

Switch pacienta s ulcerózní kolitidou na subkutánní infliximab pro recidivující infekce horních cest dýchacích

Michal Konečný

II. interní klinika – gastroenterologická a geriatrická LF UP a FN Olomouc

Narůstající počet nemocných s idiopatickými střevními záněty na biologické léčbě s sebou přináší přirozeně i častější manifestaci nežádoucích účinků. Zejména u pacientů, kteří z této terapie profitují, je možno výskyt nežádoucích účinků eliminovat změnou aplikační formy preparátu a úpravou konkomitantní terapie. V kazuistice je prezentovaný případ 49leté ženy s chronickým těžkým průběhem ulcerózní kolitidy a opakovaným výskytem závažných infekčních komplikací na kombinaci biologické a imunosupresivní terapie. Po změně na subkutánní aplikační formu infliximabu bylo možno souběžnou imunosupresivní terapii vysadit, úspěšně tak předejít závažným infekčním komplikacím při současném udržení remise střevního zánětu a tím výrazně zvýšit kvalitu života nemocné.

Klíčová slova: idiopatické střevní záněty, ulcerózní kolitida, biologická léčba, infliximab, nežádoucí účinky, aplikace léku.

Switch of a patient with ulcerative colitis to subcutaneous infliximab for recurrent upper respiratory tract infections

The growing number of patients with inflammatory bowel disease on biological treatment naturally entails a more frequent manifestation of adverse effects. Especially in patients who benefit from this therapy, it is possible to eliminate the occurrence of adverse effects by changing the application form of the preparation and adjusting the concomitant therapy. The case report presents the case of a 49-year-old woman with a chronic, severe course of ulcerative colitis and repeated occurrence of serious infectious complications when biological and immunosuppressive therapies were combined. After changing to the subcutaneous application form of infliximab, it was possible to discontinue the concurrent immunosuppressive therapy, thus successfully preventing serious infectious complications while simultaneously maintaining the remission of intestinal inflammation and thereby significantly increasing the patient's quality of life.

Key words: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, biological treatment, infliximab, side effects, drug application.

Úvod

Nejvýznamnějším pokrokem v konzervativní léčbě idiopatických střevních zánětů (IBD) bylo zavedení biologické léčby do běžné klinické praxe počátkem tohoto století. Jedná se o terapii, která je schopna cíleně zasáhnout do zánětlivého procesu v trávicí trubici, případně i ovlivnit přirozený průběh onemocnění a prokazatelně zvýšit kvalitu života nemocných (1).

Více než polovina nemocných s ulcerózní kolitidou (UC) má lehčí formu nemoci s nízkou

aktivitou. Pouze menší část nemocných vyžaduje dlouhodobé podávání imunosupresiv či biologické léčby. Dnes je již jisté, že navození symptomatické remise je nedostatečným léčebným cílem. Nezabezpečí nemocnému dlouhodobou remisi, nezabrání vzniku strukturálních změn trávicí trubice, a tudíž nesníží riziko chirurgických výkonů v budoucnosti (2).

Kromě nesporného přínosu je však aplikace biologické léčby spojena i s řadou problémů, mezi něž patří ekonomická náročnost léčby a riziko závažných nežádoucích účinků,

především intrainfuzní reakce a infekční komplikace. Vhodnou volbou preparátu a jeho aplikační formy lze tato rizika významně minimalizovat.

Popis případu

Žena, rok narození 1974, byla poprvé v roce 2009 vyšetřena pro enteroragii. Tehdy při provedené totální kolonoskopii zjištěny pouze zevní a vnitřní hemoroidy. Počátkem roku 2011 pro recidivu enteroragie, 5–8 průjemovitých stolic denně a bolesti břicha provedena kolonoskopie

na našem pracovišti. Zjištěna ulcerózní kolitida (UC), postihující konečník a celý tračník s maximem změn v příčném a vzestupném tračníku, tehdy hodnoceno MAYO II–III. Diagnóza byla následně verifikována histologicky.

Nasazena zvykle konvenční terapie, postupně až v maximální dávce, aminosalicyláty, kortikosteroidy a imunosupresiva, ale jen s částečným a přechodným efektem. Pro významný relaps UC a sideropenickou anémii byla v červenci 2011 pacientka hospitalizována na II. Interní klinice FN Olomouc, podány krevní převody a pulzní terapie intravenózními kortikosteroidy.

Jelikož nedošlo k navození remise, byla indikována biologická léčba. V srpnu 2011 byl podán intravenózní infliximab (IFX) (preparát Remicade) v iniciační dávce 5 mg/kg zvykle v nultém, druhém a šestém týdnu. Kortikosteroidy postupně vysazeny, ponechána terapie azathioprinem v dávce 2,2 mg/kg. Při klinické, laboratorní a endoskopické kontrole po iniciaci infliximabem byla konstatována remise UC a rozhodnuto v pokračování biologické léčby v udržovací dávce 5 mg IFX co 8 týdnů. Vzhledem ke skutečnosti, že nemocná byla v remisi klinicky i laboratorně, pokračovali jsme v pravidelné aplikaci IFX. V roce 2017 převedena na biosimilární IFX (preparát Inflectra) v identické dávce i intervalu mezi jednotlivými aplikacemi.

Při klinických kontrolách si nemocná stěžovala pouze na opakovaný výskyt infekcí horních cest dýchacích (třikrát až pětkrát do roka), opakovaně prodělala zánět paranazálních dutin s nutností podáváním antibiotik. Vzhledem k dlouhotrvající remisi UC a častějšímu výskytu infekčních komplikací jsme se rozhodli v roce 2018 vysadit azathioprin. Při následujících kontrolách pacientka hlásila postupně narůstající klinickou aktivitu UC (vyšší frekvence stolic a pobolívání břicha). Vzhledem k této skutečnosti byl počátkem roku 2019 azathioprin opět nasazen v redukované dávce 1,4 mg/kg. Postupně dochází k remisi UC, nemocná si ale opět stěžuje na častější výskyt (až jedenkrát za dva měsíce) protrahovaných infekcí dýchacích cest. Po dohodě s pacientkou imunosupresivní léčbu ponecháváme, preferuje klidové stadium střevního zánětu i přes častěji probíhající

infekty dýchacích cest. Remisi UC potvrzuje i opakované endoskopické a histologické vyšetření biopsických vzorků odebraných z tračníku i konečníku.

S ohledem na horší cévní přístup a možnost vysazení imunosuprese byla pacientka v květnu 2022 převedena na subkutánní IFX, podán preparát Remsima 120 mg s. c. v dávce 120 mg co dva týdny a vysazen azathioprin. Při klinické, laboratorní a endoskopické kontrole v únoru 2023 jsme konstatovali hlubokou remisi UC. Od přechodu na subkutánní IFX a vysazení AZA se pacientka subjektivně cítí velmi dobře a žádnou infekci nepozorovala.

Diskuze

Nejvýznamnějšími milníky v konzervativní terapii IBD bylo zavedení kortikosteroidů v polovině minulého století a biologické léčby počátkem tohoto století do běžné klinické praxe. Ta představuje v současnosti nejúčinnější způsob léčby IBD, tedy i UC.

Na druhou stranu je třeba si také uvědomit, že více jak čtvrtina nemocných UC na aplikaci anti-TNF monoklonálních protilátek vůbec neodpoví (primární nonrespondéři) a dlouhodobá účinnost je limitována ztrátou odpovědi v průběhu udržovací léčby (sekundární nonrespondéři), v prvním roce až třetina nemocných. Setrvalý příznivý efekt IFX je popisován přibližně v 30 % (3). Cílem jejího podání je co nejdříve dosáhnout klidové fáze střevního onemocnění, umožnit úplné vysazení kortikosteroidů, případně i dalších medikamentů a hlubokou remisi střevního zánětu co nejdéle udržet. Přirozeně s pokud možno co nejmenším výskytem nežádoucích účinků.

Mezi nejčastější nežádoucí účinky podávání anti-TNF monoklonálních protilátek, především v kombinaci s další imunosupresivní terapií, patří infekční komplikace (postihující až 15 % nemocných). Časté jsou i kožní projevy a alergické reakce, hlavně u pacientů léčených IFX aplikovaným intravenózně. Výskyt ostatních nežádoucích účinků biologické léčby nepřesahuje 2 %. Kombinace biologické léčby s kortikosteroidy je častěji provázena mykotickými infekcemi, kombinace s azathioprinem infekcemi virovými, nejčastěji dýchacích cest. Poměrně často je popisován výskyt

oportunních střevních infekcí, způsobených cytomegalovirem a *Clostridium difficile* (4).

Je nezbytné, aby všichni pacienti léčeni anti-TNF monoklonálními protilátkami v kombinaci s imunosupresivní terapií, byli trvale monitorováni s ohledem na výskyt závažných infekcí. K preventivním opatřením minimalizujícím riziko komplikací patří stanovení titru protilátek proti oportunním a běžným dětským nemocem a správná volba preparátu, způsob aplikace, případně konkomitantní terapie (5). Určitě je potřeba na tomto místě zmínit i vhodnost očkování proti virům *varicella zoster*, lidskému papilomaviru, pneumokokům, hepatitidě B, případně chřipce (6).

Subkutánní aplikace monoklonálních protilátek je dnes preferována ve většině oborů medicíny. S ohledem na výše uvedené skutečnosti se IFX k subkutánní aplikaci v léčbě IBD jeví jako ideální. Jedná se o lékovou formu mající lepší vlastnosti ve srovnání s originálem (biobetters). Výsledky provedených studií poukazují na zlepšení dlouhodobé prognózy u většiny pacientů. Lepší terapeutická účinnost byla prokázána zejména v 30.–54. týdnu, setrvalý terapeutický efekt byl popsán u více jak třetiny nemocných s IBD. Při subkutánní aplikaci se nemění hladina IFX během celého období, zůstává stabilní, v účinné terapeutické hladině nad 5 g/l, i při monoterapii (bez současného podávání imunosupresiv) (7).

Nejčastějším nežádoucím účinkem při podkožní aplikaci je zarudnutí, případně bolestivost v místě vpichu a většinou odezní bez léčby. Výskyt závažných nežádoucích účinků subkutánně aplikovaného IFX je nízký. Alergické reakce byly popsány zcela ojediněle, což vysvětlujeme velmi nízkou imunogenicitou. Hladiny protilátek proti IFX byly u pacientů léčených subkutánní formou byly nižší v prvním půlroce léčby i v monoterapii (8). Současné podávání imunosupresiv v tomto případě tedy neovlivňuje terapeutický efekt, tudíž jejich aplikace je bezdůvodná a riziko infekčních komplikací je výrazně sníženo.

Závěr

I přes výrazný pokrok v léčbě IBD přináší aplikace anti-TNF monoklonálních protilátek i řadu nežádoucích účinků, včetně infekčních

INZERCE

komplikací, zejména u pacientů s konkomitantní imunosupresivní terapií. Prezentovanou kazuistikou chceme upozornit na skutečnost, že vhodnou volbou aplikační formy preparátu

lze konkomitantní imunosupresivní terapii vysadit a předejít nežádoucím účinkům při současném udržení remise základního onemocnění. Na druhou stranu se v našem případě

jedná pouze o kazuistické sdělení, interval od změny aplikace IFX a vysazení imunosupresiv je krátký a vyžaduje další podrobné sledování nemocné.

LITERATURA

1. Lukáš M. První generace biologických léčiv-antiTNF monoklonální protilátky. In: Pokroky v diagnostice a léčbě idiopatických střevních zánětů. Praha: Galén, 2019;261.
2. Peyrin-Biroulet L, Sanborn WJ, Sands BE, et al. Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease: Determining therapeutic goals for treat to target. Am J Gastroenterol. 2015;110:1324-1338.
3. Zbořil V. Biologická terapie v gastroenterologii. Gastroent Hepatol. 2007;61:287-292.
4. Toruner M, Loftus EV, Harmsen WS, et al. Risk factors for opportunistic infections in inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2008;134:929-936.
5. Rahier J, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 2009;3:47-91.
6. Stehlík J, Mareš K, Lukáš M, et al. Doporučení pro vakcinaci nemocných s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou na imunosupresivní a biologické léčbě. Gastroent Hepatol. 2010;64:40-48.
7. D'Haens G, Reinisch W, Schreiber S, et al. Comparison of combination subcutaneous infliximab and an immunomodulator versus subcutaneous infliximab monotherapy: Post-hoc analysis of a randomised clinical trial. 2023;43(4):277-288. doi: 10.1007/s40261-023-01252-z. Epub 2023 Apr 1.
8. Schreiber S, Ben-Horin S, Leszczyszyn J, et al. Randomized Controlled Trial: Subcutaneous vs Intravenous Infliximab CT-P13 Maintenance in Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology. 2021;160:2340-2353.