

MUDr. Martin Bortlík, Ph.D., Interní klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha, Farmakologický ústav
1. LF UK a VFN, Praha, ISCARE I.V.F., a.s., Praha

Název přednášky: Biologická terapie idiopatických střevních zánětů v klinické praxi

Idiopatické střevní záněty, tedy Crohnova choroba (CN) a ulcerózní kolitida (UC), jsou zánětlivá onemocnění trávicí trubice neznámé etiologie postihující přibližně 0,5 % populace ekonomicky vyspělých zemí Evropy a severní Ameriky. Součástí medikamentózní léčby obou nemocí je v posledních 20 letech i biologická terapie. Nejstarší a stále nejpoužívanější skupinu tvoří protilátky proti tumor nekrozujícímu faktoru α (anti-TNF α) – infliximab, adalimumab a golimumab. V posledních letech byly do praxe uvedeny tzv. antiintegrinové protilátky (vedolizumab) a protilátka proti interleukinu 12/23 (ustekinumab).

Navzdory své efektivitě má terapie anti-TNF protilátkami v klinické praxi řadu limitů, jedním z hlavních je její časově omezená účinnost. Vedle příčin farmakodynamických se na této skutečnosti významnou měrou podílí i farmakokinetika anti-TNF protilátek, která je značně individuální a obtížně předvídatelná. Dlouhodobě je známa souvislost mezi sérovou koncentrací infliximabu a adalimumabu a terapeutickým efektem obou látek. Naše práce byla jednou z prvních, které prokázaly vztah mezi hladinou infliximabu na konci indukční fáze léčby a dlouhodobým efektem terapie. V souboru 84 pacientů s CN jsme zjistili, že nemocní se sérovou koncentrací infliximabu nad 3 $\mu\text{g/ml}$ na počátku udržovací fáze léčby mají významně vyšší pravděpodobnost setrvalého efektu. Monitorování hladin anti-TNF protilátek se postupně stalo hlavním nástrojem optimalizace léčby touto skupinou biologik a v současnosti je považováno za standard biologické terapie střevních zánětů.

Další zásadní otázkou klinické praxe je bezpečnost biologické terapie v graviditě. Idiopatické střevní záněty postihují především mladou populaci, u těhotných pacientek je klíčovým faktorem úspěšného průběhu gravidity udržení remise střevního zánětu. Infliximab i adalimumab jsou placentou aktivně transportovány do fetálního oběhu a jejich koncentrace v séru novorozence mohou několikanásobně převýšit koncentrace v séru matky. Od roku 2013 průběžně publikujeme výsledky sledování pacientek (a jejich dětí) exponovaných intrauterinně anti-TNF protilátkám, které ukazují že: a) hladina infliximabu v séru novorozenců pozitivně koreluje s gestačním věkem v době poslední aplikace léku; b) anti-TNF protilátky nemají negativní vliv na průběh gravidity, růst, ani psychomotorický vývoj exponovaných dětí; c) u exponovaných dětí není zvýšeno riziko infekčních komplikací nebo alergií.

Z medicínských i ekonomických důvodů je relevantní otázka možnosti ukončení biologické terapie u pacientů, kteří dosáhli remise střevního zánětu. V roce 2012 publikoval Louis výsledky první prospektivní studie na toto téma (studie STORI), na ni navázaly další práce, včetně naší. V našem souboru 78 pacientů bylo kumulativní riziko relapsu CN po 1 a 2 letech od ukončení léčby 41 %, resp. 49 %, pro UC pak 23 %, resp. 36 %. Zjistili jsme rovněž, že ani dosažení tzv. hluboké remise (kombinace klinické, biologické a endoskopické remise) nechrání pacienty před relapsem onemocnění po ukončení léčby anti-TNF protilátkami. V souladu s našimi výsledky vyznívá i Gisbertova metaanalýza z roku 2016, podle níž je krátkodobé (jednoroční) riziko relapsu CN po ukončení biologické léčby 40 %, pro UC 28 %. V horizontu 7-8 let pak relabuje naprostá většina pacientů. V současnosti je proto všeobecně akceptován názor, že efektivní a dobře tolerovaná léčba anti-TNF protilátkami by neměla být ukončována.

Tři nejvýznamnější publikace se vztahem k tématu přednášky:

1. Bortlik M, Duricova D, Malickova K, Machkova N, Bouzkova E, Hrdlicka L, Komarek A, Lukas M. Infliximab trough levels may predict sustained response to infliximab in patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2013 Oct;7(9):736-43. doi: 10.1016/j.crohns.2012.10.019. Epub 2012 Nov 29. ISSN 1873-9946. IF=3.562

2. Bortlik M, Duricova D, Machkova N, Kozeluhova J, Kohout P, Hrdlicka L, Durilova M, Mitrova K, Hradsky O, Bronsky J, Malickova K, Lukas M. Impact of anti-tumor necrosis factor alpha antibodies administered to pregnant women with inflammatory bowel disease on long-term outcome of exposed children. *Inflamm Bowel Dis*. 2014 Mar;20(3):495-501. doi: 10.1097/01.MIB.0000440984.86659.4f. ISSN 1078-0998. IF=4.464

3. Bortlik M, Duricova D, Machkova N, Hrubá V, Lukas M, Mitrova K, Romanko I, Bina V, Malickova K, Kolar M, Lukas M. Discontinuation of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease patients: a prospective observation. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(2):196-202. doi: 10.3109/00365521.2015.1079924. Epub 2015 Sep 2. ISSN 0036-5521 IF=2.526

Graf

Setrvalá klinická odpověď na léčbu infliximabem u pacientů s CN v závislosti na sérové koncentraci infliximabu na počátku udržovací fáze terapie. Nemocní s hladinou nad 3 $\mu\text{g/ml}$ mají signifikantně vyšší pravděpodobnost setrvalého efektu léčby (citace 1).

