

# Biologická a inovativní léčba idiopatických střevních zánětů

**Petra Mináriková**

Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha

Crohnova choroba a ulcerózní kolitida jsou chronická, zánětlivá střevní onemocnění medikamentózně a chirurgicky nevléčitelná. V posledních 20 letech došlo k dramatickému vývoji především léčby medikamentózní. V biologické léčbě byly zavedeny nové preparáty s mechanismem účinku cíleným na molekuly s klíčovým postavením v patogenezi idiopatických střevních zánětů.

**Klíčová slova:** idiopatické střevní záněty, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, medikamentózní léčba, biologika, malé molekuly.

## Biological and innovative therapies of inflammatory bowel disease

Crohn's disease and ulcerative colitis are chronic, inflammatory bowel disease medically and surgically incurable. In the last 20 years, there has been a dramatic development, especially of medicamentous treatment. In biological therapy, new agents have been introduced with a mechanism of action targeted on molecules of key role in the pathogenesis of inflammatory bowel disease.

**Key words:** inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, drug treatment, biologics, small molecules.

## Úvod

Idiopatické střevní záněty (IBD – inflammatory bowel disease), mezi které řadíme Crohnovu nemoc (CN) a ulcerózní kolitidu (UC), jsou chronická, imunitně zprostředkovaná zánětlivá onemocnění trávicího traktu. Etiologie je dosud neznámá a patogeneze objasněná pouze částečně.

Předpokládá se multifaktoriální působení genetické predispozice, poruchy homeostázy mezi střevním mikrobiomem a hostitelským organismem, spolu se změnou imunitní odpovědi za současného působení zevních faktorů. Onemocnění tak vzniká v důsledku abnormální reakce imunitního systému u geneticky vnímavých jedinců. Imunitní systém chybně rozpoznává fyziologické mikrobioty v tlustém a tenkém střevě a nesprávně je interpretuje jako patogeny (1).

Onemocnění jsou charakteristická perzistujícím zánětem vedoucím ke komplikacím, které vyžadují opakované hospitalizace, chirurgické zákroky, ale také představují riziko pro vznik kolorektální neoplázie. Průběh obou onemocnění je heterogenní se širokým spektrem projevů střevních i mimostřevních.

Pacienti jsou tak limitováni v běžných životních aktivitách, což má dopad na celkovou kvalitu života nemocných s IBD.

Idiopatické střevní záněty postihují především populace ekonomicky vyspělých zemí. Za poslední dvě dekády došlo k nárůstu incidence a prevalence. V Evropě trpí IBD více než 3,5 milionu lidí, v České republice je celkový počet pacientů s IBD 60 000. Prevalence IBD v České republice stále stoupá a je předpoklad, že do roku 2030 bude dle ÚZIS 78 000 nemocných (2).

Kauzální léčba IBD zůstává stále neznámá.

Základem terapie IBD je léčba medikamentózní, která prošla za posledních 25 let dramatickým vývojem. Do klinické praxe byly kromě dlouhodobě užívaných aminosalicylátů, kortikosteroidů, imunosupresiv, antibiotik a nutriční léčby zavedeny s koncem 20. století první biologické preparáty. Biologika stále prochází značným vývojem, a proto lze současné období označit za éru biologik. V posledním desetiletí s ohledem na pokrok v objasňování patogeneze IBD jsme svědky neustálého vývoje nových léčiv, označovaných příznačně jako léčba inovativní.

V současnosti hlavním cílem léčby IBD již není zvládnutí akutních atak (relapsů) a dosažení klidové fáze (remise) s absencí symptomů, ale tzv. hluboká remise, tj. mimo absence klinických příznaků i absence morfologických známek onemocnění.

Právě biologika se stala prvními léky, které mají schopnost indukovat i udržet slizniční hojení, které je z hlediska vývoje choroby klíčové.

## Farmakoterapie IBD

Farmakoterapie je základem léčby IBD spolu s léčbou nutriční, chirurgickou a také endoskopickou. Léčba je zaměřena na dvě hlavní oblasti. První je tzv. léčba indukční, jejímž cílem je zvládnutí akutního onemocnění, k čemuž využíváme především aminosalicyláty, kortikosteroidy i biologika. Druhou oblastí je léčba udržovací, která je zaměřena na potlačení chronické zánětlivé aktivity a zabránění progresi onemocnění s rozvojem komplikací, opětovnému relapsu a udržení vysoké kvality života bez nutnosti kortikosteroidů. Dosažení tzv. hluboké remise, tj. remise definované morfologicky (vymizení zánětu), ale také endoskopicky, zobrazovacími metodami (CT, MR, UZ) a laboratorně významně snižuje riziko relapsu a komplikací.

Volba vhodného léčebného postupu, ať již medikamentózního nebo chirurgického, je vždy přísně individuální na základě vyhodnocení klinických, morfologických a laboratorních parametrů. Je třeba zhodnotit aktivitu nemoci, její rozsah, výskyt komplikací, mimostřevních projevů a také případná rizika, nežádoucí účinky léčby a identifikovat rizikové pacienty (3).

## Biologická léčba

Biologická léčba IBD má za sebou dvacetipětileté období. V současnosti představuje nejefektivnější léčebnou modalitu idiopatických střevních zánětů, přesto však nevede k trvalému vyléčení u většiny pacientů.

Biologická léčiva jsou připravována biotechnologickými postupy pomocí buněčného vektoru, jedná se tedy o proteiny produkované živými organismy. Nejvýznamnější odlišností od klasických léčiv je velikost molekuly, která je podstatně větší. Další odlišností je také selektivita, s jakou zasahují do nitrobuněčných regulací imunitní a zánětlivé odpovědi.

Cílovým působením biologik je molekula, která má klíčové postavení v patogenezi IBD. Biologické preparáty lze dělit do několika skupin, kterými jsou inhibitory TNF $\alpha$ , inhibitory adhezivních molekul  $\alpha 4\beta 7$ , inhibitory interleukinu IL-12/23.

Mezi indikace biologické léčby u IBD patří:

- neúčinnost nebo netolerance konvenční terapie kortikosteroidy a nebo imunosupresivy u pacientů se středně těžkou–těžkou aktivní CN/UC,
- komplexní perianální píštěle u CN,
- vysoké riziko nepříznivého (invalidizujícího) průběhu CN (časný začátek nemoci, diagnóza před 17. rokem věku, extenzivní postižení tenkého střeva, perianální choroba, rychlá progresie onemocnění do stadia penetrujících komplikací (abscesy, píštěle),
- mimostřevní projevy související s vysokou aktivitou střevního zánětu (erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, episkleritida, iridocyklitida, uveitida, periferní anebo axiální spondylartritida),
- primární sklerozující cholangitida asociovaná s IBD,
- kortikodependence,
- časná pooperační rekurence CN,
- akutní těžká ataka UC neodpovídající na i. v. aplikaci kortikosteroidů (záchranná léčba),

- refrakterní pouchitida,
- podle vývoje léčby, místa zásahu, klinického efektu a nežádoucích účinků je za první generaci biologik považována skupina anti-TNF $\alpha$ . (4).

## Blokátory TNF $\alpha$

TNF $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ ) je klíčový prozánětlivý cytokin produkovaný aktivovanými makrofágy a T lymfocyty. Indukuje tvorbu dalších prozánětlivých cytokinů (IL-1, IL-6), aktivuje reaktanty akutní fáze, inhibuje apoptózu zánětlivých buněk a zvyšuje tvorbu kolagenu, což má za následek chronické ireverzibilní změny celé střevní stěny v podobě stenóz, rozšíření stěny střeva. Působením TNF $\alpha$  na epitelové buňky dochází ke zvýšení propustnosti střevní bariéry pro ionty a bakteriální antigeny (5).

Mezi anti-TNF $\alpha$  preparáty patří:

### Infliximab (IFX)

Chimérická, monoklonální IgG-1 protilátka anti-TNF $\alpha$ . 25 % tvoří myší komponenta, 75 % složka humánní.

### Adalimumab (ADA)

je humanizovaná rekombinantní protilátka s nízkou imunogenicitou a tvorbou protilátek (1%).

### Golimumab (GOL)

je humánní monoklonální IgG-1 anti-TNF $\alpha$  protilátka.

Inhibitory TNF $\alpha$  stále představují nejvíce užívaná biologika, která mají schopnost indukce a také udržení remise onemocnění. Hlavními limity anti-TNF $\alpha$  léčby je primární a sekundární ztráta efektu a nežádoucí účinky. 20 % pacientů primárně na léčbu neodpovídá, tzv. primární non-respondéři. Klinické odpovědi dosahuje 69 % pacientů s ulcerózní kolitidou, u Crohnovy choroby, především lumenální, je efektivita vyšší (6).

Velkým problémem je tzv. sekundární ztráta odpovědi, ke které dochází až u 30 % pacientů, kteří primárně na léčbu odpověděli. Příčinou se zdá být nepravidelná a individuální clearance podmíněná velikostí molekuly monoklonální protilátky. Vychytávání a odbourávání v retikuloendotelovém systému se mění v čase, což činí fixní dávkování značně obtížným a zásadně odlišným oproti konvenčním léčivům a malým molekulám.

Právě ztráta odpovědi v důsledku neoptimální terapeutické hladiny léčiva zůstává diskutovaným problémem (7).

Strategie biologické léčby je velmi individuální a je postavena na několika faktorech. Těmi základními je znalost patofyziologického procesu zánětu, který je veden několika cestami, které se mohou uplatňovat v různé intenzitě v závislosti na fenotypu nemoci, lokalizaci nemoci a na délce trvání nemoci. Je třeba zvážit riziko vzniku komplikací a chirurgických zákroků.

Program STRIDE (Selecting Therapeutic Targets in IBD) se pokusil stanovit nové cíle léčby IBD, které jsou za horizontem klinického zlepšení. Jedná se o léčebný cíl komplexní povahy, zahrnující mimo klinické hledisko také zlepšení endoskopické (slizniční hojení), u UC histologii, zlepšení laboratorních parametrů (CRP, fekální kalprotektin), u CN morfologické změny na zobrazovacích metodách (MR, CT, UZ) (8).

Klinickým cílem u CN je normalizace symptomů aktivity zánětu. Významné je pacientovo zhodnocení bolesti břicha a snížení frekvence

stolic. Z hlediska endoskopického hodnocení je klíčové tzv. slizniční hojení, tj. úprava endoskopického nálezu se zhojením vředů.

V případě UC je nejdůležitějším ukazatelem aktivity nemoci klinická symptomatologie (bolest břicha, krvácení, průjemy) a endoskopický nálezu, tzv. Mayo index. Cílem je snížení celkového Mayo skóre na 2 body a níže a endoskopické zhojení sliznice na Mayo subskóre < 1.

## Individuální přístup a terapie šitá na míru – „tailored therapy“

Optimální léčebná strategie je založena na personalizaci, tj. individuální léčbě, jejímž základem je nastavení ideální dávky pro konkrétního pacienta. K individualizaci léčby významně přispívá terapeutické monitorování koncentrace léčiva – therapeutic drug monitoring (TDM) a detekce přítomnosti protilátek (ADA – anti drug antibody) proti anti-TNFα lékům. Cílem monitorování je určení optimální dávky biologika, která zajistí dostatečnou hladinu léku v séru, která bude maximálně efektivní a zároveň také bezpečná. Nejvíce doložených informací o monitorování biologik je u infliximabu.

Farmakokinetické monitorování léčiva (TDM) je definováno jako měření tzv. údolních koncentrací léku, tj. koncentrací na konci dávkovacího intervalu, těsně před aplikací („trough level“), na základě kterého dochází k adekvátní úpravě dávky a/nebo dávkovacího intervalu ve snaze optimalizovat léčebný efekt. Neoptimální dávkování preparátu a tvorba anti-TNFα protilátek jsou nejčastějšími příčinami sekundární ztráty odpovědi.

Příčiny primární neúčinnosti, ale také sekundární ztráty efektu léčby mohou být farmakokinetické i farmakodynamické. Nejčastěji se jedná o nedostatečnou koncentraci léčiva v důsledku tvorby protilátek proti léku nebo dochází při vysoké aktivitě zánětu při vysoké koncentraci anti-TNFα k nadměrné konzumaci anti-TNFα protilátek, případně dochází k vysokým ztrátám anti-TNFα proteinů do lumen střeva. Zároveň vlivem nepříznivého katabolického stavu k degradaci bílkovin. Faktory, které tak ovlivňují clearance anti-TNFα preparátů a tím snižují hladinu biologika, jsou sérový albumin, C-reaktivní protein, ale také tělesná hmotnost.

Terapeutické rozmezí pro dosažení klinické odpovědi je v případě infliximabu koncentrace > 5 µg/ml v týdnu 14, v případě adalimumabu je to koncentrace vyšší než 10 µg/ml. Pro dosažení slizničního zhojení je obvykle třeba vyšších hladin. V případě infliximabu v rozmezí 6–10 µg/ml, u adalimumabu v rozmezí 8–12 µg/ml (9).

Cílem proaktivního monitorování je prevence relapsu časnou změnou, tj. navýšením dávky biologika u pacientů, kteří nedosahují terapeutických hladin léčiva, a naopak v případě supratherapeutických dávek de-escalace léčby. Proaktivní monitorování je založeno na změně léčebného schématu v konkrétních časových intervalech nezávisle na přítomnosti či nepřítomnosti klinických symptomů. Studie TAXIT prokázala u pacientů s Crohnovou chorobou, že optimalizace dávek IFX na základě hladiny léčiva 3–7 µg/ml vedla k dlouhodobému udržení remise, oproti skupině pacientů, kde byla léčba upravována až na základě klinických symptomů. Papamichael v retrospektivní studii prokázal, že pacienti, kteří byli proaktivně monitorováni, měli nižší riziko relapsu a déle udržitelnou remisi oproti pacientům s reaktivním monitorováním (10).

Studie CALM s adalimumabem prokázala, že pacienti s CN s relativně krátkým trváním nemoci vykazovali klinické i endoskopické zlepšení, pokud byla eskalace léčby založena na základě nejen klinických symptomů, ale také na zánětlivých biomarkerech oproti pacientům, u nichž byly hodnoceny pouze klinické symptomy (11).

Studie dlouhodobého sledování nemocných potvrdila, že nemocní, u nichž dojde v prvním roce léčby k endoskopickému zhojení, mají v dalším průběhu významně nižší výskyt závažných komplikací, jako jsou píštěle, stenózy, mezenterální infiltráty a také mají nižší potřebu chirurgické intervence. Výhodou proaktivního monitorování je optimalizace léčby včetně snížení nežádoucích účinků kombinované imunosupresivní léčby. Stanovení „trough level“ ve 14. týdnu má prediktivní význam pro odhad setrvalé terapeutické odpovědi a tím i optimalizaci dlouhodobé udržovací léčby. V neposlední řadě je výhodou také nemalé snížení nákladů na léčbu nutnou k udržení remise (12).

Opakem proaktivního přístupu je reaktivní monitorování (re-active TDM based dosing), které je založeno na měření koncentrace léčiva v případě podezření na sekundární ztrátu odpovědi na anti-TNFα léčbu. V případě subtherapeutické dávky léku dochází k intenzifikaci léčby, tj. navýšení dávky a/nebo zkrácení dávkovacího intervalu. Při pozitivitě anti-TNFα protilátek lze do medikace přidat imunomodulátor (methotrexát/thiopurin). Tato tzv. konkomitantní imunosupresivní terapie zvyšuje efektivitu biologika a vede ke snížení tvorby protilátek proti biologickému léčivu, což potvrdily studie SONIC (CN) (13) a SUCCESS (UC) (14).

Standardní dávkování IFX je v indukční fázi pro Crohnovu chorobu i ulcerózní kolitidu 5 mg/kg i.v. a to v týdnu 0, 2 a 6, následované aplikací dávky 5 mg/kg v 8týdenních intervalech v rámci léčby udržovací.

Standardní dávkování adalimumabu (ADA) je 160 mg s. c. v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2, následované 40 mg s. c. ve dvoutýdenních intervalech jako udržovací léčba. Intenzifikace léčby je možná zkrácením dávkovacího intervalu na 1 týden a/nebo navýšením dávky na 80 mg s. c. v závislosti na klinických symptomech, biomarkerech (CRP, fekální kalprotektin) a/nebo endoskopickém nálezu.

Obdobně jako u IFX i v případě ADA platí, že vyšší hladiny léčiva (trough levels TLS) jsou spojeny s lepším terapeutickým efektem.

Golimumab (GLM) představuje další anti-TNFα preparát schválený pro léčbu ulcerózní kolitidy v subkutánní aplikaci. Indukční léčba spočívá v aplikaci 200 a 100 mg v týdnu 0 a 2, následované 50 nebo 100 mg každé 4 týdny v závislosti na tělesné hmotnosti (< 80 kg / > 80 kg). Pacientům, kteří nereagují na indukční dávku 200, resp. 100 mg, je v udržovací léčbě aplikováno 100 mg GLM.

## Nežádoucí účinky a kontraindikace preparátů anti-TNFα

Biologická léčba preparáty anti-TNFα je spojena s řadou nežádoucích účinků, které jsou souhrnně uvedeny v tabulce 1.

Vždy je třeba respektovat kontraindikace pro zahájení a pokračování biologické léčby, které shrnuje tabulka 2.

S ohledem na znalost kontraindikací a nežádoucích účinků biologické anti-TNFa léčby je třeba vždy před jejím zahájením provést screeningová vyšetření, uvedená přehledně v tabulce 3.

## Biosimilární anti-TNFa

V souvislosti s ukončením patentů na originální biologika vstoupily do klinické praxe tzv. biosimilární preparáty (biosimilars).

Biosimilar je definován jako biologický léčivý přípravek, který je vysoce podobný již existujícímu biologickému léčivému přípravku („referenčnímu přípravku“). Biosimilars však nelze považovat za generika, která mají jednodušší chemickou strukturu a považují se za totožná se svými referenčními léčivými přípravky. Narozdíl od primární struktury proteinové molekuly dané sekvencí bází je struktura sekundární a terciární u biosimilars výrazně složitější. Hlavním důvodem odlišnosti je skutečnost, že není použita identická výchozí buněčná linie, proto není možné připravit naprosto totožný biologický preparát, ačkoli finální produkt má stejné biologické účinky. Z toho také plynou možné odlišnosti mezi originálním preparátem a biosimilárním preparátem v imunogenním profilu a terapeutickém efektu. Biosimilární přípravek, podobně jako originální přípravek, je produktem živých mikroorganismů a vykazuje tak jistou variabilitu, která však nemá vliv na jeho bezpečnost a účinnost (15, 16).

Prvním biosimilárním preparátem registrovaným pro léčbu středně- až těžké Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy byl CT-P13 (Remsima), jehož referenčním biologikem je infliximab. Preparát byl pro tyto indikace schválen na principu extrapolace, vycházející ze dvou randomizovaných

kontrolovaných studií s revmatoidní artritidou (PLANETRA) a ankylozující spondylitidou (PLANETAS) (17,18), které prokázaly vysokou bezpečnost a účinnost CT-P13. Kohortové studie s biosimilárním infliximabem u IBD, které následovaly, prokázaly podobnost v účinku a bezpečnosti s originálním infliximabem, a to jak u pacientů naivních (dosud neužívajících biologickou léčbu), tak u pacientů, u kterých proběhl tzv. switch z originálního infliximabu. CT-P13 (Remsima) je první infliximab, který má Evropskou lékovou agenturou (EMA) schválenou kromě intravenózní formy subkutánní formu podávání. Do popředí zájmu se dostávají biosimilární léky s tzv. vylepšenými vlastnostmi, označované jako „biobetters“. Na rozdíl od biosimilars nemají biobetters žádnou oficiální definici, jsou jakousi vylepšenou verzí již schváleného biologického přípravku, který má příznivější farmakokinetiku a farmakodynamiku a potenciálně lepší klinické výsledky, navíc pro pacienty pohodlnější subkutánní aplikaci. Síťové metaanalýzy ukázaly efektivitu subkutánního infliximabu v porovnání s intravenózním IFX i s vedolizumabem (ze skupiny anti integrinů) ve schopnosti dosažení i udržení klinické remise u pacientů s CN i UC (19). Výzkumy se subkutánním infliximabem přinesly zásadní zjištění. Prvním je skutečnost, že vysoká imunogenita infliximabu není podmíněna jeho chimérickou strukturou, ale především a právě intravenózním podáním, které vede k výrazným výkyvům plazmatických koncentrací v době před a po podání infúze (through level). V případě subkutánního infliximabu je v dávce 120 mg každé 2 týdny sérová koncentrace léčiva výrazně vyšší, než je tomu při intravenózním podání infliximabu v dávce 5 mg/kg. Zároveň je tvorba protilátek proti infliximabu významně nižší při subkutánním podání (20).

Protože se primární nebo sekundární selhání intravenózního infliximabu připisuje právě kolísající koncentraci v séru, vede aplikace subkutánní formy infliximabu k vyššímu terapeutickému efektu.

Poněkud neplánovaně přispěla k rozšíření subkutánního infliximabu pandemie covidu-19, kdy bylo nutno zamezit cestování pacientů do center aplikujících biologickou léčbu a minimalizovat tak riziko nákazy. Velkým přínosem pro nemocné byl i komfort v podobě jednoduché domácí aplikace. Dalším ne zcela zanedbatelným příznivým faktorem je přínos ekonomický, neboť subkutánní léčba je z tohoto pohledu výrazně efektivnější.

Převedení pacienta z intravenózní formy na formu subkutánní označujeme jako switch, obdobně je switch také záměna jednoho preparátu za druhý ze stejné lékové skupiny, nejčastěji infliximab za adalimumab, ev. golimumab. Switch také znamená převedení pacienta z originálního preparátu na preparát biosimilární v rámci stejné lékové skupiny, např. originální infliximab za biosimilární infliximab.

**Tab. 1.** Nežádoucí účinky biologické anti-TNFa léčby

<b>Infekční</b>	bakteriální, virové, mykotické, TBC
<b>Kožní</b>	infekce, ekzémové dermatózy, psoriatické dermatózy, pyodermie, urtika, urtikariezní vaskulitidy, psoriáza
<b>Autoimunitní</b>	indukce tvorby autoprotilátek ANA, dsDNA, klinicky manifestní SLE
<b>Nádorová onemocnění</b>	NHL, hepatosplenický lymfom (HSTL) maligní melanom
<b>Alergické reakce</b>	alergické reakce akutní reakce oddálené přecitlivělosti

**Tab. 2.** Kontraindikace biologické anti-TNFa léčby

Akutní infekce (bakteriální, virové-opportuní – CMV, HSV, mykotické)	
Hepatitidy, TBC	
Sepse	
Nedrénovaný břišní absces	
Náhlá příhoda břišní	
Masivní krvácení, perforace, toxické megacolon	
Kardiální insuficience	NYHA III–IV, manifestní projevy NYHA I–II, kardiální insuficience konzultace kardiologa
Demyelinizační onemocnění	
Neuritida n. opticus	konzultace neurologa
Anamnéza závažné alergické reakce na anti-TNFa léčbu	
Malignita	riziko recidivy malignity po anti-TNFa léčbě konzultace onkologa

**Tab. 3.** Screeningová vyšetření před zahájením anti-TNFa léčby

Latentní TBC	RTG S+P quantiferon TBG a/nebo TBSpot test a/nebo Mantoux II
Infekce HIV, EBV, CMV, VZV, virus spalniček	
Virové hepatitidy	HBsAg anti HBs anti HBe anti HBeC
Clostridium difficile	toxin A/B, antigen

Pro volbu biologického preparátu jsou důležitá hlediska především medicínská, jako je lokalizace nemoci, její průběh, komplikace, věk nemocného, dosavadní léčba. Ekonomické hledisko je významné za situace nesprávně zvoleného léku na počátku léčby, což s sebou nese i rizika nežádoucích účinků a nižšího terapeutického účinku, rezultující v další náklady na léčbu komplikací. Obecně platí, že biologikum, které je zavedeno v léčbě jako první, bez ohledu na mechanismus účinku, má nejlepší terapeutický efekt.

Pokud léčba anti-TNFa selhává, nebo pacienti s Crohnovou chorobou/ulcerózní kolitidou přes plnou a adekvátní léčbu anti-TNFa na tuto léčbu neodpovídají nebo ji netolerují nebo je kontraindikována, jsou indikováni k léčbě jiným biologikem. Mimo již výše zmíněný switch je v praxi možný tzv. swap, tj. převedení na biologikum z jiné skupiny, s jiným mechanismem účinku.

## Inhibitory adhezivních molekul

Další skupinu biologik představují inhibitory adhezivních molekul.

Hlavním zástupcem této skupiny je vedolizumab, humanizovaná monoklonální protilátka proti leukocytárním integrinovým receptorům  $\alpha 4\beta 7$ . Zásadní odlišností od systémově působících preparátů anti-TNFa je selektivní působení v trávicím traktu, resp. selektivní blokování migrace GIT tropních lymfocytů do střevní submukózy a tím blokáce rozvoje zánětu. Klinický výzkum GEMINI prokázal vysokou efektivitu a bezpečnost vedolizumabu v léčbě středně těžké-těžké CN a vysoce aktivní UC. Vedolizumab vykazuje vysokou účinnost u pacientů, u kterých došlo k selhání anti-TNFa léčby (21).

V indukčním režimu je vedolizumab podáván intravenózně v dávce 300 mg v týdnu 0, 2 a 6. Pokud je po indukci dosaženo slizničního hojení a klinické remise, pokračuje se v léčbě udržovací, kdy se podává 300 mg i. v. každých 8 týdnů. Výhodou vedolizumabu je menší výskyt nežádoucích účinků, především kožních a neurologických. Nevýhodou je z důvodu cílení na  $\alpha 4\beta 7$  receptory v trávicí trubici minimální efekt na mimostřevní projevy IBD s výjimkou primární sklerozující cholangitidy (PSC), kde je vedolizumab preferován z důvodu zvýšeného rizika infekčních komplikací (cholangitid) při léčbě inhibitory TNFa.

Vedolizumab byl prvním biologikem ze skupiny antiintegrinů, které bylo v Evropě schváleno v intravenózní i subkutánní formě pro udržovací léčbu středně těžké-těžké UC a CN. Efektivita a bezpečnost subkutánního vedolizumabu byla studována v klinickém programu VISIBLE 1, 2 a VISIBLE OLE, které potvrdily, že subkutánní forma vedolizumabu v udržovací léčbě UC a CN je srovnatelně účinná a bezpečná jako forma intravenózní a obě lékové formy jsou v udržovací léčbě zaměnitelné (22). Dalším zástupcem inhibitorů adhezivních molekul je etrolizumab. Jedná se o humanizovanou IgG1 protilátku s duálním působením. Selektivně váže podjednotku  $\beta 7$  integrinu  $\alpha 4\beta 7$  a zároveň inhibicí integrinu  $\alpha E$  snižuje migraci zánětlivých buněk do střeva a jeho působení na střevní epitel. Klinické programy GARDENIA, HICKORY a HIBISCUS neprokázaly u UC superioritu etrolizumabu vůči anti-TNFa. Žádná ze studií neprokázala efekt na dlouhodobé udržení remise UC (23).

Průběžné výsledky klinického hodnocení BERGAMOT prokázaly efektivitu etrolizumabu v udržení dlouhodobé remise a endoskopického

zlepšení u středně těžké-těžké CN, avšak nikoli statisticky významné indukce remise oproti placebo (24).

## Protilátky proti interleukinům

V roce 2016 vstoupily do léčby Crohnovy choroby protilátky proti interleukinům, resp. ustekinumab, do té doby úspěšně užívaný v terapii psoriázy. Jedná se o humánní monoklonální IgG1 protilátku proti podjednotce p40 interleukinu IL-12/23, který hraje klíčovou roli u onemocnění zprostředkovaných imunitním systémem. Efektivita protilátky proti IL-12/23 byla potvrzena jak v řadě studií, tak v klinické praxi. Indikací k léčbě ustekinumabem je středně těžká-těžká CN a UC u pacientů, u nichž došlo k selhání konvenční nebo anti-TNFa léčby nebo došlo ke ztrátě odpovědi na léčbu nebo v situaci, kdy pacient léčbu netoleroval, případně byla tato léčba kontraindikována.

Indukční léčba ustekinumabem se zahajuje intravenózní aplikací dávky, která je závislá na tělesné váze. Následují subkutánní aplikace. První subkutánní dávka 90 mg se aplikuje 8 týdnů po intravenózní dávce, poté 90 mg subkutánně každých 12 týdnů. U pacientů s nedostatečnou odpovědí lze zvýšit frekvenci podávání na 8 týdnů.

Efektivita ustekinumabu v dosažení jak klinické odpovědi, tak klinické remise byla sledována u pacientů s CN, u nichž selhala předchozí anti-TNFa léčba i u pacientů biologicky naivních v klinických studiích UNITI 1,2. Účinnost a bezpečnost ustekinumabu u pacientů s aktivní ulcerózní kolitidou byla studována v klinickém programu UNIFI (25, 26).

Mezi nejčastější nežádoucí účinky léčby ustekinumabem patří infekce (TBC screening na latentní TBC je podmínkou zahájení léčby), dále nemelanomové kožní nádory (NMSC), hypersenzitivní reakce, deprese, pruritus.

Studium etiopatogeneze IBD v posledních letech se zaměřilo na interleukiny IL-12 a IL-23. Výzkumy prokázaly, že IL-12 má společnou podjednotku p40 s cytokinem IL-23, který hraje klíčovou roli v diferenciaci T0 lymfocytů v Th17 lymfocyty. IL-12 má zásadní roli v iniciaci zánětu a IL-23 v udržení chronického zánětu.

V současné době se začínají v praxi uplatňovat monoklonální protilátky cílené na selektivní vazbu s podjednotkou p19 a inhibující IL-23.

Mezi tyto nové protilátky proti IL-23, resp. podjednotce p19 řadíme risankizumab. Jedná se o IgG1 humanizovanou monoklonální protilátku, která je určena k léčbě středně těžké-těžké CN jak v indukční, tak v udržovací léčbě. Efektivitu a bezpečnost prokázaly indukční studie ADVANCE a MOTIVATE a v udržovací fázi studie FORTIFY. Tato klinická zkoušení prokázala významný klinický efekt a bezpečnost. V týdnu 52 bylo dosaženo klinické remise a endoskopické odpovědi u 52 % pacientů s CN (27).

Mezi další anti IL-23p19 patří monoklonální protilátky mirikizumab, guselkumab a tildrakizumab. Mirikizumab (monoklonální humanizovaná IgG4 protilátka) na základě klinického hodnocení dosahuje klinické a endoskopické remise u pacientů se střední a vysokou aktivitou UC (28).

Od roku 2023 je ČR mirikizumab indikován k léčbě pacientů se středně těžkou-těžkou aktivní UC, u kterých nebyla odpověď na konvenční nebo biologickou léčbu, nebo u kterých došlo ke ztrátě odpovědi nebo tuto léčbu netolerovali. Indukční dávka 300 mg se podává



intravenózně v týdnech 0, 4 a 8, následuje udržovací léčba subkutánní aplikací 200 mg každé 4 týdny.

Guselkumab je plně humánní IgG1 protilátka s vazbou na p19 IL-23, jehož efekt byl předmětem studií GALAXI-1 v indukční fázi a GALAXI-2 v udržovací fázi. Studie prokázaly dosažení klinické odpovědi i endoskopického zlepšení v týdnu 12 u pacientů se středně těžkou–těžkou CN (29).

Výsledky těchto studií a jejich využití v klinické praxi IBD jsou očekávány.

## Inovativní léčba

Inovativní léky, které se v posledních letech dostávají do popředí zájmu, jsou tzv. „malé molekuly“. Toto označení zdůrazňuje jejich odlišnou strukturu a výrobu v porovnání s monoklonálními protilátkami. Zásadním rozdílem je molekulová hmotnost, která je v případě malých molekul < 1 kDa, většinou < 500 Da, což umožňuje jejich snadný průnik přes buněčné membrány.

Právě nízká molekulová hmotnost velmi zásadně ovlivňuje způsob podávání léku, cílové působení, farmakokinetiku, imunogenicitu i lékové interakce. Hlavní výhodou malých molekul je možnost jejich perorálního podávání a odolnost vůči degradaci v kyselém žaludečním prostředí. Významná je také jejich resorpce z tenkého střeva do systémové cirkulace. Další charakteristikou malých molekul je jejich krátký biologický poločas, což vyžaduje jejich podávání v pravidelných intervalech 2x denně. Degradace malých molekul je stabilní v průběhu celé doby léčby, oproti monoklonálním protilátkám, jejichž clearance je velmi nestabilní, během léčby se může měnit a vede tak k různé biologické dostupnosti a odlišné efektivitě léčby. Malé molekuly nevykazují žádný antigenní potenciál a imunogenicitu. Setkáváme se však s idiosynkratickou reakcí či lékovou alergií, výskyt lékových interakcí je také u malých molekul vyšší.

## Inhibitory Janus-kináz

Systém Janus-kinázy (JAK) zahrnuje čtyři intracelulární tyrozin-kinázy. JAK-1, JAK-2, JAK-3 a tyrozin-kinázu 2 (TAK-2), které se na membráně párují do různých dvojkombinací a fosforylují šest různých proteinů STAT, čímž je zajištěna jedinečnost signalizace různých cytokinů. Janus-kinázy zprostředkovávají prozánětlivý efekt řady interleukinů na aktivaci funkcí, proliferaci a aktivitu lymfocytů, blokují intracelulární přenos prozánětlivého signálu. Inhibice Janusových kináz tak potlačuje produkci prozánětlivých cytokinů a vede tak k modulaci imunitní odpovědi.

Perorálním zástupcem inhibitorů Janus-kináz užívaných od roku 2018 v léčbě IBD, resp. UC, je tofacitinib, neselektivní inhibitor JAK, který inhibuje především aktivitu JAK-1 a JAK-3, méně JAK-2. Touto inhibicí se blokuje signalizace zánětlivých cytokinů IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21 a interferonu  $\gamma$  (30).

Tofacitinib je indikován k léčbě středně těžké–těžké ulcerózní kolitidy, kde nebyla odpověď na jiné biologikum nebo u pacientů, kteří odpověď ztratili nebo jiné biologikum netolerovali. Efektivita tofacitinibu byla potvrzena ve studiích OCTAVE 1 a 2, které sledovaly bezpečnost a účinnost indukční i udržovací léčby. Účinnost byla prokázána jak u nemocných, kteří dosud neužívali anti-TNFa léčbu (anti-TNF naivní), tak u pacientů exponovaných anti-TNFa terapii. Ve studii OCTAVE SUSTAIN

byla prokázána vyšší účinnost obou dávek Tofacitinibu (5 i 10 mg 2x denně) ve všech sledovaných parametrech, kterými bylo dosažení klinické remise (39,4 %), slizniční hojení (44,9 %), měřeno poklesem pMayo skóre a trvalá remise bez kortikoidů v týdnu 52 (47,7 %). Pozitivem léčby tofacitinibem je rychlý nástup účinku, a to již ve 2. týdnu léčby. Výhodou tofacitinibu je jeho předvídatelný metabolismus, který se nemění, což je zásadní odlišnost od biologik, kde se clearance a metabolismus mění v čase. Mezi nežádoucí účinky léčby patří infekční komplikace, nejčastěji nasofaryngitidy, uroinfekce, infekce virem varicella zoster a herpes zoster. Kromě infekčních komplikací jsou nejčastějšími nežádoucími účinky kardiovaskulární komplikace (srdeční selhání, hluboká žilní trombóza, plicní embolie), dále hematologické (neutropenie) a metabolické (elevace sérových lipoproteinů LDL a cholesterolu) (31, 32).

Filgotinib je selektivní JAK-1 inhibitor, jehož efektivitu v indukci a udržení klinické remise u středně a vysoce aktivní UC prokázala studie SELECTION (33).

Filgotinib má velmi dobrý bezpečnostní profil, v dávce 200 mg je účinný nejen u pacientů anti-TNFa naivních, ale také u pacientů, kteří na biologika selhali. Od 1. 4. 2023 je v ČR schválen v indikaci středně těžké–těžké UC ověřené koloskopicky a biopicky, kde došlo k selhání konvenční léčby a selhání alespoň jednoho biologického preparátu.

Recentně byly publikovány výsledky randomizované klinické zkoušky fáze II, které prokázaly efektivitu a bezpečnost filgotinibu v léčbě fistulující perianální CN (34).

Upadacitinib je selektivní JAK-1 inhibitor, jehož efektivita v léčbě UC byla hodnocena ve studiích U-ACHIVE a U-ACCOMPLISH a hlavním výsledkem bylo dosažení klinické remise u pacientů exponovaných dřívější anti-TNFa léčbě. V udržovací fázi 42 % pacientů bylo stále v klinické remisi (35).

Následovaly klinické programy U-EXCEL a U-EXTEND, které potvrdily efektivitu v indukci klinické remise pacientů se středně těžkou–těžkou CN (36).

Upadacitinib má rychlý nástup účinku, je stejně účinný u anti-TNFa naivních i exponovaných pacientů. Vykazuje vysokou míru histologicko-endoskopického slizničního hojení. Bezpečnostní profil je dobře známý a široce prozkoumaný. Upadacitinib je v současnosti indikován pro léčbu středně těžké–těžké aktivní UC a CN s nedostatečnou odpovědí, se ztrátou odpovědi nebo intolerancí konvenční nebo biologické léčby. Doporučená indukční dávka u UC je 45 mg jednou denně po dobu 8 týdnů, v udržovací léčbě se podává 30 mg nebo 15 mg jednou denně dle individuálních potřeb pacienta. U pacientů s CN je indukční dávka 45 mg jednou denně podávána po dobu 12 týdnů, v udržovací léčbě je doporučena dávka individuální 30 mg nebo 15 mg jednou denně.

## Blokátory receptoru S1P (sfingosin-1-fosfát)

Blokátory S1P receptoru jsou další skupinou malých molekul, které nabízí zcela unikátní přístup v léčbě IBD. Sfingosin-1-fosfát jakožto metabolit membránových sfingolipidů se váže na některý z pěti podtypů receptorů S1P1-5, které se nachází v centrálním nervovém systému, imunitním systému, kardiovaskulárním systému a lymfoidní tkáni. Různé typy buněk imunitního systému exprimují rozdílné typy receptorů, což

hraje zásadní roli pro migraci (homing) lymfocytů v lymfoidních tkáních a jejich další migraci do oběhu.

Prvním perorálním agonistou S1P1 a S1P5 receptoru je ozanimod, který je mimo IBD používán i v léčbě jiných autoimunitních onemocnění (relaps-remitentní roztroušená skleróza). Vazbou ozanimodu na S1P receptor dochází k zablokování migrace lymfocytů do periferního řečiště. Účinnost a bezpečnost ozanimodu v léčbě středně těžké–těžké UC byla hodnocena ve studii TOUCHSTONE. Dlouhodobý přínos ozanimodu se u pacientů se středně těžkou–těžkou aktivní UC projevil jak v endoskopickém, tak histologickém zlepšení.

Ozanimod je velmi dobře tolerován, mezi nejčastější nežádoucí účinky patří bolest hlavy, anémie, změny počtu lymfocytů, odchylky jaterních transamináz, infekce a bradykardie. Kontraindikacemi jsou imunodeficeience, porucha funkce jater skóre A nebo B dle Child Pughu, AV blok 2<sup>st.</sup> typ II a AV blok 3<sup>st.</sup>, sick sinus syndrom (37). Od roku 2023 je v ČR ozanimod indikován u pacientů se středně těžkou až těžkou UC, u nichž buď byla neadekvátní odpověď na konvenční terapii nebo došlo k selhání alespoň jednoho biologického preparátu.

V současnosti probíhá řada klinických hodnocení dalších molekul z kategorie modulátorů S1P v léčbě IBD, jako jsou etrasimod, amiselimod, a v blízké budoucnosti budeme svědky výsledků těchto klinických hodnocení.

Současný výzkum se zaměřil na využití malých molekul v tzv. kombinované léčbě, kdy je podáváno biologikum současně s malou molekulou. Tento přístup lze použít přísně individuálně u vysoce rizikových pacientů, refrakterních na dosud podávanou léčbu. Nejčastěji jsou to pacienti s rizikovým fenotypem, s extenzivním postižením tenkého střeva, stenozující anebo fistulující formou, případně závažnou extra-intestinální manifestací, nebo dalším autoimunitním onemocněním. Kombinovaná léčba s sebou nese rizika především infekční, a proto by měla být důkladně zvažována v kontextu rizik probíhajícího aktivního onemocnění a to přísně individuálně. Preferována jsou léčiva s nejpříznivějším bezpečnostním profilem, jako je vedolizumab a ustekinumab.

V této tzv. duální terapii je nejčastěji podávaným biologikem vedolizumab nebo ustekinumab v kombinaci s anti-TNFα. Z malých molekul byl dosud preferován tofacitinib (38,39).

## Závěr

Medikamentózní léčba idiopatických střevních zánětů prošla za posledních 20 let dramatickým vývojem. Zcela zásadním zlomem bylo zavedení biologické léčby do klinické praxe, zpočátku preparátů anti-TNFα, následovanými antiintegriny a inhibitory interleukinů. Revolucí v léčbě IBD byl příchod biosimilars a biobetters do klinické praxe, což díky pozitivnímu ekonomickému efektu umožnilo léčbu daleko širší skupině nemocných, než tomu bylo v případě originálních preparátů. Další revoluční změnou bylo zavedení inovativní léčby v podobně malých molekul. Inhibitory JAK a blokátory receptoru S1P dosahují ve velmi krátkém horizontu stejných výsledků, kterých dosahovala biologická léčba v uplynulých 20 letech.

Současná strategie léčby IBD je založena na principu „terapie šité na míru“, zdůrazňující individuální přístup k pacientovi a proaktivní monitorování choroby. Základem proaktivního přístupu je změna dávkovacího schématu biologické léčby nejen na základě klinických symptomů, ale v kombinaci s monitorováním zánětlivých biomarkerů jako je CRP a fekální kalprotektin. Tento přístup přispívá k časnému dosažení a udržení klinické remise a tím ke zlepšení kvality života nemocných.

Farmakoterapie IBD se dostala do popředí zájmu a zároveň se stala nejprogresivněji se vyvíjející částí gastroenterologie. V blízké budoucnosti bychom se tak mohli přiblížit cílům, kterými je časná intervence na základě individuálního rizika u konkrétního pacienta, preference léčby v domácím prostředí, hodnocení aktivity nemoci pomocí pravidelného monitoringu laboratorních parametrů včetně domácího monitorování za využití telemedicíny. Závěrem lze konstatovat, že nejdůležitějším cílem, ke kterému by jakákoli léčba měla směřovat, je normální život pacientů s IBD.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ:** Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Žádné. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

## LITERATURA

- Ahluwalia B, et al. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease and mechanisms of biological therapies. *Scand J Gastroenterol.* 2018;53(4):379-389.
- Lukáš M, et al. Idiopatické střevní záněty nové trendy a mezioborové souvislosti. 2020; ISBN 978-80-271-1208-1.
- Mináriková P. Současné možnosti medikamentózní léčby idiopatických střevních zánětů. *Medicína po promoci.* 2019;20(3):201-209.
- Bortlík M, Ďuricová D, Douda T, et al. Doporučení pro podávání biologické léčby pacientům s idiopatickými střevními záněty: čtvrté, aktualizované vydání. *Gastroent Hepatol.* 2019;73(1):11-24.
- Podolsky DK, et al. Yamada's textbook of Gastroenterology. 2016; ISBN 9781118512067.
- Zbořil V, et al. Idiopatické střevní záněty 2018; ISBN 978-80-204-4720-3
- Lukáš M, et al. Pokroky v diagnostice a léčbě idiopatických střevních zánětů. 2019; ISBN 978-80-7492-453-8.
- Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ, Sands BE, et al. Selecting therapeutic goals for treat to target. *Am J Gastroenterol.* 2015 Sep;110(9):1324-38.
- Strik AS, et al. Therapeutic drug monitoring-based dosing of TNF inhibitors in inflammatory bowel disease: the way forward? *Exp. Review of Clin Pharmacol.* 2019;9:885-891.
- Papamichael K, Vajravelu RK, Vaughn BP, et al. Proactive infliximab monitoring following reactive testing is associated with better clinical outcomes than reactive testing alone in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis.* 2018;28:12-17.
- Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre randomized, controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018 Dec 23;390:10114.
- Ungaro I, et al. Deep remission at 1 year prevents progression of Early Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2020 July;159(1):139-147.
- Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2010;362(15):1383-1395.
- Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014;146(2):392-400.
- Feldman SR, Bagel J, Namak S. Biosimilars for Immune-Mediated Chronic Disease in Primary Care: What a practicing physician needs to know. *Am J Med Sci.* 2018;355(5):411-417.

**Další literatura u autorky  
a na [www.casopisvnitrnilekarstvi.cz](http://www.casopisvnitrnilekarstvi.cz)**