

intravenózně v týdnech 0, 4 a 8, následuje udržovací léčba subkutánní aplikací 200 mg každé 4 týdny.

Guselkumab je plně humánní IgG1 protilátka s vazbou na p19 IL-23, jehož efekt byl předmětem studií GALAXI-1 v indukční fázi a GALAXI-2 v udržovací fázi. Studie prokázaly dosažení klinické odpovědi i endoskopického zlepšení v týdnu 12 u pacientů se středně těžkou–těžkou CN (29).

Výsledky těchto studií a jejich využití v klinické praxi IBD jsou očekávány.

Inovativní léčba

Inovativní léky, které se v posledních letech dostávají do popředí zájmu, jsou tzv. „malé molekuly“. Toto označení zdůrazňuje jejich odlišnou strukturu a výrobu v porovnání s monoklonálními protilátkami. Zásadním rozdílem je molekulová hmotnost, která je v případě malých molekul < 1 kDa, většinou < 500 Da, což umožňuje jejich snadný průnik přes buněčné membrány.

Právě nízká molekulová hmotnost velmi zásadně ovlivňuje způsob podávání léku, cílové působení, farmakokinetiku, imunogenicitu i lékové interakce. Hlavní výhodou malých molekul je možnost jejich perorálního podávání a odolnost vůči degradaci v kyselém žaludečním prostředí. Významná je také jejich resorpce z tenkého střeva do systémové cirkulace. Další charakteristikou malých molekul je jejich krátký biologický poločas, což vyžaduje jejich podávání v pravidelných intervalech 2x denně. Degradace malých molekul je stabilní v průběhu celé doby léčby, oproti monoklonálním protilátkám, jejichž clearance je velmi nestabilní, během léčby se může měnit a vede tak k různé biologické dostupnosti a odlišné efektivitě léčby. Malé molekuly nevykazují žádný antigenní potenciál a imunogenicitu. Setkáváme se však s idiosynkrastickou reakcí či lékovou alergií, výskyt lékových interakcí je také u malých molekul vyšší.

Inhibitory Janus-kináz

Systém Janus-kinázy (JAK) zahrnuje čtyři intracelulární tyrozin-kinázy. JAK-1, JAK-2, JAK-3 a tyrozin-kinázu 2 (TAK-2), které se na membráně párují do různých dvojkombinací a fosforylují šest různých proteinů STAT, čímž je zajištěna jedinečnost signalizace různých cytokinů. Janus-kinázy zprostředkovávají prozánětlivý efekt řady interleukinů na aktivaci funkcí, proliferaci a aktivitu lymfocytů, blokují intracelulární přenos prozánětlivého signálu. Inhibice Janusových kináz tak potlačuje produkci prozánětlivých cytokinů a vede tak k modulaci imunitní odpovědi.

Perorálním zástupcem inhibitorů Janus-kináz užívaných od roku 2018 v léčbě IBD, resp. UC, je tofacitinib, neselektivní inhibitor JAK, který inhibuje především aktivitu JAK-1 a JAK-3, méně JAK-2. Touto inhibicí se blokuje signalizace zánětlivých cytokinů IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21 a interferonu γ (30).

Tofacitinib je indikován k léčbě středně těžké–těžké ulcerózní kolitidy, kde nebyla odpověď na jiné biologikum nebo u pacientů, kteří odpověď ztratili nebo jiné biologikum netolerovali. Efektivita tofacitinibu byla potvrzena ve studiích OCTAVE 1 a 2, které sledovaly bezpečnost a účinnost indukční i udržovací léčby. Účinnost byla prokázána jak u nemocných, kteří dosud nežívali anti-TNFa léčbu (anti-TNF naivní), tak u pacientů exponovaných anti-TNFa terapii. Ve studii OCTAVE SUSTAIN

byla prokázána vyšší účinnost obou dávek Tofacitinibu (5 i 10 mg 2x denně) ve všech sledovaných parametrech, kterými bylo dosažení klinické remise (39,4 %), slizniční hojení (44,9 %), měřeno poklesem pMayo skóre a trvalá remise bez kortikoidů v týdnu 52 (47,7 %). Pozitivem léčby tofacitinibem je rychlý nástup účinku, a to již ve 2. týdnu léčby. Výhodou tofacitinibu je jeho předvídatelný metabolismus, který se nemění, což je zásadní odlišnost od biologik, kde se clearance a metabolismus mění v čase. Mezi nežádoucí účinky léčby patří infekční komplikace, nejčastěji nasopharyngitidy, uroinfekce, infekce virem varicella zoster a herpes zoster. Kromě infekčních komplikací jsou nejčastějšími nežádoucími účinky kardiovaskulární komplikace (srdeční selhání, hluboká žilní tromboza, plicní embolie), dále hematologické (neutropenie) a metabolické (elevace sérových lipoproteinů LDL a cholesterolu) (31, 32).

Filgotinib je selektivní JAK-1 inhibitor, jehož efektivitu v indukci a udržení klinické remise u středně a vysoce aktivní UC prokázala studie SELECTION (33).

Filgotinib má velmi dobrý bezpečnostní profil, v dávce 200 mg je účinný nejen u pacientů anti-TNFa naivních, ale také u pacientů, kteří na biologika selhali. Od 1. 4. 2023 je v ČR schválen v indikaci středně těžké–těžké UC ověřené koloskopicky a biopticky, kde došlo k selhání konvenční léčby a selhání alespoň jednoho biologického preparátu.

Recentně byly publikovány výsledky randomizované klinické zkoušky fáze II, které prokázaly efektivitu a bezpečnost filgotinibu v léčbě fistulující perianální CN (34).

Upadacitinib je selektivní JAK-1 inhibitor, jehož efektivita v léčbě UC byla hodnocena ve studiích U-ACHIVE a U-ACCOMPLISH a hlavním výsledkem bylo dosažení klinické remise u pacientů exponovaných dřívější anti-TNFa léčbě. V udržovací fázi 42 % pacientů bylo stále v klinické remisi (35).

Následovaly klinické programy U-EXCEL a U-EXTEND, které potvrdily efektivitu v indukci klinické remise pacientů se středně těžkou–těžkou CN (36).

Upadacitinib má rychlý nástup účinku, je stejně účinný u anti-TNFa naivních i exponovaných pacientů. Vykazuje vysokou míru histologicko-endoskopického slizničního hojení. Bezpečnostní profil je dobře známý a široce prozkoumaný. Upadacitinib je v současnosti indikován pro léčbu středně těžké–těžké aktivní UC a CN s nedostatečnou odpovědí, se ztrátou odpovědi nebo intolerancí konvenční nebo biologické léčby. Doporučená indukční dávka u UC je 45 mg jednou denně po dobu 8 týdnů, v udržovací léčbě se podává 30 mg nebo 15 mg jednou denně dle individuálních potřeb pacienta. U pacientů s CN je indukční dávka 45 mg jednou denně podávána po dobu 12 týdnů, v udržovací léčbě je doporučena dávka individuální 30 mg nebo 15 mg jednou denně.

Blokátory receptoru S1P (sfingosin-1-fosfát)

Blokátory S1P receptoru jsou další skupinou malých molekul, které nabízí zcela unikátní přístup v léčbě IBD. Sfosin-1-fosfát jakožto metabolit membránových sfingolipidů se váže na některý z pěti podtypů receptorů S1P1-5, které se nachází v centrálním nervovém systému, imunitním systému, kardiovaskulárním systému a lymfoidní tkáni. Různé typy buněk imunitního systému exprimují rozdílné typy receptorů, což