

## HEMATOLOGIA

# Nowa opcja leczenia napadowej nocnej hemoglobinurii

Marta Koton-Czarnecka

Napadowa nocna hemoglobinuria jest bardzo rzadką niedokrwistością hemolityczną, spowodowaną niedoborem glikozylofosfatydyloinozytolu (GPI) na powierzchni erytrocytów i innych komórek hematopoezy. W chorobie tej dochodzi do zbyt szybkiego rozpadu tych krwinek czerwonych, co prowadzi do wielu powikłań oraz niebezpiecznych dla życia stanów, jak np. hemoliza, incydenty zakrzepowo-zatorowe w żyłach i tętnicach, często o nietypowej lokalizacji. W 2019 r. w Unii Europejskiej został zarejestrowany nowy, wygodny w stosowaniu lek przeznaczony dla chorych na nocną napadową hemoglobinurię. To humanizowane przeciwciało monoklonalne – rawulizumab.

Napadowa nocna hemoglobinuria (*paroxysmal nocturnal hemoglobinuria* – PNH, inaczej zespół Marchiafavy-Micheliego) jest chorobą nabytą, która ujawnia się zwykle u ludzi młodych, między 25. a 45. rokiem życia. Należy do chorób ultrarazadkich – zapada na nią rocznie 1–2 osób na 1 mln. Liczba chorych w Polsce szacowana jest na 60–70. Objawy PNH są mało specyficzne, wtórne do niedokrwistości i niedotlenienia. Zdecydowana większość chorych skarży się na zmęczenie, osłabienie, bóle głowy, dysfagię, nieswoiste bóle w jamie brzusznej, duszność (co może się wiązać z rozwijającym się nadciśnieniem płucnym), zmienny ból w klatce piersiowej. Ponadto u pacjentów z PNH występują zaburzenia czynności nerek, oddawanie ciemnego moczu (u ok. 25 proc. chorych), a u mężczyzn zaburzenia erekcji. Napadowa nocna hemoglobinuria jest chorobą groźną i niezwykle podstępą. Średni czas przeżycia od momentu ujawnienia się choroby wynosi ok. 15 lat, 35 proc. chorych umiera w ciągu 5 lat, a główną przyczyną zgonu (u 45 proc. chorych) jest zakrzepica i incydent zatorowy.

Przyczyną choroby jest mutacja somatyczna genu PIG-A powodująca niedobór glikozylofosfatydyloinozytolu (GPI). To kotwica utrzymująca w błonie komórkowej białka chroniące komórki przed nadmiernym, niekontrolowanym, szkodliwym działaniem układu dopełniacza. Kompleks dopełniacza jest jednym z nieswoistych mechanizmów odpornościowych, który odpowiada za inaktywację i niszczenie patogenów, a także wspomaganie ich fagocytozy. Dopełniacz działa jednak w miejscu aktywacji na wszystkie komórki, nie tylko na patogeny. Zdrowe komórki gospodarza mają systemy chroniące przed działaniem kaskady dopełniacza, podczas gdy erytrocyty z brakiem kotwic GPI nie dysponują skuteczną obroną. Dlatego wskutek aktywności kompleksu dopełniacza dochodzi do nasilonej wewnątrznaczyniowej hemolizy, która powoduje niedokrwistość, nadmierną aktywność krzepnięcia prowadzącą do zakrzepicy oraz niewydolność szpiku. Ponadto rozpad



fot. nobelmedicine.pl

”

prof. Jadwiga Dwilewicz-Trojaczek: Wyniki badań 301 i 302 potwierdziły, że rawulizumab jest lekiem bezpiecznym i skutecznym zarówno w leczeniu pierwszoliniowym, jak i w drugoliniowym

krwinek czerwonych skutkuje uwalnianiem hemoglobiny, czego efektem jest obniżenie stężenia tlenu azotu. W konsekwencji dochodzi do licznych uszkodzeń narządowych – wyjaśniała prof. dr hab. n. med. Jadwiga Dwilewicz-Trojaczek z Kliniki Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Sekcja do spraw Zespołów Mielodysplastycznych przy PALG, podczas konferencji IX Praktyka Hematologiczna 2022.

### Zahamować aktywność dopełniacza

Leczeniem objawowym PNH są przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych, natomiast skuteczną metodą służącą wyleczeniu jest przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych. Procedura ta wiąże się jednak z dużym ryzykiem, zwłaszcza u chorych z zakrzepicą. Od 2018 r. w Polsce dostępne jest leczenie ekulizumabem w ramach programu lekowego. Ekulizumab jest przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże składową C5 układu dopełniacza i ha-

muje jego szkodliwe oddziaływanie na erytrocyty, leukocyty i trombocyty. Znaczna część chorych otrzymujących ekulizumab nie jest uzależniona od regularnych przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych. Ponadto znamienne zmniejsza się u nich ryzyko wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych oraz nawrotów zakrzepicy. W rezultacie stosowanie tego leku istotnie wydłuża przeżycie chorych. Ekulizumab jest podawany w iniekcji dożyłnej trwającej 25–45 minut, w pierwszym miesiącu terapii raz w tygodniu, a następnie co 2 tygodnie. Iniekcje wykonuje się w warunkach hospitalizacji (oddziału dziennego).

Należy pamiętać, że układ dopełniacza w warunkach fizjologicznych ma wpływ na opsonizację mikroorganizmów i klirens kompleksów immunologicznych, a zatem zastosowanie inhibitorów dopełniacza zwiększa ryzyko zakażeń. Dlatego przed rozpoczęciem terapii inhibitorami dopełniacza obowiązkowo należy przeprowadzić szczepienia, zwłaszcza przeciwko meningokokom – mówiła prof. Jadwiga Dwilewicz-Trojaczek.

### Mechanizm recyklingu zapewnia przedłużone działanie

W 2019 r. w Unii Europejskiej został zarejestrowany nowy lek przeznaczony dla chorych na PNH. Jest nim humanizowane przeciwciało monoklonalne – rawulizumab, który również hamuje działanie dopełniacza poprzez specyficzne wiązanie się z domeną C5 tego kompleksu. Dzięki zastosowanej modyfikacji umożliwiającej odzyskanie leku z komórek rawulizumab utrzymuje się w organizmie i działa aż ok. 50 dni. To znacznie dłużej niż ekulizumab, który działa przez ok. 12 dni. Rawulizumab także podaje się w iniekcji dożyłnej, jednak trwa ona ok. 140 minut. W ramach tzw. nasycania pacjent otrzymuje pierwszą dawkę leku, a po 2 tygodniach drugą. Kolejne dawki podawane są co 8 tygodni. Oznacza to znacznie rzadsze hospitalizacje (ok. 7 infuzji na rok vs 28 infuzji rocznie w przypadku ekulizumabu), co nie tylko

ogromnie poprawia jakość życia pacjenta, lecz także zmniejsza ogólne koszty leczenia. Rzadsze hospitalizacje umożliwiają pacjentom normalną aktywność życiową, co sprawia, że zdecydowana większość chorych (ponad 90 proc.) preferuje leczenie rawulizumabem, jeśli ma do wyboru więcej niż jedną opcję.

Potwierdzeniem skuteczności rawulizumabu były wyniki badań klinicznych 301 i 302. W badaniu 301 uczestniczyły osoby wcześniej nieleczone z powodu PNH żadnym inhibitorem. Porównywano w nim wyniki terapii rawulizumabem i ekulizumabem po 26 tygodniach. Rawulizumab okazał się nie mniej skuteczny niż ekulizumab w unikaniu przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych oraz normalizacji dehydrogenazy mleczanowej (LDH). Nawroty hemolizy występowały natomiast częściej w grupie leczonej ekulizumabem (u prawie 11 proc. pacjentów) niż w grupie leczonej rawulizumabem (4 proc.). Do badania 302 kwalifikowano chorych z PNH wcześniej skutecznie leczonych ekulizumabem przez co najmniej 6 miesięcy. U części pacjentów kontynuowano leczenie ekulizumabem, natomiast druga część chorych przeszła na rawulizumab. Po 26 tygodniach stwierdzono, że rawulizumab jest nie mniej skuteczny niż ekulizumab we wszystkich analizowanych punktach końcowych, do których należały m.in. niezależność od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych, stabilizacja stężenia hemoglobiny i normalizacja LDH. Podobnie jak w badaniu 301 nawroty hemolizy wewnątrznaczyniowej były częstsze w grupie ekulizumabu niż w grupie rawulizumabu (5 proc. vs 0 proc.). Wyniki tych badań potwierdziły, że rawulizumab jest lekiem bezpiecznym i skutecznym zarówno w leczeniu pierwszoliniowym, jak i w drugoliniowym. Niestety rawulizumab nie jest refundowany w Polsce, co sprawia, że praktycznie jest niedostępny dla naszych pacjentów – relacjonowała prof. Jadwiga Dwilewicz-Trojaczek. ■