CD3 (OKT3) jest obecnie rzadko stosowane, dostępne tylko w imporcie docelowym. Wykorzystuje się je w leczeniu steroidoopornego odrzucania lub w indukcji u chorych z grupy wysokiego ryzyka uczulonych na globuliny królicze. W czerwcu

2011 roku Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) zaakceptowała wprowadzenie do profilaktyki odrzucania u dorosłych biorców przeszczepu nerki belataceptu (preparatu *Nulojix*[®] — blokera kostymulacji), który jest rekombinowanym, rozpuszczalnym białkiem fuzyjnym [40]. Blokada kostymulacji prowadzi do anergii limfocyta T lub jego apoptozy. Podstawą do wydania pozytywnej opinii były wyniki badań prowadzonych u pacjentów po przeszczepieniu nerki BENEFIT i BENEFIT-EXT, które wykazały, że belatacept ma lepszy w porównaniu z inhibitorem kalcyneuryny profil metaboliczny i pozwala zmniejszyć ryzyko sercowo-naczyniowe oraz występowanie nefropatii związanej ze stosowaniem cyklosporyny. Z powodu zwiększonego ryzyka rozwoju potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej (PTLD, *posttransplant lymphoproliferative disease*) u pacjentów EBV-seronegatywnych, którzy stosowali belatacept, lek ten został pozytywnie zaopiniowany jedynie u biorców EBV-seropozytywnych. Testowane są także inne leki biologiczne, z których warto wymienić przede wszystkim przeciwciała monoklonalne przeciwko cząsteczce CD2 na limfocycie T (alefacept) oraz przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko cząsteczkom adhezyjnym (efalizumab). W 2013 roku opublikowano wyniki podwójnie ślepego badania, podczas którego u pa-

cientów po przeszczepieniu nerki stosujących takrolimus, MMF i steroidy dodano alefacept (u 105 pacjentów) lub placebo (107 pacjentów) [41]. Nie udało się wykazać korzyści z leczenia 4-lekowego, nie stwierdzono różnic między badanymi grupami w przeżyciu przeszczepu nerki oraz w funkcji nerek. Bezpieczeństwo i tolerancja stosowanego leczenia były dobre, alefacept skutecznie zmniejszał liczbę komórek pamięci T, niestety, zaobserwowano więcej nowotworów ($p = 0,06$) wśród chorych otrzymujących alefacept w porównaniu z grupą kontrolną (6 przypadków, podczas gdy w grupie otrzymującej dodatkowo placebo tylko 1). Warto dodać, że w 2011 roku ukazała się duża metaanaliza, do której włączono 56 badań obejmujących 11 337 chorych po przeszczepieniu nerki, której autorzy sugerują, że stosowanie strategii zmniejszających narażenie na inhibitory kalcyneuryny (m.in. z wykorzystaniem belataceptu — 3 badania, 950 chorych i alemtuzumabu — 4 badania, 242 chorych) pozwala na poprawę funkcji przeszczepionej nerki i zmniejszenie ryzyka powstania cukrzycy *de novo* bez istotnego zwiększenia ryzyka wystąpienia ostrego odrzucania [42]. Niezbędne wydaje się przeprowadzenie kolejnych badań klinicznych w celu określenia roli leków biologicznych we współczesnej immunosupresji stosowanej po przeszczepieniu nerki.

STRESZCZENIE

Leki biologiczne stanowią nową grupę terapeutyków, których powstanie umożliwił rozwój biotechnologii. Podstawowe grupy leków biologicznych to rekombinowane białka, w tym przeciwciała monoklonalne, oraz białka fuzyjne. Charakteryzują się one dużą swoistością działania. Główne dziedziny medycyny, w których stosuje się leki biologiczne, to reumatologia, onkologia, dermatologia oraz gastroenterologia. Na coraz większą skalę są stosowane również w nefrologii i przeszczepianiu

nerek. Najczęściej używanym w nefrologii lekiem biologicznym jest chimeryczne przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko CD20, antygenowi występującemu na limfocytach B — rytuksymab. Znalazł on zastosowanie w leczeniu wielu glomerulopatii pierwotnych, ale przede wszystkim w terapii glomerulopatii wtórnych, zapaleń naczyń związanych z przeciwciałami ANCA oraz nefropatii toczniowej.

Forum Nefrologiczne 2013, tom 6, nr 3, 139–149

Słowa kluczowe: biotechnologia, białka rekombinowane, przeciwciała monoklonalne

Piśmiennictwo

1. Eschbach J.W., Egrie J.C., Downing M.R. i wsp. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial. *N. Engl. J. Med.* 1987; 316: 73–78.
2. Guignon V., Dallochio A., Baudouin V. i wsp. Rituximab treatment for severe steroid- or cyclosporine-dependent nephrotic syndrome: a multicentric series of 22 cases. *Pediatr. Nephrol.* 2008; 23: 1269–1279.
3. Haffner D., Fischer D.C. Nephrotic syndrome and rituximab: facts and perspectives. *Pediatr. Nephrol.* 2009; 24: 1433–1438.
4. Ravani P., Magnasco A., Edefonti A. i wsp. Short-term effects of rituximab in children with steroid- and calcineurin-dependent nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 6: 1308–1315.

5. Fernandez-Fresnedo G., Segarra A., González E. i wsp. Trabajo de Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Española de Nefrología (GLOSEN). Rituximab treatment of adult patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4: 1317.
6. Peyser A., Machardy N., Tarapore F. i wsp. Follow-up of phase I trial of adalimumab and rosiglitazone in FSGS: III. Report of the FONT study group. *BMC Nephrol.* 2010; 11: 2.
7. Remuzzi G., Chiurciu C., Abbate M. i wsp. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. *Lancet* 2002; 360: 923–924.
8. Fervenza F.C., Abraham R.S., Erickson S.B. i wsp. Rituximab therapy in idiopathic membranous nephropathy: a 2-year study. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5: 2188–2198.
9. Fervenza F.C., Cosio F.G., Erickson S.B. i wsp. Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2008; 73: 117–125.
10. Beck L.H., Fervenza F.C., Beck D.M. i wsp. Rituximab-induced depletion of anti-PLA 2R — autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 22: 1543–1550.
11. Gong R. The renaissance of corticotropin therapy in proteinuric nephropathies. *Nat. Rev. Nephrol.* 2011; 8: 122–128.
12. Ponticelli C., Passerini P., Salvadori M. i wsp. A randomized pilot trial comparing methylprednisolone plus a cytotoxic agent versus synthetic adrenocorticotrophic hormone in idiopathic membranous nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.* 2006; 47: 233–240.
13. Daina E., Noris M., Remuzzi G. Eculizumab in a patient with dense-deposit disease. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 1161–1163.
14. Houssiau F.A., Vasconcelos C., D’Cruz D. i wsp. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 2121–2131.
15. Chan T.M., Tse K.C., Tang C.S., Mok M.Y., Li F.K.; Hong Kong Nephrology Study Group. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 1076–1084.
16. Ginzler E.M., Dooley M.A., Aranow C. i wsp. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2219–2228.
17. Ramos-Casais M., Soto M.J., Cuadrado M.J. i wsp. Rituximab in systemic lupus erythematosus: a systematic review of off label use in 188 cases. *Lupus* 2009; 18: 767–778.
18. Terrier B., Amoura Z., Ravaud P. i wsp. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French AutoImmunity and Rituximab registry. *Arthritis Rheum.* 2010; 62: 2458–2466.
19. Furie R.A., Looney R.J., Rovin E. i wsp. Efficacy and safety of rituximab in subjects with active proliferative lupus nephritis (LN): results from the randomized, double-blind phase III LUNAR study (abstract). *Arthritis Rheum.* 2009; 60 (supl. 1): S429.
20. Navarra S.V., Guzmán R.M., Gallacher A.E. i wsp.; BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377: 721–731.
21. Specks U., Fervenza F.C., McDonald T.J., Hogan M.C. Response of Wegener’s granulomatosis to anti-CD20 chimeric monoclonal antibody therapy. *Arthritis Rheum.* 2001; 44: 2836–2840.
22. Keogh K.A., Wylam M.E., Stone J.H., Specks U. Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 262–268.
23. Stone J.H., Merkel P.A., Spiera R. i wsp. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA associated vasculitis. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 221–232.
24. Jones R.B., Tervaert J.W., Hauser T. i wsp. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA associated renal vasculitis. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 211–220.
25. Fervenza F.C. Rituximab in ANCA-associated vasculitis: fad or fact? *Nephron. Clin. Pract.* 2011; 118: c182–c188.
26. The Wegener’s Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus Standard Therapy for Wegener’s Granulomatosis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 351–361.
27. Booth A., Harper L., Hammad T. i wsp. Prospective study of TNF α blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15: 717S–721S.
28. Alten R., Maleitzke T. Tocilizumab: a novel humanized anti-interleukin 6 (IL-6) receptor antibody for the treatment of patients with non-RA systemic, inflammatory rheumatic diseases. *Ann. Med.* 2013; 45: 357–363.
29. Dziejewicz T., Kucharz E.J. Rola antagonistów interleukiny 1 w leczeniu chorób zapalnych — dotychczasowe doświadczenia i perspektywy. *Reumatologia* 2009; 47: 151–157.
30. Yanagita M. Inhibitors/antagonists of TGF- β system in kidney fibrosis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27: 3686–3691.
31. Rutkowski B., Bułto B., Tylicki L. Choroby naczyń nerkowych. W: A. Książek, B. Rutkowski (red.). *Nefrologia. Czelej, Lublin* 2004: 323–345.
32. Clark W.F. Thrombotic microangiopathy: current knowledge and outcomes with plasma exchange. *Semin. Dial.* 2012; 25: 214–219.
33. Noris P., Balduini C.L. Investigational drugs in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2011; 20: 1087–1098.
34. Fakhouri F., Derouere B., Hummel A. A new treatment for TTP? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21: 577–579.
35. Loirat C., Fremeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2011; 6: 60.
36. Schmidt C.Q., Slingsby F.C., Richards A., Barlow P.N. Production of biologically active complement factor H in therapeutically useful quantities. *Prot. Expr. Purif.* 2011; 76: 254–263.
37. Waters A. Optimizing treatment strategies in paediatric atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2011; 26: 1971–1918.
38. Wong E.K.S., Goodship T.H.J., Kavanagh D. Complement therapy in atypical uraemic syndrome (aHUS). *Mol. Immunol.* 2013; 56: 199–212.
39. Keir L.S., Saleem M.A. Current evidence for the role of complement in the pathogenesis of Shiga toxin haemolytic uraemic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2013 Jul 11 [złożone do druku].
40. Archdeacon P., Dixon C., Belen O., Albrecht R., Meyer J. Summary of the US FDA approval of belatacept. *Am. J. Transplant.* 2012; 12: 554–562.
41. Rostaing L., Charpentier B., Glyda M. i wsp. Alefacept combined with tacrolimus, mycophenolate mofetil and steroids in de novo kidney transplantation: a randomized controlled trial. *Am. J. Transplant.* 2013; 13: 1724–1733.
42. Sharif A., Shabir S., Chand S. i wsp. Meta-analysis of calcineurin-inhibitor-sparing regimens in kidney transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 22: 2107–2118.