

intravenózním, nebo subkutánním, a také jeho schopnost a ochota aplikovat si léčbu sám, nebo docházet pravidelně do zdravotnického zařízení. Třetím a rozhodujícím hlediskem jsou medicínské aspekty vyplývající z farmakokinetického a farmakodynamického chování podávaného léčiva, aktivita a lokalizace nemoci, předcházející terapie, věk pacienta, komorbiditám a konkomitantní terapii. Pečlivé zhodnocení příslušných kritérií je předpokladem pro zavedení tzv. „terapie na míru“ („tailored therapy“). Bohužel v současné době nejsou v klinické praxi využitelné žádné genetické, biochemické ani histologické predikátory, které by umožnily terapii kauzální nebo alespoň takovou, která blokuje převládající patofyziologický mechanismus zánětu. Princip tzv. „precision medicine“ zůstává i v současné době nedostižným ideálem a v klinické praxi se musíme řídit výhradně empirickými zkušenostmi. Proto je volba biologického preparátu a léčebné strategie kompromisem založeným na zhodnocení několika faktorů. V klinické praxi se ukázalo, že správný „medicínský“ výběr léčby je současně také nejefektivnější strategií ekonomickou. Terapie preparátem sice nejlevnějším, avšak u konkrétního pacienta nevýhodným pro vyšší riziko vedlejších účinků nebo nižší klinické účinnosti, bývá spojena s dalšími náklady na léčbu při řešení komplikací nemoci nebo vedlejších účinků léčby a je navýšena o náklady po nutném převedení na vyšší, zpravidla dražší linii léčby. V terapii IBD platí, že léčba, jež byla zavedena jako první u nemocných, kteří ještě nebyli exponováni biologikem, je nejefektivnější, a to bez ohledu na mechanismus protizánětlivého účinku. Je-li nemocný léčen méně vhodným preparátem v první linii, pak převedení na druhou nebo třetí linii biologické léčby může být spojeno s významně nižší efektivitou. Jinými slovy nesprávné „předléčení“ v první linii biologické léčby snižuje vyhlídky na dlouhodobou efektivitu po převedení na jiné preparáty (11).

Monitorování farmakokinetiky biologických léčiv

Terapeutické monitorování koncentrace léčiv (TDM – therapeutic drug monitoring) a detekce přítomnosti protilátek (ADA – anti-drug antibody) proti anti-TNF léčivům by mělo přinést posun v zavedených léčebných přístupech. Cílem farmakokinetického monitorování je určit optimální dávku biologického léku, která by zajistila dostatečnou hladinu léku v séru a byla uvnitř „terapeutického okna“ tak, aby byla léčba pro pacienta bezpečná a zároveň maximálně efektivní. Monitorování farmakokinetiky se potenciálně může uplatnit u všech biologických léčiv, avšak nejvíce doložených informací se týká infliximabu. V případě biologických monoklonálních protilátek byl zaveden termín C_{trough} , což je nejnižší (údolní) koncentrace léku v séru zjištěná před intravenózním podáním další dávky. Klinické výzkumy potvrdily, že existuje přímá korelace mezi klinickou efektivitou biologické léčby a údolní plazmatickou koncentrací (C_{trough}) biologik. Protilátky proti biologikům (ADA – Anti Drug Antibodies) jsou detekovatelné nejméně u třetiny léčených anti-TNF preparátů a jejich přechodný výskyt se jeví z klinického hlediska jako bezvýznamný. Setrvalé nízké hladiny ADA se však mohou podílet na rozvoji alergických reakcí. Vysoké titry ADA zvyšují rychlost odbourávání léčiva a minimalizují jeho farmakodynamický efekt (15, 19, 22).

Nejvyšší imunogenicitu byla potvrzena u chimerické monoklonální protilátky infliximabu. Klinické výzkumy s novou formou infliximabu,

kteřá se podává subkutánně, přinesly dvě významná zjištění. Vysoká imunogenicitu infliximabu je vedle jeho chimerické struktury podmíněna především intravenózním podáváním, jež vede k prudkým změnám plazmatických koncentrací v době před a po podání infuze. C_{trough} infliximabu je při podávání subkutánním v dávce 120 mg s.c. 1x za 2 týdny několikanásobně vyšší, než je tomu při aplikaci intravenózní 5 mg/kg po 8 týdnech. Tvorba protilátek je při subkutánním podávání velmi nízká, dosahující hodnot, jako je tomu u nových léčiv vedolizumabu a ustekinumabu, řádově jen několika procent. Pro vznik anti-infliximabových protilátek je rozhodující hodnota C_{trough} v týdnu 14, po dokončení indukční fáze. Nižší hladiny pod 3 μ g/ml jsou spojeny s významně vyšší pravděpodobností vytvoření ADA v dalším průběhu léčby (20).

Retrospektivní studie ukázaly, že C_{trough} koncentrace infliximabu a adalimumabu mají prediktivní význam pro dlouhodobou terapeutickou odpověď. Důležitá terapeutická rozmezí pro dosažení dlouhodobé klinické odpovědi je v případě infliximabu vyšší než 5 μ g/ml v týdnu 14 a v případě adalimumabu vyšší než 10 μ g/ml v týdnu 6. Jsou důkazy pro to, že slizniční zhojení vyžaduje vyšší hladiny biologik, než které jsou nutné k dosažení symptomatické remise. V případě infliximabu je to rozmezí 6–10 μ g/ml, u adalimumabu 8–12 μ g/ml. Pro klinickou práci je znalost TDM důležitá pro predikci dlouhodobé odpovědi nebo remise v týdnu 14. Terapeutické monitorování pomáhá optimalizovat monoterapii infliximabem a vyhnout se nadbytečné kombináční terapii, a tím zároveň snižovat potenciální vedlejší účinky kombinované imunosuprese. Velkou výhodou „pro-aktivního“ monitorování TDM je významné snížení potřebných nákladů na podávanou léčbu nutnou k udržení remise. V současné době se uplatňuje monitorování farmakokinetiky v klinické praxi nejčastěji jako „reaktivní“ přístup u těch nemocných, kteří již ztratili klinickou nebo biologickou odpověď na zavedenou terapii, a výsledky o přítomnosti protilátek a výše hladiny (C_{trough}) léčiva se uplatňuje při úpravě dávkování nebo rozhodnutí o ukončení léčby. V budoucnosti lze předpokládat daleko větší uplatnění druhého způsobu, při kterém je monitorování TDM implementováno do pravidelného léčebného a terapeutického schématu. Tento „pro-aktivní“ přístup by mohl umožnit upravit dávkování ještě před vznikem klinických obtíží a také před nastartováním tvorby protilátek. Pro klinickou praxi je vhodné monitorování TDM (C_{trough} /ADA) v těchto situacích: Sekundární selhání se ztrátou odpovědi na biologickou léčbu, u které je vysoký titr ADA indikací ke změně (switch) na jiný anti-TNF preparát, naopak nízká hladina C_{trough} v nepřítomnosti ADA je indikací k optimalizaci léčby (intenzifikaci biologické léčby nebo přidání imunosupresiva). Stanovení C_{trough} a ADA ve 14. týdnu má prediktivní význam pro odhad setrvalé terapeutické odpovědi a může optimalizovat dlouhodobou udržovací terapii a zabránit druhotnému selhání (1, 22).

Monitorování koncentrace biologika v pupečnickové krvi u novorozenců matek léčených biologickou léčbou v graviditě je z klinického hlediska dalším a velmi významným přínosem pro úpravu vakcinačního programu (živé vakcíny) a další sledování novorozenců. Koncentrace biologik dosahuje v průměru trojnásobně vyšší v porovnání s koncentrací léčiva v séru matek, nepříznivé dopady na zdravotní stav takto intrauterinně exponovaných dětí nejsou zatím zaznamenány. Přerušení léčby do 26. týdnu gravidity významně snižuje expozici novorozenců biologiky, nicméně