

Adalimumab a etanercept – liečba psoriázy u hemodialyzovaných pacientov

Adalimumab and Etanercept – Treatment of Psoriasis in Hemodialyzed Patients

Péčová, K. jr., Vorčáková, K., Péčová, T.

Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave
a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: klaudiapec@gmail.com

Súhrn

Autori na základe literárnych údajov analyzujú mechanizmus účinku a farmakokinetiku dvoch molekúl skupiny anti-TNF-alfa – adalimumabu a etanerceptu u pacientov v terminálnom štádiu zlyhania obličiek a u hemodialyzovaných pacientov. Obidve biologiká sa ukazujú ako bezpečné v liečbe reumatoidnej artritídy, psoriázy, psoriatickej artritídy a ďalších ochorení, v ktorých liečbe sa používajú. Ich podávanie nemá vplyv na vzostup markerov akútnej fázy zápalu ani iných zmien biochemických parametrov, a ani si nevyžaduje zmeny odporučených liečebných schém, nakoľko obidve biologiká sa v zásadnej miere nevylučujú glomerulárnou filtráciou.

Kľúčové slová: adalimumab, etanercept, reumatoidná artritída, psoriáza, psoriatická artritída, hemodialýza

Abstract

The authors analyze the mechanism of action and pharmacokinetics of the anti-TNF-alpha molecules (adalimumab and etanercept) in patients with end-stage kidney failure and hemodialysed patients. The both biologics are used in the treatment of rheumatoid arthritis, psoriasis, psoriatic arthritis and other immune-mediated diseases. Their administration doesn't interfere with the biochemical parameters nor with the proteins of acute phase of inflammation. Since they are not filtrating through kidney glomerules, their dose doesn't need to be adjusted.

Key words: adalimumab, etanercept, rheumatoid arthritis, psoriasis, psoriatic arthritis, hemodialysis

Úvod

Stredne ťažká, predovšetkým však ťažká forma chronickej ložiskovej psoriázy v dôsledku chronického, dlho trvajúceho zápalu, sa nezriedka spája s poškodením funkcie obličiek, až chronickou renálnou insuficienciou vyžadujúcou si dialýzu. Na uvedenom stave sa tiež podieľajú so psoriázou asociované ochorenia, ako je metabolický syndróm s diabetom, ale tiež dlhodobá liečba psoriázy cyklosporínom, metotrexátom. V prípade psoriázy a psoriatickej artritídy to môže byť tiež dlhotrvajúca liečba nesteroidnými antireumatikami. V poslednom období pribúdajú literárne údaje hemodialyzovaných pacientov so psoriázou liečených anti-TNF-alfa biologikami [1].

Podávanie adalimumabu a etanerceptu u pacientov so psoriázou a s obličkovým zlyhaním

Farmakokinetika adalimumabu rovnako ako etanerceptu nemá vplyv na obličkové funkcie a preto tieto molekuly môžu byť bezpečne podávané pacientom podstupujúcim hemodialýzu, nakoľko sú hydrolyzované celulárnymi lysozómami.

Adalimumab je rekombinantná plne humánna IgG1 monoklonálna protilátka zložená z ťažkého a ľahkého reťazca variabilných regiónov a IgG1:k konštantných regiónov. Je zložený z 1 330 aminokyselín a má molekulárnu váhu približne 148 kd, čo je štrukturálne a funkčne nerozlišiteľné prirodzene prítomného IgG v ľudskom organizme [2]. Eliminácia obličkami (glomerulárnou filtráciou), ktorá je primárnou cestou pre vyčistenie organizmu od liekov pozostávajúcich z malých molekúl je relatívne nepotrebná pre IgG ako veľkú molekulu. Väčšina z organizmu vylučovaného IgG prebieha cestou intracelulárneho katabolizmu, ktorý nasleduje po penetrácii do bunky, alebo po väzbe na receptor mediovaný endocytózou. Tieto údaje jednoznačne podporujú názor, že adalimumab, ktorý je plne humánnou monoklonálnou protilátkou nemá efekt na renálne funkcie a preto môže byť podávaný u hemodialyzovaných pacientov bez redukcie dávky. Uvedené tvrdenia si však budú vyžadovať dôkladné sledovanie a monitorovanie hemodialyzovaných pacientov liečených adalimumabom, nakoľko súčasné poznatky sú získané z malého súboru takto liečených pacientov, predovšetkým s reumatoidnou artritídou [3].

Etanercept je plne humánný dimerický fúzny proteín obsahujúci dve extracelulárne ligandy viažuce sa na domény tumor nekrotizujúceho faktora receptor 75 kDa spojeného s Fc fragmentom humánneho imunoglobulínu G1. Etanercept preto inhibuje aktivitu TNF-alfa, kompetitívne sa viažuc na tento pro inflamačný cytokín, čím predchádza jeho interakcii s receptormi na povrchu buniek. Dimerická štruktúra etanerceptu dovoľuje súčasne viazať dve voľné alebo receptor viažuce molekuly TNF-alfa s afinitou 50 – 1000-násobnou než solubilné monomérické formy TNF-alfa receptora. TNF-alfa má kritickú úlohu pri aktivácii vrodenných, ale aj získaných imunitných odpovedí. Na nešťastie, perzistencia imunitnej odpovede môže viesť ku poškodeniu tkaniva ešte skôr ako nastúpia obranné mechanizmy hostiteľa. Etanercept vďaka mechanizmu svojich účinkov sa s úspechom používa v liečbe reumatoidnej artritídy, psoriázy, psoriatickej artritídy a juvenilnej reumatoidnej artritídy.

Metabolizmus etanerceptu nie je presne známy, predpokladá sa, že komplex etanercept – TNF je metabolizovaný cestou peptidov a aminokyselín recykláciou aminokyselín, alebo elimináciou žľou a močom. Výsledky štúdie Don a spol. [4] ukazujú, že farmakokinetika etanerceptu u pacientov v konečnej fáze zlyhania obličiek je podobná ako u pacientov zdravých s fyziologickou funkciou obličiek, a preto hemodialyzovaní pacienti nemajú nižšie sérové hladiny etanerceptu ako nehemodialyzovaní jedinci. Preto sa predpokladá, že molekulová váha a veľkosť molekuly etanerceptu je za pásmom hemodialýzou odstraňovaných molekúl.

Vznik zápalu u dialyzovaných pacientov je multifaktoriálny a častý, kde dominujú infekčné komplikácie. Väčšina dialyzovaných pacientov má zvýšené markery inflamácie, oxidatívneho stresu a expozíciu dialyzovaných membrán aj iným neinfekčným faktorom. Okrem toho u dialyzovaných pacientov v súvislosti so zápalom (CRP, IL-6) akceleruje vznik aterosklerózy a s tým spojenej kardiovaskulárnej mortality. Adalimumab rovnako ako etanercept sú dobre tolerované anti-TNF-alfa molekuly pacientmi v terminálnej fáze obličkového zlyhávania, nemajú vplyv na vzostup sérového kreatinínu, zmeny sérového albumínu, ani na vzostup zápalových parametrov akútnej fázy zápalu ako CRP. U hemodialyzovaných pacientov liečených adalimumabom alebo etanerceptom nebol zaznamenaný zvýšený výskyt hemodialyzačných komplikácií, ako sú infekcie, septicémia a zvýšenie parametrov autoimunity (protilátky proti dvojvláknovej DNA), a podobne.

Záver

Farmakokinetika adalimumabu a etanerceptu u pacientov s chronickou renálnou insuficienciou alebo hemodialyzovaných pacientov je podobná ako u pacientov s normálnou fyziologickou funkciou obličiek, a preto si liečba uvedenými molekulami nevyžaduje zmeny odporúčaných dávkovacích liečebných schém.

Literatúra

1. Kusakari Y, Yamasaki K, Takahashi T, Tsuchiyama K, Shimada-Omori R, Nasu-Tamabuchi M, Aiba S: Successful adalimumab treatment of psoriasis vulgaris patient with hemodialysis for renal failure: A case report and a review of the previous on biologic treatments for psoriasis patients with hemodialysis for renal failure. *J Dermatol* 2015;42:727-730.
2. Rau R: Adalimumab (a fully human anti-tumour necrosis factor a monoclonal antibody) in the treatment of active rheumatoid arthritis: the initila results of five trials. *Ann Rheum Dis* 2002;61 Suppl:iii70-73.
3. Sumida K, Ubara Y, Suwabe T, Hayami N, Hiramatsu R, Hasegawa E, Yamanouchi M, Hoshino J, Sawa N, Takaichi K. Alalimumab treatment in patients with rheumatoid arthritis with renal insufficiency. *Arthritis Care Research* 2013;65(3):471-475.
4. Don BR, Spin G, Nestorov I, Hutmacher M, Rose A, Kaysen GA. The pharmacokinetics of etanercept in patients with end-stage renal disease on haemodialysis. *J Pharm Pharmacol (JPP)* 2005;57:1407-1413.