

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 z 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 imunogenicita 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

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

Tab. 2. Kontraindikace biologické anti-TNFa léčby

Akutní infekce (bakteriální, virové-opportunní – 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 Hbc anti HBC
Clostridium difficile	toxin A/B, antigen