

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

V případě UC je nejdůležitějším ukazatelem aktivity nemoci klinická symptomatologie (bolest břicha, krvácení, průjmy) 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-TNFa 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-TNFa 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-TNFa k nadměrné konzumaci anti-TNFa protilátek, případně dochází k vysokým ztrátám anti-TNFa proteinů do lumen střeva. Zároveň vlivem nepříznivého katabolického stavu k degradaci bílkovin. Faktory, které tak ovlivňují clearance anti-TNFa 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-TNFa léčbu. V případě subterapeutické dávky léku dochází k intenzifikaci léčby, tj. navýšení dávky a/nebo zkrácení dávkovacího intervalu. Při pozitivitě anti-TNFa 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-TNFa 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-TNFa

Biologická léčba preparáty anti-TNFa 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.