

Doporučení pro podávání biologické léčby u idiopatických střevních zánětů – dodatek ke druhému vydání

Guidelines for the administration of biological therapy in patients with inflammatory bowel diseases – the amendment to the 2nd edition

M. Lukáš za Pracovní skupinu IBD ČGS

M. Lukáš on the behalf of IBD Working Group CGS

V únoru 2012 byla v časopise Gastroenterologie a hepatologie publikována Doporučení pro podávání biologické léčby u pacientů s idiopatickými střevními záněty [1]. Jednalo se o druhé, přepracované vydání, kterému předcházela několikaměsíční příprava a posléze dvoudenní diskuze členů Pracovní skupiny pro IBD v červnu roku 2011. V dalších dvou letech, jež uběhly od vytvoření konsenzu, došlo k několika důležitým změnám. Jde především o rozšíření indikací pro zahájení léčby adalimumabem u pacientů s ulcerózní kolitidou, které vstoupilo do naší klinické praxe od dubna 2013. Tento aspekt nebyl z pochopitelných důvodů součástí druhého vydání doporučených postupů. Proto bylo nutné uvést novou kapitolu o nové informaci doplnit. V posledních měsících také graduje diskuze o postavení tzv. biosimilárních přípravků u nemocných s IBD. Protože „biosimilars“ již byly povoleny Evropským úřadem pro kontrolu léčiv pro použití do klinické praxe také pro nemocné s IBD, je pro nás toto téma na výsost aktuální. Doslova přede dveřmi klinické praxe stojí další nadějně biologické molekuly, jde především o golimumab a vedolizumab. To jsou hlavní důvody, které přiměly členy Pracovní skupiny IBD, aby se na zasedání v Čechčicích u Vlašimi

v červnu 2013 těmito okruhy zabývali. Uvedený dokument je výsledkem jednání, jež rozšiřuje původní druhého přepracované vydání Doporučení pro podávání biologické léčby.

F. Podávání adalimumabu

F1. Adalimumab je používán v terapii Crohnovy nemoci a ulcerózní kolitidy.

F2. Screeningová vyšetření před zahájením terapie adalimumabem jsou stejná jako v případě léčby infliximabem.

F3. Indukční režim spočívá v dávce 160 mg adalimumabu s.c. v nultém týdnu, s následným podáním 80 mg ve druhém týdnu.

F4. Zhodnocení efektu léčby za 6–12 týdnů od zahájení léčby.

F5. Udržovací terapie 40 mg s.c. v intervalu dvou týdnů v případě pozitivní odpovědi.

F6. Intenzifikace léčby při druhotné ztrátě odpovědi.

F7. Konkomitantní imunosupresivní terapie v dlouhodobé terapii může být efektivnější oproti monoterapii adalimumabem.

F8. Adalimumab je povolen pro léčbu Crohnovy nemoci u dětských pacientů.

F1. Kontrolované klinické zkoušky s placebem potvrdily účinnost a bezpečnost léčby adalimumabem u středně nebo vysoce aktivní UC a u pacientů s UC, kteří neodpovídají nebo mají projevy intolerance při léčbě glukokortikoidy a (nebo) imunosupresivy. Nejsilnější efekt adalimumabu byl pozorován u nemocných naivních k anti-TNF léčbě [2–4]. Kombinace s imunosupresivní léčbou se v některých studiích ukázala být efektivnější než monoterapie adalimumabem [5]. Existují data z klinické praxe, která potvrdila efektivitu adalimumabu v léčbě těžké ulcerózní kolitidy u hospitalizovaných pacientů jako záchrannou léčbu před provedením kolektomie nebo v léčbě refrakterní pouchitidy [5,6].

F2. Doporučená screeningová vyšetření před zahájením terapie adalimumabem jsou stejná jako v případě infliximabu a jsou podrobně popsána v bodě E1 [1].

F3. Nejeefektivnějším indukčním režimem je podávání 160 mg v nultém a 80 mg s.c. ve druhém týdnu léčby, s následnou aplikací 40 mg s.c. ve dvou-týdenních intervalech. U nemocných s UC není indukční dávka 80 mg/40 mg efektivní [2,4,8–10].

F4. Posouzení efektu léčby adalimumabem pomocí klinických a labora-

torních parametrů by mělo být provedeno za 6–12 týdnů od zahájení léčby. Z důvodu pozvolného nástupu účinku je žádoucí po úvodních dvou indukčních dávkách (160 mg/80 mg s.c.) aplikovat dalších dávky adalimumabu (40 mg s.c.) v intervalu dvou týdnů, než se provede celkové zhodnocení efektu léčby v týdnu 6–12.

F5. Udržovací terapie je indikována u nemocných, kteří odpověděli příznivě na úvodní – indukční fázi léčby. Doporučené dávkování je 40 mg s.c. ve dvoutýdenních intervalech. Délka udržovací léčby není stanovena, vhodné je pokračovat nejméně po dobu jednoho roku s následným zhodnocením stavu a individuálním rozhodnutím o dalším pokračování léčby. U nemocných s UC, stejně jako u pacientů s CN byla potvrzena dlouhodobá účinnost adalimumabu v udržení remise nebo klinické odpovědi v intenzifikovaném režimu 40 mg s.c. 1× týdně [9,10].

F6. Potřeba intenzifikace léčby adalimumabem z důvodu sekundární ztráty odpovědi se pohybuje u pacientů s Crohnovou chorobou kolem 25 % v průběhu jednoho roku léčby [11]. Doporučeným způsobem intenzifikace je zkrácení délky intervalu na 1× týdně v dávce 40 mg s.c. [2,8–10]. V současné době nemáme spolehlivá data o účinnosti infliximabu u pacientů se sekundární ztrátou odpovědi na adalimumab, nicméně část těchto nemocných odpovídá v klinické praxi příznivě na indukční léčbu infliximabem. Efektivita intenzifikačního režimu při sekundární ztrátě odpovědi nebyla u UC v kontrolovaných klinických zkouškách hodnocena. Zkušenosti z klinické praxe a z nekontrolovaných klinických studií ukazují podobný efekt intenzifikačního režimu u UC, jako byl verifikován u CN.

F7. Ačkoli nejsou jednoznačná data potvrzující příznivý vliv konkomitantní imunosupresivní terapie na léčbu adalimumabem, v klinické praxi se jeví kombinovaná léčba účinnější oproti monoterapii adalimumabem [5]. Podobně jako při terapii infliximabem, je

při kombinované léčbě zvýšené riziko infekčních komplikací.

F8. Adalimumab byl v letošním roce povolen také pro léčbu Crohnovy nemoci u dětských pacientů starších šesti let.

J. Biosimilární produkty a nová perspektivní biologická léčiva

J1. Jako biosimilární přípravky jsou označovány monoklonální protilátky, které jsou produkovány živými organismy. Jde o novou generaci biologik, které mají stejnou cílovou strukturu (TNF α) jako původní látka (infliximab). Nejde o léčiva totožná (generika) s referenčním produktem (infliximab), ale o látky originálnímu léčivu velmi podobné. V současné době neexistují žádná kontrolovaná klinická data o účinnosti a bezpečnosti tzv. „biosimilars“ u IBD. Členové Pracovní skupiny pro IBD považují dostupnost těchto informací za podmínku pro využití biosimilárních přípravků v klinické praxi.

J2. Golimumab je nová monoklonální protilátka ze skupiny anti-TNF α inhibitorů, která je syntetizována hybridomovými buněčnými liniemi odvozenými od transgenních myší. Specifická syntéza molekuly golimumabu zajišťuje jeho absolutně čistý humánní původ a propůjčuje mu řadu výhodných farmakologických vlastností. Ve studii PURSUIT byla potvrzena efektivita golimumabu v navození a udržení klinické odpovědi, remise, slizničního hojení a významné zlepšení kvality života u nemocných se střední až vysokou aktivitou ulcerózní kolitidy. Jeho využití a místo v klinické praxi bude vyžadovat ještě další klinický výzkum [12].

J3. Vedolizumab je IgG4 antiintegrinová ($\alpha 4\beta 7$) protilátka. Mechanismus protizánětlivého účinku je zprostředkován inhibicí adheze a pohyblivosti aktivovaných leukocytů selektivně v trávicím ústrojí. Vysoká účinnost a bezpečnost léčby vedolizumabem byla potvrzena v kontrolovaných klinických zkouškách (MILLENNIUM)

u ulcerózní kolitidy a také Crohnovy nemoci. Látka již čeká na povolení regulačních orgánů k využití v klinické praxi [13].

Literatura

1. Bortlík M, Ďuricová D, Kohout P et al. Doporučení pro podávání biologické terapie u idiopatických střevních zánětů: 2. vydání. *Gastroent Hepatol* 2012; 66(1): 12–22.
2. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW et al. Adalimumab for the induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut* 2011; 60(6): 780–787.
3. Peyrin-Biroulet L, Laclotte C, Roblin X et al. Adalimumab induction therapy for ulcerative colitis with intolerance or lost response to infliximab: an open-label study. *World J Gastroenterol* 2007; 13(16): 2328–2332.
4. Aff W, Leighton JA, Hanauer SB et al. Open-label study of adalimumab in patients with ulcerative colitis including those with prior loss of response or intolerance to infliximab. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15(9): 1302–1307.
5. Taxonera C, Estellés J, Fernández-Blanco I et al. Adalimumab induction and maintenance therapy for patients with ulcerative colitis previously treated with infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33(3): 340–348.
6. Lequoy M, Seksik P, Bouhnik Y et al. Efficacy of adalimumab in refractory ulcerative colitis in clinical practice. *J Crohns Colitis* 2013; 7: S217.
7. Barreiro-de Acosta M, García-Bosch O, Gordillo J et al. Efficacy of adalimumab rescue therapy in patients with chronic refractory pouchitis previously treated with infliximab: a case series. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24(7): 756–758.
8. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012; 142(2): 257–265.
9. Reinisch W, Sandborn WJ, Panaccione R et al. 52-week efficacy of adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis who failed corticosteroids and/or immunosuppressants. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19(8): 1700–1709.
10. Sandborn WJ, Colombel JF, D'Haens G et al. One-year maintenance outcomes among patients with moderately-to-severely active ulcerative colitis who responded to induction therapy with adalimumab: subgroup analyses from ULTRA 2. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37(2): 204–213.

11. Billioud V, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(4): 674–684.
12. Lukáš M. Rozšíří golimumab spektrum anti-TNF léčiv pro idiopatické

střevní záněty? *Gastroent Hepatol* 2012; 66(6): 465–469.
13. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G et al. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *N Engl J Med* 2005; 352(24): 2499–2507.

prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc.
Klinické a výzkumné centrum
pro střevní záněty ISCARE I.V.F. a.s.
Jankovcova 1569/2c,
170 00 Praha 7
milan.lukas@email.cz

IBD klinické a výzkumné centrum ISCARE Lighthouse a.s.

ve spolupráci s Pracovní skupinou IBD
při ČGS ČLS JEP
pořádá

26. září 2013 v zasedacím sále ISCARE, Palác Lighthouse,
14. patro, Jankovcova 1569/2c, Praha 7

6. interaktivní seminář s živými endoskopickými přenosy,
rozborem kazuistik a s účastí mezinárodně uznávaného experta.

prof. Laurent Peyrin-Biroulet,

(Klinika gastroenterologie a Laboratoř buněčné a molekulární patologie
ve výživě, neurobiologie 0014, CHU Nancy-Vandoeuvre, Vandoeuvre-les-Nancy)

s názvem **Biologická léčba IBD 2013**



Informace, on-line registrace, program: www.congressprague.cz/bt-ibd2013