

# Suvremena biološka terapija u kliničkoj praksi

---

Tolić, Ena

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:753691>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-28**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ena Tolić**

**Suvremena biološka terapija u kliničkoj praksi**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2019.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za kliničku farmakologiju Klinike za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu Kliničkog bolničkog centra „Zagreb“ pod vodstvom prof.dr.sc. Ivete Merćep i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

## POPIS KRATICA

ACR (eng. *American College of Rheumatology*) – Američko reumatološko društvo

ADA (eng. *antidrug antibodies*) – protutijela na lijek

Anti-CCP – antitijela na ciklički citrulinizirani peptid

CASPAR (eng. *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*) – klasifikacijski kriteriji za psorijatični artritis

CD (eng. *cluster of differentiation*) – diferencijacijska skupina antigena

CDR (eng. *complementarity-determining region*) – regija koja određuje komplementarnost

CRP – reaktivni protein C

CTLA-4 (eng. *cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4*) – s citotoksičnim T-limfocitima povezan protein 4

DMARD (eng. *Disease-Modifying Antirheumatic Drug*) – lijek koji modificira tijek bolesti

DNA (eng. *deoxyribonucleic acid*) – deoksiribonukleinska kiselina

EGF (eng. *epidermal growth factor*) – epidermalni čimbenik rasta

EGFR (eng. *epidermal growth factor receptor*) – receptor za epidermalni čimbenik rasta

EMA (eng. *European Medicines Agency*) – Europska agencija za lijekove

EU – Europska unija

EULAR (eng. *The European League Against Rheumatism*) – Europska liga za borbu protiv reumatizma

FDA (eng. *Food and Drug Administration*) – Američka agencija za hranu i lijekove

GM-CSF (eng. *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) – čimbenik poticanja granulocitnih i makrofagnih kolonija

GvHD (eng. *graft versus host disease*) – bolest transplantata protiv primatelja

HER2 (eng. *human epidermal growth factor receptor 2*) – receptor humanog epitelnog čimbenika rasta 2

HLA (eng. *human leukocyte antigen*) – humani leukocitni antigen

IFN – interferon

IgG – imunoglobulin G

IGRA (eng. *Interferon-Gamma Release Assay*) – test otpuštanja interferona gama

IL – interleukin

MHC (eng. *major histocompatibility complex*) – glavni kompleks histokompatibilnosti

MR – magnetska rezonancija

mRNA (eng. *messenger ribonucleic acid*) – glasnička ribonukleinska kiselina

NSAID (eng. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs*) – nesteroidni protuupalni lijekovi

PAP (eng. *prostatic acid phosphatase*) – fosfataza prostatične kiseline

PCR (eng. *polymerase chain reaction*) – polimerazna lančana reakcija

PD-1 (eng. *programmed cell death protein 1*) – protein programirane stanične smrti 1

PD-L1 (eng. *programmed cell death-ligand 1*) – ligand programirane stanične smrti 1

PPD (eng. *purified protein derivative*) – purificirani proteinski derivat

RF – reumatoidni faktor

RNA (eng. *ribonucleic acid*) – ribonukleinska kiselina

SAD – Sjedinjene Američke Države

SIRS (eng. *systemic inflammatory response syndrome*) – sindrom sustavnog upalnog odgovora

TGF- $\beta$  (eng. *transforming growth factor  $\beta$* ) - transformirajući čimbenik rasta  $\beta$

TNF- $\alpha$  (eng. *tumor necrosis factor  $\alpha$* ) – čimbenik nekroze tumora  $\alpha$

VEGF (eng. *vascular endothelial growth factor*) – vaskularni endotelni čimbenik rasta

# SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD
2. ORIGINALNI BIOLOŠKI LIJEKOVI, BIOSLIČNI LIJEKOVI, „BIOBETTERS“
3. PODJELA BIOLOŠKIH LIJEKOVA
  - 3.1. REKOMBINANTNI PEPTIDI I PROTEINI
  - 3.2. MONOKLONALNA PROTUTIJELA
  - 3.3. IMUNOKONJUGATI
  - 3.4. STANIČNA TERAPIJA
  - 3.5. TERAPIJA TEMELJENA NA NUKLEINSKIM KISELINAMA
4. NUSPOJAVE BIOLOŠKE TERAPIJE
  - 4.1. TIP  $\alpha$
  - 4.2. TIP  $\beta$
  - 4.3. TIP  $\gamma$
  - 4.4. TIP  $\delta$
  - 4.5. TIP  $\epsilon$
5. PRIMJENA BIOLOŠKE TERAPIJE U LIJEČENJU UPALNIH BOLESTI CRIJEVA
  - 5.1. ANTI-TNF $\alpha$  TERAPIJA
  - 5.2. DRUGI BIOLOŠKI LIJEKOVI
6. PRIMJENA BIOLOŠKE TERAPIJE U LIJEČENJU MALIGNIH BOLESTI
  - 6.1. MONOKLONALNA PROTUTIJELA
  - 6.2. DRUGI BIOLOŠKI LIJEKOVI
7. PRIMJENA BIOLOŠKE TERAPIJE U LIJEČENJU REUMATOLOŠKIH BOLESTI
  - 7.1. ANTI-TNF $\alpha$  TERAPIJA
  - 7.2. DRUGI BIOLOŠKI LIJEKOVI
8. ZAKLJUČAK
9. ZAHVALE
10. LITERATURA
11. ŽIVOTOPIS

## **SAŽETAK**

### **Suvremena biološka terapija u kliničkoj praksi**

**Ena Tolić**

Razvoj tehnologije u suvremenoj medicini doveo je do mogućnosti razvoja biološke terapije koja uključuje lijekove proizvedene u biološkim izvorima, kao što su rekombinantni peptidi i proteini, monoklonalna protutijela, imunokonjugati, stanična terapija te terapija temeljena na nukleinskim kiselinama. Osim originalnih bioloških lijekova, danas se proizvode i bioslični lijekovi te biološki lijekovi poboljšanih svojstava („biobetters“). Primjena biološke terapije može dovesti do nuspojava zbog pretjerane aktivacije imunološkog sustava, imunogeničnosti aktivne tvari, pojave imunosupresije, autoimunosti i atopije u organizmu, križne reaktivnosti s drugim molekulama te drugim mehanizmima. Do danas biološki su lijekovi unaprijedili liječenje mnogih bolesti poput reumatoloških bolesti, upalnih bolesti crijeva, tumora, dijabetesa i drugih. Iako je klasična terapija danas osnova terapije upalnih bolesti crijeva, razvoj biološke terapije omogućio je promjenu prirodnog tijeka bolesti, dugotrajno održavanje remisije i smanjenje komplikacija u pacijenata. Uvođenjem bioloških lijekova u terapiju malignih bolesti poboljšano je preživljenje pacijenata te kvaliteta njihova života. Biološki su lijekovi pokazali značajnu učinkovitost i u liječenju reumatoloških bolesti smanjujući nastanak trajnih posljedica i poboljšavajući ishod u većine pacijenata. Nedostaci biološke terapije su potreba za parenteralnim načinom primjene te visoka cijena, ali zbog mnogih prednosti njihova potrošnja u suvremenoj kliničkoj praksi raste. Biološki lijekovi danas sve brže preuzimaju farmaceutsko tržište, a u procesu su razvoja i kliničkih istraživanja mnogi novi biološki lijekovi koji će povećati broj bolesti u kojima se koristi ova vrlo učinkovita terapija.

**Ključne riječi:** biološka terapija, biosimilari, monoklonalna protutijela, anti-TNF- $\alpha$

## **SUMMARY**

### **Biological therapy in today's clinical practice**

**Ena Tolić**

Technological advances in modern medicine have led to the development of biological therapy, which includes drugs manufactured in biological sources and involves recombinant peptides and proteins, monoclonal antibodies, immunoconjugates, cell therapy and nucleic acid therapy. In addition to the original biological drugs, biosimilar drugs and biobetters are also being produced today. The use of biopharmaceuticals may lead to side effects due to excessive immune system activation, active substance immunogenicity, the occurrence of immunosuppression, autoimmunity and atopy in the organism, cross-reactivity with other molecules, and other mechanisms. To date, biologics have improved the treatment of many diseases, such as rheumatic diseases, inflammatory bowel disease, tumors, diabetes and others. Although conventional therapy is the basis for inflammatory bowel disease treatment today, biological therapy has allowed changes in the course of the disease, long-term maintenance of remission and reduction of complications in patients. The introduction of biologics in the treatment of malignant diseases has improved patient survival and life quality. Biological drugs have also shown significant efficacy in the treatment of rheumatic diseases, reducing the onset of permanent complications and improving the outcome in most patients. Biological therapy disadvantages are the need for parenteral administration and high price, but due to their many benefits, their use in contemporary clinical practice is increasing. Biologics are increasingly taking over the pharmaceutical market. Furthermore, many new biological drugs are in the process of development and clinical research and will surely improve the treatment of many more medical conditions.

**Ključne riječi:** biological therapy, biosimilars, monoclonal antibodies, anti-TNF- $\alpha$



## 1. UVOD

Zakonski je biološki lijek definiran kao „lijek čija djelatna tvar nastaje iz biološkog izvora; biološka tvar je tvar koja se proizvodi ili izlučuje iz biološkog izvora i za čiju su karakterizaciju i utvrđivanje kakvoće potrebna fizičko-kemijska i biološka ispitivanja zajedno s podacima o postupku proizvodnje i njegove kontrole“. (1) Riječ je o tvarima koje se proizvode biotehnološkim metodama pomoću ljudskih i životinjskih stanica, kvasaca, biljaka te mikroorganizama. (2)

Posljednjih desetljeća 20. stoljeća ubrzano se razvijaju tehnike rekombinantne tehnologije koje omogućavaju dobivanje rekombinantnih proteina iz živih stanica. Prvi takav protein odobren za upotrebu u ljudi bio je rekombinantni inzulin proizveden u stanicama *E.coli* odobren 1982. godine. Time je označen početak razvoja bioloških lijekova, čijem napretku pridonosi razvoj monoklonalnih protutijela i tehnike PCR amplifikacije. Prvo je monoklonalno protutijelo odobreno 1985. godine pod nazivom muromonab-CD3 (OKT-3) za liječenje GVHD-a nakon transplantacije organa. (2,3)

Do danas biološki su lijekovi unaprijedili liječenje mnogih bolesti poput reumatoloških bolesti, tumora, dijabetesa i drugih. U Sjedinjenim Američkim Državama i Europskoj uniji 2018. godine bila su odobrena 374 biološka lijeka, pri čemu je skoro polovica odobrena u posljednjih nekoliko godina. U razdoblju između 2014. i 2018. godine biološki su lijekovi činili 47% od ukupnog broja odobrenih lijekova u SAD-u. Ti nam podaci pokazuju kako biološki lijekovi danas sve brže preuzimaju farmaceutsko tržište. 2017. godine prodano je bioloških lijekova u vrijednosti 188 milijardi američkih dolara, a najprodavaniji lijek bio je Humira® (adalimumab) sa zaradom od skoro 19 milijardi američkih dolara. Proizvode se sve učinkovitije molekule, sve sličnije ljudskima, a pojavom biosličnih lijekova smanjuje se i cijena takve terapije. Sljedećih godina očekuje se nastavak trendova porasta u potrošnji bioloških lijekova, a i njihovog značaja s obzirom na to da se pretpostavlja da je na svjetskoj razini u procesu razvoja više od 2000 bioloških lijekova, od čega je većina namijenjena liječenju tumora. (4)

## 2. ORIGINALNI BIOLOŠKI LIJEKOVI, BIOSLIČNI LIJEKOVI, „BIOBETTERS“

Biološki se lijekovi od konvencionalnih kemijskih lijekova razlikuju u nekoliko svojstava. Kemijski lijekovi, lijekovi malih molekula, veličine su do 1 kDa, dok su molekule bioloških lijekova veće od toga i više od 100 puta. To su velike molekule složenih struktura zbog čega ih je teže i skuplje proizvesti. Budući da su kemijski lijekovi malih molekula, oni se lakše i brže metaboliziraju i izlučuju, dok biološke velike molekule teže prolaze stanične membrane i dulje se zadržavaju u tijelu, pretežno bez metaboliziranja, što njihova farmakokinetička i farmakodinamska svojstva čini predvidljivijima, a time je i manja vjerojatnost nastanka toksičnosti. Kemijskim molekulama odgovara oralna administracija lijeka, dok biološki lijekovi (peptidi i proteini) često podliježu razgradnji u probavnom sustavu te zahtijevaju obradu ili parenteralni put administracije lijeka. Proces proizvodnje kemijskih lijekova ipak je jednostavniji i jeftiniji, a biološki lijekovi s obzirom na to da su proizvod genetički modificiranih organizama mogu biti imunogenični te izazvati reakcije preosjetljivosti u organizmu. Biološki lijekovi danas preuzimaju vodeću ulogu u farmaceutskoj industriji jer imaju specifična mjesta djelovanja u složenim signalnim putevima organizma zbog čega ih se naziva i ciljanom terapijom. Time se postiže ne samo liječenje simptoma, već djelovanje na sami uzrok nastanka bolesti. (2,3)

Razvoj bioloških lijekova izrazito je skup zbog složenosti proizvodnje te dugotrajnih i zahtjevnih ispitivanja koja moraju proći prije plasiranja na tržište, zbog čega je u konačnici i cijena takve terapije visoka. Sve više patenata na djelatne tvari bioloških lijekova ističe te je na tržištu sve više biološki sličnih lijekova (biosličnih lijekova, biosimilara). Razvijaju se tako da budu što sličnije strukture, efikasnosti i sigurnosti originalnim (referentnim) biološkim lijekovima. Budući da ne moraju proći isti proces kliničkih istraživanja, već samo dokazati da su bioekvivalentni originalnom lijeku, biosimilarari brže stižu na tržište te su jeftiniji.

Biološki lijekovi poboljšanih svojstava („biobetters“, „biosuperiors“) nastaju kad se postojeći originalni lijekovi modificiraju kemijskim ili biološkim postupcima kako bi im se poboljšala farmakološka svojstva (povećanje stabilnosti molekule, smanjenje pojave nuspojava, smanjenje imunogeničnosti molekule). Budući da se takve molekule razlikuju od originalnih, moraju proći opsežna klinička istraživanja, pa su znatno skuplji u usporedbi s biosimilarima. (4,5)

### 3. PODJELA BIOLOŠKIH LIJEKOVA

Biološki lijekovi mogu se podijeliti u nekoliko skupina prema svojoj strukturi – rekombinantne peptide i proteine, monoklonalna protutijela, imunokonjugate, staničnu terapiju te terapiju temeljenu na nukleinskim kiselinama. (2)

#### 3.1. REKOMBINANTNI PEPTIDI I PROTEINI

Biološki lijekovi strukture proteina i peptida proizvode se s namjenom da nadoknade nedostatak endogenih proteina i peptida u ljudskom tijelu ili kao dodatni poticaj ostvarivanju funkcije endogenih tvari ako u organizmu ne postoji njihov manjak. Riječ je o citokinima, hormonima, enzimima, faktorima rasta te peptidima i proteinima drugih uloga u ljudskom organizmu. (3)

Citokini su male molekule nalik hormonima koje služe kao molekularni glasnici i posreduju komunikaciju između stanica. Izlučuju ih endotelne stanice, makrofagi, fibroblasti, limfociti i mastociti. Otpuštaju se lokalno ili u krvotok kojim putuju do udaljenih ciljanih mjesta, čime je ostvarena njihova autokrina ili parakrina funkcija. Reguliraju procese stanične diobe, staničnog sazrijevanja, ponašanja i smrti, a posebno su značajni u modulaciji funkcije imunološkog sustava. Otkrivena je njihova značajna uloga u patogenezi mnogih kroničnih upalnih i autoimunih bolesti, poput upalnih bolesti crijeva, reumatoidnog artritisa, psorijaze i drugih, te se ovo saznanje koristi u svrhu njihova liječenja. Biotehnološkim metodama proizvedene su inačice određenih tipova interleukina i interferona, koje se koriste u svrhu poticanja stanica imunološkog sustava da brane organizam od tumorskih stanica ili mikroorganizama. Interferoni su glikoproteinski citokini koji potiču dominantno antivirusni odgovor imunološkog sustava, zbog čega su korisni u liječenju virusnih infekcija (na primjer, rekombinantni IFN- $\alpha$  koristi se u liječenju virusnog hepatitisa). Interleukin-2 (IL-2) primjer je proinflamatornog interleukina čije je poticajno djelovanje na funkciju T limfocita iskorišteno u borbi protiv melanoma i karcinoma bubrega. (2,3,6)

Prvi proizvedeni rekombinantni hormon bio je inzulin, a i danas se on u poboljšanom obliku koristi u liječenju šećerne bolesti. Osim inzulina, proizvedeni su i mnogi drugi hormoni koji se koriste u liječenju bolesti uzrokovanih njihovim deficitom (na primjer, eritropoetin i hormon rasta), a rekombinantni hormoni koriste se i u regulaciji reproduktivne funkcije (rekombinantni gonadotropini). Rekombinantni enzimi koriste se u bolestima njihovog nedostatka (na primjer,

rekombinantni faktor IX u hemofiliji B, enzim glukocerebrosidaza u Gaucherovoj bolesti), ali i bolestima u kojima sam enzim nema ulogu u patofiziologiji bolesti (na primjer, enzim dornaza  $\alpha$  koji pomaže razlaganju respiratorne sluzi u pacijenata oboljelih od cistične fibroze). Važno je naglasiti da su sastavnice nekih cjepiva upravo rekombinantni proteini koji potiču specifični imunološki odgovor organizma u svrhu stvaranja zaštite (na primjer, cjepivo protiv hepatitisa B), pri čemu biološki lijekovi imaju ulogu i u preventivnom djelovanju u medicini. (2,3)

### 3.2. MONOKLONALNA PROTUTIJELA

Monoklonalna protutijela velike su molekule slične ljudskim imunoglobulinima. Slično njima, sadrže stalnu Fc regiju i dvije varijabilne regije. Fc regija dio je zaslužan za njihovu veliku molekularnu masu zbog čega ih je teže ukloniti iz cirkulacije, pa imaju duži poluvijek eliminacije. CDR ("complementarity determining region") regije su unutar varijabilnog dijela protutijela zaslužne za njihovo vezanje za točno određenu molekulu, čime je uvjetovano njihovo ciljano i specifično djelovanje. Razvoj takvih molekula omogućen je otkrićem tehnologije stvaranja hibridoma 70-ih godina 20. stoljeća. Njome su stvorene hibridne stanice, kombinacije mišjih plazma stanica i stanica mišjeg mijeloma, pri čemu su novonastale stanice dobile sposobnost beskonačnog umnažanja i proizvodnje protutijela, koja se zatim iz njih mogu izolirati. Dok su prva protutijela bila potpuno mišjeg podrijetla, zbog imunogeničnosti takvih molekula javila se potreba za razvojem protutijela humanog podrijetla. Rekombinantnom tehnologijom zamijenjena je Fc regija protutijela humanom inačicom, pri čemu nastaju kimerična protutijela (>50% molekule je humanog podrijetla). Daljnjim razvojem zadržan je samo mišji CDR dio molekule dok je ostatak ljudskog podrijetla čime je dobiveno humanizirano protutijelo (>90% molekule je humanog podrijetla). 2002. godine odobreno je prvo potpuno humano monoklonalno protutijelo – adalimumab. Takva protutijela proizvode se, primjerice, pomoću bakteriofaga ili transgeničnih miševa. Razvojem potpuno humanih protutijela vjerojatnost odgovora imunološkog sustava domaćina na monoklonalna protutijela je smanjena, iako još uvijek postoji.

Monoklonalna protutijela mogu djelovati na stanične signalne puteve na više načina, vežući se Fc regijom ili CDR dijelom protutijela za specifične ciljane molekule. Pri tome mogu djelovati kao stimulatori ili inhibitori signalnih puteva. Neke od najvažnijih ciljanih molekula na koje djeluju monoklonalna protutijela su čimbenik nekroze tumora –  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), CD molekule na površini leukocita te čimbenici rasta (na primjer, vaskularni endotelni čimbenik rasta, VEGF). Budući da te molekule imaju važne regulatorne funkcije u staničnim procesima određenih organskih sustava,

djelovanjem na njih monoklonalna protutijela mijenjanju te procese utječući na patogenezu bolesti. Danas se ona, između ostalog, koriste u liječenju reumatoidnog artritisa, upalnih bolesti crijeva, karcinoma dojke, psorijaze te astme, a broj takvih lijekova i indikacija za njihovo korištenje u stalnom je porastu. Monoklonalna protutijela činila su više od polovice odobrenih bioloških lijekova u razdoblju između 2015. godine i srpnja 2018. godine. (2–4,6–8)

### 3.3. IMUNOKONJUGATI

Imunokonjugati su lijekovi sastavljeni od monoklalnog protutijela i na njega vezanog liganda, povezanih inertnom molekulom koja ih premošćuje. Svrha povezivanja liganda s protutijelom je sljedeća: ligand pomoću protutijela dolazi na točno određeno mjesto u organizmu, a ono je određeno selektivnošću protutijela za određenu molekulu. Osim toga, zbog veličine molekule ona se dulje zadržava u cirkulaciji. Ligandi mogu biti različiti – radioizotopi, toksini, enzimi, citokini, lijekovi i druge molekule. Imunokonjugati su zasad namijenjeni uglavnom liječenju tumora.

Radioimunokonjugati su monoklonalna protutijela povezana s radioizotopom. Primjer je tositumomab, monoklonalno protutijelo usmjereno na CD20 molekule na površini B limfocita, povezano s izotopom  $^{131}\text{I}$ , koje se koristi u liječenju limfoma. Radioaktivni izotop prenosi se do limfocita kako bi oštetio stanice uzrokujući njihovu smrt, a ciljano vezanje za limfocitne molekule omogućuje lokalno djelovanje smanjujući djelovanje na druge stanice, pri čemu se smanjuju i nuspojave liječenja.

Lijekovi s kojima se najčešće povezuju monoklonalna protutijela u imunokonjugate su citotoksični lijekovi, poput doksorubicina, metotreksata te vinka alkaloida. Primjer je brentuksimab vedotin namijenjen liječenju Hodgkinovog limfoma. To je protutijelo na CD30 molekule na površini tumorski promijenjenih limfocita povezano s monometil auristatinom E, citotoksinom koji poremeti stanični citoskelet uzrokujući staničnu smrt. Kako bi se izbjegle sistemne nuspojave citostatika, osim na prethodni način, protutijela se mogu povezivati s enzimima koji će u području tumora djelovati na molekulu prekursor lijeka stvarajući aktivnu molekulu lijeka.

Na tumorske stanice može se djelovati i pojačavanjem imunološkog staničnog odgovora organizma. Imunokonjugati s citokinima kao ligandom u području tumora stvaraju povećanu koncentraciju citokina, čime se u područje tumora dovode imunosne stanice koje uništavaju tumorske, a izbjegava se nepoželjno citokinsko djelovanje u drugim dijelovima organizma. (3,9)

### **3.4. STANIČNA TERAPIJA**

Stanična terapija koristi cijele stanice, umjesto samo njenih pojedinih dijelova. Danas se matične stanice koriste uglavnom u presađivanju koštane srži, ali intenzivno se istražuje njihova primjena u mnogim bolestima te se vjeruje da će u budućnosti imati ulogu u liječenju tumora, šećerne bolesti, celijakije, Parkinsonove bolesti, Huntingtonove bolesti i drugih. Također, istražuju se mogućnosti njihova korištenja u svrhu konstrukcije umjetnih tkiva i organa, poput pluća i jetre. (2,3)

### **3.5. TERAPIJA TEMELJENA NA NUKLEINSKIM KISELINAMA**

Genska terapija, u kojoj se umjetno proizvedeni geni prenose u žive stanice organizma, istražuje se već desetljećima. Još uvijek nije riješeno pitanje sigurnog prijenosa takvih gena u ciljane stanice organizma, što predstavlja i najveću prepreku razvoju ove tehnologije. Međutim, pojedinačni lijekovi ipak su pronašli svoj put do tržišta. 2012. godine odobren je u Europi prvi lijek koji pripada genskoj vrsti terapije – Glybera®, namijenjen liječenju nedostatka lipoprotein lipaze.

Antisens oligonukleotidi kratki su sintetski jednolančani nizovi DNA ili RNA koji se vežu za DNA ili mRNA sekvence ometajući transkripciju DNA ili proizvodnju određenih proteina. Prvi odobreni takav lijek bio je fomiversen namijenjen liječenju citomegalovirusnog retinitisa u imunokompromitiranih pacijenata. Zadnjih nekoliko godina u upotrebi je i nusinersen (Spinraza®), a koristi se u liječenju spinalne mišićne atrofije. Danas su u razvoju i mnogi drugi oblici terapije temeljene na nukleinskim kiselinama. (8,10)

## **4. NUSPOJAVE BIOLOŠKE TERAPIJE**

U liječenju bolesti biološkim lijekovima javljaju se nuspojave koje se mogu prema patofiziološkim mehanizmima podijeliti u pet skupina:  $\alpha$  (imunostimulacija),  $\beta$  (imunogeničnost),  $\gamma$  (imunološka neravnoteža),  $\delta$  (križna reaktivnost) i  $\epsilon$  (neimunološke nuspojave). (11)

#### 4.1. TIP $\alpha$

Nuspojave imunostimulacije, odnosno pretjerane stimulacije imunološkog sustava, nastaju kao rezultat upotrebe prekomjerne količine citokina ili uslijed pretjeranog otpuštanja citokina koje nastaje zbog specifičnog djelovanja biološkog agensa. Ove nuspojave obuhvaćaju one malog značaja poput nekih reakcija na mjestu injekcije lijeka, pa sve do životno ugrožavajućih poput citokinske oluje.

Reakcije na mjestu injekcije biološkog lijeka mogu biti tipa  $\alpha$  ili  $\beta$ , pri čemu je uglavnom teško razlikovati o kojoj se kategoriji reakcije radi. Nastaju nakon supkutane primjene lijeka. Česte su, ali uglavnom blagog i prolaznog karaktera, a uključuju pojavu eritema, boli, osjetljivosti, edema ili svrbeža na mjestu primjene.

Infuzijske reakcije uključuju simptome kao što su vrućica, artralgijska bol, mučnina, povraćanje, proljev, glavobolja, promjene u mentalnom statusu te sindrom kapilarnog curenja s plućnim edemom. Obično se javljaju prilikom prve primjene lijeka, za razliku od alergijskih reakcija kojima je potreban prethodni kontakt sa spojem. Takve reakcije pokazali su, primjerice, alemtuzumab, rituksimab i tosituzumab.

Najozbiljnija nuspojava u ovoj kategoriji je citokinska oluja, pojava otpuštanja velike količine citokina koja dovodi do nastanka sindroma sistemnog upalnog odgovora (SIRS-a). Razvijaju se vrućica, glavobolja, hipotenzija te slijedi multiorgansko zatajenje vitalnih organa. Može se javiti uz, primjerice, rituksimab, muromonab i alemtuzumab, a poznat je slučaj pojave citokinske oluje prilikom kliničkog testiranja protutijela na CD28 molekulu – TGN1412, kada je šestero zdravih volontera razvilo znakove multiorganskog zatajenja, nakon čega je lijek povučen iz istraživanja. (11–13)

#### 4.2. TIP $\beta$

Reakcije imunogeničnosti uključuju reakcije preosjetljivosti (tipa I do IV po Gell – Coombsovoj klasifikaciji) i stvaranje protutijela na lijek (ADA – antidrug antibodies). Stvaranje protutijela na lijek ovisi o tipu protutijela, odnosno, o tome koliki je udio u strukturi protutijela humanog podrijetla, pri čemu je najmanje izraženo kod potpuno humanih protutijela. Ovisi i o načinu primjene lijeka (supkutano, intravenski, intramuskularno), o učestalosti primjene te o primjeni drugih lijekova uz biološku terapiju (primjerice, simultana primjena immunosupresivnih lijekova može smanjiti pojavu

protutijela na biološki lijek). Pojava protutijela na lijek može izazvati različite oblike nuspojava. Ona neutraliziraju primijenjenu tvar pri čemu izostaje njen učinak u organizmu, a mogu neutralizirati i endogeni protein pri čemu mogu izazvati njegovu deficijenciju. Mogu biti posrednici u reakcijama preosjetljivosti te uzrokovati pojavu anafilaktičke reakcije.

Reakcije preosjetljivosti mogu biti rane (neposredne) i kasne (odgođene). Rane reakcije javljaju se najčešće između 10 minuta i nekoliko sati nakon primjene lijeka, iako se mogu javljati i nakon 24 sata. Mogu biti blage, ali i životno ugrožavajuće poput anafilaktičke reakcije, koja se javlja češće uz kimerična protutijela kao što su infliksimab, omalizumab, cetuksimab. Odgođene reakcije javljaju se najčešće unutar dva tjedna od primjene lijeka uz simptome artralgijske, mialgijske, vrućice, urtikarije, svrbeža, osipa, a uglavnom prolaze bez intervencije. (8,11,13,14)

### **4.3. TIP $\gamma$**

Reakcije imunološke neravnoteže javljaju se kada biološki lijek utječe na promjenu funkcioniranja imunološkog sustava, uslijed čega se mogu javiti imunosupresija, autoimuna i atopijska stanja. Supresija imunološkog sustava povezana je s povećanom incidencijom pojave infekcija (primjeri su aktivacija tuberkuloze prilikom primjene blokatora TNF- $\alpha$  te pojava progresivne multifokalne leukoencefalopatije zbog aktivacije latentne infekcije središnjeg živčanog sustava JC virusom prilikom primjene natalizumaba). Osim toga, pretpostavlja se da bi imunosupresivno djelovanje nekih bioloških lijekova moglo imati ulogu u pojavi određenih oblika tumora, poput limfoproliferativnih bolesti i tumora kože, no potrebna su daljnja istraživanja da bi se utvrdila eventualna povezanost. Primjena određenih bioloških lijekova povezuje se s pojavom autoimunih bolesti, kao što su eritematozni lupus, sistemna skleroza, idiopatska trombocitopenična purpura, Guillain-Barre sindrom te autoimune bolesti štitnjače. Disbalans imunološkog sustava smatra se mehanizmom nastanka atopijskog dermatitisa, bronhalne astme i pogoršanja postojeće psorijaze u pacijenata na terapiji blokatorima TNF- $\alpha$ . (11–13,15)

### **4.4. TIP $\delta$**

Reakcija križne reaktivnosti povezana je s ciljanom molekulom na koju djeluje biološki lijek. Ciljane molekule mogu se nalaziti na različitim vrstama stanica u organizmu, pri čemu lijek djeluje na željene, ali i neželjene vrste stanica. Ciljane molekule mogu biti dovoljno slične nekom drugom antigenu u organizmu da lijek taj antigen prepozna kao mjesto svog vezanja i djelovanja. Pri



tome mogu nastati različite nuspojave. Primjerice, cetuksimab i panitumumab monoklonalna su protutijela koja imaju antagonističko djelovanje na receptor za epidermalni čimbenik rasta (EGFR), koji se osim na ciljanim tumorskim stanicama nalazi na membranama keratinocita te njihova primjena može dovesti do pojave akneiformnog osipa. (12,13)

#### **4.5. TIP $\epsilon$**

Neimunološke reakcije su nuspojave koje se ne mogu objasniti toksičnim ili imunološkim djelovanjem biološkog lijeka, a često je patofiziološki mehanizam njihovog nastanka nepoznat. Uključuju različite kardiološke, neurološke, kožne i druge nuspojave (primjerice, depresija povezana s primjenom IFN- $\alpha$ ). (11,13)

### **5. PRIMJENA BIOLOŠKE TERAPIJE U LIJEČENJU UPALNIH BOLESTI CRIJEVA**

U upalne bolesti crijeva spadaju Crohnova bolest, ulcerozni kolitis i neklasificirana bolest crijeva kod koje se ne može razlikovati o kojem se obliku kolitisa radi. Riječ je o kroničnim bolestima kojima etiologija još uvijek nije potpuno poznata, a karakterizirane su izmjenom razdoblja remisije i relapsa bolesti. (16) Javljaju se u svim dobnim skupinama, a incidencija im je najviša u području Sjeverne Europe i Sjeverne Amerike te je u porastu diljem svijeta. Prema nekim pretpostavkama u svijetu je više od 4 milijuna ljudi oboljelih od upalnih bolesti crijeva, a samo u Europi troškovi liječenja tih bolesti procjenjuju se na više od 5,5 milijardi eura godišnje. (17–19)

Upalne bolesti crijeva primarno zahvaćaju probavni sustav, iako se javljaju i ekstraintestinalne manifestacije bolesti, kao što su periferni artritis, episkleritis, aftozni stomatitis, nodozni eritem, pyoderma gangrenosum, ankilozirajući spondilitis, sakroileitis, uveitis te primarni sklerozirajući kolangitis. Crohnova bolest može zahvatiti probavni sustav od usne šupljine, pa sve do anusa, dok je ulcerozni kolitis uglavnom ograničen na debelo crijevo (ali može zahvatiti i završni dio tankoga crijeva). Za Crohnovu su bolest karakteristične diskontinuirane i transmuralne promjene probavne cijevi, dok one kod ulceroznog kolitisa zahvaćaju debelo crijevo u kontinuitetu, najčešće od distalno prema proksimalno, te su ograničene na mukozu i submukozu. U Crohnovoj bolesti

može doći do stvaranja striktura, fistula, ulceracija, apscesa i granuloma u stijenci crijeva, a klinički se najčešće očituje proljevom, boli u abdomenu, malnutricijom i gubitkom na tjelesnoj težini, vrućicom i drugim simptomima. Postoje tri tipa Crohnove bolesti: upalni (luminalni), stenozirajući i penetrirajući, odnosno fistulirajući, fenotip. Kod ulceroznog kolitisa javljaju se površinske ulceracije, pseudopolipi, sluznica je granulirana i bez normalnog vaskularnog crteža, a klinički se očituje proljevom, pojavom krvi i sluzi u stolici, rektalnim tenezmima, abdominalnim grčevima i drugim simptomima. Upalne bolesti crijeva mogu biti u razdoblju remisije ili razdoblju aktivne bolesti (koja se opisuje kao blaga, umjereno teška ili teška bolest). (16,20)

Etiologija je nepoznata, međutim, smatra se da su upalne bolesti crijeva multifaktorijalne bolesti nastale utjecajem genetske predispozicije, okolišnih čimbenika i poremećaja u regulaciji imunološkog sustava te u interakciji imunološkog sustava i crijevne mikroflore. U normalnim uvjetima u crijevima je prisutna kontrolirana upala, budući da su antigeni crijevnih bakterija ljudskom organizmu strani te je potrebno na njih razviti određenu toleranciju, pri čemu ravnotežu u imunološkom sustavu reguliraju Th1, Th2, Th3, Th9, Th17 i Treg stanice. U upalnim bolestima crijeva ta je ravnoteža narušena, a time je poremećeno i otpuštanje citokina IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17, IL-18, IL-23, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , IFN- $\gamma$  i drugih, što dovodi do stvaranja kronične upale u crijevima. Uloga citokina i drugih imunoloških molekula u patogenezi bolesti prepoznata je i iskorištena u svrhu formiranja lijekova koji bi djelovanjem na određene molekule utjecali na supresiju upale. (17,20,21)

Ciljevi su terapije upalnih bolesti crijeva kontrola akutne egzacerbacije bolesti, uvođenje u remisiju i njeno održavanje te sprječavanje i liječenje komplikacija bolesti. (19) Pri odabiru metode liječenja uzima se u obzir tip, aktivnost, proširenost i lokalizacija bolesti, prethodni odgovor na terapiju, nuspojave koje možemo očekivati pri liječenju te postojanje komplikacija bolesti. Prije započinjanja terapije važno je odrediti kliničke parametre bolesti (primjerice, brzinu sedimentacije eritrocita, razinu C-reaktivnog proteina i fibrinogena u krvi, broj trombocita u krvi) te endoskopske značajke bolesti, kako bismo procijenili adekvatnu metodu terapije te, kasnije, njen uspjeh. (22)

Postoje različiti pristupi liječenju upalnih bolesti crijeva. U početku se primjenjivao „*step-up*“ pristup u kojem je liječenje započinjalo oblikom terapije koji je imao najmanje nuspojava te se postupno prelazilo na toksičnije oblike terapije. Međutim, da bi se izbjegla pojava komplikacija koje imaju nepovoljan utjecaj na razvoj bolesti i kvalitetu života pacijenata, prihvaćen je akcelerirani „*step-up*“ pristup pri kojem se teži što ranijem uvođenju terapije koja je djelotvorna u liječenju bolesti. Tako se djelotvornost aminosalicilata procjenjuje nakon 4 do 8 tjedana, kortikosteroida nakon 2 do 4 tjedna, a imunomodulatornih lijekova nakon 16 do 24 tjedna, te se u

slučaju izostanka rezultata terapije prelazi na onu potencijalno učinkovitiju. Pristup „*top-down*“ u kojem se započinje biološkom terapijom, koja je i najdjelotvornija, danas se ne preporučuje. (16)

U „*step-up*“ pristupu prvi korak u liječenju blagog do umjereno teškog oblika ulceroznog kolitisa su aminosalicilati (sulfasalazin, mesalazin). U postizanju remisije kod umjereno teškog do teškog oblika koriste se kortikosteroidi, a u oblicima steroid-refraktornog ulceroznog kolitisa glavnu ulogu ima ciklosporin. Prvi su izbor u liječenju Crohnove bolesti kortikosteroidi, dok se u slučaju oblika bolesti refraktornog na liječenje kortikosteroidima te oblika ovisnog o steroidima koriste azatioprin i 6-merkaptopurin te metotreksat. Razvoj biološke terapije omogućio je promjenu prirodnog tijeka bolesti, dugotrajno održavanje remisije i smanjenje komplikacija što dovodi do smanjene potrebe za hospitalizacijama i kirurškim liječenjem te do poboljšanja kvalitete života pacijenata. Međutim, biološki lijekovi vrlo su skupi te mogu imati značajne nuspojave, zbog čega je njihova upotreba strogo regulirana. Klasična terapija i danas je osnova terapije upalnih bolesti crijeva. (16,22)

### **5.1. ANTI-TNF- $\alpha$ TERAPIJA**

Čimbenik tumorske nekroze  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) važan je proinflamatorni citokin kojeg izlučuju makrofazi, monociti i T limfociti. Povećava izražaj MHC II molekula i receptora za IL-2 na limfocitima, djeluje na smanjenje apoptoze T limfocita te na njihovu diferencijaciju, aktivira neutrofilne leukocite te pojačava sekreciju drugih citokina, čime potiče održavanje kronične upale u upalnim bolestima crijeva. Kada je otkrivena njegova važna uloga u patogenezi ovih bolesti, razvijeni su lijekovi koji blokiraju djelovanje molekule TNF- $\alpha$ , čime je započela nova era u liječenju upalnih bolesti crijeva biološkom terapijom. U usporedbi s konvencionalnom terapijom ovi su lijekovi učinkovitiji u postizanju i održavanju remisije te omogućavaju cijeljenje sluznice crijeva. (23,24)

U Hrvatskoj su danas za liječenje upalnih bolesti crijeva odobreni infliksimab (Remicade®), adalimumab (Humira®), biosimilar infliksimaba (Inflectra®) te golimumab (Simponi®), dok je u Sjedinjenim Američkim Državama odobren i certolizumab pegol.

Infliksimab je prvi biološki lijek odobren za liječenje upalnih bolesti crijeva. To je kimerično IgG1 monoklonalno protutijelo koje veže solubilni ili transmembranski TNF- $\alpha$ , sprječavajući njegovo vezanje za receptore, pri čemu inhibira njegovu funkciju. Adalimumab također neutralizira biološku funkciju TNF- $\alpha$  molekule, međutim, to je potpuno humano IgG1 monoklonalno protutijelo,

pri čemu je manje imunogeno u usporedbi s infliksimabom. Oba lijeka indicirana su u liječenju umjereno teškog i teškog oblika ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti koji ne odgovaraju na terapiju kortikosteroidima i imunomodulatorima. Koriste se i u liječenju ekstraintestinalnih manifestacija upalnih bolesti crijeva, poput pyoderme gangrenosum, uveitisa, erythema nodosum i artropatija. Infliksimab se primjenjuje u dozi 5 mg/kg tjelesne težine intravenozno, pri čemu se induksijska terapija za uvođenje u remisiju provodi u 3 doze (0, nakon 2 tjedna te 6 tjedana nakon prve doze), a nakon postizanja remisije svakih 8 tjedana provodi se terapija održavanja u istoj dozi. Adalimumab se primjenjuje supkutano u induksijskoj dozi od 160 mg te potom 80 mg nakon dva tjedna. Nakon postizanja remisije ona se održava aplikacijom 40 mg svaka dva tjedna. Oba su lijeka približno jednako učinkovita, a ne razlikuju se značajno ni u pojavi nuspojava, pa odabir terapije ovisi o cijeni, dostupnosti, načinu primjene, postojećim smjernicama u području gdje se koriste te o samom pacijentu. (16,24,25)

Ovi su lijekovi dugotrajno učinkoviti samo u određenoj skupini pacijenata. Godinu dana nakon prestanka anti-TNF- $\alpha$  terapije, 40% pacijenata oboljelih od Crohnove bolesti i 28% oboljelih od ulceroznog kolitisa doživjet će relaps bolesti. Također, kod dijela pacijenata izostat će učinak ovih lijekova u početku liječenja (10-30% kod Crohnove bolesti, 40% kod ulceroznog kolitisa) te ih zovemo primarnim nonresponderima. Dio pacijenata s vremenom izgubi odgovor na anti-TNF- $\alpha$  terapiju (50% onih koji su u početku reagirali na terapiju), a zovemo ih sekundarnim nonresponderima. Gubitak odgovora na lijek može se spriječiti povišenjem doze lijeka, smanjenjem vremenskog intervala između dvije doze (jer je uzrok često niska koncentraciji lijeka u krvi) ili simultanom primjenom imunosupresivne terapije. Međutim, ako to ne uspije održati odgovor na terapiju, preporučuje se promijeniti anti-TNF- $\alpha$  lijek. (16,17)

Nuspojave anti-TNF- $\alpha$  terapije su imunogenost, povećana sklonost infekcijama, pojava malignih bolesti, srčana insuficijencija, demijelinizirajuće bolesti i druge. Pojava neutralizirajućih protutijela češća je uz infliksimab zbog njegove kimerične strukture (40 do 75% slučajeva u odnosu na 2,8% kod adalimumaba). Infuzijske reakcije pri primjeni infliksimaba uglavnom su akutne (unutar 2 sata od infuzije), čak je 20% pacijenata imalo takvu reakciju, a većinom su blage i povlače se pri usporavanju infuzije ili primjeni paracetamola. U pacijenata koji su razvili infuzijsku reakciju prije sljedeće primjene infliksimaba daje se profilaksa antihistaminikom ili kortikosteroidom. Kao nuspojava imunogeničnosti ovih lijekova može se javiti i vaskulitis i eritematozni lupus. (26,27)

Infekcije kao nuspojava liječenja anti-TNF- $\alpha$  lijekovima javljaju se najčešće u prvih 6 mjeseci terapije. Ovi lijekovi povećavaju rizik pojave tuberkuloze 5 do 30 puta, a uglavnom je riječ o

aktivaciji latentne infekcije. Prije primjene terapije potrebni su anamneza, klinički pregled, rendgenogram pluća, te tuberkulinski kutani test (PPD) ili IGRA („Interferon-Gamma Release Assay“) test. Postojeća aktivna ili latentna tuberkuloza kontraindikacija je za primjenu anti-TNF- $\alpha$  terapije. Potrebno je prije terapije testirati pacijente na infekciju hepatitis B virusom jer je primjena kod aktivne infekcije kontraindicirana, dok kod kronične infekcije zahtijeva simultanu primjenu protuvirusne terapije. Tijekom terapije mogu se javiti i gljivične infekcije, pri čemu je najčešća manifestacija pneumonija. Međutim, u odnosu na klasičnu imunosupresivnu terapiju koja se koristi pri liječenju upalnih bolesti crijeva, smatra se da samostalno primijenjeni anti-TNF- $\alpha$  blokatori nemaju značajno višu stopu infekcija, dok je ona značajna u slučaju kombinirane terapije. (26,28)

Postoji svijest o mogućem utjecaju anti-TNF- $\alpha$  terapije u razvoju nekih malignih bolesti, a najčešće se spominju limfomi, nemelanomski karcinomi kože, karcinomi dojke, kolorektalni karcinom i drugi. Međutim, izrazito je teško dokazati uzročno-posljedičnu povezanost jer same upalne bolesti crijeva povećavaju vjerojatnost nastanka nekih malignih bolesti, a i ovi se lijekovi često koriste u kombinaciji s drugim lijekovima koji mogu utjecati na razvoj tumora. Ipak, preporučuje se izbjegavanje primjene infliksimaba u pacijenata oboljelih od Crohnove bolesti s osobnom anamnezom maligne bolesti. Anti-TNF- $\alpha$  terapija kontraindicirana je u pacijenata s demijelinizirajućim bolestima te u pacijenata sa srčanim popuštanjem (NYHA stadij III i IV). (26,29)

Certolizumab pegol je humanizirano monoklonalno protutijelo konjugirano s polietilen glikolom čime je dobilo dulji poluvijek eliminacije. Spada u anti-TNF- $\alpha$  lijekove, a odobren je u SAD-u za liječenje Crohnove bolesti (u Europskoj uniji nije odobren u ovoj indikaciji). Primjenjuje se supkutano u tri doze od 400 mg (0, 2 i 4 tjedna nakon inicijalne doze), a remisija se održava istom dozom svaka 4 tjedna. Ima relativno malu imunogeničnost. (20,24) Golimumab je humano IgG1 monoklonalno protutijelo odobreno za liječenje ulceroznog kolitisa. Primjenjuje se supkutano u dozi od 200 mg, zatim 100 mg 2 tjedna nakon inicijalne doze te svaka daljnja 4 tjedna u dozi od 100 mg za održavanje remisije. Nuspojave su slične kao kod ostalih pripadnika skupine anti-TNF- $\alpha$  lijekova. (19,25)

## **5.2. DRUGI BIOLOŠKI LIJEKOVI**

Osim anti-TNF- $\alpha$  lijekova, u liječenju upalnih bolesti crijeva koriste se i inhibitori interleukina 12 i 23 te inhibitori stanične adhezije, a u procesu istraživanja su i mnogi drugi biološki lijekovi.

Ustekinumab je humano monoklonalno protutijelo usmjereno protiv p40 podjedinice zajedničke interleukinima IL-12 i IL-23. Odobrile su ga 2016. godine Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) i Europska agencija za lijekove (EMA) za liječenje Crohnove bolesti refraktorne na konvencionalnu terapiju ili terapiju anti-TNF- $\alpha$  lijekovima. Lijek je pokazao klinički učinak u 37% pacijenata s Crohnovom bolešću kod kojih je izostao učinak pri primjeni anti-TNF- $\alpha$  terapije. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdila njegova dugoročna sigurnost u liječenju pacijenata s upalnom bolesti crijeva. (17,30,31)

Inhibitori stanične adhezije lijekovi su koji djeluju na adhezijske molekule (primjerice integrine) čime utječu na migraciju leukocita i infiltraciju submukoze limfocitima čime smanjuju upalu prisutnu u crijevima. Natalizumab je IgG4 monoklonalno protutijelo protiv  $\alpha$ 4 integrina, a vedolizumab monoklonalno protutijelo protiv  $\alpha$ 4 $\beta$ 7 integrina, pri čemu je ono selektivnije za stanice crijeva u usporedbi s natalizumabom koji djeluje i u ostalim dijelovima organizma, primjerice mozgu. Natalizumab je odobrila FDA za liječenje Crohnove bolesti, međutim, u državama Europske unije nije odobren zbog rizika od pojave progresivne multifokalne leukoencefalopatije. Vedolizumab je odobrila i EMA za liječenje Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa, s obzirom na to da je lijek selektivan za crijevne stanice te kod njega nije povećan rizik pojave te bolesti. (30,31)

## **6. PRIMJENA BIOLOŠKE TERAPIJE U LIJEČENJU MALIGNIH BOLESTI**

Maligne bolesti danas su jedan od vodećih uzroka smrti u razvijenim zemljama, pri čemu su samo 2018. godine, prema procjenama Svjetske zdravstvene organizacije, odnijele globalno više od 9 milijuna života. (32) Konvencionalna terapija, koja uključuje kirurško liječenje, radioterapiju i kemoterapiju, dobila je posljednjih desetljeća pojačanje u obliku nove ciljane terapije. Uvođenjem bioloških lijekova u terapiju tumora, kao samostalne terapije ili u kombinaciji s konvencionalnom, poglavito kemoterapijom, poboljšano je preživljenje pacijenata oboljelih od malignih bolesti te kvaliteta njihova života. Konvencionalna terapija slabe je učinkovitosti u diseminiranih oblika malignih bolesti i uzrokuje česte i teške nuspojave, te se koristi biološke terapije očituje upravo u većoj učinkovitosti te prihvatljivijem spektru nuspojava. Danas se ona koristi u liječenju mnogih

onkoloških stanja – limfoma, leukemija, karcinoma dojke, pluća, bubrega, prostate, kolorektalnog karcinoma, melanoma i drugih. Od svih odobrenih bioloških lijekova posljednjih nekoliko godina, najveći dio zauzimaju lijekovi odobreni upravo u indikaciji liječenja neke od malignih bolesti. (4,33)

Maligne stanice razlikuju se od normalnih stanica po svojoj besmrtnosti, brzom adaptaciji i otpornosti na zaštitne mehanizme organizma. Proučavanje prirode i ponašanja tumorskih stanica dovelo je do spoznaja o načinu na koji na njihovo ponašanje možemo utjecati, a otkrićem mnogih signalnih puteva, regulatornih mehanizama, receptora i gena dobivene su ciljane molekule za razvoj novih lijekova. Temelj djelovanja biološke terapije je u poboljšavanju djelovanja vlastitog imunološkog sustava u borbi protiv maligne bolesti. Tumori uzrokuju supresiju imunološkog sustava, izbjegavajući njegov nadzor nad svojim rastom i progresijom. Na razne načine biološki lijekovi potiču djelovanje imunološkog sustava – inhibicijom imunoloških kontrolnih točaka, cjepivima, citokinima, poticanjem imunološki posredovane apoptoze, a mogu djelovati i izravno na tumorske stanice, primjerice, aktivacijom apoptoze djelovanjem na unutarstaničnu signalnu kaskadu te prenošenjem radioaktivnih ili toksičnih tvari do ciljanih promijenjenih stanica. Osim toga, korisni su i u liječenju nuspojava uzrokovanih konvencionalnom onkološkom terapijom, poput čimbenika rasta u liječenju hematološke toksičnosti uzrokovane kemoterapijom. (33–35)

## **6.1. MONOKLONALNA PROTUTIJELA**

U terapiji malignih bolesti danas se koriste klasična monoklonalna protutijela, imunokonjugati i inhibitori imunoloških kontrolnih točaka. Prvo odobreno monoklonalno protutijelo za liječenje maligniteta bio je rituksimab, koji je od FDA 1997. godine dobio odobrenje za liječenje Ne-Hodgkinovog limfoma. Danas ih je odobreno više od 15, a mnoga su u procesu kliničkih istraživanja.

Od klasičnih monoklonalnih protutijela u liječenju tumora danas su najznačajnija ona usmjerena na CD, EGF, VEGF te HER2 molekule. Trastuzumab je humanizirano monoklonalno protutijelo koje inhibira receptor humanog epitelnog čimbenika rasta (HER2), molekulu koja je pretjerano eksprimirana na stanicama mnogih tumora, a zaslužna je za regulaciju staničnog rasta i diferencijacije. Osim inhibicijom proliferacije stanica, trastuzumab djeluje na tumore uzrokujući antitijelom posredovanu citotoksičnost te citotoksičnost ovisnu o komplementu. To je prvo monoklonalno protutijelo odobreno za liječenje solidnog tumora, odobreno 1998. godine za liječenje HER2 pozitivnog karcinoma dojke (koji čini 15% karcinoma dojke u žena), a danas se

koristi i u liječenju adenokarcinoma želuca. Koristi se kao monoterapija ili u kombinaciji s kemoterapijom.

Cetuksimab je kimerično monoklonalno protutijelo usmjereno na receptor za epidermalni čimbenik rasta. Djeluje na sličnom principu kao trastuzumab, a odobren je za liječenje metastatskog kolorektalnog karcinoma i nekih vrsta raka glave i vrata, kao monoterapija ili u kombinaciji s kemoterapijom.

Bevacizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo protiv molekule vaskularnog endotelnog čimbenika rasta (VEGF) kojim je posredovana angiogeneza. Tumorske stanice potiču angiogenezu izlučivanjem ovog čimbenika čime je omogućena progresija tumora, a vezanjem za VEGF bevacizumab sprječava njegovo vezanje za pripadajući receptor i postizanje učinka angiogeneze. Koristi se u liječenju karcinoma debelog crijeva, pluća, dojke i bubrega te glioblastoma. Liječenje bevacizumabom u pacijenata može dovesti do pojave gastrointestinalne perforacije, krvarenja i tromboembolije.

Rituksimab je kimerično protutijelo koje se veže na CD20 molekulu na B limfocitima, čime potiče apoptozu stanice, antitijelom posredovanu citotoksičnost ili citotoksičnost ovisnu o komplementu. Koristi se u liječenju B staničnog Ne-Hodgkinovog limfoma i kronične limfocitne leukemije, s obzirom na to da uklanja maligne B limfocite iz organizma, ne djelujući na matične stanice. Alemtuzumab je humanizirano protutijelo usmjereno na CD52 molekulu na limfocitima, makrofazima, monocitima i drugim stanicama, a koristi se u liječenju kronične limfocitne leukemije.

Imunokonjugati koji se koriste u liječenju maligniteta monoklonalna su protutijela povezana s radioaktivnim tvarima ili citotoksičnim lijekovima. <sup>90</sup>Y-Ibritumomab tiuksetan i <sup>131</sup>I-Tositumomab usmjereni su na CD20 molekulu te se vežu za B limfocite uzrokujući radioaktivnošću stimuliranu apoptozu tih stanica, a koriste se u liječenju Ne-Hodgkinovog limfoma. Gemtuzumab i brentuksimab protutijela su povezana s tvarima citotoksičnog djelovanja na tumorske stanice (kalikeamicinom, odnosno auristatinom), a omogućuju ciljano djelovanje na tumorske stanice te manje sistemnih nuspojava u usporedbi s klasičnom kemoterapijom. Gemtuzumab djeluje na stanice s eksprimiranom CD33 molekulom, a koristi se u liječenju akutne mijeloične leukemije, dok se brentuzumab veže na CD30 molekulu eksprimiranu na stanicama nekih limfoma. (33,35–39)

Inhibitori imunoloških kontrolnih točaka monoklonalna su protutijela koja djeluju na molekulu CTLA-4 ili receptor PD-1, koji su eksprimirani na T limfocitima, te na molekulu PD-L1 eksprimiranu



na tumorskim stanicama. Te su molekule važne točke u regulaciji aktivacije T limfocita. Nakon što antigen-prezentirajuće stanice prezentiraju antigene T limfocitima dolazi do njihove aktivacije, pri čemu CTLA-4 molekula postaje eksprimirana na membrani limfocita te se spaja s CD80 ili CD84 molekulom na antigen-prezentirajućoj stanici kako bi zaustavila pretjeranu aktivaciju limfocita. Tom povratnom inhibicijom imunološki sustav sprječava pretjeranu reakciju na određeni antigen. Inhibiranjem ove kočnice u regulaciji imunog odgovora može se osloboditi jaka antitumorska aktivnost T limfocita. Na tom principu djeluje ipilimumab, prvi odobreni inhibitor kontrolne točke, koji je FDA odobrila 2011. godine za liječenje neresektabilnog i metastatskog melanoma, a danas se istražuje njegova potencijalna uloga u liječenju karcinoma bubrežnih stanica, prostate, pluća te drugih malignih bolesti. Aktivirani T limfociti dopijevaju u područje tumora gdje se receptor PD-1 na membrani T limfocita susreće s PD-L1 ligandom na tumorskoj stanici, pri čemu dolazi do supresije imunološkog odgovora na tumorske stanice. Inhibicijom PD-1 molekule na limfocitu (nivolumab, pembrolizumab) ili PD-L1 liganda na tumorskim stanicama (atezolizumab, avelumab, durvalumab) može se spriječiti ova interakcija, time i supresija T limfocita, te omogućiti antitumorski odgovor imunološkog sustava. Ovi su lijekovi odobreni u širem spektru indikacija u odnosu na CTLA-4 inhibitore – osim u liječenju melanoma, koriste se u liječenju metastatskog karcinoma pluća nemalih stanica, karcinoma bubrega, karcinoma urotela, Hodgkinovog limfoma, karcinoma glave i vrata, hepatocelularnog karcinoma te kolorektalnog karcinoma. Najčešće nuspojave koje se javljaju pri liječenju inhibitorima imunoloških kontrolnih točaka su dermatološke (pruritis) i gastroenterološke nuspojave (proljev, kolitis), a javljaju se i hepatotoksičnost, neurotoksičnost, endokrinopatije, pneumonitis i druge rjeđe nuspojave. Češće su u CTLA-4 inhibitora, ali su i kod njih u usporedbi s nuspojavama pri primjeni konvencionalne terapije, poput kemoterapije, ipak lakše podnošljive. (36,40,41)

## **6.2. DRUGI BIOLOŠKI LIJEKOVI**

Citokinske molekule i cjepiva čine aktivni oblik imunoterapije u liječenju malignih bolesti. Citokini potiču aktivnost imunološkog sustava poticanjem proliferacije i diferencijacije stanica, a djeluju i na prirodnu i stečenu imunost. Time pojačavaju obranu organizma protiv tumorskih stanica. Zasad se u liječenju tumora koriste interleukin 2 (IL-2) i interferon  $\alpha 2b$  (IFN-  $\alpha 2b$ ). IL-2 odobren je za liječenje metastatskog melanoma te metastatskog karcinoma bubrega. IFN- $\alpha 2b$  odobren je za liječenje melanoma, Ne-Hodgkinovog limfoma, leukemije vlasastih stanica te Kaposijevog sarkoma povezanog s AIDS-om. Budući da djeluju sistemno, nedostatak im je pojava sistemnih nuspojava, koje se pokušavaju izbjeći razvojem takvih lijekova čije će djelovanje biti

ograničeno samo na područje tumora. Također, ispituju se kombinacije citokina i drugih imunoterapija, od kojih se očekuje učinkovitije sinergističko djelovanje u usporedbi s monoterapijom. (33,42)

Cjepiva se koriste u prevenciji i liječenju malignih bolesti. Preventivna cjepiva, poput onog protiv virusa hepatitisa B i onog protiv humanog papiloma virusa, sprječavaju infekciju mikroorganizmima uz koju je povezan povećan rizik nastanka maligniteta. Terapijska cjepiva sadrže antigen eksprimiran na tumorskim stanicama koji može potaknuti djelovanje imunološkog sustava na njih. Danas je odobren Sipuleucel-T za liječenje metastatskog karcinoma prostate, a koristi se u ex vivo pristupu stanicama imunološkog sustava. Naime, pacijentima se prvo ekstrahiraju dendritičke stanice koje se izlože djelovanju fosfataze prostatične kiseline (PAP), antigenu prisutnom na stanicama karcinoma prostate, te djelovanju čimbenika poticanja granulocitnih i makrocitnih kolonija (GM-CSF). Nakon toga dendritičke se stanice vraćaju u organizam pacijenata, pri čemu dolazi do stimulacije T limfocita specifičnih za prepoznavanje PAP antigena. Istražuju se i drugi pristupi u razvoju cjepiva na tumorske antigene. (40)

## **7. PRIMJENA BIOLOŠKE TERAPIJE U LIJEČENJU REUMATOLOŠKIH BOLESTI**

Biološka terapija dominantno se u reumatologiji koristi u liječenju reumatoidnog artritisa, ankilozirajućeg spondilitisa te psorijatičnog artritisa.

Reumatoidni artritis upalna je reumatska bolest kroničnog i progresivnog tijeka koja zahvaća dominantno zglobove, iako može zahvatiti mnoga tkiva i organe. Incidencija ove bolesti na svjetskoj je razini 40 novooboljelih godišnje na 100 000 stanovnika, a češće se javlja u žena nego u muškaraca (2-3 puta češće). Etiologija reumatoidnog artritisa još uvijek nije u potpunosti razjašnjena, a smatra se da je nastanak ove bolesti rezultat djelovanja genetskih i okolišnih čimbenika (na primjer, konzumacije alkohola, pušenja). U podlozi su kliničkih manifestacija ove bolesti autoimuni mehanizmi, pri čemu dolazi do disfunkcije imunološkog sustava, te proupalnog odgovora posredovanog i B i T stanicama. Zahvaćeni su najčešće zglobovi šaka i stopala, pri čemu je prisutna simetrična distribucija zahvaćenosti zglobova. Zglobovi su bolni, edematozni, slabije pokretni (javlja se jutarnja ukočenost zglobova), a napredovanjem bolesti dolazi do njihove

trajne destrukcije i deformacije. Mogu se javiti i sustavni simptomi, kao što su umor, vrućica, anemija, kao i ekstraartikularne manifestacije bolesti (vaskulitis, pleuritis, perikarditis, glomerulonefritis, episkleritis i skleritis, supkutani čvorići i druge) koje se javljaju najčešće u dugotrajnim i težim oblicima bolesti. Reumatoidni artritis dijagnosticira se uglavnom pomoću kliničkih i seroloških parametara, iako slikovne metode mogu biti korisne u slučaju dvojbe (ultrazvuk, radiografija, MR). Klasificira se po kriterijima Američkog reumatološkog društva (ACR) i Europske lige za borbu protiv reumatizma (EULAR) iz 2010. godine, kojima je omogućeno ranije postavljanje dijagnoze reumatoidnog artritisa, što je izrazito bitno jer se ranom terapijom može usporiti napredovanje bolesti te odgoditi ili čak spriječiti nastanak trajnih deformiteta. Reumatoidni artritis obilježen je pozitivnim reumatoidnim čimbenikom (RF) i anticitrulinskim protutijelima (anti-CCP), koja su nešto specifičnija za ovu bolest nego RF, iako se oba markera mogu naći i u drugih upalnih bolesti. U liječenju reumatoidnog artritisa koriste se nesteroidni antireumatici (NSAID) i kortikosteroidi u razdobljima aktivne bolesti jer smanjuju upalu i simptome do početka djelovanja lijekova koji modificiraju tijek bolesti (DMARD), što može trajati i nekoliko tjedana. Temelj konvencionalne terapije su lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (metotreksat, sulfasalazin, hidroksiklorokin), a potrebno je započeti liječenje što je ranije moguće kako bi se postigla dugotrajna remisija bolesti. Mogu se koristiti kao monoterapija ili kombinacije lijekova, a ako ne dođe do postizanja očekivanog učinka, tada se razmatra uvođenje biološke terapije u liječenje reumatoidnog artritisa. (43–46)

Seronegativni spondiloartritisi skupina su autoimunih bolesti kojima je zajedničko dominantno zahvaćanje zglobova kralježnice (iako zahvaćaju i druge zglobove te razna tkiva i organe), zatim HLA-B27 antigen, te odsutnost reumatoidnog faktora. Kao i kod reumatoidnog artritisa, etiologija ovih bolesti još je uvijek nepoznata. Skupinu čine ankilozirajući spondilitis, psorijatični artritis, reaktivni artritis, enteropatski artritis, juvenilni idiopatski artritis te nediferencirani spondiloartritis. (47,48)

Ankilozirajući spondilitis javlja se 2-3 puta češće u muškaraca, s vrhuncem pojavljivanja u trećem desetljeću života. Zahvaća dominantno sakroilijačne zglobove, ali javljaju se i periferni artritis, entezitis, uveitis, aortitis, perikarditis, glomerulonefritis te plućna fibroza. Tipično se u pacijenata oboljelih od ankilozirajućeg spondilitisa javlja križobolja izražena pogotovo noću i ujutro uz jutarnju ukočenost, a s vremenom se smanjuje pokretljivost kralježnice zbog ankiloze te se javlja pogrbljeno držanje. Dijagnoza se postavlja uglavnom klinički, dok serološke značajke (povišena brzina sedimentacije eritrocita i CRP, pozitivni HLA-B27, a negativni RF i anti-CCP) te radiološki znakovi sakroileitisa mogu također biti od pomoći. Liječenje se temelji na fizikalnoj

terapiji i nesteroidnim antireumaticima koji smanjuju simptome. U težim oblicima bolesti koristi se biološka terapija koje djeluje na sakroileitis, ali i na ekstrapinalne manifestacije bolesti. (47,48)

Psorijatični artritis seronegativna je artropatija koja zahvaća kralježnicu i periferne zglobove, dovodi do destrukcije zglobova zbog erozivnog karaktera artritisa te do ankiloze kralježnice. Udružen je s pojavom kožne psorijaze, a u 84% pacijenata pojavi artritisa prethodi pojava kožnog oblika bolesti. U patogenezi bolesti autoimuna je podloga posredovana genetskim čimbenicima (pojava bolesti povezana je s HLA skupinom gena), kao i okolišnim, a smatra se da važnu ulogu imaju citokini IL-12, IL-17, IL-23, što se koristi pri razvoju ciljane terapije. Simptomi kod pacijenata uključuju bol, ukočenost, oteklinu, smanjenu pokretljivost zahvaćenih zglobova, a karakterističan je daktilitis. U postavljanju rane dijagnoze korisni su CASPAR (Classification of Psoriatic Arthritis) kriteriji koji se temelje na kliničkim, laboratorijskim i radiološkim značajkama bolesti. U liječenju psorijatičnog artritisa koristi se fizikalna terapija, nesteroidni reumatici, glukokortikoidi, DMARD, a kod izostanka odgovora na konvencionalnu terapiju može se uvesti biološka. (48,49)

### **7.1. ANTI-TNF- $\alpha$ TERAPIJA**

Anti-TNF- $\alpha$  terapija prvi je oblik biološke terapije korišten u liječenju reumatskih bolesti. Prvi biološki lijek odobren u reumatološkoj indikaciji bio je etanercept, koji je FDA odobrila 1998. godine za liječenje reumatoidnog artritisa. Danas su u Hrvatskoj, osim etanercepta, odobreni i infliksimab, adalimumab, certolizumab pegol i golimumab. TNF- $\alpha$  citokin je značajan u mnogim imunološkim i autoimunim procesima, a tako važnu ulogu ima i u patogenezi reumatoloških bolesti zbog čega je cilj djelovanja biološke terapije. Ovi su lijekovi pokazali značajnu učinkovitost u liječenju reumatoloških bolesti, smanjujući aktivnost bolesti, poboljšavajući kliničku sliku, smanjujući nastanak trajnih posljedica i poboljšavajući ishod u većine pacijenata. Međutim, u oko 30% pacijenata terapija anti-TNF- $\alpha$  agensom mora se prekinuti zbog primarne neučinkovitosti, gubitka učinkovitosti nakon određenog vremena ili pojave ozbiljnih nuspojava. U tim slučajevima jedna je mogućnost zamjena lijeka lijekom istog mehanizma djelovanja (drugim anti-TNF- $\alpha$  lijekom), a druga mogućnost je primjena lijeka različitog mehanizma djelovanja. Anti-TNF- $\alpha$  lijekovi učinkoviti su kao monoterapija, međutim, koristi ih se u kombinaciji s DMARD lijekovima (metotreksatom) zbog povećane učinkovitosti kombinacije lijekova u odnosu na monoterapiju, te zbog smanjene pojave neutralizirajućih antitijela na lijek. Prije primjene anti-TNF- $\alpha$  terapije obavezan je probir na hepatitis B i C te na latentnu tuberkulozu, kako bi se odabrali pacijenti pogodni za terapiju te izbjegle teže neželjene posljedice liječenja. (44,45,50–52)

U liječenju reumatoidnog artritisa biološka terapija uvodi se u slučaju neuspješne terapije konvencionalnim lijekovima, odnosno, ako u 6 mjeseci liječenja s najmanje 2 DMARD lijeka u punoj dozi (od kojih jedan mora biti metotreksat) izostane željeni učinak. Anti-TNF- $\alpha$  lijekovi najčešće su prvi izbor, iako to mogu biti rituksimab ili tocilizumab (koji ima prednost u slučaju potrebe za monoterapijom). Ako se u 6 mjeseci ne postigne željeni učinak prvim biološkim lijekom, on se može zamijeniti drugim (iz iste skupine ili neke druge skupine bioloških lijekova). U liječenju ankilozirajućeg spondilitisa biološka terapija također se uvodi u slučaju neuspješne terapije konvencionalnim lijekovima, odnosno, ako u 3 mjeseca liječenja s najmanje 2 NSAID u punoj dozi (od kojih jedan mora biti indometacin) izostane željeni učinak, a učinak biološke terapije procjenjuje se nakon 3 mjeseca primjene. U slučaju psorijatičnog artritisa također je potrebna primjena metotreksata u punoj dozi tijekom 3 mjeseca jer se tada očekuje njegov puni učinak, a ako on izostane primjenjuje se biološka terapija, čija se učinkovitost procjenjuje nakon 3 mjeseca. Primjena anti-TNF- $\alpha$  terapije izbjegava se u vrijeme trudnoće i dojenja, kod prisutne latentne tuberkuloze, hepatitisa B i C, anamneze multiple skleroze, malignih bolesti i sistemnog eritematoznog lupusa, te kod kongestivnog zatajivanja srca. (45,53)

Etanercept je solubilni fuzijski protein TNF- $\alpha$  receptora vezan za IgG1 protutijelo. Njegova je uloga vezanje TNF- $\alpha$  molekule čime se sprječava njeno vezanje na stanične receptore. Odobren je za liječenje reumatoloških bolesti, a primjenjuje se supkutano dvaput tjedno u dozi od 25 mg ili jednom tjedno u dozi od 50 mg. Po učinkovitosti i spektru nuspojava sličan je ostalim agensima iz skupine anti-TNF- $\alpha$  lijekova. U Hrvatskoj je danas odobren i biosimilar etanercepta. (44,45,51)

## **7.2. DRUGI BIOLOŠKI LIJEKOVI**

U liječenju reumatoloških bolesti koriste se i inhibitori IL-1, inhibitori IL-6, lijekovi usmjereni na CD20, abatacept, inhibitori IL-17 te inhibitori IL-12 i IL-23.

Anakinra je rekombinantni inhibitor IL-1. U pacijenata oboljelih od reumatoidnog artritisa pokazalo se da razina IL-1 u plazmi i sinovijalnoj tekućini korelira s aktivnosti bolesti. Anakinra sprječava vezanje IL-1 za pripadajući stanični receptor čime smanjuje njegovo proupalno djelovanje. Dovodi do smanjenja aktivnosti bolesti, simptoma, progresije bolesti, poboljšava funkcionalnost i ishod u pacijenata oboljelih od reumatoidnog artritisa, zbog čega je anakinru 2001. godine odobrila FDA u toj indikaciji. Primjenjuje se supkutano u dozi od 100 mg dnevno. Najčešće nuspojave su reakcije na mjestu primjene lijeka u obliku svrbeža i eritema. Danas se ovaj lijek rjeđe koristi u liječenju reumatoidnog artritisa zbog manje učinkovitosti u odnosu na

druge biološke lijekove koji se primjenjuju u istoj indikaciji, zbog potrebe za dnevnom primjenom lijeka te nedovoljno istraženim spektrom nuspojava. (44,54)

Tocilizumab je rekombinantno humanizirano monoklonalno protutijelo usmjereno na receptor za IL-6. Sprječavanjem vezanja IL-6 na pripadajući stanični receptor, tocilizumab inhibira intracelularne signalne puteve koji dovode do aktivacije i diferencijacije B i T limfocita te njihov proupalni odgovor. U pacijenata oboljelih od reumatoidnog artritisa koncentracija IL-6 u plazmi i sinovijalnoj tekućini zahvaćenih zglobova je povećana, a intravenoznom primjenom tocilizumaba u dozi od 8 mg/kg tjelesne težine svaka 4 tjedna mogu se smanjiti simptomi bolesti. Može se primjenjivati kao monoterapija ili u kombinaciji s DMARD. Odobren je za liječenje reumatoidnog artritisa u pacijenata koji ne reagiraju na konvencionalnu terapiju. Primjenjuje se uglavnom nakon neuspješne terapije anti-TNF- $\alpha$  lijekovima ili u slučajevima kada su oni kontraindicirani. Najčešće su nuspojave vezane uz terapiju tocilizumabom infekcije gornjeg respiratornog te gastrointestinalnog sustava, a teže nuspojave su rijetke te se lijek smatra sigurnim za primjenu. (44,55)

Rituksimab, kimerično protutijelo koje se veže na CD20 molekulu na B limfocitima, koristi se u kombinaciji s metotreksatom u liječenju reumatoidnog artritisa koji ne odgovara na konvencionalnu terapiju, te na liječenje anti-TNF- $\alpha$  lijekovima. Posebno je koristan u pacijenata liječenih od limfoma, pacijenata s anamnezom malignih ili demijelinizirajućih bolesti te u osoba s latentnom infekcijom tuberkuloze. Uobičajeni protokol uključuje primjenu dviju intravenoznih injekcija u dozi od 1000 mg u razmaku od 2 tjedna, nakon čega se sljedeći ciklus može primijeniti nakon 24 tjedna u slučaju reaktivacije bolesti. Preporučuje se primjena antihistaminika ili kortikosteroida prije primjene rituksimaba kako bi se izbjegla pojava infuzijske reakcije. (45,52,55)

Abatacept je rekombinantni fuzijski protein CTLA-4 vezan za IgG1. Sprječavajući stimulaciju T limfocita preko antigen prezentirajućih stanica, dovodi do protuupalne aktivnosti u organizmu. Odobren je za liječenje reumatoidnog artritisa u SAD-u, međutim, ne i u Hrvatskoj. Najčešće se primjenjuje po protokolu u kojem nakon prve intravenozno primijenjene injekcije u dozi od 10 mg/kg tjelesne težine slijede još dvije (druga 2, a treća 4 tjedna nakon prve doze). U održavanju primjenjuje se svaka 4 tjedna nova doza. Lijek je učinkovit i siguran za primjenu. Nuspojave su većinom blage ili umjerene težine, a najčešće je riječ o infekcijama, mučnini, glavobolji i infuzijskim reakcijama. (44,55)

Sekukinumab je humano monoklonalno protutijelo koje djeluje na IL-17A molekulu, pritom ju neutralizirajući. Odobren je za liječenje psorijaze i psorijatičnog artritisa te ankilozirajućeg

spondilitisa u slučaju neadekvatnog odgovora na konvencionalnu terapiju. Primjenjuje se supkutano. Od nuspojava najvažniji je povećan rizik od nastanka infekcije, posebno kandidijaze. Nije isključena njegova uloga u potenciranju nastanka imunoloških zbivanja poput Crohnove bolesti. (56,57)

Ustekinumab, inhibitor interleukina 12 i 23, odobren je za liječenje psorijaze i psorijatičnog artritisa koji ne odgovara na konvencionalnu terapiju, a može se primjenjivati kao monoterapija ili u kombinaciji s metotreksatom. Njegova primjena može u pacijenata povećati rizik od nastanka infekcije. (56,57)

## 8. ZAKLJUČAK

Razvoj tehnologije u suvremenoj medicini doveo je do mogućnosti razvoja biološke terapije – „pametnih“, ciljanih lijekova koji su unaprijedili liječenje mnogih bolesti. Osim u liječenju upalnih bolesti crijeva, malignih bolesti i reumatoloških bolesti, ovi se lijekove koriste i u liječenju multiple skleroze, dijabetesa, anemije, astme, cistične fibroze, hemofilije, osteoporoze te kardiovaskularnih, zaraznih, endokrinoloških bolesti. Istražuje se njihova primjena u mnogim bolestima te se očekuje da će broj bolesti u kojima se koristi biološka terapija u budućnosti rasti. Budući da je na tržištu sve više biosličnih lijekova, takva terapija postaje jeftinija i pristupačnija sve većem broju pacijenata te će imati sve veću ulogu u suvremenoj medicini. Poseban je njihov značaj kao lijekova koji mogu utjecati na patogenezu bolesti, ne samo na simptome, pri čemu su učinkovitiji te mogu mijenjati prirodni tijek bolesti, usporiti progresiju nekih kroničnih bolesti te utjecati na preživljenje i kvalitetu života pacijenata. Međutim, treba imati na umu da biološka terapija ima određeni spektar nuspojava, od kojih neke mogu biti i životno ugrožavajuće, zbog čega je važno dobro procijeniti kod kojih će pacijenata ona biti učinkovita, pa se danas istražuju i markeri bolesti koji bi mogli pri tome pomoći. Osim toga, pacijente na biološkoj terapiji potrebno je redovito kontrolirati te u određenim vremenskim razdobljima procjenjivati učinkovitost terapije i eventualnu pojavu nuspojava. Nedostaci biološke terapije su potreba za parenteralnim načinom primjene te visoka cijena, ali zbog mnogih prednosti njihova potrošnja u suvremenoj kliničkoj praksi raste.



## **9. ZAHVALE**

Zahvaljujem mentorici, prof.dr.sc. Iveti Merćep, na pomoći prilikom izrade ovog rada.

Zahvaljujem obitelji i prijateljima na bezuvjetnoj podršci i razumijevanju tijekom svih ovih godina.

## 10. LITERATURA

1. RH. Zakon o lijekovima [Internet]. NN 76/13, 90/14, 100/18. 2013. [pristupljeno 04.05.2019.]. Dostupno na: [http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013\\_06\\_76\\_1522.html](http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_06_76_1522.html)
2. Sekhon BS. Biopharmaceuticals: An overview. *Thai J Pharm Sci.* 2010;34:1-19.
3. Halpern W, Hutto D. Biopharmaceuticals. Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology. 3. izd. Amsterdam: Academic Press; 2013.
4. Walsh G. Biopharmaceutical benchmarks 2018. *Nat Biotechnol.* 2018;36:1136–1145.
5. Jozala AF, Rangel-Yagui C, Breyer CA, Tundisi LL, Pessoa A, Jozala AF i sur. Biopharmaceuticals from microorganisms: from production to purification. *Braz J Microbiol.* 2016;47:51–63.
6. Eisenberg S. Biologic therapy. *J Infus Nurs.* 2012;35(5):301-13.
7. Johnston SL. Biologic therapies: what and when. *J Clin Pathol.* 2007;60(1):8–17.
8. Andrews L, Ralston S, Blomme E, Barnhart K. A snapshot of biologic drug development: Challenges and opportunities. *Hum Exp Toxicol.* 2015;34(12):1279-85.
9. Dobrenkov K, Cheung NK. 30 - Therapeutic Antibodies and Immunologic Conjugates. U: Niederhuber JE, Armitage JO, Tepper JE, Kastan MB, Doroshow JH, ur. *Abeloff's Clinical Oncology.* 6. izd. Elsevier; 2020. Str. 486-499.
10. Stoddard BL, Khvorova A, Corey DR, Dynan WS, Fox KR. Editorial: Nucleic Acids Research and Nucleic Acid Therapeutics. *Nucleic Acids Res.* 2018;46(4):1563–1564.
11. Scherer K, Spoerl D, Bircher AJ. Adverse drug reactions to biologics. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010;8(6):411-26.
12. Hansel TT, Kropshofer H, Singer T, Mitchell JA, George AJT. The safety and side effects of monoclonal antibodies. *Nat Rev Drug Discov.* 2010;9(4):325-38.
13. Patel SV, Khan DA. Adverse Reactions to Biologic Therapy. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2017;37(2):397–412.
14. Vultaggio A, Castells MC. Hypersensitivity reactions to biologic agents. *Immunol Allergy*

- Clin North Am. 2014;34(3):615-32.
15. Lee SJ, Kavanaugh A, Jolla L. Basic and clinical immunology Rostrum Adverse reactions to biologic agents : Focus on autoimmune disease therapies. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(4):900-5.
  16. Vucelic B, Cukovic-Cavka S, Banic M, Bilic A, Borzan V, Duvnjak M i sur. Hrvatski konsenzus o liječenju upalnih bolesti crijeva biološkom terapijom. *Acta Med Croatica.* 2013;67:75–87.
  17. Coskun M, Vermeire S, Nielsen OH. Novel Targeted Therapies for Inflammatory Bowel Disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2017;38:127–42.
  18. Cohen BL, Sachar DB. Update on anti-tumor necrosis factor agents and other new drugs for inflammatory bowel disease. *BMJ.* 2017;357:j2505.
  19. Rawla P, Sunkara T, Raj JP. Role of biologics and biosimilars in inflammatory bowel disease: current trends and future perspectives. *J Inflamm Res.* 2018;11:215-226.
  20. De Mattos BRR, Garcia MPG, Nogueira JB, Paiatto LN, Albuquerque CG, Souza CL i sur. Inflammatory bowel disease: An overview of immune mechanisms and biological treatments. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:493012.
  21. Kim DH, Cheon JH. Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease and Recent Advances in Biologic Therapies. *Immune Netw.* 2017;17(1):25–40.
  22. Duvnjak M, Bilić A, Baršić N, Tomašić V, Stojsavljević S. Klasični lijekovi koji se upotrebljavaju u liječenju upalnih bolesti crijeva. *Acta Med Croatica.* 2013;67:111-124.
  23. Kim DH, Cheon JH. Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease and Recent Advances in Biologic Therapies. *Immune Netw.* 2017;17(1):25-40.
  24. Marušić M, Mihaljević S. Farmakologija bioloških lijekova. *Acta Med Croatica.* 2013;67:125–30.
  25. Krznarić Ž, Štimac D, Franjić N, Kunović A, Ljubas Kelečić D. Mjesto biološke terapije u liječenju upalnih bolesti crijeva i procjena njene djelotvornosti. *Acta Med Croatica.* 2013;67:145-155.
  26. Troškot B, Šimunić M. Nuspojave i kontraindikacije za biološku terapiju u upalnim bolestima crijeva. *Acta Med Croatica.* 2013;67:131-143.

27. Vermeire S, Gils A, Accossato P, Lula S, Marren A. Immunogenicity of biologics in inflammatory bowel disease. *Ther Adv Gastroenterol*. 2018;11:1–13.
28. Borman ZA, Côté-Daigneault J, Colombel JF. The risk for opportunistic infections in inflammatory bowel disease with biologics: an update. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;12:1101–8.
29. Axelrad JE, Lichtiger S, Yajnik V. Inflammatory bowel disease and cancer: The role of inflammation, immunosuppression, and cancer treatment. *World J Gastroenterol*. 2016;22(20):4794-801.
30. Ungar B, Kopylov U. Advances in the development of new biologics in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol* 2016;29(3):243-248.
31. Chan HC, Ng SC. Emerging biologics in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2016;52(2):141-150.
32. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
33. Schuster M, Nechansky A, Loibner H, Kircheis R. Cancer immunotherapy. *Biotechnol J*. 2006;1:138–147.
34. Rugo HS, Linton KM, Cervi P, Rosenberg JA, Jacobs I. A clinician’s guide to biosimilars in oncology. *Cancer Treat Rev*. 2016;46:73-9.
35. Morrissey KM, Yuraszeck TM, Li CC, Zhang Y, Kasichayanula S. Immunotherapy and Novel Combinations in Oncology: Current Landscape, Challenges, and Opportunities. *Clin Transl Sci*. 2016;9:89–104.
36. Cruz E, Kayser V. Monoclonal antibody therapy of solid tumors: clinical limitations and novel strategies to enhance treatment efficacy. *Biologics*. 2019;13:33–51.
37. Vrbanec D, Belev B. “Pametni Lijekovi” u gastrointestinalnoj onkologiji. *Medicus*. 2013;21:249–57.
38. Sharkey RM, Goldenberg DM. Targeted Therapy of Cancer: New Prospects for Antibodies and Immunoconjugates. *CA Cancer J Clin*. 2006;56(4):226-43.
39. Zhou L, Xu N, Sun Y, Liu XM. Targeted biopharmaceuticals for cancer treatment. *Cancer*

- Lett. 2014;352:145–51.
40. Zhang H, Chen J. Current status and future directions of cancer immunotherapy. *J Cancer*. 2018;9(10):1773-1781.
  41. Hargadon KM, Johnson CE, Williams CJ. Immune checkpoint blockade therapy for cancer: An overview of FDA-approved immune checkpoint inhibitors. *Int Immunopharmacol*. 2018;62:29-39.
  42. Berraondo P, Sanmamed MF, Ochoa MC, Etxeberria I, Aznar MA, Pérez-Gracia JL i sur. Cytokines in clinical cancer immunotherapy. *Br J Cancer*. 2019;120(1):6-15.
  43. Kirchner E. Rheumatoid Arthritis: Pathophysiology and Safe Administration of Biologics. *J Infus Nurs*. 2017;40(6):364-366.
  44. Curtis JR, Singh JA. The Use of Biologics in Rheumatoid Arthritis: Current and Emerging Paradigms of Care. *Clin Ther*. 2011;33(6):679–707.
  45. Mitrović J, Morović-Vergles J, Martinović Kaliterna D i sur. Prijedlog preporuka hrvatskoga reumatološkog društva za liječenje bolesnika s reumatoidnim artritismom biološkim i ciljanim sintetskim lijekovima. *Reumatizam*. 2017;64:65–70.
  46. Kourilovitch M, Galarza-Maldonado C, Ortiz-Prado E. Diagnosis and classification of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2014;48-49:26-30.
  47. Wolf J, Fasching P. Ankylosing spondylitis. *Wien Med Wochenschr*. 2010;160:211–214.
  48. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner T, Vucelić B. *Interna medicina*. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008.
  49. López-Ferrera A, Laiz-Alonso A. Actualización en artritis psoriásica. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(10):913-922.
  50. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Cassarà E, Kaloudi O, Giulio Favalli E i sur. Second-line biologic therapy optimization in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47(2):183-192.
  51. Upchurch KS, Kay J. Evolution of treatment for rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2012;51(6):28-36.
  52. Salgado E, Maneiro JR. Nuevos tratamientos en artritis reumatoide. *Med Clín*. 2014;143:461–6.

53. Babić-Naglić Đ, Laktašić N, Jajić Z, Anić B, Morović-Vergles J, Čurković B. Prijedlog Hrvatskog reumatološkog društva za primjenu inhibitora TNF- $\alpha$  u odraslih bolesnika sa spondiloartritisima. *Reumatizam*. 2007;54(1):20-30.
54. Ramírez J, Cañete JD. Anakinra for the treatment of rheumatoid arthritis: a safety evaluation. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17(7):727-732.
55. Rosman Z, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G. Biologic therapy for autoimmune diseases: An update. *BMC Medicine*. 2013;11:88.
56. Grazio S, Novak S, Laktašić-Žerjavić N, Anić B, Babić-Naglić Đ, Grubišić F i sur. Prijedlog preporuka Hrvatskog reumatološkog društva za liječenje odraslih bolesnika s aksijalnim spondiloartritisom i psorijatičnim artritisom biološkim lijekovima i ciljanim sintetskim molekulama, 2017. *Reumatizam*. 2017;64(2):71–87.
57. Davis BP, Ballas ZK. Biologic response modifiers: Indications, implications, and insights. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(5):1445-1456.

## 11. ŽIVOTOPIS

### OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Ena Tolić

Datum rođenja: 26.7.1994. godine

Mjesto rođenja: Zagreb, Hrvatska

### OBRAZOVANJE

Fakultet: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet (2013.-2019.)

❖ Dekanova nagrada za uspjeh u studiju u akademskoj godini 2013./2014.

Srednja škola: VII. gimnazija, Zagreb, Hrvatska

Osnovna škola: Osnovna škola Frana Galovića, Zagreb, Hrvatska

### IZVANNASTAVNE AKTIVNOSTI PRI MEDICINSKOM FAKULTETU

2014./2015. Demonstratorica na Katedri za anatomiju

2014.-2017. Časopis Medicinar – suradnica (autorica članaka)

2017./2018. Časopis Medicinar – urednica rubrike Studentski život

2018./2019. Časopis Medicinar – glavna urednica

### POSEBNA ZNANJA I VJEŠTINE

Strani jezici: engleski, njemački, španjolski