

optimistické. Jednak 10–20 % pacientů na indukční léčbu primárně neodpovídá, 20–40 % odpovídá jen částečně, jednak v průběhu léčby dochází k tzv. sekundárnímu selhávání, to znamená, že léčba, která byla efektivní, přestává účinkovat. Důsledkem sekundárního selhání léčby je relaps onemocnění, setkáváme se s ním přibližně u 10–20 % pacientů léčených a-TNF $\alpha$  za rok. U těchto nemocných musíme přistoupit buď k tzv. intenzifikaci terapie zvýšením dávky nebo zkrácením intervalu mezi jednotlivými aplikacemi nebo vyměnit jedno biologikum za druhé, se stejným nebo jiným mechanismem účinku, protože v současné době jsou k dispozici i antiintegrinové protilátky (vedolizumab), protilátky proti IL 12/23 (ustekinumab) nebo malé molekuly blokuující janus kinázy 1 a 3 (tofacitinib). Přes tyto současné možnosti zůstávají a-TNF $\alpha$  nejpoužívanějšími biologiky a jejich potenciál není stále vyčerpán (1–4).

## Farmakokinetické monitorování léčiv

Terapeutické monitorování koncentrace léčiv (therapeutic drug monitoring – TDM) představuje strategii pro optimalizaci BL. Podstatou TDM je měření hladiny léčiva před jeho dalším podáním (trough level – TL), kdy je hladina nejnižší, a detekce případných protilátek (anti drug antibody – ADA) proti němu. Cílem je zvolit optimální způsob úpravy léčby tak, aby byla pro pacienta bezpečná a zároveň maximálně účinná. Princip optimalizace vychází z podstaty selhání léčby, které může být na podkladě farmakokinetického (FK) nebo farmakodynamického (FD) (5, 6).

Při FK selhání léčby nalézáme nízkou hodnotu TL, přitom ADA mohou být negativní, poté hovoříme o neimunitně zprostředkovaném FK selhání, nebo jsou ADA pozitivní, kdy se jedná o imunitně zprostředkované FK selhání. Důvodem neimunitně podmíněné nízké TL bývá vysoká clearance léčiva z organismu, daná jeho vysokou konzumpcí při těžkém zánětu, vysokým katabolickým stavem a vysokými ztrátami a-TNF $\alpha$  proteinů do střeva. Příčinou imunitně zprostředkovaného selhání je tvorba ADA, jejichž výskyt byl zaznamenán u všech podávaných biologik – chimérických, humanizovaných i plně humánních (7). ADA jsou buď neutralizující, kdy přímo blokují aktivitu léku, nebo non-neutralizující, kdy vytvářejí s lékem imunokomplexy, které jsou následně degradovány v retikuloendotelovém systému a snižují tak hladinu léku (8). Klinický význam mají pouze ty protilátky, které mají setrvalý výskyt. V 18 % se setkáváme i s tzv. přechodnými (transientními) ADA, které nemají pravděpodobně klinický význam. Současné podávání imunosupresiv snižuje výskyt ADA (9), který kolísá dle prací od 9 % do 63,5 % (10). Ukázalo se, že pacienti s relapsem při léčbě IFX s pozitivními ADA, kteří byli převedeni na adalimumab, taktéž ve 1/3 případů vyvinuli ADA proti druhému biologiku. U těchto nemocných bychom měli i po změně biologika monitorovat ADA a nasadit imunosupresiva s cílem snížit jejich výskyt (11).

U FD selhání bývají TL v terapeutickém rozmezí, proto se předpokládá, že v daném případě hrají hlavní roli v patogenezi nemoci jiné mediátory než TNF $\alpha$  (v případě primární neodpovědi) nebo v průběhu jejího trvání došlo ke změně hlavního patogenetického mechanismu (v případě sekundárního selhání).

V současné době se má za to, že biosimilární IFX a ADM se neliší od originálních léčiv farmakokinetikou, farmakodynamikou ani imunogenicitou (12–14).

## Terapeutická hladina a protilátky proti infliximabu

Biologický poločas IFX, resp. TLI, závisí na mnoha faktorech – pohlaví, BMI, kombinační terapii s IMM, hladině albuminu, aktivitě zánětu, jeho ztrátách střevem a přítomnosti ADA (15–17). V současné době neexistuje žádná jasná mezní hodnota TL, která by vedla k jisté klinické odpovědi (18). Zdá se, že TL přímo koreluje s klinickou odpovědí (19). Bylo však také prokázáno, že nízké hladiny mohou vést k sekundárnímu selhání nebo produkci ADA (20).

Cílová hladina IFX je pravděpodobně závislá na fenotypu onemocnění a cíli, kterého chceme léčbou dosáhnout. Zatímco v případě lumenální choroby se terapeutické hladiny pohybují v rozmezí 5–10 mg/l, léčba perianální choroby vyžaduje hladiny vyšší (10–20 mg/l) (21–23).

Studie SONIC u CN ukázala, že existuje nepřímý vztah mezi současným podáváním AZA a rychlostí tvorby protilátek proti IFX (ATI). Výskyt ATI byl u pacientů na monoterapii IFX 14,6 %, zatímco u pacientů na kombinované terapii IFX + AZA 0,9 %. TLI byly vyšší u pacientů, kteří byli na kombinované terapii ve srovnání s monoterapií (3,5 mg/l vs. 1,6 mg/l;  $p < 0,001$ ) a kombinovaná terapie byla spojena s častější remisí bez kortikosteroidů (24). Stejně výsledky přinesly i další studie týkající se vztahu ATI a relapsu (25, 26) a vztahu kombinované terapie a TLI (27). K podobným výsledkům, ale u UC, dospěla i studie SUCCESS (28).

Studie COMMIT hodnotila MTX v prevenci tvorby ATI u pacientů s aktivní CN léčených IFX (26). Obdobně jako AZA, tak i kombinační terapie s MTX v porovnání s monoterapií snižovala výskyt ATI (4,0 vs. 20,4 %;  $p = 0,01$ ) a zvyšovala TLI (6,35 mg/l vs. 3,75 mg/l;  $p = 0,08$ ), tato kombinace však neměla prokazatelný klinický benefit.

U ADA je užitečnější interpretovat titry protilátek než jenom jejich pozitivitu či negativitu. Detekce ADA je spojena s nízkou TL, ztrátou odpovědi a neefektivností intenzifikace (5, 29, 30). Nízké titry ADA mohou být překonány intenzifikací IFX (31). Rozmezí pro ADA je specifické pro každou analytickou metodu. Při jejich pozitivitě je vhodné provést kontrolní měření, zda titry klesají, což by svědčilo pro jejich možný transientní výskyt, v opačném případě by se jednalo o setrvalé ADA. Pokud jsou ADA pozitivní při dvou následujících měřeních v rozmezí 2 měsíců, bývají spojeny se ztrátou odpovědi (32, 33).

Velkým problémem TDM v klinické praxi je nepřítomnost univerzálně akceptovaného způsobu detekce a standardizace fyziologického rozmezí TL a ADA, což může vést k nesořadným až neporovnatelným výsledkům.

## Základní přístupy k TDM

V současné době rozlišujeme 2 základní přístupy k monitorování farmakokinetiky. U tzv. **reaktivního TDM** (rTDM) měříme hladinu léku a výskyt ADA ve chvíli, kdy dochází k selhávání terapie, event. došlo k výskytu nežádoucí reakce na podaný lék, tedy reagujeme na uve- denou situaci. **Proaktivní TDM** (pTDM) znamená, že monitorujeme TL a ADA u pacientů v klinické remisii a léčbu optimalizujeme na základě jeho výsledků s cílem udržet remisii a zabránit sekundárnímu selhání léčby.