

Daklizumab – nowy lek II linii leczenia MS o zadowalającym profilu bezpieczeństwa?

Daklizumab to monoklonalne humanizowane przeciwciało skierowane przeciwko podjednostce alfa receptora dla IL-2 (CD25), modulujące szlak sygnałowy związany z IL-2. Modułacja ta prowadzi do spadku aktywowanych prozapalnych komórek T i ekspansji komórek NK CD56^{bright} (Bielekova *et al.*, 2006, 2009; Elkins *et al.*, 2015). Daklizumab jest skuteczniejszy w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego (*relapsing-remitting multiple sclerosis*, RRMS) w porównaniu z placebo (badanie SELECT) (Gold *et al.*, 2013, 2016) oraz interferonem beta 1a podawanym domięśniowo (badanie DECIDE) (Kappos *et al.*, 2015). Niewątpliwie w pierwszej kolejności o zaleceniu danego leku decyduje jego skuteczność i profil bezpieczeństwa. Obecnie ukazała się praca oceniająca działania niepożądane u chorych na podstawie wyników badań SELECT (i jego kontynuacji: SELECTION i SELECTED), DECIDE oraz OBSERVE (i ich przedłużeń). W sumie do analizy włączono 2236 pacjentów (5214 pacjentolat leczenia daklizumabem). Za grupę porównawczą „placebo” służyły dane uzyskane w badaniu SELECT, natomiast za grupę z „interferonem beta 1a” – dane z badania DECIDE. Najdłuższy *follow-up* wyniósł 6,5 roku. W czasie obserwacji jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane (*adverse event*, AE) przy dawce 150 mg wystąpiło u 84% badanych ($N = 1628$), a zdarzenie niepożądane oceniane jako łagodne, umiarkowane i ciężkie – odpowiednio u 25% ($N = 483$), 47% ($N = 922$) i 11% ($N = 223$). Poważne zdarzenie niepożądane (*serious adverse event*, SAE) odnotowano u 22% ($N = 433$), z czego SAE inne niż rzut – u 15% ($N = 290$); w trakcie badania zmarło 4 pacjentów (<1%) (5 przypadków zgonów w populacji leczonych daklizumabem w dawce 150 mg i 300 mg). Uważnie przeanalizowano przypadki zdarzeń niepożądanych związanych z uszkodzeniem wątroby, w tym jednego zgonu w następstwie autoimmunologicznego zapalenia wątroby. Kolejny przypadek śmierci pacjenta był powikłaniem ropnia (*pus abscess*), o niepodanej etiologii. Pozostałe 3 zgony nie zostały powiązane z daklizumabem. W pracy mało wyczerpująco potraktowano m.in. problem nowotworów, często podnoszony w przypadku leków immunomodulacyjnych. Więcej informacji na temat badania można znaleźć w oryginalnym opracowaniu (Giovannoni *et al.*, 2016), należy jednak nadmienić, iż jego lektura pozostawia pewien niedosyt. Tak czy inaczej ten nowo zarejestrowany w Europie lek niesie pewne nadzieje na przyszłość.

Adukanumab zmniejsza liczbę blaszek beta-amyloidowych u pacjentów z chorobą Alzheimera

Jak do tej pory teoria pierwotnego toksycznego wpływu beta-amyloidu na proces neurodegeneracyjny w chorobie Alzheimera (*Alzheimer's disease*, AD) nie znalazła potwierdzenia w badaniach klinicznych nacelowanych na usunięcie tego białka za pomocą przeciwciał z ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (Doody *et al.*, 2014; Ivanoiu *et al.*, 2016; Logovinsky *et al.*, 2016; Salloway *et al.*, 2014). Mimo to wiele firm farmaceutycznych rozwijało tę strategię. Adukanumab jest ludzkim przeciwciałem skierowanym przeciwko agregatom beta-amyloidu pod postacią rozpuszczalnych oligomerów oraz nierozpuszczalnych włókien. W badaniach przedklinicznych wykazano, że przeciwciało to może przekraczać barierę krew-mózg i łączyć się ze swoim celem, a tym samym oczyszczać OUN z beta-amyloidu. W „Nature” 1 września ukazał się artykuł dotyczący badania PRIME, w którym zrandomizowano i przydzielono do pięciu grup (placebo, adukanumabu w dawce 1, 3, 6 i 10 mg/kg m.c. – lek był podawany przez 1 rok) 165 pacjentów z AD. Badanie ukończyło 125 osób, przed czasem wyłączono 40 – połowę ($N = 20$) z powodu zdarzeń niepożądanych, 14 chorych wycofało zgodę na udział w badaniu. Leczenie tym przeciwciałem przyniosło w każdej leczonej grupie istotny statystycznie spadek ilości beta-amyloidu w OUN mierzony za pomocą techniki wykorzystującej PET w stosunku do grupy placebo. Chociaż celem badania nie była ocena wpływu na parametry kliniczne, udało się wykazać, że przy dużych dawkach leku pacjenci po roku uzyskują stabilizację, co odróżnia wyniki PRIME od rezultatów innych nieudanych prób (Sevigny *et al.*, 2016).

Definicja wtórnie postępującej postaci MS potrzebna od zaraz!

Konwersja RRMS do postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego (*secondary progressive multiple sclerosis*, SPMS) jest ogólnie znanym faktem. Gdyby zapytać neurologów, kiedy się pojawia i czym w istocie jest SPMS, okazałoby się, że mamy tyle odpowiedzi, ilu respondentów. Brak jednej przyjętej definicji ujawnia się różnymi kryteriami włączenia do badań klinicznych oraz brakiem wiarygodnej oceny biomarkerów, które byłyby przydatne klinicytom. Konwersja ta dla pacjenta rokuje gorzej, gdyż dowodzi większego udziału procesu neurozwyrodnieniowego w narastającej niepełnosprawności, na który to proces wciąż nie znamy skutecznego lekarstwa. Dodatkowo w Polsce progresja MS wiąże się z zaprzestaniem dotychczasowego leczenia immunomodulacyjnego według kryteriów Narodowego Funduszu Zdrowia. Już choćby tylko te fakty wskazują na nagłą potrzebę wypracowania ostatecznej, powszechnie przyjętej definicji SPMS. W czasopiśmie „Brain” autorzy przeanalizowali 576 potencjalnych objaśnień terminu oraz przedstawili własne. Ich propozycja ostatecznie obejmuje – przy braku rzutów choroby – potwierdzoną progresję niepełnosprawności w ciągu ≥ 3 miesięcy, polegającą na zwiększeniu wyniku w Rozszerzonej Skali Niewydolności Ruchowej (*Extended Disability Status Scale*, EDSS) o 1 punkt w przypadku pacjentów z EDSS $\leq 5,5$ lub 0,5 punktu u pacjentów z EDSS $\geq 6,0$. Przyjęty minimalny EDSS wynosił 4,0 (z uszkodzeniem układu piramidowego na poziomie FS 2 – *Functional System*, System Funkcjonalny), przy konieczności potwierdzenia progresji choroby w wiodącym uszkodzonym układzie FS w ciągu ≥ 3 miesięcy. Więcej szczegółów Czytelnik znajdzie w artykule Lorscheidera i wsp. (2016).

Odkrycie nowego opioidu ze zredukowanymi działaniami niepożądanymi

Morfina jest alkaloidem pozyskiwanym z maku lekarskiego/ogrodowego (*Papaver somniferum* L.). Jej działaniu przeciwbólowemu często towarzyszą fatalna w skutkach depresja układu oddechowego, zaburzenia perystaltyki jelit oraz uzależnienie. Nie dziwi zatem fakt, że od wielu lat poszukiwana jest substancja pozbawiona takich działań. W „Nature” 8 września ukazała się praca, w której po analizie około 3 milionów molekuł znaleziono jedną spełniającą ten warunek – PZM21 (Manglik *et al.*, 2016). Choć oczywiście molekula ta nie była dotąd badana na ludziach, w przyszłości może stać się nowym, skutecznym i bezpiecznym orężem walce z bólem.

Choroba Chagasa, leiszmanioza, śpiączka afrykańska, malaria – nowa nadzieja dla podróżujących

Lekarze, w tym neurologzy, to grupa profesjonalistów często podróżujących do krajów o niskim dochodzie narodowym. Takimi krajami są kraje afrykańskie, azjatyckie i Ameryki Południowej, gdzie szerzą się choroby wywołane przez pasożyty kinetoplastowe: *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania* spp. i *Trypanosoma brucei*. Organizmy te mają podobną biologię oraz materiał genetyczny, co pozwalało sądzić, iż mogą być zwalczane tym samym preparatem. Jak dotąd były to jednak tylko przypuszczenia. Jedną z 3 milionów przebadanych molekuł okazał się związek oznaczony symbolem GNF6702, zaliczany do grupy inhibitorów proteasomu kinetoplastu (kinetoplast to w uproszczeniu odpowiednik mitochondrium u wiciowców) (Khare *et al.*, 2016). Autorzy artykułu odkryli cząsteczkę o wcześniej nieopisywanych właściwościach polegających na aktywności przeciw pasożytniczej skierowanej przeciwko tym trzem gatunkom pasożytów jednocześnie. Efekt na modelu mysim wszystkich trzech chorób był zadowalający, ponadto nie stwierdzono negatywnego wpływu na mysie (ssaczy) proteasom oraz wzrost komórek. Daje to nadzieję milionom ludzi na świecie, także podróżującym lekarzom, którzy przez przypadek sprowadzili do Polski te tropikalne choroby, że będzie można je skutecznie zwalczyć. Co ciekawe, w przypadku *Plasmodium falciparum* odpowiedzialnego za tzw. mózgową postać malarii odkryto potencjalne leki, które również są inhibitorem proteasomu (Li *et al.*, 2016).

Karol Jastrzębski

Piśmiennictwo

- Bielekova B, Calfamo M, Reichert-Scriver S *et al.*: Regulatory CD56^{bright} natural killer cells mediate immunomodulatory effects of IL-2R α -targeted therapy (daclizumab) in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 5941–5946.
- Bielekova B, Howard T, Packer AN *et al.*: Effect of anti-CD25 antibody daclizumab in the inhibition of inflammation and stabilization of disease progression in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009; 66: 483–489.
- Doody RS, Thomas RG, Farlow M *et al.*: Alzheimer's Disease Cooperative Study Steering Committee; Solanezumab Study Group: Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2014; 370: 311–321.
- Elkins J, Sheridan J, Amaravadi L *et al.*: CD56^{bright} natural killer cells and response to daclizumab HYP in relapsing-remitting MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; 2: e65.
- Giovannoni G, Kappos L, Gold R *et al.*: Safety and tolerability profile of daclizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: an integrated analysis of clinical studies. *Mult Scler Relat Disord* 2016; 9: 36–46.
- Gold R, Giovannoni G, Selmaj K *et al.*: SELECT study investigators: Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 2167–2175.
- Gold R, Radue EW, Giovannoni G *et al.*: Safety and efficacy of daclizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: 3-year results from the SELECTED open-label extension study. *BMC Neurol* 2016; 16: 117.
- Ivanou A, Pariente J, Booth K *et al.*: Long-term safety and tolerability of bapineuzumab in patients with Alzheimer's disease in two phase 3 extension studies. *Alzheimers Res Ther* 2016; 8: 24.
- Kappos L, Wiendl H, Selmaj K *et al.*: Daclizumab HYP versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2015; 373: 1418–1428.
- Khare S, Nagle AS, Biggart A *et al.*: Proteasome inhibition for treatment of leishmaniasis, Chagas disease and sleeping sickness. *Nature* 2016; 537: 229–233.
- Li H, O'Donoghue AJ, van der Linden WA *et al.*: Structure- and function-based design of *Plasmodium*-selective proteasome inhibitors. *Nature* 2016; 530: 233–236.
- Logovinsky V, Satlin A, Lai R *et al.*: Safety and tolerability of BAN2401 – a clinical study in Alzheimer's disease with a protofibril selective A β antibody. *Alzheimers Res Ther* 2016; 8: 14.
- Lorscheider J, Buzzard K, Jokubaitis V *et al.*: MSBase Study Group: Defining secondary progressive multiple sclerosis. *Brain* 2016; 139: 2395–2405.
- Manglik A, Lin H, Aryal DK *et al.*: Structure-based discovery of opioid analgesics with reduced side effects. *Nature* 2016; 537: 185–190.
- Salloway S, Sperling R, Fox NC *et al.*: Bapineuzumab 301 and 302 Clinical Trial Investigators: Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2014; 370: 322–333.
- Sevigny J, Chiao P, Bussière T *et al.*: The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature* 2016; 537: 50–56.