Indikace k TDM

Selhání terapie

V klinické praxi se můžeme setkat s několika formami selhání. Patří sem primární selhání (neodpovídavost na indukční terapii) a sekundární selhání (relaps v průběhu udržovací léčby), ale mezi selhání můžeme počítat i situaci, kdy pacient sice odpoví na terapii, ale nedosáhne klinické remise nebo jí dosáhne, ale nedojde u něj ke slizničnímu zhojení.

Neimunitně podmíněné FK selhání je charakterizováno nedostatečnou TL a absencí ADA. U těchto pacientů bývá výhodné zvýšit koncentraci původního a-TNF léku jeho intenzifikací. Intenzifikaci v případě IFX lze provést následujícím způsobem: navýšením dávky z 5 na 10 mg/kg/infuzi nebo zkrácením intervalu mezi infuzemi z 8 týdnů na 6 nebo 4 týdny, případně kombinací obou postupů.

U imunitně zprostředkovaného FK selhání bývají nízké TL a pozitivní ADA. Tento typ selhání se zpravidla řeší výměnou (switch) biologik v rámci jedné terapeutické skupiny, např. IFX za ADM.

U FD typu selhání bývá TL v terapeutickém rozmezí a ADA negativní. V tomto případě se doporučuje záměna (swap) a-TNFα za lék z jiné terapeutické skupiny, který má jiný mechanizmus účinku, např. IFX za vedolizumab nebo ustekinumab. U těchto pacientů by intenzifikace IFX či jeho změna v rámci jedné skupiny byla stejně efektivní jako jeho vysazení nebo symptomatická léčba, zatímco změna za biologikum jiné skupiny je pro pacienta přínosné (29, 31, 34, 36–40).

TDM v rámci indukční fáze biologické léčby

Měření TL a ADA se provádí zpravidla po indukční léčbě, nejčastěji ve 14., resp. 22. týdnu léčby, kdy u primárních non-respondérů rozliší, zda primární neodpovídavost je dána FK nebo FD selháním (41).

U respondérů na indukční léčbu roste s délkou trvání event. subterapeutické TL riziko vzniku ADA a sekundárního selhání (11, 15, 42–45). Úprava TL může snížit riziko vzniku ADA a sekundárního selhání. Většina ADA vzniká v průběhu prvního roku podávání a-TNFα (46, 47).

Papamichael et al prokázal, že vyšší TLI v 6. týdnu předpovídá slizniční hojení u UC ve 14. týdnu (48). Obdobných výsledků dosáhla i post hoc analýza studie ACCENT (44). Také čeští autoři, Bortlík et al, se touto problematikou zabývali a zjistili, že TLI nad 3 mg/l ve 14., resp. 22. týdnu pozitivně předpovídá setrvalou odpověď (49).

Vermeirová prokázala, že TLI < 4 mg/l ve 4. týdnu vykazovaly 81% pozitivní prediktivní hodnotu pro následnou tvorbu ATI, naopak hodnota TLI > 15 mg/l vykazovala 80% prediktivní hodnotu pro nepřítomnost ATI (50).

Indukční fáze léčby je v porovnání s udržovací léčbou spojena s větší clearancí léčiva (51). Studie prokázaly, že vyšší TL během indukční fáze léčby jsou spojeny s lepším terapeutickým efektem (41), např. TLI 12 mg/l ve 4. týdnu korelují s klinickou odpovědí a snižují riziko relapsu (52).

Infuzní reakce

ATI také přispívají ke vzniku akutní infuzní reakce a opožděné alergické reakce (34). V případě infuzní reakce a pozitivních ATI je doporučován switch.

Ukončení terapie AZA po roční kombinační terapii s IFX

Roblin et al doporučuje u nemocných v hluboké remisi (klinické i endoskopické), kteří jsou na combo terapii s TLI nad 5 mg/l, zvážit ukončení terapie AZA s cílem minimalizovat riziko nežádoucích účinků combo terapie (53). Již redukce dávky AZA na polovinu v combo terapii nesnižuje její účinnost, ale může zvýšit její bezpečnost (54).

Proaktivní monitorování

Jde o pravidelné měření TLI a ADA u pacientů v klinické remisi s cílem udržet ji a zabránit relapsu. Prospektivní studie TAXIT ani studie TAILORIX neprokázaly sice zásadní benefit pTDM vůči léčbě na základě klinických ukazatelů (21, 55), na druhou stranu přeci jenom pacienti léčení na základě TDM měli menší počet relapsů vyžadujících léčbu kortikoidy a léčba IFX byla méně přerušována. Také bylo zjištěno, že u pacientů s TLI nad 7 mg/l neměla deeskalace dávky vliv na klinický stav pacientů. Ve studii TAXIT autoři měřili hladiny každých 6 měsíců s úpravou dávkování dle TLI.

Jiná, retrospektivní studie prokázala u pTDM nižší riziko sekundárního selhání, počtu hospitalizací, nutností chirurgických výkonů či vytvoření ADA (54). Pacienti v klinické remisi s terapeutickou TL by měli zůstat na stejné dávce. Zdá se, že u pacientů v klinické remisi se supraterapeutickou TL redukce dávky biologika nemá vliv na klinický stav pacienta (24, 57–59).

TDM bychom měli provést i před uvažovaným vysazením a-TNFα. Budou-li TL opakovaně velmi nízké až nedetekovatelné, pak remise nemusí být závislá na podávání a-TNFα (23), ale může být důsledkem přirozeného vývoje nemoci. Pokud léčbu ukončíme, mají tito pacienti nízké riziko relapsu (60–62). Biologická léčba by se však neměla přerušovat u pacientů s Crohnovou nemocí v klinické remisi, pokud mají vysoké riziko relapsu. To znamená, že mají potřebu kortikosteroidů, elevaci CRP, calprotectinu, přetrvává u nich slizniční nález, remise má krátké trvání, jsou po chirurgické resekci a u kuřáků.

U pacientů v klinické remisi s rizikovými faktory relapsu a nízkou TL s negativními ADA, by měla být dávka eskalována (29,31), což může předejít ztrátě odpovědi (11, 15, 19, 37, 44, 45), pokud jsou ADA pozitivní, měli by podstoupit switch, event. swap (24, 32).

I když studie s pTDM jsou ve výsledcích diskrepantní, zdá se, že budoucnost půjde touto cestou (64, 65).

U dítěte před očkováním, které bylo exponováno a-TNFα intrauterinně

A-TNFα procházejí do konce 2. trimestru těhotenství placentou jen minimálně, transport však stoupá od 26. týdnu gravidity. Díky nevyzrálému retikuloendotelovému systému novorozenců dochází k jejich zpomalené clearance, hladiny u nich dosahují až 3násobku hodnoty v séru matky a mohou přetrvávat až 6–12 měsíců po porodu. U dětí matek exponovaných infliximabu je vhodné před očkováním dítěte změřit jeho hladinu (64).

Farmakoekonomika TDM

TDM nám pomáhá rozhodnout se mezi postupy – intenzifikací, změnou biologika v rámci stejné nebo jiné skupiny. U reaktivního TDM