

SUTIMLIMAB

NECYTOTOXICKÁ, NEIMUNOSUPRESÍVNA LIEČBA ŠPECIFICKEJ FORMY AUTOIMUNITNEJ HEMOLYTICKEJ ANÉMIE NEZNÁMEJ ETIOLÓGIE – CHOROBY CHLADOVÝCH AGLUTINÍNŮV

Choroba chladových aglutinínov (Cold Agglutinin Disease, CAD) patrila ešte do nedávna medzi zriedkavé ochorenia bez existujúcej liečby. Tento štatút sa zmenil s príchodom liečiva sutimlimab-jome, ktoré bolo ako orphan liek vo februári 2022 uvedené na americký a v novembri 2022 aj na európsky trh. Pre pacientov s CAD je dostupnosť inovatívneho a zatiaľ jediného účinného lieku skvelou správou. Vzhľadom na podstatu ochorenia má sutimlimab potenciál umožniť pacientom viesť kvalitnejší a plnohodnotnejší život v mnohých smeroch.

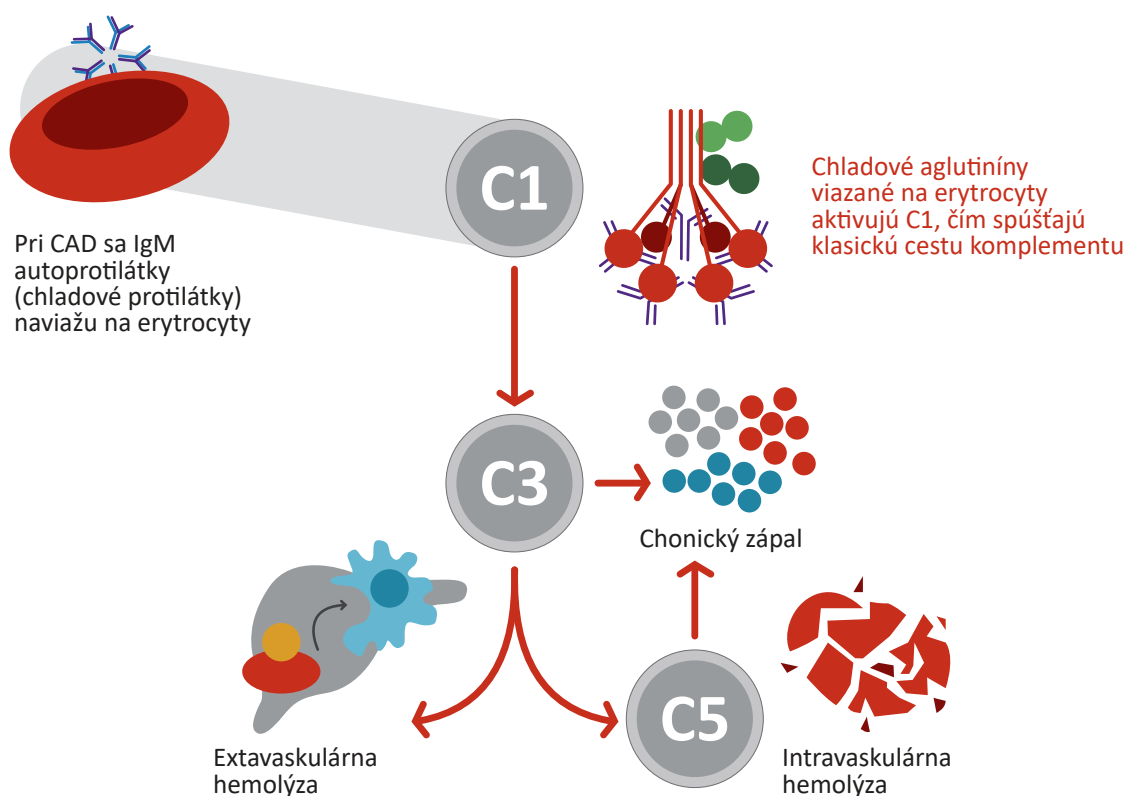
Čo je choroba chladových aglutinínov?

■ Sutimlimab je liečivo na liečbu hemolytickej anémie u dospelých, konkrétne na jej subtyp – chorobu chladových aglutinínov. Autoimunitná hemolytická anémia (AIHA) je zriedkavé ochorenie imunity s prevalenciou 16/1 000 000 a incidenciou 1/1 000 000 za rok. Pri ochorení telo považuje červené krvinky za cudzie látky a napáda ich. To sa

prejavuje ich aglutináciou a hemolýzou, čo vedie k zníženiu ich počtu a k nízkej hladine hemoglobínu. Sutimlimab je indikovaný na terapiu primárnej AIHA s idiopatickou etiológiou. Na sekundárny typ, tzv. Cold Agglutinin Syndrome (CAS), ktorého etiológia súvisí s infekciami, malignitami krvi či s inými systémovými alebo orgánovo špecifickými autoimunitnými ochoreniami, nie je liečba určená.

Primárnu aj sekundárnu AIHA tvoria podtypy na základe teplotnej reaktivity prítomnej autoprotilátky, ktoré sa podľa toho označujú ako tzv. tepelné, chladové, zmiešaný typ alebo liekmi indukované. V oboch prípadoch platí, že sa stav môže vyvíjať postupne alebo sa objaví náhle. U detí sa CAD vyskytuje zriedkavo (asi 10 %) a býva spojená s infekciou *Mycoplasma pneumoniae* alebo infekciou spôsobenej Epsteinov-Barrovej vírusom.

Obrázok 1: Mechanizmus vzniku choroby chladových aglutinínov





CAD spôsobujú autoprotilátky typu IgM, ktoré aglutinujú erythrocyty pri nízkych teplotách, fixujú komplement s variabilnou účinnosťou a vedú k intravaskulárnej a extravaskulárnej hemolýze, predovšetkým v pečeni (Obrázok 1).

Ako sa choroba chladových aglutinínov diagnostikuje, prejavuje a liečí?

Samotná diagnostika ochorenia môže byť, vzhľadom na nešpecifickosť príznakov, problematická a zdĺhavá. Pozostáva zo stanovenia krvného obrazu, počtu krvných buniek a veľkosti erythrocytov, zisťuje sa hladina hemoglobínu a hematokrit. Ukazovateľmi hemolýzy sú zvýšené hladiny laktátdehydrogenázy a bilirubínu v krvi, avšak diagnostika môže byť založená aj na detekcii špecifických autoprotilátok pomocou priameho antiglobulínového testu.

Príznaky ochorenia sa v mnohých smeroch obmedzujú na bežné fungovanie pacientov s CAD. Výrazná chronická únava, slabosť, dýchavičnosť, bledosť kože, horúčka, žltáčka, bolesť hlavy a svalov, tmavý moč či búšenie srdca sú prejavy, ktoré dlhodobo znižujú kvalitu života pacientov.

AIHA je terapeuticky dobre zvládnuteľná, neliečená však môže pre pacienta skončiť fatálne. Pred príchodom sutimlimabu sa za prvú líniu liečby pri vážnejších stavoch považoval rituximab ale-

” Pred príchodom sutimlimabu sa za prvú líniu liečby pri vážnejších stavoch považoval rituximab alebo jeho kombinácia s imunosupresívami.”

bo jeho kombinácia s imunosupresívami. Medzi ďalšie liečebné prístupy patrí vyhýbanie sa chladu a v závažných prípadoch ako podporná liečba krvné transfúzie.

Ako sutimlimab pomáha pacientom s CAD?

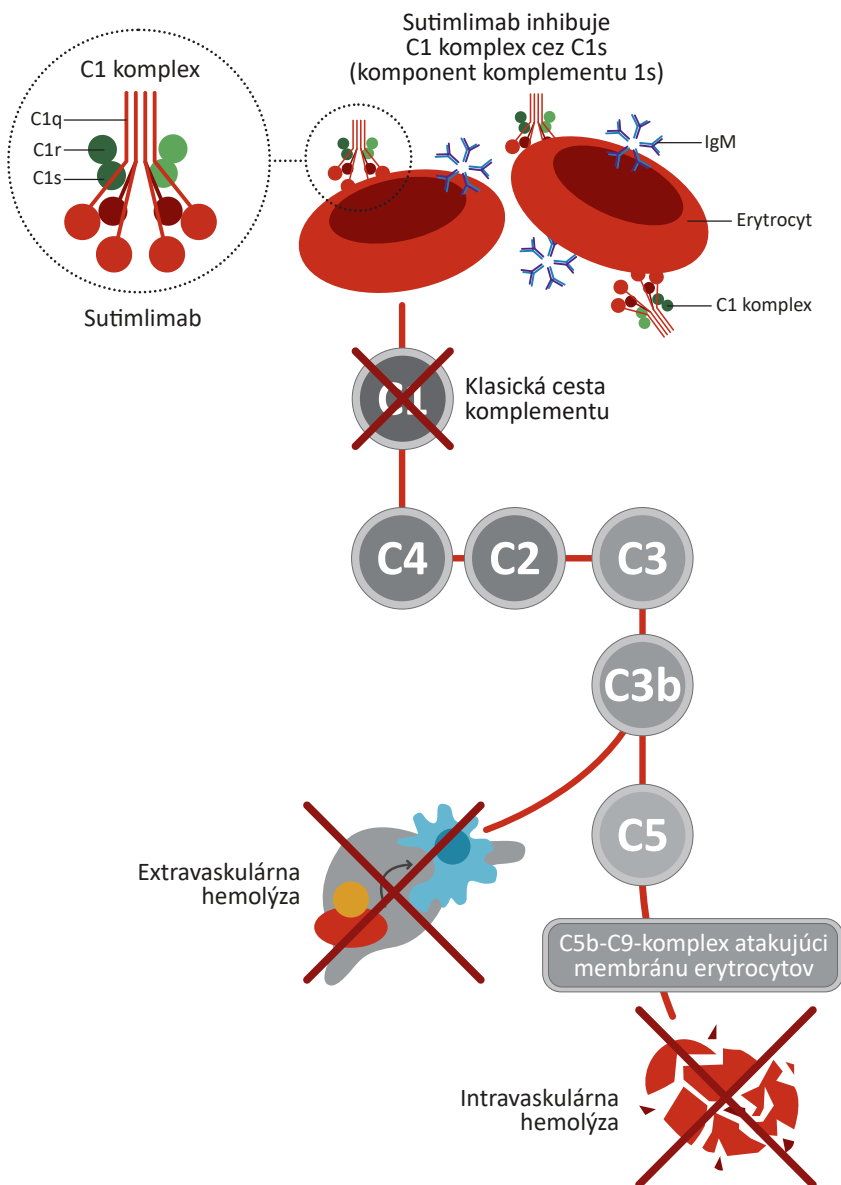
Účinnou látkou v novo dostupnom lieku je monoklonálna protilátka sutimlimab. Patrí do skupiny liečiv nazývaných selektívne imunosupresíva, inhibítory komplementu, a je štruktúrne odvodená od IgG podtypu 4. Komplement je esenciálnou zložkou nešpecifickej imunity

a jeho fyziologický význam spočíva v nešpecifickej eliminácii patogénov. U pacientov s CAD je tento mechanizmus spúšťaný patologicky, čo je podmienené prítomnosťou autoprotilátok typu IgM. Tie sa špecificky viažu s I antigénom bežne prítomným na povrchu erythrocytov, pričom väzba je o to špecifickejšia, že nastáva pri hodnotách pod 37 °C, a podmieňuje aglutináciu cez aktiváciu klasической cesty komplementu. Z tohto patomechanizmu teda pramení pomenovanie samotného ochorenia a s ním asociovannej IgM protilátky označenej pojmom chladový aglutinín.

Tabuľka 1. Dávkovacia schéma

Min. 2 týždne pred začiatkom liečby		Vakcinácia proti opuzdreným baktériám (<i>Neisseria meningitides</i> (všetky serotypy), <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>)
Dávkovanie	1. dávka	Týždeň 1
	2. dávka	Týždeň 2
	ďalšie dávky	Raz za dva týždne
Jednotlivá dávka je závislá od hmotnosti:		Dĺžka infúzie:
do 75 kg/nad 75 kg (6 500 mg/7 500 mg)		60 – 120 min.

Obrázok 2: Mechanizmus účinku sutimlimabu (Jäger U at al. 2018)



Doterajšia terapia ochorenia studených aglutinínov bola zameraná na patogénny klon B-buniek. Sutimlimab je navrhnutý tak, aby sa špecificky viazal na C1s proteín (komponent komplementu 1s)

spojeného značenia erytrocytov na degradáciu. Vo výsledku sa týmto mechanizmom eliminuje chronický zápal a intravaskulárna aj extravaskulárna hemolýza (Obrázok 2).

” Klinické štúdie preukázali, že sutimlimab zvyšuje hladinu hemoglobínu u dospelých pacientov s CAD, čím zlepšuje s ochorením spojenú hemolytickú anémiu.”

s aktivitou serínovej proteázy, ktorý je súčasťou proteínového komplexu C1 klasickej cesty komplementu. Mechanicky tak bráni väzbe C1s chladovým aglutinínom typu IgM viazaným na povrchu erytrocytov, čo je potrebné pre aktiváciu ďalších komponentov komplementu (napr. C5b-C9 komplexu). Dôsledkom je inhibícia jeho patologickej aktivity a s tým

Napriek tomu, že sutimlimab svojím účinkom neovplyvňuje zvyšné dve cesty aktivácie komplementu a funkcia nešpecifickej imunity zostáva čiastočne zachovaná, kladie sa zvýšený dôraz na elimináciu rizika rozvoja závažných infekcií spojených s liečbou sutimlimabom, a to sériou preventívnych očkování pred prvým podaním liečby. (Tabuľka 1.) Liek

s obsahom sutimlimabu sa podáva vo forme infúzneho roztoku pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov s hematologickými ochoreniami.

Aké sú nežiaduce účinky a riziká spojené s liečbou sutimlimabom?

Medzi najčastejšie hlásené nežiaduce účinky (môžu postihnúť viac ako 1 osobu z 10) sutimlimabu patria bolesť hlavy, hypertenzia, infekcia močových ciest, infekcia horných dýchacích ciest, nazofaryngitída, nauzea, bolesť brucha, reakcie súvisiace s podávaním infúzie a cyanóza (modrasté zafarbenie rúk a chodidiel v reakcii na chlad a stres).

Ošetrojúci lekár musí pacientov upozorniť na riziko rozvoja závažnej infekcie, ktoré liečba sutimlimabom obnáša. Keďže liek čiastočne potláča funkciu nešpecifickej imunity, musia byť ošetrojúci lekár aj samotní pacienti informovaní o potrebe očkovania pred podaním prvej dávky a dôsledne sledovať a včasne rozpoznať známky objavujúcej sa infekcie.

Aké klinické štúdie boli so sutimlimabom vykonané?

Hodnotenie účinnosti, bezpečnosti a kvality sutimlimabu vychádza zo štúdií CADENZA a CARDINAL. Výstupy štúdií v závere potvrdili benefit a účinnosť liečby sutimlimabom. Medzi sledované primárne koncové ukazovatele bolo zaradené dosiahnutie nezávislosti od krvnej transfúzie v protokole definovanom čase a zvýšenie hladiny hemoglobínu (Hb) oproti východiskovej hodnote ≥ 2 g/dl alebo dosiahnutie Hb ≥ 12 g/dl (CARDINAL), resp. zvýšenie o $\geq 1,5$ g/dl (CADENZA) v čase hodnotenia liečby a za dodržania predpísaného liečebného postupu.

Hodnotenie sekundárnych koncových ukazovateľov zahŕňalo meranie zmien hladiny bilirubínu oproti východiskovej hodnote, laboratórne merania hemolýzy či hodnotenie zmeny kvality života. Práve zvýšenie kvality života v súvislosti s chronickou únavou ako jedným z hlavných a najviac obmedzujúcich prejavov hemolytickej anémie je pre pacientov s CAD zásadným prínosom terapie. Hodnotenie prebiehalo v rámci klinických štúdií prostredníctvom FACIT stupnice únavy. V závere výsledky štúdie preukázali, že s dĺžkou trvania liečby, paralelne so zvyšovaním hladiny hemoglobínu v krvi a stabilizáciou hemolýzy pri dodržaní liečebného postupu, pociťovali pacienti únavu dlhodobo v menšej miere.

Pre ďalší manažment pacienta je dôležitým výstupom štúdií aj skutočnosť, že po ukončení liečby sutimlimabom sa všetky sledované ukazovatele v čase postupne zhoršovali, vrátane znovuoobjavenia sa hemolýzy.

Na základe čoho bol sutimlimab schválený v EÚ?

Klinické štúdie preukázali, že sutimlimab zvyšuje hladinu hemoglobínu u dospelých pacientov s CAD, čím zlepšuje s ochorením spojenú hemolytickú anémiu. Vzhľadom na tento benefit a skutočnosť, že nežiaduce účinky liečby sa považujú za kontrolovateľné, vydala Eu-

rópska lieková agentúra (EMA) rozhodnutie, že prínosy sutimlimabu prevažujú nad rizikami spojenými s jeho používaním, a na základe toho mu bolo udelené povolenie na používanie v EÚ.

Záver

Schválením lieku s obsahom sutimlimabu urobila liečba CAD veľký krok vpred. Prvýkrát máme účinnú, necytotoxickú, neimunopresívnu alternatívu k terapiám riadeným B-bunkami. Výber liečby u pacientov s CAD by mal byť založený na individuálnom posúdení. Neliečiteľných zriedkavých ochorení je stále veľa a prístup k terapii je tak pre mnohých pa-

cientov zatiaľ v nedohľadne, možno práve o to viac pozornosti si každý novo registrovaný orphan liek zaslúži.

Príspevok vznikol v rámci predmetu Farmakológia zriedkavých chorôb na FaF UK v LS 2022/2023.

Projekt je podporený grantom KEGA 089UK-4/2021.

*Laura Galajdová, Anna Bugárová
4. roč. na FaF UK v Bratislave
PharmDr. Eva Kráľová, PhD.
Katedra farmakológie a toxikológie FaF, UK v Bratislave*

ZDROJE:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/enjaymo>
<https://ml-eu.globenewswire.com/Resource/Download/c8c7b4ac-1ba4-4eec-9779-40a96ad0a820>
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enjaymo-epar-product-information_sk.pdf
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-16-1609>
https://www.health.gov.sk/Zdroje?Sources/dokumenty/SDTP/standarty/1-5-2020/Pediatrica_hematologia-Autoimunitna_hemolyticka_anemia_u_deti.pdf
[https://www.orpha.net/consor/cgibin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=13392&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Autoimmune-Hemolytic-Anemia&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Autoimmunehemolyticanemia&title=Autoimmune%20hemolytic%20anemia&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgibin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=13392&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Autoimmune-Hemolytic-Anemia&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Autoimmunehemolyticanemia&title=Autoimmune%20hemolytic%20anemia&search=Disease_Search_Simple)
<https://www.rxlist.com/enjaymo-drug.htm#description>
 Ráth A, Barcellini W, D'Sa S, Miyakawa Y, Broome CM, Michel M, Kuter DJ, Jilma B, Tvedt THA, Fruebis J, Jiang X, Lin S, Reuter C, Morales-Arias J, Hobbs W, Berentsen S. Sutimlimab in cold agglutinin disease. *N Engl J Med.* 2021;14:1323-1334. doi: 10.1056/NEJMoa2027760. 2021, 384, 14: 1323-1334.
 De Boer ECW, Jalink M, Delvasto-Núñez L, Meulenbroek E, Baas I, Janssen SR, Folman CC, Gelderman KA, Wouters D, Engel MD, de Haas M, Kersten MJ, Jongerius I, Zeerleder S, Vos JMI. *Blood Adv.* 2023, bloodadvances.2022009402. doi: 10.1182/bloodadvances.2022009402.
 Dhillon S. Sutimlimab: First Approval. *Drugs.* 2022;82(7):817-823. doi: 10.1007/s40265-022-01711.
 Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol.* 2002;69(4):258-71. doi: 10.1002/ajh.10062.
 Jäger U, D'Sa S, Schörghofer C, Bartko J, Derhaschnig U, Sillaber C, Jilma-Stohlawetz P, Filitz M, Schenk T, Patou G, Panicker S, Parry GC, Gilbert JC, Jilma B. Inhibition of complement C1s improves severe hemolytic anemia in cold agglutinin disease: a first-in-human trial. *Blood.* 2019;133(9):893-901. doi: 10.1182/blood-2018-06-856930.
 Zdrav Obrázku 1: <https://www.understandingcad.com/mechanism-cold-agglutinin-disease>

INZERCIA

Spol'ahlivý partner pre každú lekárneň



WinLSS

Softvér pre lekárneň

- Najlepšie hodnotený a najviac používaný softvér
- Vhodný pre jednu lekárneň aj pre skupiny lekární
- Modul pre očkovanie v lekárni od 1.1.2024
- Integrovaný vernostný systém
- Nákupy a rezervácie receptov aj ON LINE cez projekt Sieť zdravia

Žilina
Kuzmányho 22
010 01 Žilina
041 / 5000 855,6

Košice
Letná 42
040 11 Košice
055 / 72 94 216,7,8

Bratislava
Drieňová 1/H
821 01 Bratislava
02 / 556 48 365,6

Banská Bystrica
Rudňovská 53
974 01 Banská Bystrica
048 / 419 89 03



Sieť zdravia

