

Pro volbu biologického preparátu jsou důležitá hlediska především medicínská, jako je lokalizace nemoci, její průběh, komplikace, věk nemocného, dosavadní léčba. Ekonomické hledisko je významné za situace nesprávně zvoleného léku na počátku léčby, což s sebou nese i rizika nežádoucích účinků a nižšího terapeutického účinku, rezultující v další náklady na léčbu komplikací. Obecně platí, že biologikum, které je zavedeno v léčbě jako první, bez ohledu na mechanismus účinku, má nejlepší terapeutický efekt.

Pokud léčba anti-TNFa selhává, nebo pacienti s Crohnovou chorobou/ulcerózní kolitidou přes plnou a adekvátní léčbu anti-TNFa na tuto léčbu neodpovídají nebo ji netolerují nebo je kontraindikována, jsou indikováni k léčbě jiným biologikem. Mimo již výše zmíněný switch je v praxi možný tzv. swap, tj. převedení na biologikum z jiné skupiny, s jiným mechanismem účinku.

Inhibitory adhezivních molekul

Další skupinu biologik představují inhibitory adhezivních molekul.

Hlavním zástupcem této skupiny je vedolizumab, humanizovaná monoklonální protilátka proti leukocytárním integrinovým receptorům $\alpha 4\beta 7$. Zásadní odlišností od systémově působících preparátů anti-TNFa je selektivní působení v trávicím traktu, resp. selektivní blokování migrace GIT tropních lymfocytů do střevní submukózy a tím blokáce rozvoje zánětu. Klinický výzkum GEMINI prokázal vysokou efektivitu a bezpečnost vedolizumabu v léčbě středně těžké-těžké CN a vysoce aktivní UC. Vedolizumab vykazuje vysokou účinnost u pacientů, u kterých došlo k selhání anti-TNFa léčby (21).

V indukčním režimu je vedolizumab podáván intravenózně v dávce 300 mg v týdnu 0, 2 a 6. Pokud je po indukci dosaženo slizničního hojení a klinické remise, pokračuje se v léčbě udržovací, kdy se podává 300 mg i. v. každých 8 týdnů. Výhodou vedolizumabu je menší výskyt nežádoucích účinků, především kožních a neurologických. Nevýhodou je z důvodu cílení na $\alpha 4\beta 7$ receptory v trávicí trubici minimální efekt na mimostřevní projevy IBD s výjimkou primární sklerozující cholangitidy (PSC), kde je vedolizumab preferován z důvodu zvýšeného rizika infekčních komplikací (cholangitid) při léčbě inhibitory TNFa.

Vedolizumab byl prvním biologikem ze skupiny antiintegrinů, které bylo v Evropě schváleno v intravenózní i subkutánní formě pro udržovací léčbu středně těžké-těžké UC a CN. Efektivita a bezpečnost subkutánního vedolizumabu byla studována v klinickém programu VISIBLE 1, 2 a VISIBLE OLE, které potvrdily, že subkutánní forma vedolizumabu v udržovací léčbě UC a CN je srovnatelně účinná a bezpečná jako forma intravenózní a obě lékové formy jsou v udržovací léčbě zaměnitelné (22). Dalším zástupcem inhibitorů adhezivních molekul je etrolizumab. Jedná se o humanizovanou IgG1 protilátku s duálním působením. Selektivně váže podjednotku $\beta 7$ integrinu $\alpha 4\beta 7$ a zároveň inhibicí integrinu αE snižuje migraci zánětlivých buněk do střeva a jeho působení na střevní epitel. Klinické programy GARDENIA, HICKORY a HIBISCUS neprokázaly u UC superioritu etrolizumabu vůči anti-TNFa. Žádná ze studií neprokázala efekt na dlouhodobé udržení remise UC (23).

Průběžné výsledky klinického hodnocení BERGAMOT prokázaly efektivitu etrolizumabu v udržení dlouhodobé remise a endoskopického

zlepšení u středně těžké-těžké CN, avšak nikoli statisticky významné indukce remise oproti placebo (24).

Protilátky proti interleukinům

V roce 2016 vstoupily do léčby Crohnovy choroby protilátky proti interleukinům, resp. ustekinumab, do té doby úspěšně užívaný v terapii psoriázy. Jedná se o humánní monoklonální IgG1 protilátku proti podjednotce p40 interleukinu IL-12/23, který hraje klíčovou roli u onemocnění zprostředkovaných imunitním systémem. Efektivita protilátky proti IL-12/23 byla potvrzena jak v řadě studií, tak v klinické praxi. Indikací k léčbě ustekinumabem je středně těžká-těžká CN a UC u pacientů, u nichž došlo k selhání konvenční nebo anti-TNFa léčby nebo došlo ke ztrátě odpovědi na léčbu nebo v situaci, kdy pacient léčbu netoleroval, případně byla tato léčba kontraindikována.

Indukční léčba ustekinumabem se zahajuje intravenózní aplikací dávky, která je závislá na tělesné váze. Následují subkutánní aplikace. První subkutánní dávka 90 mg se aplikuje 8 týdnů po intravenózní dávce, poté 90 mg subkutánně každých 12 týdnů. U pacientů s nedostatečnou odpovědí lze zvýšit frekvenci podávání na 8 týdnů.

Efektivita ustekinumabu v dosažení jak klinické odpovědi, tak klinické remise byla sledována u pacientů s CN, u nichž selhala předchozí anti-TNFa léčba i u pacientů biologicky naivních v klinických studiích UNIFI 1, 2. Účinnost a bezpečnost ustekinumabu u pacientů s aktivní ulcerózní kolitidou byla studována v klinickém programu UNIFI (25, 26).

Mezi nejčastější nežádoucí účinky léčby ustekinumabem patří infekce (TBC screening na latentní TBC je podmínkou zahájení léčby), dále nemelanomové kožní nádory (NMSC), hypersenzitivní reakce, deprese, pruritus.

Studium etiopatogeneze IBD v posledních letech se zaměřilo na interleukiny IL-12 a IL-23. Výzkumy prokázaly, že IL-12 má společnou podjednotku p40 s cytokinem IL-23, který hraje klíčovou roli v diferenciaci T0 lymfocytů v Th17 lymfocyty. IL-12 má zásadní roli v iniciaci zánětu a IL-23 v udržení chronického zánětu.

V současné době se začínají v praxi uplatňovat monoklonální protilátky cílené na selektivní vazbu s podjednotkou p19 a inhibující IL-23.

Mezi tyto nové protilátky proti IL-23, resp. podjednotce p19 řadíme risankizumab. Jedná se o IgG1 humanizovanou monoklonální protilátku, která je určena k léčbě středně těžké-těžké CN jak v indukční, tak v udržovací léčbě. Efektivitu a bezpečnost prokázaly indukční studie ADVANCE a MOTIVATE a v udržovací fázi studie FORTIFY. Tato klinická zkoušení prokázala významný klinický efekt a bezpečnost. V týdnu 52 bylo dosaženo klinické remise a endoskopické odpovědi u 52 % pacientů s CN (27).

Mezi další anti IL-23p19 patří monoklonální protilátky mirikizumab, guselkumab a tildrakizumab. Mirikizumab (monoklonální humanizovaná IgG4 protilátka) na základě klinického hodnocení dosahuje klinické a endoskopické remise u pacientů se střední a vysokou aktivitou UC (28).

Od roku 2023 je ČR mirikizumab indikován k léčbě pacientů se středně těžkou-těžkou aktivní UC, u kterých nebyla odpověď na konvenční nebo biologickou léčbu, nebo u kterých došlo ke ztrátě odpovědi nebo tuto léčbu netolerovali. Indukční dávka 300 mg se podává