

# Pokroky v terapii idiopatických střevních zánětů

MUDr. Tomáš Douša, Ph.D.

II. interní gastroenterologická klinika, Subkatedra gastroenterologie, Lékařská fakulta UK,  
Centrum pro idiopatické střevní záněty, Fakultní nemocnice Hradec Králové

V uplynulých 10 letech docházelo k postupnému vývoji v léčbě idiopatických střevních zánětů. Změny se týkaly všech stupňů známé léčebné pyramidy. Spočívají ve změně postavení chirurgické léčby, způsobu použití aminosalicylátů u ulcerózní kolitidy, léčbě preparáty s novou technologií uvolňování léčiva (MMX), optimalizaci léčby azathioprinem a v nové popularitě methotrexátu. V biologické léčbě byly zavedeny nové a zejména biosimilární anti-TNF preparáty. V současné době se objevují nové terapeutické možnosti léčby idiopatických střevních zánětů, které mají odlišný mechanismus účinku ve srovnání s inhibitory TNFα.

**Klíčová slova:** IBD, ulcerózní kolitida, Crohnova choroba, terapie, mesalazin, kortikoidy, MMX, azathioprin, methotrexát, anti-TNFα, vedolizumab, etrolizumab, ustekinumab, tofacitinib.

## Innovations in treatment of IBD

The steady advances in the treatment of IBD for the past decade have been quite significant. The changes concern all of the steps in the treatment pyramid. The changes involve the surgical approach to treatment, method of aminosalicylate administration in ulcerative colitis, the use of new slow release tablets by means of MMX, optimization of azathioprine treatment and resumption methotrexate treatment comes into play. New biologics have been established in the past decade, particularly biosimilar anti-TNF. New possibilities of IBD treatment with different mechanism of action apart from the anti-TNF are discovered nowadays.

**Key words:** IBD, Ulcerative colitis, Crohn disease, therapy, mesalazine, corticosteroids, MMX, azathioprine, methotrexate, anti-TNFα, vedolizumab, etrolizumab, ustekinumab, tofacitinib.

Etiologie obou hlavních zástupců idiopatických střevních zánětů – ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby je neznámá a patogeneze obou nemocí je známa jen neúplně. Jedná se o imunologicky zprostředkovaná chronická zánětlivá onemocnění, většinou s postupně se zhoršujícím průběhem, ale i možnostmi spontánního zlepšení. Onemocnění vzniká a reaktivuje se u geneticky predisponovaných jedinců, kdy faktory zevního prostředí přechodně poškozuji slizniční bariéru. Dochází k poškození rovnováhy mezi prospěšnými a patogenními střevními bakteriemi a ke stimulaci T-buněčné imunitní odpovědi na podskupinu střevních komenzálních bakterií. Onemocnění je heterogenní, se širokým spektrem střevních i mimostřevních projevů, charakterizované rozmanitými genetickými abnormalitami, kdy různé genetické

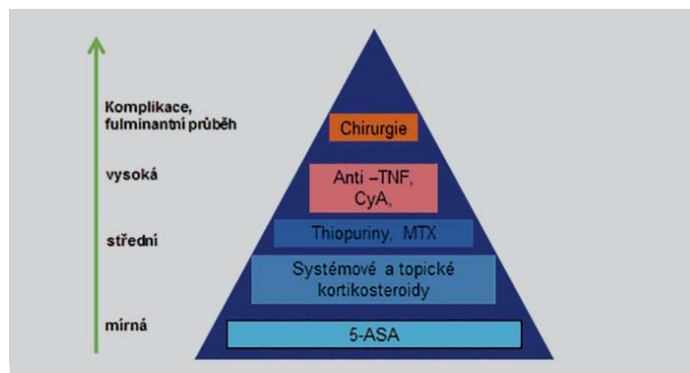
abnormality vedou k podobným fenotypickým projevům (1, 2).

Onemocnění postihuje přibližně 0,3–0,5 % naší populace. Význam onemocnění ale spočívá ve faktu, že incidence a prevalence idiopatických střevních zánětů vzrůstá a postihuje zejména mladé lidi v reprodukčním věku. V Evropě je postiženo 2,5–3 milionů lidí a přímé náklady na jejich léčbu tvoří téměř 6 bilionů euro ročně (3, 4). V posledních deseti letech se léčebná pyramida změnila v tom smyslu, že prvním stupněm léčby jsou na stejné úrovni antibiotika, kortikoidy systémové i topické a mesalazin. V druhém stupni léčby se používají imunosupresiva (azathioprin a methotrexát) a biologická léčba.

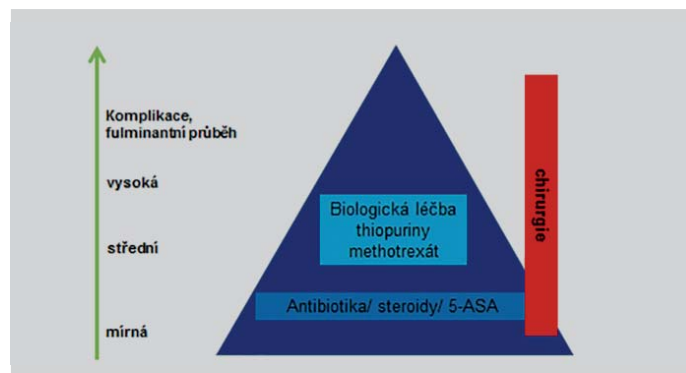
**Chirurgická léčba** již není na vrcholu pyramidy. Ustoupilo se od rozsáhlých a mutilujících

výkonů u pacientů, u kterých byla vyčerpaná farmakologická léčba. Operace jsou plánovány, zvažovány v každém okamžiku léčebného algoritmu. Současným chirurgickým trendem jsou výkony minimalizující ztrátu resorpční plochy tenkého střeva, zachování kontinuity trávicí trubice a kontinence pacientů. Laparoskopický přístup je dnes běžný jak při ileocékální resekci u Crohnovy choroby, tak při proktokolektomii s konstrukcí ileálního pouče a ileo-pouch-anální anastomózy jako zlatého standardu chirurgické terapie ulcerózní kolitidy. Významných změn doznala předoperační příprava pacientů, ale též perioperační průběh – zavedení protokolu ERAS (enhanced recovery after surgery, Fast track), který spočívá v předoperačním podání sacharidového koktejlu, omezení předoperačního lačnění (6 hodin tuhá strava, 2 hodiny tekutiny) a redukcii

Obr. 1. Standardní terapeutický algoritmus u IBD



Obr. 2. Moderní terapeutický algoritmus u IBD



invazivních vstupů (močový katétr, centrální žilní katétr), vynechání ortográdní střevní přípravy, antibiotické a tromboembolické profylaxi dle zásad správné klinické praxe a v aplikaci účinné opioidy šetřící analgie (5).

Při farmakologické léčbě IBD je nutné identifikovat rizikové pacienty. Mezi ty patří pacienti, u kterých se projevilo onemocnění v mladém věku, s postižením tenkého střeva (nejen terminálního ilea) nebo s těžkým postižením orální části GIT u Crohnovy choroby. Dalšími riziky je postižení tračníku hlubokými vředy nebo postižení rektální oblasti včetně anu a perianální postižení. Horší prognózu mají pacienti, kteří kouří a potřebují kortikoidy již v době stanovení diagnózy. U ulcerózní kolitidy jsou rizikovými faktory pozitivní rodinná anamnéza, mužské pohlaví, refrakterní proktitida, extenzivní kolitida, trvání choroby déle než 10 let, přítomnost primární sklerozující cholangitidy, vysoká zánětlivá aktivita onemocnění a náhlá vzplanutí vyžadující kortikosteroidy nebo hospitalizaci, kortikoidní dependence nebo rezistence. U těchto rizikových pacientů je nutno používat vysoko účinné léky, a rychle postupovat v léčebné pyramidě (akcelerovaný step-up přístup). Časně použít imunosupresiva a při jejich neúspěchu biologickou léčbu, tak aby nedošlo k trvalému poškození trávicí trubice (nejvhodněji do 18 měsíců od vzniku příznaků). Takzvaný top-down přístup (s použitím nejagresivnější terapie hned v úvodu) nelze u nás z hlediska omezení zdravotních pojišťoven uplatnit a tento přístup nese s sebou také riziko vystavení imunosupresi a nežádoucím účinkům agresivní léčby i u těch pacientů, kteří mají nízké riziko komplikací a tuto léčbu nepotřebují. Nové přístupy v léčbě se týkají i tzv. konvenční léčby v použití aminosalicylátů, kortikoidů a imunosupresiv.

Podávání **aminosalicylátů (5-ASA, mesalazin)** u Crohnovy choroby je kontroverzní. Již před deseti lety v doporučení ECCO bylo konstatováno, že aminosalicyláty nejsou u Crohnovy choroby účinné. Přesto je v běžné klinické praxi většina pacientů s Crohnovou chorobou užívá. Podle aktuálních doporučení české PS IBD může být mesalazin efektivní v léčbě lehké formy ileokolické Crohnovy choroby a u nízkorizikových pacientů v dostatečně vysokých dávkách léku (3–4 g denně) jako profylaxe recidivy onemocnění po ileokolické resekci (6, 7). Další indikací podávání může být kolická forma Crohnovy nemoci z důvodu chemoprolaxe vzniku kolorektálního karcinomu. V této indikaci jsou ale účinnější léky, které zajistí slizniční zhojení (imunosupresiva nebo biologická léčba).

U mírné a středně aktivní ulcerózní kolitidy jsou aminosalicyláty základním kamenem léčby. **Sulfasalazin** je nyní indikován pouze u pacientů, kteří mají současně kloubní obtíže jako mimostřevní projev onemocnění. Jinak byl sulfasalazin většiny pacientů definitivně nahrazen mesalazinem zejména z toho důvodu, že v dávkách, které jsou považovány za účinné, se projevují nežádoucí účinky léčby. Lokální formy mesalazinu (čípky, nálevy, pěna) významně přispívají k léčbě distálních forem UC. Bylo prokázáno, že kombinace perorální a topické (rektální) léčby je efektivnější než samotná léčba perorální. Efekt perorálního mesalazinu stoupá s dávkou, proto se iniciální denní dávka zvýšila z 2–2,4 g až na 4–4,8 g. Hlavní změnou je zjištění, že terapeutický efekt je podmíněn celkovou denní dávkou, nikoli jejich počtem v průběhu dne. Pro zvýšení adherence pacientů k léčbě je proto v současnosti preferováno podávání mesalazinu v minimálním počtu denních dávek, ideálně jednorázově. Proto

výrobci zvyšují množství účinné látky v jedné tabletě nebo sáčku s cílem minimalizovat počet denních dávek. Přípravky na bázi tzv. multi-matrix (MMX) systému, které zajišťují pozvolné a plynulé uvolňování mesalazinu v průběhu pasáže trávicí trubice nejsou v České republice dostupné (8, 9, 10).

**Kortikoidy** byly uvedeny do léčby IBD již v 50. letech minulého století. V první polovině 90. let minulého století byl do terapie Crohnovy choroby zaveden topický glukokortikoid budesonid. Zvýšená afinita ke glukokortikoidnímu receptoru a vysoký „first-pass effect“ s odbouráním cca 90 % budesonidu vstřebaného ze střeva při prvním průchodu játry znamenají podstatnou eliminaci nežádoucích účinků glukokortikoidové léčby. Lék má však nižší protizánětlivou účinnost proti prednisonu a nebyla prokázána jeho schopnost dlouhodobě udržet medikamentózně navozenou remisi. V roce 2016 byl uveden na náš trh syntetický glukokortikoid **budesonid MMX**, který je indikován u mírné až středně aktivní ulcerózní kolitidy. Tablety jsou pokryty gastrorezistentní vrstvou, která brání uvolnění a inaktivaci účinné látky v žaludku, rozpouští se až při pH  $\geq 7,0$ , k čemuž zpravidla dochází v oblasti terminálního ilea, resp. pravého tračníku. Poté se z tablety vytvoří gel, který je v centru tvořen lipofilní hmotou, do které je „vliován“ budesonid, a zevní vrstvou tvořenou hydrofilními polymery. Tyto polymery nasávají tekutinu ze střevního obsahu a současně se pomalu rozpouštějí. Tak je umožněno pomalé a kontinuální uvolňování budesonidu ze středu původní tablety do střevního lumen. Scintigraficky byla demonstrována efektivita tohoto specifického systému zajišťujícího uvolnění účinné látky až v tlustém střevě. Dosud limitované klinické zkušenosti prokazují dobré výsledky z klinických studií (11, 12, 13).

**Azathioprin** představuje od r. 1995 referenční léčbu pro steroid-dependentní středně těžký až těžký IBD zánět. Jeho efektivita byla prokázána jak u Crohnovy choroby, tak s menší hodnotou důkazů i u ulcerózní kolitidy (14). Jeho význam přetrvává i v době biologické léčby nejen pro jeho nízkou cenu. U pacientů, kteří na léčbu odpovídají a tolerují ji, azathioprin udrží dlouhodobou stabilní remisi, ztráta odpovídacivosti činí u Crohnovy choroby jen 5 % ročně (u anti TNF preparátů 10–15 % ročně). V současné době je snaha i konvenční léčbu optimalizovat a individualizovat. Thiopurinový metabolismus závisí na aktivitě velkého počtu enzymů, které ovlivňují genetické variace. Proto doporučovaná dávka azathioprinu 2–2,5 mg/kg (merkaptopurin 1,5 mg/kg) nemusí být vždy optimální. Jedním z enzymů ovlivňujících metabolismus azathioprinu je xantinoxidáza nebo thiopurinmethyltransferáza (TPMT), jejíž genotyp je běžně stanovován. Novinkou je stanovení hodnoty thiopurinových metabolitů vysokotlakovou tekutinovou chromatografií. Terapeuticky aktivními metabolity jsou nukleotidy 6-thioguaninu (6-TGN), které genovou supresí způsobují apoptózu T lymfocytů a inkorporací do DNA snižují tvorbu leukocytů. Při metabolismu thiopurinů vznikají také methylované metabolity, které mají malý nebo žádný terapeutický efekt a mohou způsobovat hepatotoxicitu, nauzeu, myalgii, únavu. Bylo prokázáno, že koncentrace thio-guaninu (TGN) koreluje s thiopurinovou efektivitou a léčba je efektivní, pokud TGN koncentrace je větší než  $230\text{--}260\text{ pmol}/8 \times 10^8$  erytrocytů. Extrémně vysoké hodnoty však mají rizika myelosuprese, oportunní infekce, poškození lymfomem. Při snížení hodnot pod  $550\text{ pmol}/8 \times 10^8$  erytrocytů se rizika snižují a nedochází ke snížení léčebné odpovědi (15, 16). Problémy s hypermetylací thiopurinů se vyskytují u 15–20 % pacientů. Efektivní k zamezení projevů symptomů hypermetylace bývá redukce dávky azathioprinu na 1/3 ve spojení s podáním inhibitoru xantinoxidázy **alopurinolem**, stejně se dá postupovat i při špatné terapeutické odpovědi (17, 18). Nutné je pravidelné sledování kontroly krevního obrazu. Léčbě azathioprinem se vyhýbáme u pacientů s homozygotní variantou nízké aktivity TPMT, kdy hrozí riziko těžké myelosuprese. Rizikovou skupinou jsou také mladí EBV negativní pacienti, kde je po primární EBV infekci riziko hematologické malignity – postmononukleózní mye-

loproliferace u mužů nebo hemofagocytující lymfohistiocytóza u obou pohlaví. Léčba má být vysazena u pacientů, u kterých nedosáhneme časné remise bez kortikoidů, zejména tam, kde TGN koncentrace je větší než  $230\text{ pmol}/8 \times 10^8$  erytrocytů. Dávka thiopurinů má být zvýšena při absenci remise a nízké koncentraci 6-TGN a methylovaných metabolitů (6MeMP). Naopak snížena u časné remise a koncentraci 6-TGN více než  $550\text{ pmol}/8 \times 10^8$  erytrocytů. Přidání alopurinolu a snížení dávky thiopurinů má být zváženo při malé intoleranci nebo absenci remise s nízkými hodnotami 6-TGN a vysokými hodnotami methylovaných metabolitů (19). Pacienti starší 50 let mají podstupovat každoroční vyšetření dermatologem k vyššímu riziku nemelanomových kožních nádorů (20). V České republice bohužel nemáme možnost rutinní detekce thiopurinových metabolitů. Můžeme se orientovat pouze orientačně podle středního objemu erytrocytů, což někteří autoři považují za jednoduchou a levnou alternativu k měření koncentrace 6-thioguaninu u pacientů léčených thiopuriny (21, 22). Azathioprin je efektivní v kombinované léčbě s biologickou anti-TNF léčbou zejména u Crohnovy choroby, kdy zvyšuje léčebnou odpověď zabráněním vzniku protilátek proti léčivu. Identické hladiny léčiva je dosahováno i při snížení dávky azathioprinu na poloviční (23, 24).

Navzdory klinickým datům se **methotrexát** nikdy nestal široce užívaným v monoterapii u dospělých. Léčba je efektivní v terapii Crohnovy choroby ve stejné situaci jako thiopurinová imunosuprese (25, 26, 27). Terapeutické užití se zvyšuje u pediatrických pacientů vzhledem k riziku hepatosplenického T-cell lymfomu (HSTCL), který je asociován s medikací thiopuriny a anti-TNF alfa preparáty. S medikací není také spojeno zvýšené riziko vzniku jiných lymfomů nebo karcinomu. Jedná se tedy o vhodnou alternativu k thiopurinům, ev. biologické terapii a je indikován u pacientů s anamnézou malignity. Byla prokázána obdobná biologická dostupnost pro subkutánní a intramuskulární podání, naopak dostupnost při p.o. podání kolísá a činí průměrně 73 % s.c. podání. Proto je preferovaná parenterální, konkrétně subkutánní cesta podání, která je pro aplikaci jednodušší a méně bolestivá. Optimální dávka v úvodu léčby 25 mg týdně podávaných s.c., dávka může být snížena až na 15 mg týdně (30, 31). Současná aplikace s inflix-

mabem snižuje imunogenicitu a zvyšuje hladiny IFX v séru. Účinnost methotrexátu v indukční či udržovací léčbě ulcerózní kolitidy nebyla dosud jednoznačně prokázána (29). Případně nežádoucí účinky se většinou projeví brzy v úvodu zahájení léčby. Nejčastěji se jedná o hepatotoxicitu. Užití léku pro pacienta bez rizika hepatopatie (abúzus alkoholu, obezita, cukrovka) je však bezpečné. U pacientů s idiopatickým střevním zánětem není určena kumulativní dávka a nebyla zjištěna asociace mezi kumulativní dávkou methotrexátu a vývojem jaterní fibrózy nebo cirhózy, a tedy není nutná pravidelná jaterní biopsie. Absolutní kontraindikací léčby je gravidita a je nutné vysazení léčby minimálně 3 měsíce před koncepcí. Ke snížení toxicity methotrexátu je vhodná současná léčba kyselinou listovou v minimální dávce 5 mg týdně (30, 31).

## Biologická léčba

Léčba biologickými preparáty znamená podávání látek s přísně vyhrazeným mechanismem účinku a specifickou cílovou strukturou. Cílem zásahu je molekula s klíčovým postavením v patogenezi nemoci. U idiopatických střevních zánětů se jedná o látky inhibující prozánětlivé cytokiny (TNF $\alpha$ ), inhibitory adhezivních molekul, inhibitory interleukinu 12/23, inhibitory Janus kináz.

TNF-alfa je klíčový prozánětlivý cytokin produkovaný zejména aktivovanými makrofágy a T lymfocyty. Indukuje tvorbu mnoha prozánětlivých cytokinů (IL-1, IL-6), zvýšením exprese adhezivních molekul na endoteliálních buňkách a leukocytech zvyšuje migraci leukocytů. Aktivuje leukocyty, indukuje reaktanty akutní fáze, inhibuje apoptózu zánětlivých buněk, stimuluje syntézu metaloproteináz a zvyšuje tvorbu kolagenu. Tímto efektem se podílí na remodelaci celé střevní stěny a má vliv na vznik chronických a irreparabilních změn, jako jsou striktury lumen střeva, rozšíření stěny střeva a zmožnění perienterického tuku. TNF- $\alpha$  také ovlivňuje epiteliální buňky a zvyšuje propustnost střevní bariéry pro ionty a bakteriální a potravinové alergeny. Počet buněk produkujících TNF výrazně je ve sliznici GIT pacientů s IBD výrazně zvýšen.

**Infliximab (IFX), adalimumab (ADA) a golimumab (GLM)** jsou biologika ze skupiny protilátek anti-TNF $\alpha$  určená k terapii středně a vysoce aktivních forem IBD.

Infliximab je chimérická, rekombinační monoklonální protilátka, která se podává in-

travenózně standardně v dávce 5 mg/kg v indukčním režimu v týdnu 0., 2. a 6. Je-li dosaženo pozitivní klinické odpovědi po indukční fázi léčby (hodnocené ideálně v 10.–14. týdnu), pak je vhodné přejít na dlouhodobou udržovací léčbu v intervalu 8 týdnů. Zavedení **infiximabu** v roce 1993 do léčby znamenalo hlavní pokrok ve vedení léčby pacientů s těžkým průběhem Crohnovy choroby nebo ulcerózní kolitidy a osob s fistulující formou Crohnovy choroby (32).

Od r. 2007 je schválen v léčbě Crohnovy choroby a od r. 2012 i ulcerózní kolitidy **adalimumab**. Adalimumab je kompletně humánní IgG1 imunoglobulin, který je syntetizován bakteriofágy. Je podáván subkutánně po 14 dnech. Nejeefektivnějším indukčním režimem je podávání 160 mg/80 mg a následně 1 amp. á 40 mg subkutánně. Od r. 2013 je schválen **golimumab** k léčbě pacientů s ulcerózní kolitidou ve stadiu střední a vysoké aktivity, u nichž selhala konvenční medikamentózní terapie (32).

Golimumab je plně humánní protilátka s vysokou afinitou k receptoru TNF $\alpha$ . Stejně jako infiximab nebo adalimumab patří mezi imunoglobuliny třídy IgG1. Indukční dávka GLM spočívá aplikaci 200 mg v nultém týdnu a 100 mg ve druhém týdnu subkutánně, udržovací dávka GLM 50 mg se aplikuje subkutánně v intervalu jednou za čtyři týdny. U nemocných s tělesnou hmotností vyšší než 80 kg je doporučeno volit vyšší udržovací dávku 100 mg jednou za čtyři týdny subkutánně (32).

Nejsou rozdíly v účinnosti u Crohnovy choroby mezi infiximabem a adalimumabem, nicméně údaje týkající se ulcerózní kolitidy napovídají, že infiximab je proti adalimumabu i golimumabu efektivnější (33, 34). **Biosmiliární infiximab** je k dispozici od září 2013. Schvalovací proces byl odlišný od ostatních léčiv, kdy se hodnotí výsledky registrační studií. K schválení došlo na základě extrapolace výsledků laboratorních a klinických zkoušek z jiných indikací, zejména revmatoidní artritidy a ankylozující spondylitidy. Po počáteční nedůvěře gastroenterologické obce bylo potvrzeno, že se jedná o alternativu, která má srovnatelný terapeutický efekt bez dodatečných bezpečnostních rizik v porovnání s originálním přípravkem (35, 36, 37, 38). V současné strategii anti TNF léčby se uplatňuje tzv. optimalizace. Tímto termínem rozumíme úpravu výchozí léčebné strategie, která odpovídá aktuálnímu stavu pacienta a jeho dosavadní

odpovědi na podávanou biologickou léčbu. Uplatňuje se měření plazmatické koncentrace léčiva (TDM – therapeutic drug monitoring) před jeho dalším podáním (trough level) a měření protilátek proti léčivu. Výsledky mohou predikovat toleranci a odpověď na léčbu. Optimalizovat terapii můžeme intenzifikací léčby (většinou zkrácením intervalu podávání nebo navýšením dávky), eventuálně dle výsledků i dávky snížit nebo prodloužit interval (deeskalace terapie) (39).

Současná medikamentózní terapie IBD včetně anti-TNF nedosahuje optimální efektivity a u těžkých forem dlouhodobě selhává. V klinické praxi na indukční léčbu anti-TNFa příznivě odpoví 90 % pacientů. V prvním roce udržovací léčby terapii ukončí 20–30 % pro ztrátu odpovědi nebo výskyt nežádoucích účinků, k další sekundární ztrátě odpovědi nebo ukončení léčby pro infekční komplikace a imunopatologické projevy dochází u 10–15 % nemocných ročně. Různé a značně odlišné fenotypické projevy IBD nasvědčují tomu, že při spuštění zánětu může být ve hře několik různých patofyziologických mechanismů, které nakonec vedou k podobným chorobným projevům. Jeden způsob léčby nemůže být účinný u každého pacienta a s jakýmkoli fenotypem nemoci. Důvodem neúspěchů je mimo jiné neznámá etiologie a neúplně známá patogenese obou nemocí, která vede znemožnění zavedení kauzální terapie. Terapie je založena pouze na potlačení určité části patogenetického řetězce zánětu. Pokroky v poznání patogenese IBD a procesu imunitní odpovědi v trávicí trubici vedly v nedávné době k vývoji nových biologických preparátů, které selektivně blokují molekuly zapojené do procesu migrace lymfocytů do tkáně střeva.

Zánětlivá reakce v trávicí trubici je zprostředkována zejména T lymfocyty. T lymfocyty cirkulují mezi krevním řečištěm a periferními lymfatickými orgány bez schopnosti infiltrovat tkáň v místě zánětlivé reakce. Po setkání s antigenem (prostřednictvím antigen prezentujících buněk) v lymfatických uzlinách dochází k jejich aktivaci, klonální expanzi, a tím k přeměně v efektorové T lymfocyty. Během tohoto procesu exprimují lymfocyty na svém povrchu receptory označované jako integriny. Jejich prostřednictvím pak dochází k uchycení a migraci T lymfocytů z cévního řečiště do tkáně tam, kde cévní endotel exprimuje příslušné povrchové ligandy. Proces aktivace lymfocytů tedy determinuje tkáňovou

specifitu T lymfocytů. Migrace aktivovaných lymfocytů do tkáně je složitý proces, na jehož počátku je zvýšená produkce prozánětlivých cytokinů (TNF $\alpha$ , interleukin-1 apod.) aktivovanými makrofágy. Tyto látky aktivují cévní endotel ke zvýšené expresi povrchových receptorů, mezi nimiž hrají klíčovou roli selektiny a adresiny. První z nich slouží k počátečnímu uchycení (tzv. tethering) cirkulujících lymfocytů k cévní stěně. Tím je zpomalen jejich pohyb a takto uchycené lymfocyty pak pozvolna rolují (rolling) po vnitřním povrchu cévní stěny do okamžiku navázání pevnějšího spojení s endotelem. Toto spojení zajišťují již zmíněné integrinové receptory vazbou na jejich endoteliální ligandy (adresiny). Pevně uchycený lymfocyt pak proniká mezibuněčnými spoji do okolní tkáně. Funkce integrinů však není omezena pouze na mechanické uchycení lymfocytů k endotelu. Vazbou integrinů na endoteliální ligand dochází ke spuštění nitrobuněčných signálních cest a ke změně buněčných funkcí. A naopak, tato nitrobuněčná modulace zpětně zvyšuje afinitu extracelulární receptorové části integrinových molekul k jejich endoteliálním ligandům (40, 41).

Aktivované lymfocyty ve tkáni střeva exprimují na svém povrchu preferenčně integrinové molekuly označované jako  $\alpha 4 \beta 7$ . Klíčovým ligandem pro tento typ integrinu je tzv. mucosal addressin cell adhesion molecule 1, zkráceně MAdCAM-1. Tento typ adresinové molekuly se vyskytuje na endotelu slizničních kapilár tenkého a tlustého střeva a v přilehlých Peyerských plátech. Je tedy zřejmé, že bloádou vazby  $\alpha 4 \beta 7$  integrinu na MAdCAM-1 lze zasáhnout do průběhu zánětlivé reakce v oblasti trávicí trubice. Prvním představitelem této generace tzv. **antiintegrinových protilátek** byl natalizumab, celosvětově využívaný k terapii roztroušené sklerózy. **Natalizumab** je rekombinantní humanizovanou monoklonální protilátkou třídy IgG4 cílenou proti integrinové podjednotce  $\alpha 4$ . Vazbou na ni blokuje nejen aktivitu integrinu  $\alpha 4 \beta 7$  (ve střevě), ale také integrinu  $\alpha 4 \beta 1$ , který je přítomen na povrchu leukocytů celého těla (vyjma neutrofilů). Cílovým ligandem integrinu  $\alpha 4 \beta 1$  je adresin VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1) a jejich vzájemná vazba umožňuje migraci aktivovaných leukocytů do většiny orgánů, včetně centrálního nervového systému (42, 43, 44, 49). To je vysvětlením vzniku závažných mozkových komplikací, které mo-



hou při imunosupresi mozkové tkáně vzniknout. Jedná se o oportunní infekci způsobenou JCV (John Cunningham Virus) vznikající při oslabení imunity odolnosti CNS (například při HIV), kdy se virus transformuje z formy latentní do virulentní a způsobí tzv. progresivní multifokální leukoencefalopatii (PML). Toto onemocnění má vysokou morbiditu a mortalitu a není známa kauzální léčba. Natalizumab způsobuje kromě útlumu zánětu v trávicí trubici i imunosupresi mozkové tkáně, a je tak efektivní v léčbě roztroušené sklerózy, ale také způsobuje predispozici k progresivní multifokální leukoencefalopatii. Po přechodném stažení z trhu bylo používání natalizumabu opět povoleno, avšak jeho používání vyžaduje splnění přísných kritérií a pečlivou monitoraci klinického stavu (46, 47, 48). V Evropě není léčba Crohnovy choroby natalizumabem povolena, je použitelná jen u pacientů s roztroušenou sklerózou. Rizika spojená s léčbou natalizumabem vedla k tomu, že hlavní pozornost byla následně upřena na vedolizumab jako látku selektivně působící v trávicí trubici.

**Vedolizumab** je monoklonální protilátka cílená na  $\alpha 4\beta 7$  integrin a selektivně brání migraci GIT-tropních lymfocytů do střevní submukózy a tím brání zánětu v trávicí trubici. Byla prokázána účinnost jak ve studiích, kde většina pacientů byla v minulosti léčena anti-TNF preparáty, tak i v reálné klinické praxi, zejména u ulcerózní kolitidy. Aplikuje se ve formě i.v. infuze v dávce 300 mg v týdnu 0, 2 a 6; u nemocných s Crohnovou chorobou lze při nedostatečném efektu zvážit další aplikaci v týdnu 10. Léčba vedolizumabem prokázala příznivý bezpečnostní profil. Dosud nebyl zjištěn případ PML, s léčbou není spojeno zvýšené riziko vážných oportunních infekcí.

Infuzní reakce, střevní infekce, malignity a autoimunní případy se vyskytly vzácně. Příznivý benefit-risk profil staví vedolizumab do pozice vhodné volby pro dlouhotrvající léčbu IBD. Pro léčbu CD a UC byl schválen v roce 2014, v ČR je možné jej indikovat po schválení revizním lékařem (50).

Dalším ze zástupců antiadhezivních molekul je **etrolizumab**. Jedná se o humanizovanou IgG1 protilátku, která se selektivně váže na podjednotku  $\beta 7$  integrinových receptorů  $\alpha 4\beta 7$  a  $\alpha E\beta 7$ . Brání tedy nejen migraci lymfocytů z kafilárního řečiště do střevní tkáně, ale i retenci aktivovaných lymfocytů intraepiteliálně. Aktuálně probíhají studie s tímto biologikem jak u pacientů s Crohnovou chorobou, tak ulcerózní kolitidou (51).

Další nový biologický přípravek představuje **ustekinumab**, který je již úspěšně využíván v terapii psoriázy. Jde o humánní monoklonální IgG1 protilátku proti podjednotce p40 interleukinu 12 a 23, které sehrávají jednu z klíčových rolí v onemocnění zprostředkované imunitním systémem. Vazbou znemožňuje interakci s IL-12/23 receptorem lokalizovaným na povrchu aktivovaných T lymfocytů, NK buněk a antigen prezentujících buněk, snižuje sekreci INF $\gamma$  a TNF $\alpha$  mononukleárními buňkami. Dne 11. 11. 2016 Evropská komise schválila indikaci ustekinumabu v léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou, u kterých buď odpoví na konvenční terapii, nebo na antagonistu tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- $\alpha$ ) nebyla dostatečná nebo odezněla nebo tito pacienti netolerovali konvenční léčbu nebo léčbu TNF- $\alpha$ , případně jsou u nich tyto terapie kontraindikovány. V klinických studiích i reálné

klinické praxi byla potvrzena vysoká efektivita ustekinumabu. Výhodné je zejména podání u pacientů, u kterých došlo vlivem předcházející anti-TNF léčby k indukci paradoxní autoimunitní reakce ve formě psoriáziformních kožních lézí, kdy je efektivní jak ve vyhojení kožních změn, tak ke zklidnění střevního zánětu. Bezpečnostní profil tohoto léku je velmi příznivý, výskyt nežádoucích účinků ve studiích nebyl vyšší v porovnání s placebovou skupinou (52, 53, 54).

Molekula, která je potencionálně efektivní i u idiopatických střevních zánětů, je perorální inhibitor Janus kinázy – **tofacitinib**. Janus kináza zprostředkuje prozánětlivý efekt řady interleukinů (IL-2, 4, 7, 9, 15 a 21) na aktivaci funkcí, proliferaci a aktivitu lymfocytů, blokuje intracelulární přenos prozánětlivého signálu a její inhibicí dochází k blokádě aktivity, funkce a proliferace lymfocytů. Pozitivní výsledky v klinických studiích se týkají zejména ulcerózní kolitidy (55).

V současné době jsou na prahu zavedení do klinické praxe nové molekuly úspěšné v klinických studiích, jako jsou inhibitory cytokinů interleukinu 13 (tralokinumab, anrunkinzumab, bertilimumab) interleukinu 6 (tocilizumab), interleukinu 23 (MED1070), inhibitory signálních cest zánětlivých cytokinů (JAK inhibitor laquinimod, perorální SMAD7 antisense oligonukleotid mongersen, perorální inhibitor fosfodiesterázy 4 apremilast) a další. Klinický výzkum bude zaměřen jak na účinnost, tak na bezpečnost léčby. Zvažují se kombinace jednotlivých biologik. Otázkou zůstává, zda veškerá léčiva přijdou do klinické praxe i v České republice. Na trh směřují **nová biosimilární léčiva** (biosimilární adalimumab), jejichž uplatnění je pravděpodobnější.

## LITERATURA

1. Neurath M. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nature Reviews*. 2014; 14: 329–342.
2. Dave M, et al. Immunology of inflammatory bowel disease and molecular targets for biologics. *Gastroenterol Clin N Am*. 2014; 43: 405–424.
3. Burisch J, et al. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *Journal of Crohn's and Colitis* 2013.
4. Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2015.
5. Serclová Z. Fast track in intestinal surgery; current review; *Rozhl Chir*. 2009; 88(9): 527–535.
6. Prokopová L, Ďuricová D, Bortlík M, Zbořil V, Lukáš M. Doporučené postupy pro podávání aminosalicylátů u nemocných s idiopatickými střevními záněty. *Gastroent Hepatol* 2012; 66(5): 391–400.
7. Ďuricová D. Mesalazin u Crohnovy nemoci: obsolentní nebo neprávem opomíjená léčba? *Gastroent Hepatol* 2013; 67(1): 22–24.

8. Feagan BG, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; (5): CD000544.
9. Kruis W, Kiudelis G, Racz I, et al. Once daily versus three times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomised, non-inferiority trial. *Gut* 2009; 58(2): 233–240. doi: 10.1136/gut.2008.154302.
10. Ferring Pharmaceuticals. CORTIMENT 9mg SPC. [online]. Available from: [www.medicines.org.uk/emc/medicine/30253](http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/30253).
11. Sandborn WJ, Travis S, Moro L, et al. Once-daily budesonide MMX® extended-release tablets induce remission in patients with mild to moderate ulcerative colitis: results from the CORE I study. *Gastroenterology* 2012; 143(5): 1218–1226. e1–2. doi: 10.1053/j.gastro.2012.08.003.
12. Travis SP, Danese S, Kupcinskas L, et al. Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: results from the randomised CORE II study. *Gut* 2014; 63(3): 433–441. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304258.

13. Hrdlička L, Bortlík M, Douda T, Drastich P, Falt P, Matějková P, Koželuhová J, Liberda M, Nedbalová L, Novotný A, Kolář M, Lukáš M. Budesonid MMX (Cortiment® 9mg) v léčbě ulcerózní kolitidy v reálné klinické praxi; *Gastroent Hepatol* 2016; 70(6): 509–513.
14. Timmer A, McDonald JW, Tsoulis DJ, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD000478.
15. Moreau AC, Paul S, Del Tedesco E, et al. Association Between 6-Thioguanine Nucleotide Levels and Clinical Remission in Inflammatory Disease: a Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 464–471.
16. Smith M, Blaker P, Patel C, et al. The impact of introducing thioguanine nucleotide monitoring into an inflammatory bowel disease clinic. *Int J Clin Pract* 2013; 67: 161–169.
17. Smith MA, Blaker P, Marinaki AM, et al. Optimising outcome on thiopurines in inflammatory bowel disease by co-prescription of allopurinol. *J Crohn Colitis* 2012; 6: 905–912.

18. Hoentjen F, Seinen ML, Hanauer SB, et al. Safety and effectiveness of long-term allopurinol-thiopurine maintenance treatment in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 363–369.
19. Edouard Louis; Peter Irving; Laurent Beaugerie: Use of Azathioprine in IBD: Modern Aspects of an Old Drug; *Gut*. 2014; 63(11): 1695–1699.
20. Beaugerie L. Inflammatory bowel disease therapies and cancer risk: where are we and where are we going? *Gut* 2012; 61: 476–483.
21. Decaux et al. Relationship between red cell mean corpuscular volume and 6-thioguanine nucleotides in patients treated with azathioprine. *J Lab Clin Med*. 2000; 135(3): 256–262.
22. Thomas, et al. Erythrocyte mean corpuscular volume as a surrogate marker for 6-thioguanine nucleotide concentration monitoring in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Inflamm Bowel Dis*. 2003; 9(4): 237–245.
23. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, Lichtiger S, D'Haens G, Diamond RH, Broussard DL, Tang KL, van der Woude CJ, Rutgeerts P; SONIC Study Group.: Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010; 362(15): 1383–1395.
24. Yarur AJ, et al. Concentrations of 6-thioguanine nucleotide correlate with trough levels of infliximab in patients with inflammatory bowel disease on combination therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015; 13(6): 1118–24.e3.
25. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, Greenberg GR, Gillies R, Hopkins M. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1995; 332: 292–297.
26. Dassopoulos T, Sultan S, Falck-Ytter YT, et al. American Gastroenterological Association Institute technical review on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF- $\alpha$  biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease. *Gastroenterology* 2013; 145: 1464–1478.
27. McDonald JWD, Wang Y, Tsoulis DJ, MacDonald JK, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014.
28. Patel V, Wang Y, MacDonald JK, et al. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 8: CD006884.
29. Feagan BG, McDonald JWD, Panaccione R, et al. Methotrexate in combination with infliximab is no more effective than infliximab alone in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2014; 146: 681–688.
30. Hans H. Herfarth, MD, PhD, Michael D. Kappelman, MD, MPH, Millie D. Long, MD, MPH, and Kim L. Isaacs, MD, PhD Use of Methotrexate in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 224–233.
31. Swaminath A, Taunk R, Lawlor G. Use of methotrexate in inflammatory bowel disease in 2014: A User's Guide. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2014; 5(3): 113–121.
32. Bortlík M, et al. Doporučení pro podávání biologické terapie u idiopatických střevních zánětů: třetí, aktualizované vydání *Gastroent Hepatol* 2016; 70(1): 11–26. doi:10.14735/amgh201611.
33. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, et al. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 644–653.
34. Danese S, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L. Biological agents for moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014; 160: 704–711.
35. Park W, Yoo DH, Jaworski J, et al. PLANETAS study. Comparable long-term efficacy, as assessed by patient-reported outcomes, safety and pharmacokinetics, of CT-P13 and reference infliximab in patients with ankylosing spondylitis: 54-week results from the randomized, parallel-group PLANETAS study. *Arthritis Res Ther*. 2016; 18: 25. doi: 10.1186/s13075-016-0930-4.
36. Yoo DH, Racewicz A, Brzezicki J et al PLANETRA study. A phase III randomized study to evaluate the efficacy and safety of CT-P13 compared with reference infliximab in patients with active rheumatoid arthritis: 54-week results from the PLANETRA study. *Arthritis Res Ther*. 2016; 18: 82. doi: 10.1186/s13075-016-0981-6.
37. Jung YS, Park DI, Kim YH, et al. Efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of infliximab, in patients with inflammatory bowel disease: A retrospective multicenter study *J Gastroenterol Hepatol*. 2015; 30(12): 1705–1712. doi: 10.1111/jgh.12997.
38. Jahnsen J, Dettlie TE, Vatn S, et al. Biosimilar infliximab (CT-P13) in the treatment of inflammatory bowel disease: A Norwegian observational study. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015; 9(Suppl 1): 45–52. doi: 10.1586/17474124.2015.1091308
39. Maser AE, et al. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006.
40. von Andrian UH & B Engelhardt. Alpha4 integrins as therapeutic targets in autoimmune disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 68–72.
41. Sheridan BS, Lefrancois L. Regional and mucosal memory T cells. *Nat Immunol*. 2011; 12(6): 485–491.
42. Soler D, et al. The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, an anti-alpha4beta7 integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 330(3): 864–875.
43. Sandborn, WJ. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005; 353: 1912–1925.
44. Danese S, Panes. Development of drugs to target interactions between leukocytes and endothelial cells and treatment algorithms for inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterology* 2014; 147: 981–989.
45. Briskin M, et al. Human mucosal addressin cell adhesion molecule-1 is preferentially expressed in intestinal tract and associated lymphoid tissue. *Am J Pathol* 1997; 151(1): 97–110.
46. Van Assche, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *NEJM* 2005; 353(4): 362–368.
47. Major EO. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients on immunomodulatory therapies. *Annu Rev Med* 2010; 61: 35–47.
48. Tan C, Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2010; 9: 425–437.
49. von Andrian UH, et al. T-cell function and migration. Two sides of the same coin. *N Engl J Med* 2000; 343(14): 1020–1034.
50. Bryant RV, et al. Introducing Vedolizumab to Clinical Practice: Who, When, and How? *Journal of Crohn's and Colitis*, 2015: 356–366.
51. Vermeire S, O'Byrne S, Keir M, et al. Etrolizumab as induction therapy for ulcerative colitis: a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2014; 384: 309–318.
52. Tillack C, Ehmann LM, Friedrich M, et al. Anti-TNF antibody-induced psoriasiform skin lesions in patients with inflammatory bowel disease are characterised by interferon- $\gamma$ -expressing Th1 cells and IL-17A/IL-22-expressing Th17 cells and respond to anti-IL-12/IL-23 antibody treatment. *Gut* 2014; 63(4): 567–577.
53. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 1519–1528.
54. Kopylov U, Afif W, Cohen A, et al. Subcutaneous ustekinumab for the treatment of anti-TNF resistant Crohn's disease—The McGill experience. *J Crohns Colitis* 2014 pii: S1873–9946 (e-pub ahead of print).
55. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2012; 367: 616–624.