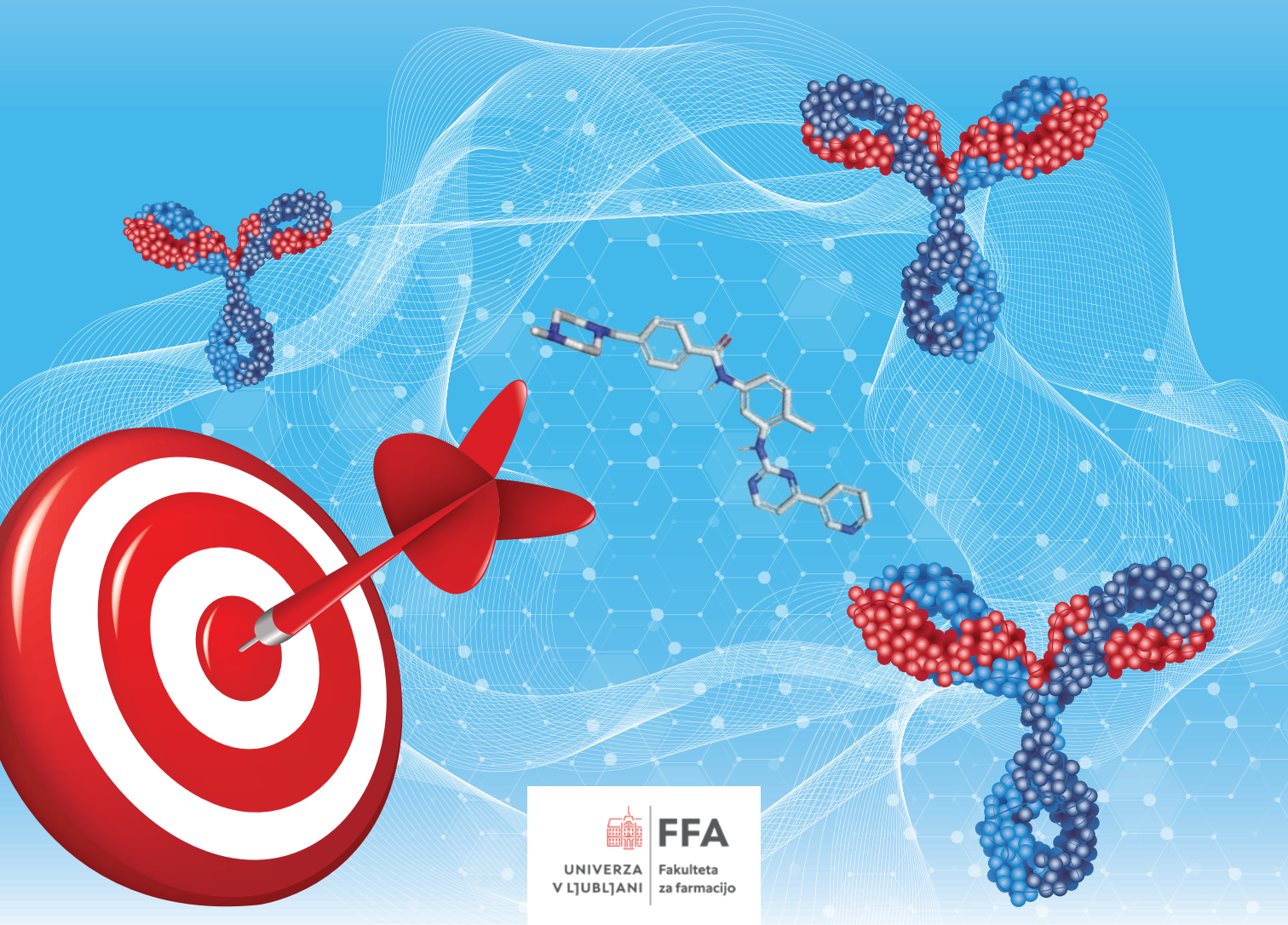
Slovensko Farmacevtsko Društvo

SODOBNA TARČNA ZDRAVILA

Uredniki: Tomaž Bratkovič, Žiga Jakopin, Borut Štrukelj



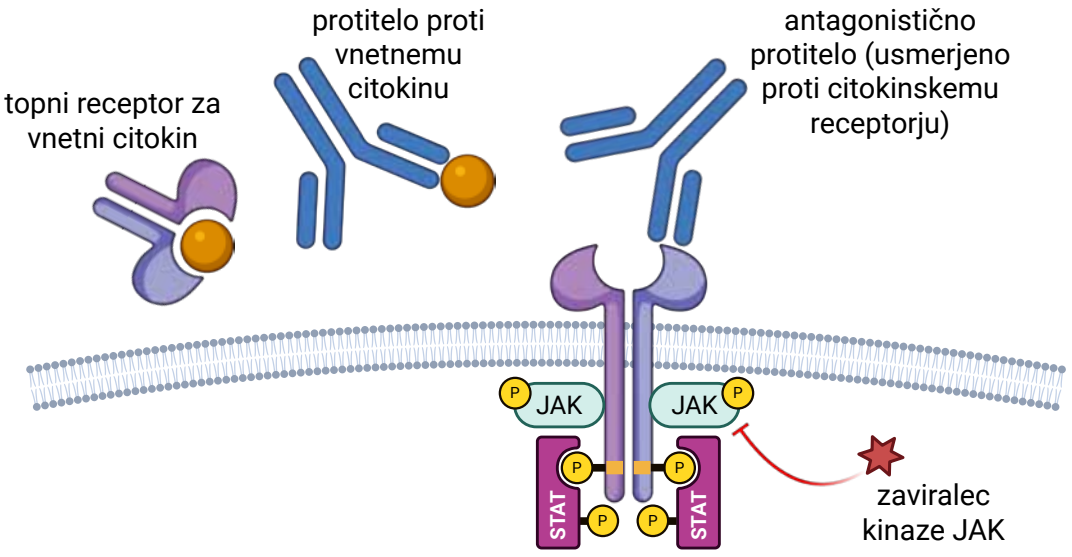
UNIVERZA V LJUBLJANI
FFA Fakulteta za farmacijo

A

KAJ JE TARČNO ZDRAVLJENJE?

1. TARČNO ZDRAVLJENJE

Začetki tarčnega zdravljenja sovpadajo z razvojem molekularne biologije, genskega inženirstva, biomedicinskih raziskav ter načrtovanja učinkovin kot osrednje dejavnosti sodobne farmacevtske kemije, ki temelji na odnosu med strukturo tarčnega proteina, njegovim ligandom in spremembo patofiziološkega delovanja kompleksa po vezavi liganda na tarčo. Molekula, ki deluje kot ligand, je lahko **nizkomolekularna**, običajno **sintezna molekula** (Zhong et al., 2021), ali pa **rekombinantna biološka molekula**, največkrat **enostavno ali modificirano monoklonsko protitelo** (slika A1). Pot razvoja tarčnega liganda se začne s preučevanjem jakosti in selektivnosti vezave liganda na tarčni protein, ki je lahko encim, receptor, citokin, efektor, translokacijski modulator ali katerikoli protein, ki neposredno ali posredno sodeluje v razvoju ali napredovanju nekega bolezenskega stanja (Singh et al., 2018). Z vezavo liganda na tarčni protein tako zavremo delovanje tarče ter s tem zmanjšamo ali ustavimo napredovanje bolezenskih stanj, pozdravimo bolezen ali vsaj zmanjšamo pojavnost simptomov bolezni (Zhou in Li, 2022). Ligand pa ni namenjen le blokiranju molekularne poti, ki vodi do poslabšanja in napredovanja bolezenskega stanja, ampak lahko v primeru, ko je eden od členov (proteinov) v kaskadni verigi neaktiven ali ga celo ni (primer izostanka funkcionalnih proteinov, na primer pri različnih tipih hemofilije), deluje kot aktivator ali posnemovalec manjkajočega proteina v kaskadni poti. Tarčno zdravljenje je bolj selektivno z manj splošnimi, nespecifičnimi neželenimi učinki, ki lahko močno šibijo delovanje celotnega organizma. Na področju onkologije, na primer, je zdravljenje v zadnjih dvajsetih letih doživelo precejšen premik, saj klasične citotoksične učinkovine vse bolj nadomeščamo s tarčnimi. Te delujejo usmerjeno na tumorske celice, saj prepoznajo zanje značilne genske mutacije, motnje v delovanju proteinov in porušene znotrajcelične signalne poti. Ker pri tem ne prizadenejo zdravih celic, so manj toksične in povzročajo bistveno manj neželenih učinkov (Bedard et al., 2020).



Slika A1: Primer tarčnega zdravljenja kroničnih vnetnih bolezni, pri čemer so prijemališča bodisi izven celice (npr. blokada vnetnih citokinov ali pripadajočih receptorjev (monoklonska protitelesa ali topni rekombinantni receptorji)) ali znotraj celice (sintezni, nizkomolekularni ligandi – zaviralci kinaz JAK).

1.1 Razvoj tarčnih zdravilnih učinkovin

Za načrtovanje selektivnih nizkomolekularnih ali kompleksnih bioloških ligandov uporabljamo vrsto tehnologij in metod, od katerih so bistven preboj v razvoju spojin vodnic oziroma končnih zdravilnih učinkovin omogočile sledeče tehnologije: rentgenska difrakcija tarče ali kompleksa z ligandom, krio-elektronska mikroskopija, jedrska magnetna resonanca za določitev aktivnih mest vezave liganda na tarčo, sodobna masna spektroskopija, cirkularni dikroizem za določitev nativnega stanja tarče ali kompleksa tarče z ligandom ter površinska plazmonska resonanca ali izotermna titracijska kalorimetrija za določevanje jakosti in selektivnosti vezave liganda in tarčne makromolekule (tj. tvorba kompleksa). Za natančno in točno določitev vezave liganda na tarčo uporabljamo tudi vrsto sodobnih molekularnih metod, vključno s sistemi *in silico*, ki nam bistveno olajšajo in pospešijo razvoj novega tarčnega liganda (Rodriguez et al., 2021).

B

SINTEZNE TARČNE UČINKOVINE

1. PODROČJE ONKOLOGIJE

Že dolgo kemoterapija s citotoksičnimi zdravilnimi učinkovinami (ZU) predstavlja enega izmed ključnih stebrov zdravljenja raka. Glavna težava kemoterapije je nesposobnost razlikovanja med rakavimi in normalnimi celicami, kar ima za posledico visoko stopnjo toksičnosti in neželenih učinkov. V zadnjih dveh desetletjih se je zgodil dramatičen premik v zdravljenju, in sicer se vedno bolj uveljavlja pristop, pri katerem citotoksične ZU zamenjujejo s tarčnimi ZU (Bedard et al., 2020). Slednje namreč specifično ciljajo rakave celice, tako da ciljajo zanje specifične genske mutacije, disfunkcije in disregulacije proteinov, znotrajcelične signalne poti, in ne škodujejo normalnim celicam, zato so manj toksične, hkrati pa povzročajo manj neželenih učinkov (Zhong et al., 2021). Tarčne ZU v grobem lahko delimo na makromolekule, med katerimi prednjačijo monoklonska protitelesa, in na majhne molekule. Majhne molekule imajo v primerjavi z makromolekulami številne prednosti, vključno z boljšimi farmakokinetičnimi lastnostmi, nižjimi stroški, boljšim sodelovanjem bolnikov pri zdravljenju z zdravili in bolj preprostimi pogoji za shranjevanje in transport (Zhong et al., 2021). Prav odobritev prve male molekule za tarčno zdravljenje, zaviralca tirozin kinaze imatiniba (Savage in Antman, 2002), s strani FDA v letu 2001, je naznanila novo, zlato dobo razvoja majhnih molekul kot tarčnih ZU; do julija 2024 je bilo je v Ameriki, EU in na Kitajskem odobrenih že več kot 115 tarčnih ZU za zdravljenje raka, ki delujejo na raznolike tarče, kot so kinaze, epigenetski regulatorni proteini, DNA-popravljalni encimi in proteasomi. Navkljub velikemu napredku pa se tudi pri razvoju tega razreda učinkovin soočajo z različnimi izzivi, kot sta npr. pojav rezistence in slaba odzivnost pacientov (Zhong et al., 2021).

1.1 Zaviralci kinaz

Kinaze so encimi, ki regulirajo fosforilacijo proteinov, s tem pa imajo ključno vlogo pri nadzoru številnih celičnih funkcij, kot so proliferacija, apoptoza, translokacija, vnetje in metabolizem. Človeški kinom obsega približno 560 proteinskih kinaz, od tega 500 evkarionstkih proteinskih kinaz, ki so razdeljene v 8 glavnih skupin in 60 atipičnih proteinskih kinaz (Ardito et al., 2017; Attwood et al., 2021; Wilson et al., 2018). Delitev kinaz v 8 skupin:

- AGC (cAMP-odvisne protein kinaze/protein kinaze G/protein kinaze C),
- CAMK (kalcij/kalmodulin regulirane kinaze),
- CMGC (od ciklinov odvisne kinaze in sorodne kinaze),
- STE (kinaze kaskade MAPK),
- CK1 (celične kinaze I),
- TK (protein tirozin kinaze),
- RGC (receptorske gvanilat ciklaze) in
- TKL (tirozin kinazam podobne kinaze).

Zaviralci kinaz so glavna skupina majhnih molekul za tarčno zdravljenje, in sicer se jih večina uporablja na področju onkologije, manjši delež pa tudi za zdravljenje vnetnih in avtoimunskih bolezni. Zaviralci kinaz, odobreni s strani regulatornih organov, ciljajo 21 kinaznih družin, ki predstavljajo približno 20 % kinoma, vključno s 5 glavnimi skupinami protein kinaz (TK, TKL, STE, CMGC in AGC), eno družino atipičnih protein kinaz (PIKK) in eno družino lipid kinaz (PI3K) (Attwood et al., 2021). Glede na substrat lahko kinaze delimo na tirozin kinaze (receptorske in nereceptorske), serin/treonin kinaze in tirozin kinazam podobne encime. V grobem lahko zaviralce kinaz razvrstimo v tri večje skupine, in sicer med:

- zaviralce receptorskih tirozin kinaz,
- zaviralce nereceptorskih tirozin kinaz (ne vsebujejo transmembranske domene) in
- zaviralce serin/treonin kinaz.

Zaviralce kinaz načeloma znotraj skupin razvrstimo po generacijah, lahko pa hkrati delujejo na številne druge kinaze (vse kinaze in tarče so navedene v preglednicah B1–B3). Signalne poti kinaz so prikazane na sliki B1.

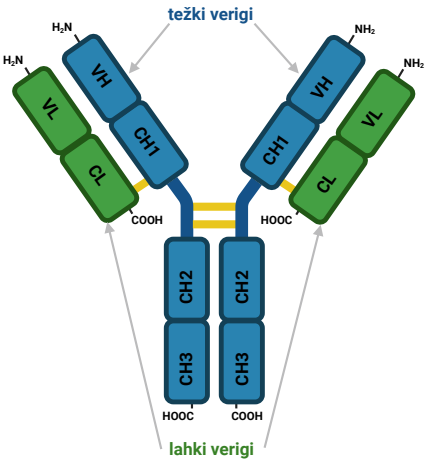
C

TERAPEVTSKA MONOKLONSKA PROTITELESA

1. STRUKTURA IMUNOGLOBULINOV G

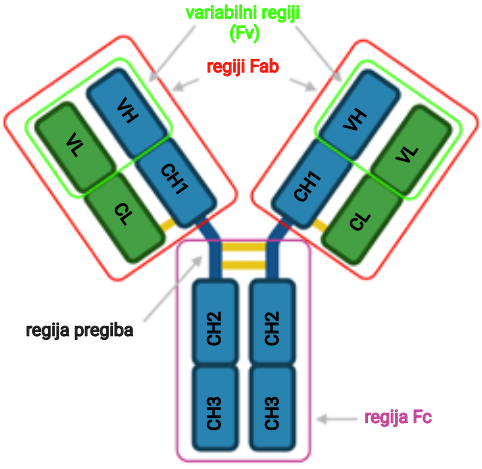
Protitelesa ali **imunoglobulini** so veliki zapleteni glikoproteini, ki jih sproščajo specializirani levkociti (t. i. plazmatke, nastale z diferenciacijo limfocitov B) kot odgovor na antigene. Osrednja funkcija protiteles je nevtralizacija tujka oz. označevanje za sledeče uničenje (glej poglavje C4 Farmakodinamika monoklonskih protiteles (mehanizmi delovanj)). Protitelesa pri sesalcih delimo glede na izotip težke verige (μ, γ, α, ε ali δ) v pet strukturno in funkcijsko različnih razredov (M, G, A, E in D).

Imunoglobulini G (IgG) predstavljajo najpogostejši razred serumskih protiteles človeka. Sestavljeni so iz štirih polipeptidnih verig – po dveh enakih lahkih (angl. *light chain*, LC; ~25 kDa) in težkih (angl. *heavy chain*, HC; ~50 kDa), združenih v strukturo, ki spominja na obliko črke Y (slika C1). Strukturo stabilizirajo disulfidne vezi med obema paroma lahkih in težkih verig ter med težkima verigama. Lahki verigi pripadata bodisi izotipu κ ali λ in sta sestavljeni iz dveh domen, variabilne (angl. *variable light*, VL) in konstantne (angl. *constant light*, CL). Težki verigi (izotipa γ) gradijo štiri domene, variabilna (angl. *variable heavy*, VH) in tri konstantne (angl. *constant heavy*, CH1-3).



Slika C1: Shema domenske strukture imunoglobulinov G. Disulfidne vezmi med posameznimi podenotami so označene rumeno.

Molekula IgG ima tri funkcijske dele (slika C2). Celotni lahki verigi ter variabilni (VH) in prvi konstantni domeni (CH1) težkih verig tvorita fragment, odgovoren za prepoznavo in vezavo antigena (angl. *antigen binding fragment*, Fab). Dimer domen CH2 in CH3 predstavlja fragment Fc (angl. *fragment crystalizable*), ki je odgovoren za aktivacijo sistema komplementa ali receptorjev na različnih imunskih celicah. Ogrodno strukturo z vezniščem za antigen sestavlja par variabilnih domen (VH in VL), imenovan tudi variabilna regija (angl. *variable fragment*, Fv). Domene CH1-CH3 težke verige in CL lahke verige tvorijo konstantno regijo protitelesa. Regiji Fab sta pritrjeni na regijo Fc prek izrazito fleksibilne regije pregiba (angl. *hinge region*) (Yanaka et al., 2020). Zaradi simetrične heterodimerne narave IgG posamezna heterodimera označujemo tudi z izrazom »roki« protitelesa.



Slika C2: Shema funkcijskih elementov imunoglobulinov G.

F

PREGLED UČINKOVIN PO INDIKACIJSKIH PODROČJIH

1. RAK

Rak je izraz za skupino bolezni, katerih glavna značilnost je nenadzorovana rast celic. Rakava celica se razvije iz normalne celice, ki je v svojem genskem zapisu nakopičila številne ireverzibilne mutacije in jih prenesla na naslednjo generacijo. Hanahan in Weinberg sta leta 2011 predstavila model, ki opisuje lastnosti rakavih celic. Tumorske celice med drugim lahko postanejo samozadostne v proženju signalizacijskih poti, ki spodbujajo proliferacijo, so sposobne vzpostaviti žile za rast tumorja in se izogniti imunskemu sistemu (Hanahan in Weinberg, 2011). Nekatere tumorske celice na svoji površini izražajo specifične molekule.

1.1 Sintezne učinkovine za zdravljenje rakavih obolenj

Ena ključnih značilnosti rakavih celic je nenadzorovana proliferacija, ki nastane zaradi mutacij v genih za rastne dejavnike, receptorje in njihove signalne poti. Med najbolj raziskane tarče malih molekul sodijo receptorske tirozin kinaze, kot so EGFR, HER2, ALK, c-Met, FLT3 in TRK. Njihove mutacije ali genske prerazporeditve vodijo v konstitutivno aktivacijo in neodvisno rast tumorskih celic. Selektivni zaviralci, kot so npr. **gefitinib**, **osimertinib** (EGFR), **krizotinib**, **alektinib** (ALK) ali **larotrektinib** (TRK), prekinjajo signalizacijo MAPK/ERK in PI3K/AKT poti ter tako zavirajo rast tumorja. Posebno mesto zavzemajo zaviralci BRAF in MEK (npr. **vemurafenib**, **dabrafenib**, **trametinib**), ki ciljajo mutacijo BRAF V600E pri melanomu, ter zaviralci ciklina odvisnih kinaz CDK4/6 (npr. **palbociklib**, **ribociklib**), ki zaustavijo celični cikel pri hormonsko odvisnem raku dojk. Rast tumorja je omejena brez lastnega žilja, zato tumorske celice sprožijo angiogenezo preko signalne poti VEGF/VEGFR in sorodnih dejavnikov (FGFR, PDGFR). Male molekule, kot so npr. **sorafenib**, **sunitinib**, **pazopanib** in **lenvatinib**, zavirajo več angiogenih receptorjev hkrati in tako preprečijo razvoj tumorskega žilja. Selektivni zaviralci, kot so **erdafitinib** (FGFR) ali **avapritinib** (PDGFR/KIT), ciljajo tumorje s specifičnimi mutacijami. Ker tumorji pogosto aktivirajo vzporedne angiogene signalne poti, so v rabi večtarčni zaviralci, kombinacije ter nove generacije učinkovin. Podobno kot monoklonska protitelesa tudi male molekule posegajo v signalne poti imunskega sistema. Zaviralci Brutonove tirozin kinaze (BTK; npr. **ibrutinib**, **akalabrutinib**) onemogočajo signalizacijo po B-celičnem receptorju, kar se uporablja pri zdravljenju limfomov in kronične limfocitne levkemije. Druga skupina so zaviralci Janusovih kinaz (JAK; npr. **ruksolitinib**, **fedratinib**), ki blokirajo JAK/STAT signalno pot, pomembno pri mieloproliferativnih neoplazmah.

Motnje epigenetskih mehanizmov, kot so metilacija DNA ali acetilacija histonov, so značilne za številne rake. Majhne molekule lahko vplivajo na ta proces z zaviranjem histon deacetilaz (npr. **vorinostat**, **panobinostat**), histonskih transferaz (**tazemetostat**, **revumenib**) ali mutiranih izocitrat dehidrogenaz (**ivosidenib**, **enasidenib**, **olutasidenib**, **vorasidenib**). Na ta način obnavljajo uravnavanje transkripcije in diferenciacijo tumorskih celic.

Rakave celice pogosto zavrejo mehanizme programirane celične smrti. **Venetoklaks**, zaviralec antiapoptotičnega proteina Bcl-2, sproži apoptozo pri hematoloških malignostih. Zaviralci proteasoma (**bortezomib**, **karfilzomib**, **iksazomib**) blokirajo razgradnjo regulatornih proteinov, kar vodi v smrt celic multiplega mieloma. Pomembna skupina so tudi zaviralci PARP (npr. **olaparib**, **niraparib**, **rukaparib**), ki preprečijo popravljanje enoverižnih prelomov DNA in izkoriščajo mehanizem sintezne letalnosti pri tumorjih z mutacijami *BRCA*. Ježkova signalna pot, ključna v embrionalnem razvoju, je pri nekaterih rakih patološko aktivirana. Zaviralci SMO, kot so **vismodegib**, **sonidegib** in **glasdegib**, preprečijo signalizacijo in upočasnijo rast bazalnoceličnega karcinoma ali nekaterih levkemij.

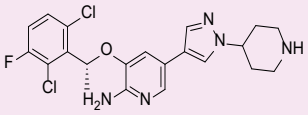
Male molekule predstavljajo temelj sodobnega tarčnega zdravljenja raka. Njihova glavna prednost so peroralna dostopnost, sposobnost prodiranja v tkiva in širok spekter tarč, ki vključuje kinaze, epigenetske encime, regulatorje apoptoze in popravljanja DNA. Največji izziv ostaja razvoj primarne in sekundarne rezistence, ki zahteva nove generacije učinkovin, kombinirane pristope in povezovanje z imunoterapijo. Kljub temu bodo male molekule še naprej osrednja os onkoloških terapij. V nadaljevanju tega poglavja bomo učinkovine predstavili po enakem redosledu kot so navedene v krovnem poglavju.

1.1.1 Zaviralci kinaz

Zaviralci receptorskih tirozin kinaz

Zaviralci ALK

KRIZOTINIB	
Farmakološki razred:	protitumorne učinkovine, zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki)
Terapevtska tarča:	tirozin kinaze ALK, ROS in c-Met
Način aplikacije in odmerjanje:	peroralna aplikacija (200 mg ali 250 mg dvakrat na dan); trda kapsula (200 mg krizotiniba)
Indikacija:	napredovali nedrobnocelični pljučni rak pri odraslih, ki so pozitivni za ALK (2012 (EMA), 2011 (FDA)) ali ROS1 (2016 (FDA)); vnetni miofibroblastni tumor (2022 (FDA))
Tržno ime:	Xalkori (Pfizer)
Koda ATC:	L01ED01



MEHANIZEM DELOVANJA:

Krizotinib je zaviralec prve generacije tirozin kinaz in zavira anaplastično limfomsko kinazo (ALK) (IC_{50} < 1 nM), protoonkogen tirozinsko kinazo reaktivnih kisikovih zvrsti 1 (ROS1) in celično-mezenhimsko-epitelijski transkripcijski dejavnik (c-Met) (IC_{50} < 1 nM), poleg teh pa še nekatere druge tirozin kinaze v nizkem nanomolarnem območju. Deluje kot ATP kompetitivni zaviralec tipa I1/2B, kar pomeni, da se veže v inaktivirano obliko kinaze, v kateri je motiv DFG v "out" konformaciji (Cui et al., 2011). V biokemijskih poskusih na rakavih celičnih linijah je povzročil zavrtje fosforilacije ALK in ROS1 in spremenil od kinaze odvisne fenotipe, kar je vodilo do zaviranja rasti celic in apoptoze. ALK je transmembranska tirozin kinaza iz družine receptorjev za inzulin, ki lahko aktivira številne signalne poti in ima pomembno vlogo pri razvoju živčnega sistema. Konstitutivna aktivacija ALK zaradi točkovnih mutacij ali preureditve kromosomov je značilna za nekatere vrste raka, kot so anaplastični velikocelični limfom (ALCL), nedrobnocelični pljučni rak (NSCLC), vnetni miofibroblastni tumor in difuzni velikocelični B-limfom (DLBCL) (Zhong et al., 2021). Slabost terapije s krizotinibom je, da v obdobju 12 mesecev večina bolnikov z NSCLC razvije rezistenco zaradi mutacij L1196M in G1269M, kar vodi do relapsa. Centralni živčni sistem je najpogostejše mesto razvoja rezistence, najverjetneje zaradi slabega prehajanja krizotiniba preko krvno-možganske pregrade (Sasaki et al., 2011).

UČINKOVITOST:

Krizotinib je zaviralec tirozin kinaz, ki se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom (angl. *non-small cell lung cancer,* NSCLC), ki so pozitivni za ALK ali ROS1. Uporablja se tudi za zdravljenje anaplastičnega velikoceličnega limfoma (ALCL) pri otrocih, starejših od 1 leta, in mladostnikih, ki so ALK-pozitivni, poleg tega pa tudi za zdravljenje ALK-pozitivnih otrok, starejših od 1 leta, in odraslih, z neoperabilnim, ponavljajočim se ali neodzivnim vnetnim miofibroblastnim tumorjem (Forde in Rudin 2012; Timm in Kolesar 2013). Pred pričetkom zdravljenja s krizotinibom je pomembno potrditi prisotnost ALK ali ROS1 z dobro validirano in robustno metodologijo, da se izognemo lažno pozitivnim ali lažno negativnim rezultatom.

Nedrobnocelični pljučni rak

Učinkovitost krizotiniba za zdravljenje ALK-pozitivnih bolnikov z NSCLC, ki predhodno niso prejemali sistemske terapije zaradi napredovale bolezni, so potrdili v randomizirani, multicentrični, odprti študiji PROFILE 1014 (NCT01154140). Ta študija je vključevala 343 bolnikov z napredovalim ALK-pozitivnim NSCLC, pri čemer je imelo 98 % bolnikov metastatsko bolezen, 92 % tumorjev bolnikov je bilo razvrščenih med adenokarcinome in 27 % bolnikov je imelo možganske metastaze. Prisotnost ALK so pred randomizacijo potrdili s fluorescentno hibridizacijo *in situ* (FISH). 172 bolnikov je bilo naključno razporejenih v skupino, ki je prejemala krizotinib (250 mg dvakrat na dan), 171 bolnikov pa v skupino, ki je prejemala kemoterapijo intravensko s pemetreksedom (500 mg/m^2) in karboplatinom (AUC 5 do 6 mg x min/mL) ali cisplatinom (75 mg/m^2), in sicer vsake 3 tedne do največ 6 ciklov zdravljenja. Bolniki, ki so prejemali kemoterapijo, so lahko kasneje prešli na zdravljenje s krizotinibom, ko se je napredovanje bolezni glede na merila RECIST (angl. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) potrdilo z neodvisnim

ADALIMUMAB	
Tip:	človeško IgG1
Terapevtska tarča:	dejavnik tumorske nekroze alfa (TNF-α)
Način aplikacije in odmerjanje:	subkutana injekcija (Crohnova bolezen: 80 mg na dan 1 in 40 mg na dan 15 z vzdrževalnimi odmerki po 40 mg na vsaka 2 tedna (če je potreba po dosegu hitrega odziva (ob večjem tveganju za neželene učinke) začetna odmerka lahko znašata 160 mg (dan 0) in 80 mg (dan 15)); pri pediatrični uporabi (6–17 let) je odmerjanje odvisno od telesne mase: bolniki z <40 kg: začetna odmerka po 40 mg na dan 1 in 15, nato vzdrževalni odmerki po 20 mg vsaka 2 tedna (če je potreba po dosegu hitrega odziva (ob večjem tveganju za neželene učinke) začetna odmerka lahko znašata 80 mg (dan 1) in 40 mg (dan 15)); bolniki z ≥40 kg: enak terapevtski režim kot velja za odrasle; ulcerozni kolitis: 160 mg na dan 1 in 80 mg na dan 15 z vzdrževalnimi odmerki po 40 mg vsaka 2 tedna (če pride do upada kliničnega odziva, je moč vzdrževalni režim spremeniti na 40 mg vsak teden ali 80 mg vsaka 2 tedna); pri pediatrični uporabi (6–17 let) je odmerjanje odvisno od telesne mase bolnika: bolniki z <40 kg: začetna odmerka 80 mg (dan 0) in 40 mg (dan 15), nato vzdrževalni odmerki po 40 mg vsaka 2 tedna; bolniki z ≥40 kg: začetna odmerka 160 mg (dan 0) in 80 mg (dan 15), nato vzdrževalni odmerki po 80 mg vsaka 2 tedna)
Indikacija:	zdravljenje zmerne do močno aktivne Crohnove bolezeni pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih šest let in več; zdravljenje zmernega do močno aktivnega ulceroznega kolitisa pri odraslih
Tržno ime:	Humira (novi indikaciji »Crohnova bolezen« in »ulcerozni kolitis« 2012 (EMA) oz. 2007 in 2012 (FDA); prva odobritev zdravila sicer 2003 (EMA) oz. 2002 (FDA))
Podobna biološka zdravila:	Amgevita (2017 (EMA); 2016 (FDA)), Cyltezo (2017 (FDA)), Imraldi (2017 (EMA)), Hefiya (2018 (EMA)), Hulio (2018 (EMA); 2020 (FDA)), Hyrimoz (2018 (EMA, FDA)), Abrilada (2019 (FDA)), Hadlima (2019 (FDA)), Idacio (2019 (EMA); 2022 (FDA)), Amsparity (2020 (EMA)), Hukyndra (2021 (EMA)), Libmyris (2021 (EMA)), Yuflyma (2021 (EMA); 2023 (FDA)), Yusimry (2021 (FDA)), Simlandi (2024 (FDA))
Koda ATC:	L04AB04

MEHANIZEM DELOVANJA:

Adalimumab izkazuje zelo podoben mehanizem delovanja kot infliksimab (glej monografijo Infliksimab zgoraj). Specifično se veže na dejavnik tumorske nekroze alfa (TNF-α) in zavira njegovo interakcijo z receptorjema TNF p55 in p75 na celični površini, ne veže ali inaktivira pa limfotoksina (dejavnikα tumorske nekroze beta). Z vezavo na membransko obliko TNF-α adalimumab neposredno izzove apoptozo in ustavi celični cikel aktiviranih monocitov in limfocitov T v fazi G0/G1 ter tudi posredno inducira apoptozo po mehanizmih s komplementom posredovane citotoksičnosti in s protitelesi posredovane celične citotoksičnosti (Horiuchi et al., 2010). Adalimumab spremeni biološke odzive, ki jih inducira/uravnava TNF-α, vključno s spremembami ravni izražanja adhezijskih molekul, odgovornih za migracijo levkocitov med vnetjem (E-selektin, VCAM-1 in ICAM-1) (Kivitz in Seguardo, 2007). Nguyen in Ehrenstein (2016) sta pokazala, da je adalimumab pri bolnikih z revmatoidnim artritisom spodbudil interakcijo med membransko obliko TNF-α na monocitih in receptorjem p75 na regulatornih T-celicah (Treg), kar je povzročilo razširitev funkcionalnih celic Treg, pozitivnih na Foxp3, ki so pomembne za preprečevanje avtoimunskih odzivov.

Po zdravljenju z adalimumabom so pri bolnikih z revmatoidnim artritisom (Mease, 2007) in Crohnovo boleznijo ugotovili zniževanje ravni vnetnih reaktantov akutne faze (C-reaktivnega proteina (CRP) in hitrosti sedimentacije eritrocitov) ter serumskih citokinov, kot je IL-6. Po dajanju adalimumaba so se znižale tudi serumske ravni metaloproteinaz matriksa MMP-1 in MMP-3, ki prispevajo k preoblikovanju tkiva in uničenju hrustanca. Dokazali so zmanjšanje znakov in simptomov bolezni, zaviranje strukturnih poškodb ter izboljšanje telesne funkcije pri odraslih in pediatričnih bolnikih z različnimi vnetnimi boleznimi (Kivitz in Seguardo, 2007).

UČINKOVITOST:

Učinkovitost adalimumaba pri zdravljenju Crohnove bolezni so ovrednotili v več kliničnih raziskavah. V preskušanju CLASSIC I (Hanauer et al., 2006) so 299 odraslih bolnikov s Crohnovo boleznijo (indeks aktivnosti CDAI med 220 in 450 točkami) naključno razporedili v štiri skupine, ki so prejemale enega od naslednjih subkutanih indukcijskih režimov: placebo v tednih 0 in 2; adalimumab 40 mg v tednu 0 in 20 mg v tednu 2; adalimumab 80 mg v tednu 0 in 40 mg v tednu 2; ali adalimumab 160 mg v tednu 0 in 80 mg v tednu 2. Klinično remisijo so opredelili kot CDAI <150 točk. Bolniki so bili primerni za vključitev v randomizirano kohorto CLASSIC II (Sandborn et al., 2007b), če so bili v klinični remisiji v tednu 0 (4. teden v raziskavi CLASSIC I) in 4. tednu. V četrtem tednu so prostovoljce, ki so bili v remisiji, naključno razporedili v razmerju 1:1:1 za subkutano vzdrževalno zdravljenje s po 40 mg adalimumaba vsak drugi teden, 40 mg adalimumaba enkrat na teden ali placebo (od 4. do 55. tedna).

Bolniki, ki ob obeh časovnih točkah niso bili v remisiji, so vstopili v odprto kohorto in prejemali po 40 mg adalimumaba vsak drugi teden. Vse bolnike so spremljali do konca 56. tedna. V raziskavo je bilo skupno vključenih 276 bolnikov. Od teh jih je 55 je doseglo remisijo v tednih 0 in 4 in so bili randomizirani: 18 v skupino s placebom, 19 v skupino z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden ter 18 je v skupino z adalimumabom 40 mg tedensko. Vse bolnike iz randomizirane kohorte so vključili v analize učinkovitosti. Pri primarni analizi v 56. tednu so opazili pomembno razliko v deležu bolnikov v remisiji med skupino, ki je prejemala adalimumab v odmerku 40 mg vsak drugi teden (15/19, 79 %), skupino z adalimumabom v odmerku 40 mg tedensko (15/18, 83 %) in kontrolno skupino (8/18, 44 %) (p<0,05 za obe skupini adalimumaba proti placebu). Stopnje remisije so bile podobne pri bolnikih, ki so sočasno prejemali imunosupresive, kot so azatioprin, 6-merkaptopurin ali metotreksat (adalimumab 40 mg vsak drugi teden (4/4, 100 %), adalimumab 40 mg tedensko (4/5, 80 %) in placebo (1/3, 33 %)) in pri tistih, ki jih niso (adalimumab 40 mg vsak drugi teden (11/15, 73 %), adalimumab 40 mg tedensko (11/13, 85 %) in placebo (7/15, 47 %). V 56. tednu so imeli bolniki v skupinah z adalimumabom večje povprečno znižanje (izboljšanje) CDAI glede na izhodiščno vrednost kot bolniki v skupini s placebom: -150,8 (95% IZ: -202 do -99,8) in 197,7 (95% IZ: -248 do -147) pri skupinah vsak drugi teden oziroma tedensko, v primerjavi z -119,6 (95% IZ: -174 do -65,1) pri placebu (p<0,05 za obe skupini adalimumaba proti placebu). Skupno je 204 bolnikov, ki niso bili v remisiji niti v tednu 0 niti v tednu 4, vstopilo v odprto kohorto. Od teh jih je 131 (64 %) zaključilo 56-tedensko zdravljenje; 71 jih je ostalo na začetnem režimu 40 mg adalimumaba vsak drugi teden, pri 60 pa so odmerni režim premenili na 40 mg tedensko pred 56. tednom. V 56. tednu je bilo v remisiji 46 % bolnikov (93 od 204), vključno z 49 % (56 od 115) tistih, ki so prejemali adalimumab vsak drugi teden, in 42 % (37 od 89) tistih, ki so ga prejemali tedensko. Skupno je 65 % (132 od 204) bolnikov iz odprte kohorte doseglo znižanje vrednosti indeksa CDAI za ≥100 (t. i. 100-točkovni klinični odziv) v 56. tednu ali pri zadnjem obisku, vključno s 64 % (73 od 115) v režimu adalimumab vsak drugi teden in 66 % (59 od 89) v režimu adalimumab tedensko. Poleg tega je 72 % (147 od 204) bolnikov doseglo 70-točkovni klinični odziv, vključno s 70 % (80 od 115) v režimu adalimumaba drugi teden in 75 % (67 od 89) v režimu adalimumabom tedensko. V odprti kohorti sta bila stopnja remisij in 100-točkovnega kliničnega odziva (CR-100) v 56. tednu podobna pri bolnikih, ki so sočasno prejemali imunosupresive (remisija: 48 %; CR-100: 68 %) in pri tistih brez sočasnega imunosupresivnega zdravljenja (remisija: 45 %; CR-100: 63 %). V 56. tednu je bilo povprečno znižanje CDAI v odprti kohorti -158,4 glede na izhodišče. 58 % bolnikov (21 od 36), ki so na začetku odprtega zdravljenja prejemali steroide, je do 56. tedna opustilo njihovo jemanje. V randomizirani kohorti je 49 % bolnikov (27 od 55) na začetku raziskave CLASSIC II prejemalo sistemske steroide ali budezonid. Do 56. tedna jih je zdravljenje s steroidi opustilo 57 % (4 od 7) v skupini s placebom, 67 % (4 od 6) v skupini z adalimumabom vsak drugi teden in 88 % (7 od 8) v skupini z adalimumabom tedensko (Sandborn et al., 2007b).

Za oceno dolgoročne varnosti in kliničnih koristi adalimumaba pri zdravljenju Crohnove bolezni so izvedli randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano preskušanje CHARM (Colombel et al., 2007) in nadaljevalno odprto raziskavo ADHERE (Panaccione et al., 2010). V raziskavi CHARM (Colombel et al., 2007) so bolniki v odprtem režimu sprva prejeli indukcijsko zdravljenje (80 mg adaliumaba v tednu 0 in 40 mg v tednu 2), nakar so jih po 4. tednu razdelili glede na dosežen klinični odziv (znižanje CDAI za ≥100 ali ≥70 točk) in jih naključno porazdelili v skupine, ki so prejemale placebo ali po 40 mg adalimumaba bodisi na dva tedna ali tedensko (od tu je bila raziskava dvojno slepa) do 56. tedna. Kot primarna kazalca učinkovitosti so izbrali deleža bolnikov s kliničnim odzivom (CDAI <150) v tednih 26 in 56. V obeh časovnih točkah sta bila deleža bolnikov z doseženim kliničnim odzivom višja med prejemniki adalimumaba kot v skupini s placebom (26 teden: 40 % oz. 47 % proti 17 %; 56. teden: 36 % oz. 41 % proti 12 %; za vse primerjave p<0,001). V raziskavi ADHERE (Panaccione et al., 2010) so med odzivnimi bolniki iz raziskave CHARM ocenili delež bolnikov v remisiji, delež bolnikov z doseženim kliničnim odzivom CR-100 in neodvisnost od kortikosteroidov pri doseganju remisije v obdobju 4 let ter vztrajanje teh kazalcev učinkovitosti po enem letu. Od 329 zgodnjih odzivnikov, randomiziranih v skupino z indukcijskim zdravljenjem z adalimumabom, je vsaj 30 % doseglo remisijo (99 od 329) ali CR-100 (116 od 329) po štirih letih zdravljenja. Sčasoma so opazili zmanjševanje stopenj tveganja tako za hospitalizacije iz vseh vzrokov kot za hospitalizacije, povezane s Crohnovo boleznijo. Večina bolnikov (54 %), ki so bili v remisiji po enem letu, je ta izid ohranila tudi po štirih letih. Po štirih letih je bilo 16 % bolnikov, ki so ob začetku jemali kortikosteroide, v remisiji brez kortikosteroidov, 24 % bolnikov s fistulami ob začetku pa je imelo zaceljene fistule. Zdravljenje z adalimumab je torej omogočilo trajno ohranjanje klinične remisije, izboljšanje kakovosti življenja in zmanjšanje števila hospitalizacij pri Crohnove bolezni na dolgi rok (Panaccione et al., 2010).

Učinkovitost adalimumaba pri zdravljenju bolnikov z zmerno do močno aktivnim ulceroznim kolitisom so ocenili v dveh multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih kliničnih raziskavah tretje faze. V raziskavi ULTRA 1 (NCT00385736; Reinisch et al., 2011) je sodelovalo 390 prostovoljcev z ulceroznim kolitisom (vrednost indeksa Mayo ≥6 in endoskopska ocena ≥2), ki pred tem niso prejemali antagonistov TNF-α, zdravljenje s kortikosteroidi ali imunosupresivi pa pri njih ni bilo učinkovito. Bolnike so naključno razporedili v skupine, ki so prejele subkutane injekcije adalimumaba (bodisi 160 mg v tednu 0, 80 mg v tednu 2 in po 40 mg v tednih 4 in 6 ali 80 mg v tednu 0 in po 40 mg v tednih 2, 4 in 6) ali placebo. Po 8 tednih je klinično remisijo (opredeljeno z vrednostjo indeksa Mayo ≤2 brez posamezne ocene >1) doseglo 9,2 % bolnikov v

skupini s placebom ter 18,5 % in 10,0 % v skupinah z višjim oziroma nižjim indukcijskim odmerkom adalimumaba (p=0,031 in p=0,833 v primerjavi s placebom). V raziskavi ULTRA 2 (Sandborn et al., 2012a) so 494 bolnike z zmerno do močno aktivnim ulceroznim kolitisom naključno razporedili v skupini, ki sta prejemali adalimumab (160 mg v tednu 0, 80 mg v tednu 2 in nato po 40 mg na vsaka dva tedna) ali placebo. Bolniki so lahko hkrati prejemali kortikosteroide ali imunosupresive, predhodno zdravljenje z antagonisti TNF-α pa ni bilo izključitveni kriterij. Po 8 tednih je klinično remisijo doseglo 16,5 % bolnikov, zdravljenih z adalimumamom, v primerjavi z 9,3 % v kontrolni skupini (p=0,019), po 52 tednih pa 17,3 % v primerjavi z 8,5 % (p=0,004). Pri bolnikih, ki predhodno niso prejemali antagonistov TNF-α, je remisijo po 8 tednih doseglo 21,3 % v primerjavi z 11 % (p=0,017), po 52 tednih pa 22 % v primerjavi z 12,4 % (p=0,029). Pri bolnikih, ki so že prejemali antagoniste TNF-α, je remisijo po 8 tednih doseglo 9,2 % v primerjavi s 6,9 % (p=0,559), po 52 tednih pa 10,2 % v primerjavi s 3 % (p=0,039). Adalimumab je torej pokazal večjo učinkovitost kot placebo pri indukciji in vzdrževanju klinične remisije pri bolnikih z ulceroznim kolitisom, ki se niso odzvali na konvencionalno zdravljenje.

VARNOST:

V raziskavi CLASSIC II (n = 276) so bili najpogosteje poročani neželeni učinki, povezani z zdravljenjem (≥5 % bolnikov), nazofaringitis, poslabšanje Crohnove bolezni in sinusitis. Med infekcijskimi neželenimi učinki so prevladovali nazofaringitis, sinusitis, okužbe zgornjih dihal in gripa. Primerov tuberkuloze, kokcidioidomikoze, histoplazmoze, aspergiloze, okužb z listerijo, pnevmociste ali blastomikoze niso zaznai. En bolnik v skupini s placebom je razvil ploščatocelični karcinom kože. Med raziskavo niso zabeležili primerov limfoma ali smrti. Neželenih učinkov, ki so značilni za antagoniste TNF-α (npr. demielinizacijski dogodki, lupusu podobne reakcije, kongestivno srčno popuščanje), niso opazili. Najpogostejši reakciji na mestu injiciranja sta bili lokalna reakcija in pekoč občutek, vendar nobena ni povzročila prekinitve zdravljenja (Sandborn et al., 2007).

Skupno je bilo v 77 kliničnih raziskavah z adalimumabom vključenih 29.967 bolnikov. Najpogosteje poročani resni neželeni učinek za vse indikacije so bile okužbe. Opaženo število smrti med prejemniki adalimumaba je bilo nižje od pričakovanega v populaciji, prilagojeni glede na starost in spol. Najpogostejše resne okužbe so bile pljučnica, celulitis, bakterijski artritis, pilonidalna cista, okužbe sečil in vnetje slepiča. Tveganje za resno okužbo je ostalo na splošno stabilno skozi čas in se je razlikovalo med indikacijami: skupna stopnja je znašala 3,7/100 bolnik-let (angl. *patient years*, PY; od 1,0 do 6,9/100 PY), pri čemer so najvišje stopnje poročali pri bolnikih s Crohnovo boleznijo. Višje stopnje so lahko povezane s sočasno uporabo kortikosteroidov (Burmester et al., 2019).

2.3 Revmatoidni artritis

Revmatoidni artritis je pogosta sistemska vnetna avtoimunska bolezen, za katero so značilni boleči, otečeni sklepi, mišično-skeletne bolečine in okorelosti, ki lahko resno poslabšajo telesno funkcijo in močno vplivajo na kakovost življenja. Svetovna razširjenost revmatoidnega artritisa v študiji Globalnega bremena bolezni iz leta 2010 je približno 0,24 %. Razširjenost revmatoidnega artritisa je večja v zahodni in severni Evropi, Severni Ameriki in drugih regijah s populacijami evropskega porekla, kot je Avstralija. Razširjenost je manjša v Srednji in Južni Ameriki ter še manjša v Vzhodni Aziji in Afriki. Letna pojavnost revmatoidnega artritisa v ZDA in državah severne Evrope je približno 40 na 100.000 oseb. Po epidemioloških podatkih je revmatoidni artritis bolj razširjen pri ženskah kot pri moških, pri čemer je vseživljenjsko tveganje za revmatoidni artritis 3,6 % pri ženskah v primerjavi z 1,7 % pri moških. Tveganje za revmatoidni artritis prav tako narašča s starostjo, največja pojavnost je med 65. in 80. letom starosti (Chauhan et al., 2023).

Bolezen se običajno začne v manjših perifernih sklepih, je simetrična in postopno (če je ne zdravimo) napreduje v proksimalne sklepe. Vnetje sklepov sčasoma povzroči uničenje sklepa z izgubo hrustanca in erozijo kosti. Vnetni citokini signalizirajo preko poti JAK (Janusova kinaza)-STAT (angl. *signal transducer and activator of transcription proteins*). Družina kinaz JAK obsega JAK1, JAK2, JAK3 in TYK2, ki so vpletene v vnetne procese ter delovanje imunskih celic. Po vezavi ligandov na ustrezni receptor in dimerizaciji slednjega, pride do fosforilacije proteinov STAT in sledeče translokacije v jedro, kjer sprožijo transkripcijo genov za vnetne citokine, ki so vpleteni v številne vnetne in avtoimunske bolezni, kot so IL-2, IL-6, IL-12, IL-15, IL-23, IFN-γ, GM-CSF in interferoni (Genovese et al., 2016; O'Shea et al., 2013). Vsaka kinaza JAK ima vlogo pri signalizaciji in regulaciji različnih citokinov in imunskih celic. Pot JAK-STAT je močno vpletena v patofiziologijo revmatoidnega artritisa, saj jo povezujejo s prekomerno produkcijo vnetnih citokinov (O'Shea et al., 2013). Citokini, kot so dejavnik tumorske nekroze α (TNF-α), interlevkin 6 (IL-6) in granulocitno-makrofagne kolonije stimulirajoči dejavnik (GM-CSF), aktivirajo endotelne celice in pritegnejo imunske celice v sinovialnem predelu. Fibroblastom podobni sinoviociti (FLS, angl. *fibroblast-like synoviocytes*) v revmatoidni sinoviji se spremenijo v invazivni fenotip. FLS in vnetne celice proizvajajo citokin RANKL (angl. *receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*), kar spodbudi diferenciacijo in aktivnost osteoklastov in posledično vodi do erozije kosti. Destruktivni vnetni proces je domnevno povezan z migracijo FLS iz sklepa v sklep, kar vodi do progresivne poškodbe sklepov. Revmatoidni artritis s trajanjem simptomov manj kot šest mesecev je opredeljen kot zgodnji revmatoidni artritis, če so simptomi prisotni več kot šest mesecev, pa je opredeljen kot potrjen (angl. *estabilshed*) revmatoidni artritis (Chauhan et al., 2023). Bolniki z revmatoidnim artritisom so izpostavljeni večjemu tveganju za resne okužbe, bolezni dihal, osteoporozo, bolezni srca in ožilja, raka in umrljivost. V zadnjih letih so zgodnja diagnoza, agresivno zdravljenje in razširjene terapevtske možnosti antirevmatičnih zdravil, ki spreminjajo bolezen, opazno izboljšali obvladovanje in dolgoročno prognozo revmatoidnega artritisa (Sparks et al., 2019).

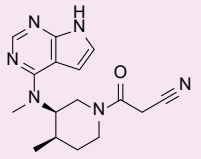
Etiologija revmatoidnega artritisa ostaja nepojasnjena, a dokazi kažejo, da na bolezenske procese vplivajo okoljski dejavniki pri posameznikih z genetskimi predispozicijami. Tako je kajenje znan dejavnik tveganja za razvoj revmatoidnega artritisa, povezano je tudi s slabšimi odzivi na zdravljenje (Marshall et al., 2025). Vse več je dokazov, da sprememba črevesnega mikrobioma vpliva na porušenje imunske tolerance na avtoantigene, kar spodbudi vnetne odzive. Na to nakazuje tudi dejstvo, da igra prehrana pomembno vlogo kot sprožilec revmatoidnega artritisa. Tipična ‚zahodna' prehrana, ki je bogata, ima visoko kalorično vsebnost in malo vlaknin, poveča tveganje za revmatoidni artritis. Uživanje dolgoverižnih večkrat nenasičenih maščobnih kislin omega-3 pa je povezano z zmanjšanim tveganjem za revmatoidni artritis. Debelost je še en dobro uveljavljen dejavnik tveganja za revmatoidni artritis. Tveganje za revmatoidni artritis se poveča za 30 % pri bolnikih z indeksom telesne mase (ITM) nad 30 kg/m^2 in za 15 % pri bolnikih z ITM od 25 do 29,9 kg/m^2. Na genetskem nivoju povezujemo povišano tveganje za razvoj RA z aleli HLA-DRB1 (HLA-DRB1*04, HLA-DRB1*01 in HLA-DRB1*10), ki imajo ohranjeno zaporedje 5 aminokislinskih ostankov (t. i. skupni epitop) v tretji hipervariabilni regiji podenote beta (DRB1). Te različice HLA razreda II preferenčno vežejo peptidne epitope s citrulinom in prispevajo k tvorbi avtoprotiteles, usmerjenih proti proteinom, ki vsebujejo citrulinske ostanke kot posledico post-translacijskih modifikacij, ki potekajo v razmerah celičnega stresa (du Teil Espina et al., 2019).

Za postavitev diagnoze in preprečevanje izčrpavajoče poškodbe sklepov je potreben celovit klinični pristop. Zdravljenje bolnikov z revmatoidnim artritisom zahteva tako farmakološko kot nefarmakološko zdravljenje. Danes je standard oskrbe zgodnje zdravljenje z antirevmatiki, ki uravnavajo bolezen. Kljub zdravljenju mnogi bolniki napredujejo do invalidnosti in sčasoma trpijo za znatno obolevnostjo (Chauhan et al., 2023). Z zgodnjim začetkom zdravljenja lahko preprečimo ali vsaj omejimo nepopravljive okvare sklepov. Imunomodulirajoči antirevmatiki (DMARD, angl. *disease-modifying anti-rheumatic drugs*), ki jih običajno uporabljajo pri zdravljenju revmatoidnega artritisa, vključujejo metotreksat, hidroksiklorokin, sulfasalazin in leflunomid. Selektivni zaviralci JAK so **tofacitinib**, **upadacitinib**, **baricitinib**, **filgotinib** in **peficitinib**, medtem ko **iguratimod** deluje kot zaviralec transkripcijskega dejavnika NF-κB. Antagonisti TNF-α vključujejo **etanercept**, **infliksimab**, **adalimumab**,

golimumab in **certolizumab pegol**. Drugi biološki DMARD vključujejo zaviralce signalizacije IL-6, kot sta **tocilizumab** in **sarilumab**, selektivni modulator koaktivacije limfocitov T **abatacept** (CTLA4-Ig) in monoklonsko protitelo proti CD20, ki se nahaja na B-limfocitih, kot je **rituksimab** (Chauhan et al., 2023). Rituksimab je sicer primarno namenjen zdravljenju nekaterih rakavih obolenj, a je izkazal učinkovitost tudi pri lajšanju simptomov revmatoidnega artritisa.

V kliničnih raziskavah vrednotimo odziv bolnikov z revmatoidnim artritisom na zdravljenje s standardiziranimi kriteriji ACR (*American College of Rheumatology*) (Felson et al., 1995). Ocenjujemo število bolečih in oteklih sklepov ter spremljamo izboljšanje vsaj treh od naslednjih petih parametrov: splošna samoocena aktivnosti bolezni, zdravnikova splošna ocena aktivnosti bolezni, ocena bolečin, indeks telesne zmogljivosti/okorelosti (angl. *Health Assessment Questionnaire Disability Index*) in ravni reaktantov akutne faze (plazemska koncentracija CRP, lahko ocenjeno tudi s hitrostjo sedimentacije eritrocitov (ESR)). Odziv podamo s kliničnim parametrom ACRx, pri čemer x označuje doseženo stopnjo izboljšave (npr. ACR20 pomeni ≥20-odstotno izboljšavo v treh ali več parametrih in ne več kot 20-odstotno poslabšanje v največ enem od preostalih parametrov) glede na izhodiščno stanje. ACRx obravnavamo kot dihotomno spremenljivko, saj izraža bodisi pozitiven bodisi negativen odziv na zdravljenje. Podobno lahko s kombinacijo kliničnih in laboratorijskih podatkov opišemo aktivnost revmatoidnega artritisa s standardiziranim kliničnim indeksom DAS (angl. *disease activity score*) (van der Heijde et al., 1990; 1992; Fransen in van Riel, 2005). Oznaka DAS28 označuje oceno na podlagi 28 pregledanih sklepov (Prevoo et al., 1995). Indeks DAS28 lahko podamo na osnovi nivojev reaktantov akutne faze kot DAS28-CRP (upoštevajoč plazemsko koncentracijo CRP) ali DAS28-ESR (s posredno oceno reaktantov akutne faze prek hitrosti sedimentacije eritrocitov (ESR)), ki pa nista enakovredna (Greenmyer et al., 2020). Indeks DAS28 ima vrednosti med 0 in 9,4, pri čemer višje vrednosti pomenijo aktivnejšo bolezen.

2.3.1 Sintezne učinkovine za zdravljenje revmatoidnega artritisa

TOFACITINIB	
Farmakološki razred:	imunomodulatorji
Terapevtska tarča:	zaviralec tirozinske kinaze JAK3/1/2
Način aplikacije in odmerjanje:	peroralna aplikacija (10 mg na dan; 5 mg dvakrat na dan; tablete)
Indikacija:	zdravljenje revmatoidnega artritisa z zmernim ali hujšim potekom pri pacientih, neodzivnih na metotreksat (2012 (FDA), 2017 (EMA))
Tržno ime:	Xeljanz (Pfizer)
Koda ATC:	L04AA29 (selektivni imunosupresivi)

MEHANIZEM DELOVANJA

Tofacitinib sodi med zaviralce JAK prve generacije, ki se veže v aktivno konformacijo encima in blokira ATP-vezavno mesto v katalitični domeni. V biokemijskih testih pokazal visoko afiniteto za podtip JAK3 (IC_{50} = 1 nM), JAK2 (IC_{50} = 20 nM) in JAK1 (IC_{50} = 100 nM), z zmerno selektivnostjo napram sorodni kinazi TYK2 (Changelian et al., 2003). V celičnih testih pa je pokazal približno 30-kratno preferenco za signalizacijo preko JAK1/3 v primerjavi z JAK2.

UČINKOVITOST

Učinkovitost in varnost tofacitiniba kot učinkovine za zdravljenje revmatoidnega artritisa (RA) so potrdili v več kliničnih raziskavah tretje faze, na podlagi katerih sta sledili odobritvi s strani FDA (2012) in EMA (2017). V randomizirani, dvojno slepi raziskavi ORAL SOLO (NCT00814307; Fleischmann et al., 2012) je 611 pacientov za obdobje 6 mesecev dvakrat dnevno prejemali 5 oziroma 10 mg tofacitiniba v primerjavi s kontrolno skupino; pacienti iz kontrolne skupine so po 3 mesecih presedlali na 5 mg oziroma 10 mg tofacitiniba dvakrat dnevno. Kot glavni klinični parameter učinkovitosti so spremljali odziv po 3 mesecih po lestvici *American College of Rheumatology 20* (ACR20) in odziva po lestvicah HAQ-DI oziroma DAS28-CRP<3,2. Pri skupinah, ki sta prejemali tofacitinib, je prišlo do značilnega povišanja ACR20 (59,8 % - 5 mg tofacitinib in 65,7 % - 10 mg tofacitinib) v primerjavi s placebom (ACR20 26,7 %; P<0,001); do statistično značilnega izboljšanja je prišlo tudi v parametru HAQ-DI, pri čemer je točkovni odstop od bazne linije v skupinah s tofacitinibom znašal -0,50 točke (5 mg) in -0,57 točke (10 mg), v kontrolni skupini pa -0,19 točke (P<0,001), ne pa tudi v parametru DAS28-CRP.

Pri zdravljenju z antagonisti TNF-α je v ospredju tudi tveganje za maligne bolezni. V kliničnih preskušanjih in po prihodu na trg so poročali o primerih limfomov, levkemij ter kožnih rakov, vključno z melanomom in nemelanomskim kožnim rakom; pri bolnikih s psoriazo je bila pojavnost nemelanomskih kožnih rakov nekoliko višja kot pri kontrolah. Ena od redkih, a resnih opaženih malignosti je karcinom Merklovih celic. Pri pediatričnih bolnikih zdravljenih z antagonisti TNF-α, vključno z etanerceptom, so opisali primere malignosti, nekatere s smrtnim izidom. Čeprav absolutno tveganje ostaja zelo majhno, ga ni mogoče izključiti.

Etanercept lahko sproži kožne reakcije, kot so srbenje, izpuščaj, urtikarija, poslabšanje ali pojav nove psoriaze (vključno s pustularno na dlaneh in stopalih). Med resne kožne reakcije sodita Stevens–Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza, ki sta izjemno redka. Zabeleženi so bili tudi primeri kožnega vaskulitisa in lihenoidnih reakcij.

Manj pogosti, a klinično pomembni so tudi srčno-žilni in pljučni zapleti. Poročali so o poslabšanju kongestivnega srčnega popuščanja ali celo novem nastopu pri bolnikih brez predhodne srčne bolezni. V kliničnih preskušanjih so zaznali tudi intersticijsko pljučno bolezen, pnevmonitis in pljučno fibrozo, zlasti pri bolnikih, ki so sočasno prejemali metotreksat. Presnovne motnje vključujejo občasno hipoglikemijo pri bolnikih s sladkorno boleznijo ob uvedbi etanercepta, kar lahko zahteva prilagoditev antidiabetičnega zdravljenja.

Pri pediatrični populaciji je varnostni profil na splošno podoben kot pri odraslih, vendar so nekateri neželeni učinki pogostejši, npr. glavobol, bolečine v trebuhu, navzea in bruhanje. Posebno pozornost zahtevajo redki primeri sindroma aktivacije makrofagov pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki sicer niso pogosti, a so lahko življenjsko ogrožajoči. Pri otrocih je pred uvedbo zdravljenja priporočljivo posodobiti vsa cepljenja; med zdravljenjem z etanerceptom živih cepiv ni dovoljeno uporabljati.

ADALIMUMAB	
Tip:	človeško IgG1
Terapevtska tarča:	dejavnik tumorske nekroze alfa (TNF-α)
Način aplikacije in odmerjanje:	subkutana injekcija (psoriatični artritis: priporočeni odmerek znaša 40 mg vsaka dva tedna; pri bolnikih, ki se po 16 tednih na zdravljenje ne odzovejo, je potrebno razmisliti o smiselnosti nadaljevanja zdravljenja; psoriaza: priporočeni začetni odmerek za odrasle bolnike znaša 80 mg, čemur sledijo odmerki po 40 mg vsaka dva tedna, začenši teden dni po začetnem odmerku – če se bolnik ne odzove na zdravljnje v 16 tednih, je potrebno premisliti o smiselnosti nadaljevanja zdravljenja; nekateri odrasli bolniki z neustreznim odzivom v prvih 16 tednih so dosegli boljše odzive po povišanju vzdrževalnega odmerka na 80 mg vsaka dva tedna (ali 40 mg vsak teden); priporočeni začetni odmerek za pediatrične bolnike (4–17 let) je odvisen od telesne mase: če tehtajo med 15 in 30 kg, bolniki prejmejo začetni odmerek 20 mg, nato pa po 20 mg vsaka dva tedna, začenši teden dni po začetnem odmerku, če pa so težji od 30 kg, znaša priporočen začetni odmerek 40 mg, čemur sledijo vzdrževalni odmerki po 40 mg vsaka dva tedna, začenši teden dni po začetnem odmerku – če se bolnik ne odzove na zdravljnje v 16 tednih, je potrebno premisliti o smiselnosti nadaljevanja zdravljenja)
Indikacija:	zdravljenje odraslih bolnikov z aktivnim in napredujočim psoriatičnim artritisom v primeru nezadostnega odziva na predhodno zdravljenje z imunomodulirajočimi antirevmatiki (DMARD); zdravljenje odraslih in pediatričnih bolnikov (>4 leta) z zmerno do hudo obliko psoriaze v plakih, ki so kandidati za sistemsko zdravljenje (odrasli) ali se niso ustrezno odzvali na topikalno zdravljenje ali fototerapijo (otroci)
Tržno ime:	Humira (novi indikaciji »psoriatični artritis« 2005 (EU, ZDA), ter »psoriaza v plakih« 2007 (EU) oz. 2008 (ZDA) s kasnejšo razširitvijo indikacij na mlajše starostne skupine; prva odobritev zdravila sicer 2003 (EU) oz. 2002 (ZDA))
Podobna biološka zdravila:	Amgevita (2017 (EU); 2016 (ZDA)), Cyltezo (2017 (ZDA)), Imraldi (2017 (EU)), Hefiya (2018 (EU)), Hulio (2018 (EU); 2020 (ZDA)), Hyrimoz (2018 (EU, ZDA)), Abrilada (2019 (ZDA)), Hadlima (2019 (ZDA)), Idacio (2019 (EU); 2022 (ZDA)), Amsparity (2020 (EU)), Hukyndra (2021 (EU)), Libmyris (2021 (EU)), Yuflyma (2021 (EU); 2023 (ZDA)), Yusimry (2021 (ZDA)), Simlandi (2024 (ZDA))
Koda ATC:	L04AB04

MEHANIZEM DELOVANJA:

TNF-α je ključen citokin pri vnetnih procesih, saj spodbuja izražanje drugih vnetnih mediatorjev, metaloproteinaz matriksa, celičnih adhezijskih molekul in proteinov akutne faze. Zaradi osrednje vloge TNF-α pri številnih avtoimunskih boleznih predstavlja pomembno tarčo bioloških učinkovin. Adalimumab se veže na dejavnik tumorske nekroze alfa (TNF-α) in zavira njegovo interakcijo z receptorjema TNF p55 in p75 na celični površini, ne veže ali inaktivira pa limfotoksina (dejavnik tu-

morske nekroze beta). Z vezavo na membransko obliko TNF-α adalimumab neposredno izzove apoptozo in ustavi celični cikel aktiviranih monocitov in limfocitov T v fazi G0/G1 ter tudi posredno inducira apoptozo po mehanizmih s komplementom posredovane citotoksičnosti in s protitelesi posredovane celične citotoksičnosti (Horiuchi et al., 2010). Adalimumab spremeni biološke odzive, ki jih inducira/uravnava TNF-α, vključno s spremembami ravni izražanja adhezijskih molekul, odgovornih za migracijo levkocitov med vnetjem (E-selektin, VCAM-1 in ICAM-1) (Kivitz in Seguardo, 2007). Nguyen in Ehrenstein (2016) sta pokazala, da je adalimumab spodbudil interakcijo med membransko obliko TNF-α na monocitih bolnikov z revmatoidnim artritisom in receptorjem p75 na regulatornih T-celicah (Treg), kar je povzročilo razširitev funkcionalnih celic Treg, pozitivnih na Foxp3, ki so pomembne za preprečevanje avtoimunskih odzivov.

UČINKOVITOST:

Učinkovitost adalimumaba pri zdravljenju psoriatičnega artritisa so ovrednotili v več ključnih, multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih in s placebom nadzorovanih raziskavah, med katerimi je temeljni klinični program predstavljala raziskava ADEPT (Mease et al., 2005; Gladman et al., 2007) ter dodatne študije pri bolnikih z neodzivnostjo na predhodno zdravljenje z DMARD (Genovese et al., 2007). V raziskavi ADEPT je sodelovalo 315 bolnikov z zmerno do hudo aktivnim psoriatičnim artritisom, ki so subkutano prejemali placebo ali adalimumab v odmerku 40 mg na dva tedna. Primarni kazalnik učinkovitosti je predstavljal delež bolnikov z doseženim odzivom ACR20 v tednu 12, sekundarni kazalec pa med drugim radiološka ocena napredovanja sklepne prizadetosti. Po 12 tednih je odziv ACR20 doseglo 58 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, v primerjavi s 14 % v skupini s placebom (p<0,001), pri čemer sta deleža ACR50 (36 % proti 4 %) in ACR70 (20 % proti 1 %) prav tako močno favorizirala aktivno zdravljenje. Izrazito izboljšanje se je pojavilo hitro – v primerjavi s kontrolno skupino je statistično značilno višji delež bolnikov, ki so prejemali adalimumab, že v tednu 2 dosegel odziv ACR20. Potrdili so tudi delovanje adalimumaba na kožne manifestacije pri bolnikih s psoriatičnim artritisom: med bolniki s prizadeto površino kože ≥3 % je v tednu 24 odziv PASI75 doseglo 59 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, v primerjavi z 1 % v skupini s placebom (p<0,001). V raziskavi so potrdili tudi pomembno zmanjšanje utrujenosti, bolečine in izboljšanje splošnega zdravstvenega stanja, ocenjenega s standardiziranimi kazalniki HAQ-DI, FACIT-F in SF-36. Vpliv adalimumaba na rentgensko napredovanje je bil klinično pomemben – povprečna sprememba mTSS v tednu 24 je bila 0,2 pri adalimumabu in 1,0 pri placebu, kar kaže na zaviranje strukturnega napredovanja bolezni. Za bolnike z neodzivnim psoriatičnim artritisom, zdravljene v raziskavi M02-570 (Genovese et al., 2007), so rezultati potrdili učinkovitost tudi v tej težje vodljivi populaciji: odziv ACR20 je v tednu 12 doseglo 39 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in 16 % prejemnikov placeba (p=0,012), pri čemer so opazili tudi statistično pomembna izboljšanja tudi po merilih PsARC, v kožnih spremembah in pri kakovosti življenja. Dolgotrajno učinkovitost adalimumaba so potrdili v odprtem podaljšanju raziskave ADEPT do 2 oziroma 2,75 let (Mease et al., 2008). Klinične in radiografske koristi so se ohranile: v tednu 104 tednu je odziv ACR20 doseglo 57 % bolnikov, ACR50 45 % in ACR70 skoraj 30 %, pri čemer je več kot 79 % bolnikov pokazalo odsotnost radiografskega napredovanja. Kožne manifestacije so se dolgoročno prav tako izboljšale, delež PASI100 pa je ostal nad 20 %.

Učinkovitost adalimumaba pri zdravljenju odraslih bolnikov z zmerno do hudo psoriazo v plakih so ovrednotili v več velikih kliničnih raziskav tretje faze, med katerimi sta najpomembnejši REVEAL (Menter et al., 2008) in CHAMPION (Saurat et al., 2008). Raziskava REVEAL (NCT00237887; Menter et al., 2008) je zajela 1212 bolnikov, ki so prejemali adalimumab ali placebo 16 tednov. Primarni kazalnik učinkovitosti je bil delež bolnikov, ki so v tednu 16 dosegli odziv PASI75. Ob analizi je odziv PASI75 doseglo 71 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in le 7 % udeležencev v skupini s placebom (p<0,001). Prav tako sta bila PASI90 in PASI100 statistično značilno pogostejša v skupini, ki je prejemala adalimumab (45 % oziroma 20 %) v primerjavi z 2 % oziroma 1 % pri placebu (p<0,001 za obe primerjavi). Učinkovitost je bila robustna in konsistentna v vseh podskupinah glede na telesno maso, indeks telesne mase, rasno, starostno ali spolno strukturo ter glede na predhodno terapijo s sistemskimi zdravili. V raziskavi CHAMPION (NCT00235820; Saurat et al., 2008), v kateri so bolnike naključno porazdelili v skupine za prejemanje adalimumaba, metotreksata ali placeba, je adalimumab pokazal znatno večjo učinkovitost kot metotreksat. Odziv PASI 75 je v tednu 16 doseglo 79,6 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, 35,5 % bolnikov, zdravljenih z metotreksatom, in 18,9 % udeležencev, ki so prejemali placebo (p<0,001 za obe primerjavi z adalimumabom). Poleg tega je bil adalimumab povezan s hitrejšim nastopom učinka – že v tednu 4 so poročali o 57 % izboljšanju povprečne vrednosti PASI. Učinkovitost so potrdili tudi pri bolnikih, ki so predhodno prejemali druga sistemska zdravila, vključno s tistimi, pri katerih je predhodna terapija odpovedala: v združenih analizah treh velikih raziskav (Papp et al., 2016a) je odziv PASI75 v tednu 16 doseglo 70–73 % bolnikov, ne glede na zgodovino neuspeha prejšnjega zdravljenja (vključno z metotreksatom, ciklosporinom in kemofototerapijo). Dolgotrajno učinkovitost adalimumaba so potrdili v večletnih podaljšanjih raziskav (Gordon et al., 2012; Papp et al., 2013): med bolniki, ki so dosegli PASI75 v tednih 16 in 33, je več kot 75 % ohranilo PASI75 tudi po treh letih zdravljenja, pri čemer so bili deleži PASI90 in PASI100 trajno visoki (50 % in 31 % v tednu 160). Pri bolnikih, ki so dosegli popolno remisijo (PASI100), se je ta ohranila najdlje. Tudi pri bolnikih, ki so prekinili zdravljenje in naknadno z njim nadaljevali, je bila

učinkovitost vzpostavljena, če je bilo zdravljenje obnovljeno pred izgubo prejšnjega odziva. Adalimumab je učinkovit tudi pri posebnih kliničnih oblikah psoriaze: pri palmoplantarni psoriazi (REACH) je 31 % bolnikov doseglo oceno hfPGA (zdravnikova splošna ocena psoriaze na dlaneh in stopalih, angl. *Physician Global Assessment of psoriasis on the Hands and Feet*) 0 ali 1 v tednu 16 (v primerjavi s 4 % v skupini s placebom), kar so spremljala izrazito izboljšanje bolečine, funkcije in prizadetosti nohtov. V raziskavi, osredotočeni na nohtno psoriazo (Elewski et al., 2018), je odziv NAPSI75 doseglo 46,6 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in le 3,4 % v kontrolni skupini.

Učinkovitost adalimumaba pri zdravljenju otrok in adolescentov s psoriazo so ocenili v obsežni, randomizirani, dvojno slepi klinični raziskavi tretje faze (NCT01251614; Papp et al., 2017). V tej raziskavi so primerjali učinkovitost zdravljenja z adalimumabom ali metotreksatom pri 114 bolnikih, starih od 4 do 17 let, s hudo psoriazo v plakih. Po 16 tednih je odziv PASI75 doseglo 58 % oz. 44 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom v odmerkih 0,8 oz. 0,4 mg/kg telesne mase vsaka dva tedna, v primerjavi z 32 % v skupini z metotreksatom (p=0,027). Delež bolnikov z oceno PGA (zdravnikova splošna ocena, angl. *Physician Global Assessment Score*) 0 ali 1 je bil prav tako večji v skupini z višjim odmerkom adalimumaba (61 % proti 41 % pri metotreksatu; p=0,083). Izboljšanje je bilo opazno že po 4 tednih zdravljenja. V dolgoročnem podaljšanju (Thaçi et al., 2019), ki je zajelo 108 bolnikov in trajalo dodatnih 52 tednov, so se učinki ohranili ali še izboljšali: delež bolnikov, ki so dosegli PASI75, je znašal 50–72 % v skupini, ki je prejemala adalimumab 0,8 mg/kg od začetka, in 31–86 % pri bolnikih, ki so prešli z metotreksata na adalimumab.

VARNOST:

Adalimumab je antagonist TNF-α, ki ga uporabljamo pri širokem spektru kroničnih vnetnih bolezni, med drugim pri psoriatičnem artritisu, psoriazi v plakih, revmatoidnem artritisu, aksialnem spondiloartritisu, Crohnovi bolezni in ulceroznem kolitisu. Njegov varnostni profil izhaja iz obsežnih kliničnih preskušanj, v katerih je sodelovalo več kot 9500 bolnikov v obdobju spremljanja do 60 mesecev ter iz podatkov farmakovigilance po uvedbi v klinično uporabo. Najpogosteje opaženi neželeni učinki, povezani z zdravljenjem z adalimumabom, so okužbe, zlasti nazofaringitis, okužbe zgornjih dihal in sinusitis, kar odraža osrednjo vlogo TNF-α v obrambi pred infekcijami. Pojavnost vseh okužb je znašala 1,51 na bolnik-leto pri adalimumabu v primerjavi z 1,46 pri placebu, resne okužbe pa so bile relativno redke (0,04 proti 0,03 na bolnik-leto). Najpogostejše so bile bakterijske in virusne okužbe, resnejši zapleti pa so vključevali sepso, invazivne glivične okužbe, legionelozo, listeriozo, pnevmocistozo ter zlasti tuberkulozo – tako novo odkrito kot reaktivirano, pogosto tudi v zunajpljučnih oblikah. Zaradi tveganja reaktivacije je pred uvedbo zdravljenja obvezno presejanje na latentno tuberkulozo, bolnike pa je treba skrbno spremljati ves čas zdravljenja in do štirih mesecev po koncu zdravljenja. Reakcije na mestu injiciranja (eritem, srbenje, oteklina ali bolečina) so bile zelo pogoste; v kliničnih preskušanjih so se pojavile pri 12,9 % bolnikov, ki so prejemali adalimumab, v primerjavi s 7,2 % v skupini s placebom. Običajno so bile blage in niso zahtevale prekinitve zdravljenja. Pogosti so bili tudi glavobol, izpuščaj in mišično-skeletne bolečine.

Pomemben varnostni vidik predstavljajo malignomi. V s placebom nadzorovanih preskušanjih je bila pojavnost vseh malignosti (brez limfomov in nemelanomskih kožnih rakov) 6,8 na 1000 bolnik-let pri zdravljenih bolnikih in 6,3 na 1000 bolnik-let v kontrolnih skupinah. Nemelanomski kožni raki so se pojavljali pogosteje pri adalimumabu (8,8 proti 3,2 na 1000 bolnik-let), podobno tudi limfomi (0,7 proti 0,6 na 1000 bolnik-let). Redko so poročali o hepatosplenični T-celični limfomu, predvsem pri bolnikih, sočasno zdravljenih z azatioprinom ali 6-merkaptopurinom.

Adalimumab je povezan tudi s pomembnimi imunološkimi zapleti. Zabeleženi so bili primeri pancitopenije, trombocitopenije in levkopenije, redko tudi aplastične anemije. Zaznali so demielinizacijske bolezni (multiplo sklerozo, optični nevritis, Guillain-Barréjev sindrom), zaradi česar je potrebna previdnost pri bolnikih z anamnezo nevroloških bolezni. Adalimumab lahko sproži tvorbo avtoprotiteles in v redkih primerih lupusu podoben sindrom; klinični znaki praviloma izzvenijo po prekinitvi zdravljenja.

Pri bolnikih s psoriatičnim artritisom in psoriazo je bil varnostni profil skladen z ugotovitvami iz drugih indikacij. V preskušanjih učinkovitosti in varnosti adalimumaba pri zdravljenju bolnikov s psoriazo so poročali o pojavih ali poslabšanju psoriaze, vključno s palmoplantarno pustulozno obliko, ter o zvišanju transaminaz (1,8 % tako pri adalimumabu kot pri placebu), pri čemer so bila zvišanja običajno prehodna in pogosto povezana s sočasnim jemanjem metotreksata. Pri psoriatičnem artritisu je bil profil neželenih učinkov prav tako podoben, a brez dodatnih varnostnih signalov.

Pri pediatričnih bolnikih so bili neželeni učinki po vrsti in pogostosti podobni kot pri odraslih; pomembno je, da v raziskavah pediatrične psoriaze in psoriatičnega artritisa niso zabeležili malignomov.