



**Białka fuzyjne jako specyficzna grupa
biofarmaceutyków – zastosowanie kliniczne
oraz niektóre działania niepożądane wybranych leków
– etanerceptu, afliberceptu i abataceptu.
Przegląd literatury**

Fusion Proteins as a Specific Group of
Biopharmaceuticals – Clinical Efficacy and Selected
Adverse Effects of Etanercept, Aflibercept
and Abatacept. A literature Review

Alicja Wolska¹, Justyna Wolska², Agnieszka Wolska³

¹ Studenckie Koło Naukowe Radiologii i Diagnostyki Obrazowej, Wydział Lekarski
Uniwersytet Medyczny, Łódź

¹ Studenckie Koło Ultrasonografii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny, Łódź

² Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze Morfologii i Embriologii, Zakład
Cytofizjologii, Histologii i Embriologii, Wydział Lekarski
Uniwersytet Medyczny, Łódź

³ Zakład Farmakologii i Toksykologii, Międzywydziałowa Katedra
Farmakologii Ogólnej, Klinicznej i Toksykologii
Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

¹ Student Research Circle of Radiology and Diagnostic Imaging
Faculty of Medicine, Medical University of Lodz

¹ Student Research Circle of Ultrasound, Faculty of Medicine,
Medical University of Lodz

² Student Research Circle at the Department of Cytophysiology, Histology
and Embryology, Faculty of Medicine, Medical University of Lodz

³ Department of Pharmacology, Chair of Pharmacology and Clinical
Pharmacology, Medical University of Lodz, Poland

Streszczenie

Leczenie biologiczne stanowi nową opcję terapeutyczną dla coraz większej liczby chorób. Do grupy leków biologicznych zaliczamy środki, które powstają z wykorzystaniem metod inżynierii genetycznej, a ich produkcja odbywa się przy użyciu żywych komórek. Są to zwykle cząsteczki naśladujące działanie związków naturalnie występujących w ludzkim organizmie (np. niektóre hormony czy cytokiny). Specyficzną podgrupę leków biologicznych stanowią białka fuzyjne, powstałe w wyniku połączenia dwóch lub więcej białek, kodowanych pierwotnie przez różne geny. Dzięki tej specyficznej budowie możliwe jest ich precyzyjne działanie. Do grupy białek fuzyjnych zaliczamy m.in. takie leki jak stosowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów etanercept czy wykorzystywany w terapii mokrego zwyrodnienia plamki żółtej aflibercept. Liczne badania pozwalają na ciągłą pracę nad nowymi preparatami. Terapia biologiczna jest jednak obarczona dużym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, które nie są tak dobrze poznane jak w wypadku leków stosowanych powszechnie. Praca ma na celu usystematyzowanie dotychczas zdobytej wiedzy na temat wybranych trzech białek fuzyjnych – etanerceptu, afliberceptu i abataceptu – ze szczególnym uwzględnieniem ich działań niepożądanych opisanych w literaturze.

Słowa kluczowe

terapia biologiczna, działania niepożądane, etanercept, aflibercept, abatacept

Abstract

Biological therapy is a new treatment option for the increasing number of diseases. Biopharmaceuticals are drugs formed by using methods of genetic recombination. They are isolated from living cells and they typically imitate the function of natural substances in human body (like hormones and cytokines). A specific group of biopharmaceuticals are fusion proteins which are combined from two or more different proteins primary coded by separate genes. Due to this specific structure their highly precise action is possible. Fusion proteins group include drugs such as etanercept which is used in rheumatoid arthritis treatment and aflibercept approved for the treatment of wet age-related macular degeneration. New studies are held working on more substances. However, biological treatment is at the high risk of adverse effects, which have not

been well known yet, as it is for common non-biological drugs. In this paper we would like to put an issue to what is currently known about 3 of the fusion proteins- etanercept, aflibercept and abatacept- with the emphasis on adverse effects reported in the literature.

Key words

biological therapy, adverse effects, etanercept, aflibercept, abatacept

Wstęp

Leki biologiczne to stosunkowo nowa grupa farmaceutyków powstała dzięki wykorzystaniu dynamicznie się rozwijających metod biotechnologicznych. W przeciwieństwie do większości pozostałych leków biofarmaceutyki nie powstają na drodze syntezy chemicznej. Są to bowiem zwykle cząsteczki białek, których produkcja odbywa się z zastosowaniem inżynierii genetycznej i żywych komórek bakteryjnych lub zwierzęcych. Ze względu na budowę wyróżniono trzy główne grupy leków biologicznych [1]:

- przeciwciała monoklonalne,
- rekombinowane ludzkie cytokiny,
- białka fuzyjne (chimeryczne).

Do ostatniej grupy należą cząsteczki, które powstały z połączenia dwóch lub większej liczby genów kodujących początkowo odrębne białka. Najczęściej stanowią połączenie dwóch elementów: fragmentu Fc ludzkiej immunoglobuliny oraz części rozpoznającej specyficzne białko receptorowe [2]. Do tej grupy możemy zaliczyć leki takie jak etanercept, alefacept (wycofany w 2011 roku), aflibercept, abatacept, belatacept, romiplostim, rilonacept (wycofany z użycia na terenie Unii Europejskiej [3]) i denileukin-diftitox (wycofany w 2014 roku), a także podlegający badaniom atacicept oraz pegsunercept. Białka fuzyjne znalazły zastosowanie w leczeniu chorób takich jak łuszczyca oraz łuszczycowe zapalenie stawów, reumatoidalne zapalenie stawów, wysiękowa postać zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (AMD) czy przewlekła pierwotna małopłytkowość samoistna. W przypadku leczenia biologicznego ważnym aspektem terapii jest możliwe ryzyko wystąpienia istotnych klinicznie działań niepożądanych. Na uwagę zasługuje w szczególności immunogenność tego rodzaju leków, która może się pojawić w różnym okresie od początku ich stosowania, a która ma istotny wpływ na bezpieczeństwo pacjenta. Część białek fuzyjnych stanowią leki immunosupresyjne,

które powodują ryzyko wystąpienia zakażeń o ciężkim przebiegu (np. w wypadku stosowania etanerceptu). Badania kliniczne wskazują też na szereg innych efektów ubocznych, m.in. nadciśnienie tętnicze [4], białkomocz [5] czy miejscowe odczyny po podaniu preparatu – leki z grupy białek fuzyjnych podaje się bowiem w iniekcjach dożylnie lub podskórnie (z wyjątkiem afliberceptu, który ze wskazań okulistycznych podaje się w iniekcjach do ciała szklistego). W Polsce dopuszczonych do obrotu jest kilka leków biologicznych będących białkami fuzyjnymi (tabela 1 [6]). Charakterystyka oraz działania niepożądane trzech z nich – etanerceptu, afliberceptu i abataceptu – zostaną przedstawione w dalszej części artykułu.

Etanercept

Etanercept został zarejestrowany do leczenia przez FDA (Food and Drug Administration) w roku 1998 (USA), natomiast w krajach Unii Europejskiej jest stosowany od roku 2000 za zgodą European Medicines Agency (EMA) [7]. Jest to dimeryczne białko fuzyjne powstałe w wyniku połączenia dwóch podjednostek błonowych receptora p75 czynnika martwicy nowotworów α [tumour necrosis factor (TNF)- α] z domeną Fc ludzkiej IgG1. TNF- α pierwotnie wytwarzany jest głównie przez limfocyty i makrofagi, a także inne komórki, np. komórki tuczne. Aktywacja TNF następuje poprzez odpowiednie receptory komórkowe – p55 lub p75. Jego szerokie działanie sprowadza się głównie do wyzwolenia reakcji zapalnej organizmu. TNF- α zaangażowany jest w szereg procesów i wraz z innymi cytokinami wpływa na wszystkie komórki układu odpornościowego – podnosi cytotoksyczność monocytów i makrofagów, zwiększa właściwości fagocytarne neutrofilów, aktywuje cytotoksyczność eozynofików oraz wzmacnia proliferację i różnicowanie limfocytów T, limfocytów B, a także komórek NK [8]. Dodatkowo wykazuje bezpośrednie działanie cytotoksyczne na wiele linii komórek nowotworowych. Do pozostałych z jego licznych działań można zaliczyć również wpływ na komórki śródbłonna i adhezję leukocytów w miejscu zapalenia, pobudzenie produkcji białek ostrej fazy przez komórki wątroby, a także indukcję ekspresji cząsteczek MHC I i MHC II [8]. Etanercept kompetycyjnie hamuje przyłączanie się TNF- α do powierzchniowych receptorów, co skutkuje biologiczną dezaktywacją tej cytokiny.

Etanercept zarejestrowany jest w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS),

łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS), osiowej spondyloartropatii, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), a także łuszczycy plackowatej u dorosłych oraz dzieci i młodzieży [9]. W wypadku reumatoidalnego zapalenia stawów według zaleceń European League Against Rheumatism (EULAR) włączany jest w II etapie leczenia w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem czy innymi konwencjonalnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby [10]. Również w pozostałych chorobach etanercept nie jest lekiem pierwszego rzutu i stosuje się go w razie niepowodzenia wcześniejszego leczenia lub jego nietolerancji. Badania wskazują, że lek ten wykazuje dobre efekty i jest preparatem względnie bezpiecznym, choć powoduje ryzyko wystąpienia działań niepożądanych o różnym stopniu ciężkości i zagrożenia dla życia pacjenta.

Działania niepożądane etanerceptu możemy podzielić według częstości ich występowania. Do najczęstszych należą reakcje w miejscu iniekcji leku, infekcje (m.in. górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza moczowego, infekcje skórne, a także aktywowanie utajonych zakażeń m.in. HBV czy prątkami gruźlicy), reakcje alergiczne i powstawanie autooprzeciwciał, świąd, wysypka, gorączka i osłabienie [9]. Przed rozpoczęciem terapii preparatami etanerceptu należy wykluczyć u pacjenta zakażenia wirusem HBV i gruźlicę (czynną lub utajoną) w celu uniknięcia powikłań w postaci nawrotu lub zaostrzenia choroby.

Z wymienionych działań niepożądanych zwraca uwagę możliwość powstawania autooprzeciwciał, głównie ANA i anty-dsDNA oraz przeciwciał antykardiolipinowych (aCL). W badaniu Caramaschi P. i wsp. w grupie chorych na RZS w trakcie leczenia etanerceptem u 11% chorych pojawiły się niestwierdzone wcześniej przeciwciała ANA, a u 1,6% chorych zaobserwowano przeciwciała anty-dsDNA. Przeciwciała nie spowodowały jednak wystąpienia objawów toczenia rumieniowatego układuowego (SLE) [11]. Podobne badanie przeprowadzono na grupie chorych leczonych z powodu seronegatywnych spondyloartropatii. W okresie rocznej obserwacji stwierdzono obecność nowych przeciwciał ANA u 15% leczonych etanerceptem [12]. W badaniu Klareskoga i wsp. wykazano również pojawienie się *de novo* przeciwciał aCL u 15% chorych na RZS [13]. Związek etanerceptu z wytwarzaniem autooprzeciwciał jest istotny ze względu na możliwość wystąpienia objawów toczenia rumieniowatego układuowego czy innych chorób autoimmunologicznych u wybranych chorych. W literaturze opisano przypadki wystąpienia objawów toczenia związanych ze

stosowaniem etanerceptu [14, 15]. Związek chorób autoimmunologicznych i stosowania etanerceptu jest jednak niejasny i wciąż słabo poznany.

Coraz częściej w literaturze pojawiają się doniesienia o wpływie etanerceptu na pogorszenie czynności wątroby. J.B. French i wsp. w przeglądowej pracy z 2017 roku zwracają uwagę na związek stosowania antagonistów TNF- α – w tym etanerceptu – z wystąpieniem polekowego uszkodzenia wątroby (ang. *drug-induced liver injury – DILI*) lub autoimmunologicznego zapalenia wątroby (*autoimmune hepatitis – AIH*) [16]. Autorzy podkreślają, że może to mieć związek z autoimmunologiczną odpowiedzią organizmu na stosowany lek, choć etiologia procesu musi zostać zbadana dokładniej. Z przeanalizowanych w pracy badań wynika, że DILI wyindukowane stosowaniem antagonistów TNF- α cechuje różny czas od podania pierwszej dawki leku do wystąpienia objawów. Nie ma też ścisłego związku między liczbą podanych dawek a pojawieniem się uszkodzenia wątroby. Zaobserwowano również dobrą odpowiedź na steroidoterapię, chociaż wciąż nie opracowano standardów postępowania w wypadku tego typu uszkodzeń wątroby (z wyjątkiem natychmiastowego odstawienia antagonisty TNF- α). W pracy przytoczono również wyniki dwóch innych badań, w których stosowanymi lekami były infliximab, adalimumab i etanercept [17, 18]. Spośród tych trzech leków etanercept relatywnie najrzadziej powodował uszkodzenie wątroby. Przytoczono również przypadki ustąpienia DILI spowodowanego stosowaniem infliximabu [19] oraz adalimumabu [20] w wyniku zmiany terapii na etanercept. Stąd uważa się, że uszkodzenia wątroby, choć rzadkie, wciąż jednak wymagają dokładniejszych badań w celu ustalenia przyczyny i związku działania leków z wywołaniem uszkodzenia wątroby. Związek ten wciąż należy uważać za istotny.

W literaturze zwraca się również uwagę na występowanie powikłań hematologicznych, a także nowotworów układu krwiotwórczego (głównie chłoniaków) podczas leczenia etanerceptem i innymi lekami z grupy antagonistów TNF- α . Każdorazowo zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności przed podjęciem decyzji o stosowaniu antagonistów TNF- α u pacjentów z nowotworami złośliwymi w wywiadzie lub o kontynuowaniu leczenia u chorych, u których rozwinął się nowotwór złośliwy [9]. W przypadku chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów wykazano, że wystąpienie choroby predysponuje do zachorowania na chłoniaka – zarówno chłoniaka Hodgkina, jak i chłoniaków nieziarnicznych [21]. Za-

stanawiano się, czy stosowanie leków z grupy antagonistów TNF- α może istotnie zwiększać ryzyko nowotworu. Starsze prace – m.in. S.L. Brown i wsp. z 2002 roku [22] – skłaniały do przeprowadzenia dokładniejszych badań nad związkiem chorób nowotworowych i leczeniem inhibitorami TNF. Opisywano występowanie chłoniaków w wyniku leczenia lekami takimi jak etanercept oraz samym etanerceptem, choć związek z wystąpieniem choroby nie był jasny. Według pracy z 2017 opartej na badaniu obejmującym osoby z rozpoznaniem reumatoidalnym zapaleniem stawów i zarejestrowanych w Rejestrze Reumatoidalnego Zapalenia Stawów Brytyjskiego Towarzystwa Reumatologicznego (BSRBR-RA) [23] nie wykazano jednak związku między stosowaniem leków z grupy inhibitorów TNF a zwiększonym ryzykiem wystąpienia chłoniaka. Autorzy uważają, że jedynym czynnikiem wpływającym na rozwój choroby nowotworowej jest aktywność choroby podstawowej, czyli reumatoidalnego zapalenia stawów. Również [24] nie wykazują związku między stosowaniem inhibitorów TNF a zwiększonym prawdopodobieństwem występowania chłoniaków. Z powodu wpływu aktywności choroby podstawowej (w przypadku RZS), niejasnych danych dotyczących etiologii wystąpienia nowotworu ryzyko bezpośredniego wpływu leku na wystąpienie chłoniaka jest jednak trudne do oszacowania. Wskazane są dalsze dokładniejsze badania.

Na uwagę zasługuje również możliwość wystąpienia poważnych powikłań hematologicznych (innych niż nowotwory) od neutropenii i trombocytopenii [25] po pancytopenię i anemię aplastyczną. Literatura przytacza przypadki pojawienia się neutropenii w wyniku stosowania etanerceptu – w badaniu R. Hastings i wsp. [26] neutropenię ($<2.0 \times 10^9/l$) opisano u 69 z 367 pacjentów poddanych badaniu (etanercept stosowany był u 267 pacjentów; u 49 z nich pojawiła się neutropenia). U czworga chorych rozwinęły się poważne infekcje w związku z neutropenią. Opiszono rzadkie i pojedyncze przypadki anemii aplastycznej czy przejściowej supresji szpiku w wyniku leczenia etanerceptem [27].

Innym rzadkim powikłaniem onkologicznym stosowania etanerceptu są nowotwory skóry. Zaobserwowano większą liczbę przypadków wystąpienia nieczerniakowych raków skóry u chorych leczonych z powodu łuszczycy oraz otrzymujących preparaty etanerceptu w porównaniu z grupą kontrolną [9]. Opiszono przypadki osób, u których w wyniku leczenia etanerceptem rozwinął się rak kolczystokomórkowy [28] – związek

działania leku oraz wystąpienia raka jest jednak niejasny i wymaga dalszych badań.

Do pozostałych działań niepożądanych etanerceptu należą powikłania neurologiczne. Są one niezwykle rzadkie, jednak zwraca uwagę możliwy związek między wystąpieniem stwardnienia rozsianego oraz innych chorób demielinizacyjnych OUN [29]. Zaleca się zachować szczególną ostrożność u osób z zespołami demielinizacyjnymi w wywiadzie lub kiedy ryzyko wystąpienia choroby jest zwiększone [9].

Aflibercept

Czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) to naturalnie występująca w organizmie glikoproteina, odgrywająca istotną rolę zarówno w fizjologicznej, jak i w patologicznej angiogenezie. Ma to szczególne znaczenie w rozwoju m.in. mokrego zwyrodnienia plamki żółtej, a także stanowi kluczowy punkt w procesie wzrostu nowotworu. Przy udziale VEGF dochodzi do proliferacji komórek śródbłonna naczyń oraz do wzrostu ich przepuszczalności [30]. Zahamowanie aktywności VEGF jest jedną z najskuteczniejszych metod zatrzymywania patologicznej angiogenezy, a także zmniejszania przepuszczalności naczyń krwionośnych [31].

Aflibercept jest rekombinowanym białkiem fuzyjnym składającym się z fragmentów domen zewnątrzkomórkowych ludzkich receptorów VEGF 1 i 2, połączonych z fragmentem Fc ludzkiej IgG1 [32]. Blokuje on aktywność VEGFA, VEGFB i łożyskowego czynnika wzrostu (PIGF), działając jako pułapka ligandów o wysokim powinowactwie. Aflibercept zapobiega wiązaniu endogennych ligandów do ich pokrewnych receptorów, co w konsekwencji blokuje sygnalizację poprzez te receptory i tym samym przyczynia się do zahamowania procesu angiogenezy [33].

W listopadzie 2011 r. FDA, a rok później również EMA zatwierdziły aflibercept do stosowania w terapii mokrego zwyrodnienia plamki żółtej pod nazwą handlową Eylea [34, 35]. Związane z wiekiem zwyrodnienie plamki żółtej (AMD) dotyka szacunkowo 14 mln ludzi na całym świecie i jest główną przyczyną poważnej, nieodwracalnej utraty wzroku u osób w wieku 50 lat w społeczeństwach zachodnich. Istnieją dwie postacie tego schorzenia: tzw. suche oraz mokre AMD. Neowaskularyzacja naczyńówki (ang. *choroidal neovascularization*, CNV) to cecha charakterystyczna postaci wysiękowej zwyrodnienia plamki żółtej. Wykazano, że czynnik

VEGF odgrywa kluczową rolę w regulacji CNV i przepuszczalności naczyń [36]. Blokada aktywności VEGF jest obecnie najskuteczniejszą strategią zatrzymywania angiogenezy naczyniówki i zmniejszania przepuszczalności naczyń krwionośnych, która jest często główną przyczyną pogorszenia ostrości widzenia [31]. Aflibercept jest ponadto wykorzystywany w leczeniu chorych z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem płamki żółtej, obrzękiem płamki żółtej wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki, a także z zaburzeniami widzenia spowodowanymi neowaskularyzacją podsiatkówkową [37].

Pomimo pewnych obiecujących danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności afliberceptu w leczeniu różnych typów nowotworów badania kliniczne nie wykazały poprawy przeżywalności chorych stosujących aflibercept w połączeniu z chemioterapią w raku prostaty, niedrobnokomórkowym raku płuca oraz raku trzustki [38–40]. Badanie VELOUR pokazało natomiast, że aflibercept w połączeniu z chemioterapią FOLFIRI (irynotekan, folinian wapnia, 5-fluorouracyl) przyniósł istotną statystycznie korzyść w medianie przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS), a także w medianie przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) w porównaniu ze stosowaniem samej chemioterapii skojarzonej z placebo [41]. W sierpniu 2012 r. FDA zatwierdziła aflibercept pod postacią preparatu Zaltrap do stosowania w połączeniu z 5-fluorouracylem, kwasem folinowym i irynotekaniem w leczeniu raka jelita grubego u osób dorosłych. Leczenie miało obejmować chorych z przerzutami, którzy są oporni na terapię według schematu zawierającego oksaliplatynę lub u których nowotwór postępuje mimo wcześniej wdrożonego leczenia. Na terenie Europy Komisja Europejska wydała podobne pozwolenie w roku 2013. Aktywny składnik preparatu Zaltrap został nazwany ziv-aflibercept [42].

Działania niepożądane afliberceptu związane są przede wszystkim z drogą podania leku do organizmu chorego. Ponadto należy się liczyć z możliwością wystąpienia reakcji alergicznej w odpowiedzi na preparat. Podanie afliberceptu do ciała szklistego powoduje ryzyko pojawienia się krwawienia spojówkowego lub innych możliwych działań niepożądanych związanych z samą procedurą iniekcji. Istnieją doniesienia dotyczące wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych, takich jak udar mózgu czy zawał serca, jednak ich pewna korelacja z doszkliskową podażą afliberceptu wymaga dokładniejszych badań [43, 44]. Mając na uwadze

powyższe rozważania, podanie leku w iniekcji do ciała szklistego wydaje się procedurą stosunkowo bezpieczną i pozbawioną istotnych ogólnoustrojowych działań niepożądanych [45].

Ziv-aflibercept stosowany jest w połączeniu ze schematem chemioterapii FOLFIRI w leczeniu raka jelita grubego. Częsteczką ziv-afliberceptu jest identyczna jak częsteczką afliberceptu, ma jednak różną osmolarność (ziv-aflibercept, 1000 mOsm/kg; aflibercept, 300 mOsm/kg) [46]. Najczęściej obserwowane działania niepożądane według badania VELOUR [41] (częstość występowania $\geq 20\%$), które zgłaszane były częściej u osób otrzymujących schemat leczenia ZALTRAP/FOLFIRI w porównaniu z grupą leczoną według schematu placebo/FOLFIRI, to: leukopenia, biegunka, neutropenia, białkomocz, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), zapalenie jamy ustnej, zmęczenie, małopłytkowość, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), nadciśnienie tętnicze, utrata masy ciała, zmniejszenie łaknienia, krwawienia z nosa, ból brzucha, zaburzenia głosu, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy oraz ból głowy. Do najczęściej raportowanych reakcji stopnia 3–4 (częstość występowania $\geq 5\%$), które obserwowane były z przynajmniej 2-proc. większą częstością u chorych stosujących terapię skojarzoną z afliberceptem, należały: neutropenia, biegunka, nadciśnienie tętnicze, leukopenia, zapalenie jamy ustnej, zmęczenie, białkomocz i osłabienie. Z kolei najczęstszymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do trwałego odstawienia leku u $\geq 1\%$ pacjentów leczonych schematem ZALTRAP/FOLFIRI były: zaburzenia naczyniowe, w tym nadciśnienie tętnicze, zakażenia, ogólne osłabienie, biegunka, odwodnienie, zapalenie jamy ustnej, neutropenia, białkomocz oraz zatorowość płucna. Dane te pokrywają się z doniesieniami Perkins S.L. i wsp., u których do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych występujących w trakcie leczenia afliberceptem należały niedokrwistość, biegunka oraz neutropenia [47].

Na szczególną uwagę zasługuje problem pojawienia się nadciśnienia tętniczego u osób leczonych preparatami afliberceptu. A.F. Montes i wsp. w swojej publikacji zwrócili uwagę na możliwą silną korelację między rozwojem nadciśnienia a skutecznością leczenia [48]. Badanie to oceniało OS, PFS, odpowiedź na leczenie, a także bezpieczeństwo terapii afliberceptem w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI w grupie 78 chorych z rakiem jelita grubego. Wśród chorych, u których podczas terapii wystąpiło nadciśnienie tętnicze, zauważono 2,7-krotne zmniej-

szenie ryzyka progresji nowotworu w porównaniu z grupą, w której nie wystąpiło nadciśnienie. Takie powiązanie wzrostu ciśnienia tętniczego z podniesieniem skuteczności terapii odnotowano już wcześniej w przypadku niektórych leków antyangiogennych [49, 50]. W porównaniu z innymi lekami aflibercept cechuje się wyższym ryzykiem wystąpienia nadciśnienia tętniczego [51]. Wynika to m.in. ze znacznego powinowactwa wiązania afliberceptu do VEGF-A oraz z dłuższego okresu półtrwania frakcji leku, która wiąże się z receptorem. Do tej pory nie istnieją żadne biomarkery skuteczności leczenia dla jakichkolwiek terapii antyangiogennych – możliwe jest zatem, że rozwój nadciśnienia tętniczego będący obecnie jednym z możliwych działań niepożądanych terapii afliberceptem stanowić będzie o skuteczności terapii. Hipoteza ta wymaga jednak dalszych badań.

Abatacept

Abatacept jest ludzkim białkiem fuzyjnym składającym się z zewnątrzkomórkowej domeny antygeny 4 związanego z ludzkim limfocytym T (CTLA-4), połączonego ze zmodyfikowaną częścią Fc ludzkiej immunoglobuliny IgG1. Selektywnie hamuje aktywację komórek T poprzez konkurencyjne wiązanie z CD80 lub CD86 i zmniejsza poziomy cytokin oraz białek zapalnych w surowicy biorących udział w patogenezie m.in. łuszczycowego zapalenia stawów [52].

Abatacept w Polsce jest zarejestrowany do leczenia reumatoidalnego i łuszczycowego zapalenia stawów oraz wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. Stosowany jest w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem w zależności od wskazań [53].

Działania niepożądane abataceptu w dużej mierze nie różnią się od działań niepożądanych pozostałych leków z grupy białek fuzyjnych czy innych leków immunosupresyjnych. Co więcej według pracy Gulsen Ozen i wsp. z 2019 roku lek ten uważany jest za dobrze tolerowany i obciążony niższym ryzykiem wystąpienia infekcji wymagających hospitalizacji czy miejscowych reakcji w miejscu podania w porównaniu z innymi biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg reumatoidalnego zapalenia stawów (takimi jak adalimumab, anakinra, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab and tocilizumab) [54]. Ryzyko wystąpienia nowotworów czy chorób autoimmunologicznych było porównywalne w obu przypadkach.

Do częstych działań niepożądanych opisanych w CHPL jedyne w Polsce preparatu abataceptu – Orencia – należą zakażenia, nadciśnienie, kaszel, ból brzucha, biegunka, nudności, dyspepsja, owrzodzenia jamy ustnej, aftowe zapalenie jamy ustnej, wymioty, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, wysypka, bóle głowy, osłabienie i reakcje w miejscu wkłucia. Na uwagę zasługuje opisane zwiększone ryzyko wystąpienia zaostrzenia przewlekłej choroby obturacyjnej płuc, a także zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego [53].

Jednym z badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność stosowania abataceptu było badanie ASSURE [55]. Wyróżniono w nim grupę pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów z towarzyszącą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Badanie wykazało zwiększoną częstość działań niepożądanych dotyczących układu oddechowego (m.in. kaszlu, zaostrzenia POChP, infekcji górnych i dolnych dróg oddechowych) wśród 54 pacjentów z tej grupy. Opisane zwiększone ryzyko wystąpienia zaostrzeń przewlekłej choroby obturacyjnej płuc w wyniku terapii abatacetem i innych działań ze strony układu oddechowego zostało podane w wątpliwość w wynikach badania z 2019 S. Suissa i wsp. [56]. Badanie obejmowało grupę 1807 pacjentów leczonych abatacetem i 3547 przyjmujących inne leki modyfikujące przebieg choroby. Badanie porównywało wystąpienie działań niepożądanych ze strony układu oddechowego w postaci hospitalizowanych zaostrzeń POChP, zapalenia oskrzeli oraz hospitalizowanych zapaleń płuc i grypy. Autorzy nie wykazali związku między stosowaniem abataceptu a zwiększonym ryzykiem wystąpienia tego rodzaju skutków ubocznych w porównaniu z grupą kontrolną.

Podsumowanie

Leki biologiczne z grupy białek fuzyjnych to stosunkowo nowa, choć już dość dobrze poznana grupa biofarmaceutyków. Jak większość leków, w tym tych konwencjonalnych, również ta grupa obarczona jest ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Do wspólnych skutków ubocznych terapii lekami biologicznymi należą zwiększone ryzyko wystąpienia infekcji (głównie układu oddechowego), bóle głowy i osłabienie czy odczyny w miejscu wkłucia związane z drogą podania leku. W literaturze opisano możliwe poważne skutki terapii białkami fuzyjnymi, takie jak zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów, rozwinięcia chorób autoimmuno-

logicznych czy ciężkich zakażeń wymagających hospitalizacji. Z drugiej strony – w przypadku etanerceptu i abataceptu – nowsze badania zdają się zaprzeczać niektórym starszym doniesieniom – m.in. powiązanie stosowania etanerceptu ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia chłoniaków czy wpływu abataceptu na ryzyko wystąpienia zaostrzeń u pacjentów z towarzyszącym POChP. Ponadto, w przypadku terapii afliberceptem, rozwój nadciśnienia tętniczego będący obecnie jednym z jego możliwych działań niepożądanych może się okazać istotnym wyznacznikiem skuteczności terapii. W literaturze podkreślana jest słuszność dodatkowych badań nad bezpieczeństwem tych białek fuzyjnych w celu wyjaśnienia związków przyczynowo-skutkowych niektórych działań niepożądanych do tej pory wciąż niedokładnie poznanych. Niemniej dotychczasowe badania wskazują, że terapia z ich wykorzystaniem jest uznawana za stosunkowo bezpieczną.

Piśmiennictwo

1. Christophers E. Leki biologiczne. W: Łuszczycza. Eds: H. Wolska, A. Langer. Czelej. Lublin 2006. 227-230.
2. Huryń A, Bielecka-Grzela S, Klimowicz A, Żejmo M. Rola leków biologicznych w dermatologii. Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie 2007; 53, 2, 8-13.
3. Orphanet Report Series – Lists of medicinal products for rare diseases in Europe. January 2019. Online: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf
4. Qi WX, Shen Z, Tang LN, Yao Y. Risk of hypertension in cancer patients treated with aflibercept: a systematic review and meta-analysis. Clin Drug Investig 2014; 34: 231-240.
5. Peng L, Zhao Q, Ye X, Zhou Y, Hu D, Zheng S. Incidence and risk of proteinuria with aflibercept in cancer patients: a meta-analysis. PLoS One 2014; 9: e111839.
6. http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2019/44/journal/5462 [dostęp 06.08.2019].
7. Hassetta B, Singhb E, Mahgoubc E, O'Briend J, Vicike SM, Fitzpatrick B. Manufacturing history of etanercept (Enbrel®): Consistency of product quality through major process revisions. MAbs. 2018 Jan; 10(1): 159-165.
8. Lubecka-Macura A, Kohut M. Nadrodzina TNF – mechanizmy działania, funkcje biologiczne i możliwości terapeutyczne. Przegląd Gastroenterologiczny 2010; 5(6): 303–309.
9. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 06.08.2019].

10. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017; 76: 960–977.
11. Caramaschi P, Biasi D, Colombatti M, Pieropan et al. Anti-TNF alpha therapy in rheumatoid arthritis and autoimmunity. *Rheumatol Int* 2006; 26: 209-214.
12. De Rycke L, Baeten D, Kruithof E, Van den Bosch F, Veys E.M, De Keyser F. Infliximab, but not etanercept, induces IgM anti-dsDNA antibodies as main antinuclear reactivity: biological and clinical implications in autoimmune arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 2192–2201.
13. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP et al. TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) study investigators. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 675-681.
14. Shakoor N, Michalska M, Harris CA, Block JA. Drug-induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept therapy. *Lancet* 2002 Feb 16; 359(9306): 579-580.
15. Williams VL, Cohen PR. TNF alpha antagonist-induced lupus-like syndrome: report and review of the literature with implications for treatment with alternative TNF alpha antagonists. *Int J Dermatol* 2011 May; 50(5):619-625.
16. French JB, Bonacini M, Ghabril M, Foureau D, Bonkovsky HL. Hepatotoxicity Associated with the Use of Anti-TNF- α Agents. *Drug Saf* 2016 March; 39(3): 199-208.
17. Ghabril M, Bonkovsky HL, Kum C et al. Drug-Induced Liver Injury Network. Liver injury from tumor necrosis factor- α antagonists: analysis of thirty-four cases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013 May; 11(5): 558-564. e3.

18. Björnsson ES, Gunnarsson BI, Gröndal G et al. Risk of drug-induced liver injury from tumor necrosis factor antagonists. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015 Mar; 13(3): 602-608.
19. Kluger N, Girard C, Guillot B, Bessis D. Efficiency and safety of etanercept after acute hepatitis induced by infliximab for psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2009; 89(3): 332-334.
20. Massarotti M, Marasini B. Successful treatment with etanercept of a patient with psoriatic arthritis after adalimumab-related hepatotoxicity. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2009 Apr-Jun; 22(2): 547-549.
21. Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, Suissa S. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2008; 10(2): R45.
22. Lori Brown S, Greene MH, Gershon SK, Edwards ET, Miles Braun M. Tumor Necrosis Factor Antagonist Therapy and Lymphoma Development. Twenty-Six Cases Reported to the Food and Drug Administration. *ARTHRITIS & RHEUMATISM* 46(12): 3151-3158.
23. Louise K Mercer, James B Galloway, Mark Lunt et al. Risk of lymphoma in patients exposed to antitumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017 Mar; 76(3): 497-503.
24. Chen Y, Friedman M, Liu G, Deodhar A, Chu CQ. Do tumor necrosis factor inhibitors increase cancer risk in patients with chronic immune-mediated inflammatory disorders? *Cytokine* 2018 Jan; 101: 78-88.
25. Bessissow T, Renard M, Hoffman I, Vermeire S, Rutgeerts P, Van Assche G. Review article: non-malignant haematological complications of anti-tumour necrosis factor alpha therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2012 Aug; 36(4): 312-323.

26. Hastings R, Ding T, Butt S, Gadsby K, Zhang W, Moots RJ, Deighton C. Neutropenia in patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010 Jun; 62(6): 764-769.
27. Kozak N, Friedman J, Schattner A. Etanercept-Associated Transient Bone Marrow Aplasia: A Review of the Literature and Pathogenetic Mechanisms. *Drugs R D* 2014 Jun; 14(2): 155-158.
28. Brewer JD, Hoverson Schott AR, Roenigk RK. Multiple squamous cell carcinomas in the setting of psoriasis treated with etanercept: a report of four cases and review of the literature. *Int J Dermatol* 2011 Dec; 50(12): 1555-1559.
29. Elissavet Kemanetzoglou, Elisabeth Andreadou. CNS Demyelination with TNF- α Blockers. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017; 17(4): 36.
30. Ellis LM, Hicklin DJ. VEGF - targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity. *Nat Rev Cancer* 2008; 8(8): 579-591.
31. Semeraro F, Morescalchi F, Duse S, Parmeggiani F, Gambicorti E, Costagliola C. Aflibercept in wet AMD: specific role and optimal use. *Drug Des Devel Ther* 2013; 7: 711-722.
32. Cai S, Yang Q, Li X, Zhang Y. The efficacy and safety of aflibercept and conbercept in diabetic macular edema. *Drug Des Devel Ther* 2018; 12: 3471-3483.
33. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3499-3506.
34. <https://www.medpagetoday.com/Ophthalmology/GeneralOphthalmology/29811> [dostęp 06.08.2019].

35. <https://www.amd-fruehdiagnose.de/eylea/eylea-aflibercept-injection-approved-treatment-of-wet-age-related-macular-degeneration-europe.html> [dostęp 06.08.2019].
36. Chappelow AV, Kaiser PK. Neovascular age-related macular degeneration: potential therapies. *Drugs* 2008; 68(8): 1029-1036.
37. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eylea-epar-product-information_pl.pdf (stan na 06.08.2019).
38. Ramlau R et al. Aflibercept and docetaxel versus docetaxel alone after platinum failure in patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a randomized, controlled phase III trial. *J Clin Oncol.* 2012; 30(29): 3640-3647.
39. Rougier P et al. Randomised, placebo-controlled, double-blind, parallel-group phase III study evaluating aflibercept in patients receiving first-line treatment with gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 2013; 49(12): 2633-2642.
40. Tannock IF et al. Aflibercept versus placebo in combination with docetaxel and prednisone for treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer (VENICE): a phase 3, double-blind randomised trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(8): 760-768.
41. Van Cutsem E et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012; 30(28): 3499-3506.
42. Singh SR, Dogra A, Stewart M, Das T, Chhablani J. Intravitreal Ziv-Aflibercept: clinical effects and economic impact. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2017; 6: 561-568.
43. Sivaprasad S, Prevost A.T, Vasconcelos J.C. et al. Clinical efficacy of intravitreal aflibercept versus panretinal photocoagulation for best corrected visual acuity in patients with proliferative diabetic retinopathy at 52 weeks

(CLARITY): a multicentre, single-blinded, randomised, controlled, phase 2b, n. *Lancet* 2017; 389: 2193-2203.

44. Garcia-Arumi J, Gómez-Ulla F, Amparo N et al. Efficacy and Safety of an Aflibercept Treat-and-Extend Regimen in Treatment-Naïve Patients with Macular Oedema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion (CRVO): A Prospective 12-Month, Single-Arm, Multicentre Trial. *J Ophthalmol* 2018; 8310350.

45. Bakri S.J, Thorne J.E, Ho A.C, Ehlers J.P, Schoenberger S.D, Yeh S, Kim S.J. Safety and efficacy of anti-vascular endothelial growth factor therapies for neovascular age-related macular degeneration: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2019; 126(1): 55-63.

46. Mansour A.M, Al-Ghadban S.I, Yunis M.H, El-Sabban M.E. Ziv-aflibercept in macular disease. *Br J Ophthalmol* 2015; 99(8): 1055-1059.

47. Perkins S.L, Cole S.W. Ziv-aflibercept (Zaltrap) for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Pharmacother* 2014; 48 (1): 93-98.

48. Fernández Montes A, Martínez Lago N, Covela Rúa M et al. Efficacy and safety of FOLFIRI/aflibercept in second-line treatment of metastatic colorectal cancer in a real-world population: Prognostic and predictive markers. *Cancer Med* 2019; 8(3): 882-889.

49. Tahover E, Uziely B, Salah A et al. Hypertension as a predictive biomarker in bevacizumab treatment for colorectal cancer patients. *Med Oncol* 2013; 30(1): 327.

50. Khoja L, Kumaran G, Zee YK et al. Evaluation of hypertension and proteinuria as markers of efficacy in antiangiogenic therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48(5): 430-434.

51. Qi W-X, Shen Z, Tang L-N, Yao Y. Risk of hypertension in cancer patients treated with aflibercept: a systematic review and meta-analysis. *Clin Drug Investig* 2014; 34(4): 231-240.

52. Weisman MH, Durez P, Hallegua D et al. Reduction of inflammatory biomarker response by abatacept in treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2006; 33: 2162-2166.
53. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orencia-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 06.08.2019].
54. Ozen G, Pedro S, Schumacher R, Simon TA, Michaud K. Safety of abatacept compared with other biologic and conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: data from an observational study. *Arthritis Res Ther.* 2019 Jun 7; 21(1): 141.
55. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006; 54(9): 2807–2816.
56. Suissa S, Hudson M, Dell’Aniello S, Shen S, Simon TA, Ernst P. Comparative safety of abatacept in rheumatoid arthritis with COPD: A real-world population-based observational study. *Semin Arthritis Rheum.* 2019 Mar 16.

Tabela 1. Wykaz leków z grupy białek fuzyjnych dopuszczonych do obrotu w Polsce [6]
 Table 1. The list of fusion proteins biopharmaceuticals with marketing authorisation in Poland [6]

Białko fuzyjne	Nazwa leku	Postać	Dawka	Podmiot odpowiedzialny
Etanercept	Benepali	Roztwór do wstrzykiwań	50 mg/ml	Samsung Bioepis UK Limited
		Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	25 mg	
		Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	25 mg	
	Enbrel	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań u dzieci	10 mg	Pfizer Ltd.
		Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce	25 mg, 50 mg	
		Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu	50 mg	
		Roztwór do wstrzykiwań	25 mg	
	Erelzi	Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce	50 mg	Sandoz GmbH
		Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu	50 mg	
	Lifmior	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	25 mg	Pfizer Ltd.
Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań u dzieci		10 mg		
Roztwór do wstrzykiwań		25 mg, 50 mg		

Aflibercept	Eylea	Roztwór do wstrzykiwań	40 mg/ml	Bayer AG
	Zaltrap	Koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji	25 mg/ml	Sanofi-Aventis Groupe
Abatacept	Orencia	Proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji	250 mg	Bristol- Myers Squibb Pharma EEIG
		Roztwór do wstrzykiwań	125 mg	
Belatacept	Nulojix	Proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji	250 mg	Bristol- Myers Squibb Pharma EEIG
		Proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań	250 mcg, 500 mcg	
Romiplostym	Nplate	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań	250 mcg, 500 mcg	Amgen Europe B.V.
			250 mcg, 500 mcg	

3.0 PL

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Lek. med. Agnieszka Wolska
Zakład Farmakologii i Toksykologii
Międzywydziałowa Katedra Farmakologii Ogólnej i Klinicznej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
90-752 Łódź, ul. Żeligowskiego 7/9
e-mail: agnieszka.wolska@umed.lodz.pl

ORCID

Alicja Wolska
Justyna Wolska
Agnieszka Wolska

<https://orcid.org/0000-0002-2094-1612>

<https://orcid.org/0000-0003-0773-6240>

<https://orcid.org/0000-0002-9600-3024>