

INFLIXIMAB V KLINICKÉ LÉČEBNÉ PRAXI

Vladimír Zbořil

Interní-gastroenterologická klinika Fakultní nemocnice Brno-Bohunice,
Masarykova Univerzita, Brno

Infliximab patří do skupiny tzv. biologické terapie. Je to humánní monoklonální protilátka proti tumor nekrozuujícímu faktoru alfa, složená z 25% myších a 75% lidských sekvencí. Hlavní současné indikace jeho použití jsou revmatoidní artritida, ankylozující spondylartritida a Crohnova nemoc.

Klíčová slova: TNF – tumor nekrozuující faktor, Crohnova nemoc, revmatoidní artritida, ankylozující spondylartritida, IL-interleukiny.

INFLIXIMAB IN CLINICAL TREATMENT

Infliximab belongs to the group of so name biological therapy. It is human monoclonal antibody against tumor necrosis factor alpha. It consist of 25% mice and 75% human sequection. The main contemporary indication's for its clinical use are rheumatoid arthritis, rheumatoid spondylitis (ancylosing spondylitis) and Crohn's disease.

Key words: TNF – tumor necrosis factor, Crohn's disease, rheumathoid arthritis, rheumathoid spondylitis, IL – interleukin's.

Definice

Infliximab patří do léčivé skupiny tzv. **biologické terapie**, která podle FDA (Food and Drug Administration) náleží do skupiny léčiv zahrnujících tyto produkty: terapeutická séra, toxiny, antitoxiny, produkty virů, bakterií a kvasinek nebo jiných usmrčených či živých mikroorganismů. Biologická terapie spočívá v podání látek, které specificky inhibují translaci mRNA určité molekuly proteinu, angažovaného v zánětlivé reakci (1). Tato léčba zahrnuje:

- nativní biologické přípravky a izoláty (např. hyperimunní gamaglobulin, koagulační faktory)
- rekombinantní peptidy a proteiny (např. rekombinantní cytokiny, antagonisty cytokinových receptorů)
- monoklonální protilátky proti cytokinům (např. antiTNF-alfa)
- syntetické oligonukleotidy (např. ISIS 2302)
- genovou terapii.

Na rozdíl od základní definice v dělení existují určité odlišnosti, jak vidíme např. u Arizzona (2), který navrhuje rozlišovat:

- buněčnou a genovou terapii (včetně aliterace autologních a donorových buněčných populací)
- nativní biologické preparáty a izoláty (imunoglobuliny, vakcíny)

- rekombinantní peptidy a proteiny (monoklonální protilátky)
- terapii na bázi nukleových kyselin (protilátkové oligonukleotidy).

Významnou perspektivu jistě představuje genová terapie, která v experimentu může probíhat in vivo a ex vivo. Při metodice ex vivo dochází ke zpracování cílové buňky cytokiny nebo jinými faktory, poté jsou vloženy nebo deletovány cílové geny v izolovaných cílových buňkách a ty, takto zpracované, jsou vráceny hostiteli. Při technice in vivo je pomocí virového nebo plazmidového vektoru vložena informace do cílových buněk, což vede k vzniku produkce anti-m-RNA. Z praktického hlediska do oblasti klinického experimentu vstoupily následující druhy biologické terapie (2):

1. anti-CD-4 monoklonální protilátky
2. interleukin-1 (IL-1)
3. interleukin-2 (IL-2)
4. interleukin-4 (IL-4)
5. interleukin-10 (rhu IL-10: rekombinantní humánní IL-10)
6. interleukin-11 (rhu IL-11: rekombinantní humánní IL-11)
7. blokáda adhezivních molekul, převážně tzv. integriny např. VCAM (vascular cell. adhes. mol.) a ICAM (intracell. adhes. mol.)
8. stimulace růstovými faktory (např. TGF-beta: transformující růstový faktor beta)

doc. MUDr. Vladimír Zbořil, CSc.

Interní-gastroenterologická klinika, Fakultní nemocnice Brno-Bohunice, Jihlavská 20, 639 00 Brno
e-mail: vzbopil@fnbrno.cz

9. PPARS (peroxizální proliferaci aktivující receptory)
10. blokáda TNF (tumor nekrozujičho faktoru).

V klinické praxi nejširšího použití dosáhly protilátky proti TNF-alfa, mezi které patří především infliximab.

Fyziologie a patofyziologie TNF-alfa

Biologické účinky TNF-alfa lze shrnout do následujícího přehledu:

- indukce prozánětlivých cytokinů (IL-1, IL-6, IFNgama)
- zvýšení permeability endotelu, což usnadňuje migraci leukocytů
- zvýšení exprese adhezivních molekul na endoteliálních buňkách a leukocytech
- aktivace funkce neutrofilů a eosinofilů
- indukce tvorby proteinů akutní fáze v játrech
- uvolnění prokoagulačních látek
- potlačení aktivity lipoproteinové lipázy v adipocytech
- stimulace aktivity a diferenciacie osteoklastů a snížení jejich apoptózy.

Z tohoto přehledu vyplývá, že TNF-alfa má řadu fyziologických úloh především v me-

chanismu zánětlivé reakce organismu. Fyziologický zánět v organismu má ovšem klasickou strukturu tří fází:

- a) akutní cévní odpověď spojená s vazodilatací, vyšší permeabilitou a neutrofilní infiltrací, která trvá asi 24 hodin a přechází do
- b) fáze akutní buněčné odpovědi s lymfocytární a monocytární infiltrací, která v průběhu asi 7 dnů ustupuje do fáze
- c) chronické buněčné odpovědi s destrukcí a reparací poškozené tkáně.

Problém nastává u chronických zánětlivých procesů, kde fáze b perzistuje a v různé míře se překrývá s fází c. Destrukce a především reparace tkáně tak vlastně nikdy není dokončena. Za těchto okolností se ovšem TNF-alfa stává jedním z faktorů, které udržují mechanismus zánětu ve stavu aktivity a tím do značné míry brání jeho ukončení a tedy vyhojení (3). Z hlediska patofyziologického se tedy nabízí blokování TNF-alfa jako jedna z možností jak tlumit-léčit chronické zánětlivé procesy. V současné době jsou k dispozici tři skupiny látek a metod, jak aktivitu TNF-alfa neutralizovat:

- prostaglandiny, inhibitory fosfodiesterázy, adenosiny, kortikosteroidy a IL-10
- blokátory tvorby TNF pro-proteinů (inhibitory metalproteinázy)
- anti-TNF-alfa-protiilátky.

Protilátky proti TNF-alfa a látky TNF-alfa blokující

V současné době existuje 7 základních typů látek blokujících TNF-alfa, jak je uvádíme v tabulce 1.

Vývoj ukazuje a klinické zkušenosti potvrzují, že právě schopnost indukce apoptózy je jedním z nejdůležitějších faktorů efektivity látek, blokujících funkci TNF-alfa. Patrně právě díky této schopnosti se stal infliximab nejpožívanější protilátkou proti TNF-alfa. Obrázek 1 schématicky znázorňuje strukturu infliximabu a znovu sumarizuje jeho základní vlastnosti i jejich důsledky v zásahu do mechanismů zánětu.

Infliximab – současné možnosti klinického použití

V současné době je uzavřena řada klinických studií u souboru, který přesáhl 1 700 nemocných, přičemž jsou k dispozici zhodnocené zkušenosti s třemi základními indikacemi:

- Crohnova nemoc – k dispozici je 7 kompletních studií a 1 106 nemocných léčených infliximabem (ze 1 140). Hlavními studii jsou ACCENT I., II
- Revmatoidní artritida – u ní bylo uzavřeno 6 kompletních studií, infliximabem bylo léčeno ze 660 pacientů 555. Základní studie jsou ATTRACT a ASPIRE
- ankylozující spondylartritida.

Mimo těchto základních indikací byl infliximab použit v léčbě tzv. indeterminované kolitidy. V podstatě se jedná o záněty tračníku, kde není jednoznačný závěr, zda jde o ulcerózní kolitidu či kolitidu Crohnovou, při ulcerózní kolitidě, u pouchitidy (torpidní zánět ileo-pouch-anální anastomózy vytvořené po kolektomii) a rovněž u některých autoimunitních chorob. V revmatologii je infliximab možno indikovat rovněž u psoriatické artritidy a juvenilní idiopatické artritidy po dosažení věku 18 let.

Infliximab – současné indikace a kontraindikace

Jako terapeutické indikace infliximabu jsou v současné době uváděny tři, přičemž považujeme za vhodné zmínit se o každé z nich poněkud podrobněji z hlediska výsledků klinických studií a zkušeností.

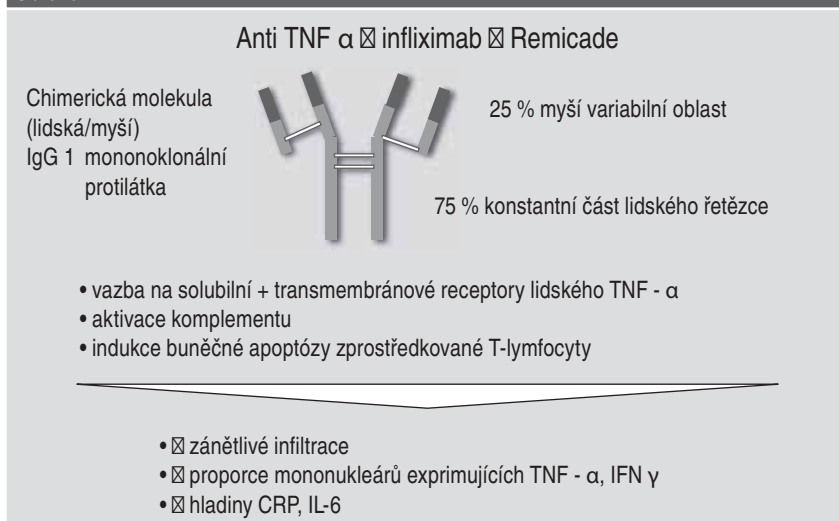
Revmatoidní artritida

Infliximab je indikován k léčbě u nemocných s aktivní revmatoidní artritidou, u nichž odpověď na dosavadní terapii včetně metotrexátu byla nedostačující, rovněž tak u nemocných s těžkou, aktivní a progresivní nemocí, dosud neléčených metotrexátem. Výrobce doporučuje při použití infliximabu přistoupit na kombinaci s metotrexátem. Preparát se po-

Tabulka 1.

Typ anti-TNF-alfa	Výrobní název	Charakteristika
Infliximab	Remicade	Humánní 75%, myší 25% monoklonální protilátka, aktivace komplementu, indukce apoptózy aktivovaných T lymfocytů
CDP 571	Humicade	Humánní 95%, myší 5%, monoklonální protilátka, inaktivace TNF bez apoptózy
Etanercept	Enbrel	Humánní rekombinantní p75 TNF receptor, inaktivace TNF bez apoptózy
CDP 870		Humánní anti-TNF
Adalimumab	Humira	Humánní monoklonální protilátka proti humánnímu TNF
Onercept		Humánní rekombinantní p55 receptor pro TNF
RDP 58		Perorální anti-TNF látka = decapeptid (sníží TNF a IFNgama)

Obrázek 1.



dává formou infuze trvající nejméně 2 hodiny v dávce 3 mg/kg a to v týdnech 0., 2. a 6. a dále každých 8 týdnů. Klinické odpovědi je obvykle dosaženo v průběhu 12 týdenní terapie. Jestliže se příznaky aktivity choroby znovu objeví, je doporučováno podání během 16 týdnů po poslední infuzi. Těchto 16 týdnů je přitom velmi významných. Po delší než 16 týdenní pauze se totiž objevují statisticky významně častěji reakce pozdní přecitlivělosti. Proto volný interval má být dodržen do 16 týdnů, nikoli déle (4).

Je nutné zmínit, že v léčbě revmatoidní artritidy se rovněž významně uplatňují etanercept a adalimumab.

Anykolozující spondylartritida

Schéma léčby zahrnuje opět intravenózní nejméně dvouhodinovou infuzi v dávce 5 mg/kg v týdnech 0., 2. a 6., poté možno opakovat každých 6–8 týdnů. Obvyklá doba do klinické odezvy je 6 týdnů (5). Také u této nemoci je s úspěchem aplikovatelný, podobně jako u revmatoidní artritidy, adalimumab a etanercept.

Crohnova choroba

Naše pracoviště jako gastroenterologicky zaměřené má pochopitelně největší vlastní zkušenosti právě s touto indikací. V současné době, je nebo bylo u nás léčeno 46 nemocných s diagnózou Crohnovy nemoci infliximabem. Indikací je refrakterní průběh Crohnovy nemoci nereagující na jinou terapii (aminosalicyláty, kortikosteroidy, imunosupresiva, enterální výživa) nebo Crohnova choroba komplikovaná perianální píštělí, která není indikována přímo k chirurgické intervenci. Léčba je velmi podobná terapii jako při revmatologických diagnózách, opět tedy dvouhodinová infuze v dávce 5 mg/kg v týdnech 0., 2. a 6. Při přesvědčivé efektivitě je metodou volby pokračování v jedné infuzi každých 8 týdnů. Závěry v terapii Crohnovy nemoci, opřené o výsledky studií ACCENT I., II. zasluhují podrobnější výklad terapeutických možností (6, 7, 8). Obě studie prokázaly, že luminální forma Crohnovy nemoci po úvodní sérii tří infuzí reaguje lépe než je tomu u fistulující Crohnovy choroby. Pokud navážeme na iniciální tři infuze pokračovací léčbou na 46 týdnů, pak i po jejím ukončení klinický efekt ve fázi follow up trvá u 48% forem luminálních a 46% forem fistulujících. To hovoří jednoznačně ve

prospěch pokračovací cyklické terapie namísto podání epizodického, kde remise je významně kratší. Hanauerova studie (6) prokázala, že při jednorázovém podání infliximabu je navozena klinická remise u 11%, při udržovací léčbě u 30%. Medián doby do relapsu po jednorázovém podání činil 19 týdnů, při udržovací léčbě dávkou 5 mg/kg 38 týdnů a při udržovací léčbě dávkou 10 mg/kg dokonce více než 54 týdnů. Podání infliximabu mělo výrazný steroidšetřící efekt. Tato terapie rovněž snižuje riziko osteopenie/osteoporózy, která doprovází Crohnovu nemoc nejen jako vedlejší účinek léčby, ale také z podstaty nemoci a jejích komplikací (9). Zatímco tyto výsledky byly hodnoceny pomocí klinických indexů aktivity, další hodnocení efektivit infliximabu u Crohnovy nemoci se týkalo slizničního hojení (Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity). Výsledky ukázaly, že indukční terapie třemi dávkami vedla k endoskopickému zlepšení u 76% (jedna dávka pouze u 32%), při prodloužení terapie do udržovací fáze pak endoskopické hojení dosahovalo v 54. týdnu dokonce 93%. Úplného slizničního vyhojení přitom bylo po indukční léčbě dosaženo ve 4. týdnu po jejím ukončení u 29% léčených. Jestliže byla léčba epizodická, pak v 54. týdnu bylo úplné slizniční vyhojení přitomno u 18%, kdežto při léčbě cyklicky opakované 44%. Tyto výsledky jasně hovoří ve prospěch léčby opakované, cyklické. Protože řada nemocných s Crohnovou chorobou musí být léčena chirurgicky a to také opakovaně, byla zkoumána také otázka rizika pooperačních komplikací spojených s terapií infliximabem. Marchalova reference (10) provedla srovnání a dospěla k závěru, že předchozí léčba infliximabem nezvyšuje riziko pooperačních komplikací. V současné době je široce diskutována kombinace terapie infliximabu s imunosupresivy nebo jinými léčebnými postupy včetně chirurgických.

Kontraindikace léčby infliximabem

jsou relativně velmi úzké a patří k nim:

- přítomnost závažného infekčního onemocnění, především tuberkulózy
- přítomnost středně závažného a závažného srdečního selhávání (NYHA III., IV.)
- přítomnost hypersenzitivity na infliximab, jiné myší proteiny nebo pomocné látky v preparátu obsažené.

Tabulka 2. Infuzní reakce včetně DHR kompletní klinické studie

	placebo	infliximab
počet pacientů	731	1678
počet infuzí	4 183	11 253
počet infuzí/pacient průměrně	5,7	6,7
infuze s reakcí	2 %	4,8 %
pacienti s infuzní reakcí	7,7 %	20,5 %
pacienti s těžkou infuzní reakcí	0 %	0,8 %
pacienti ukončující léčbu pro inf. reakci	0 %	2,5 %

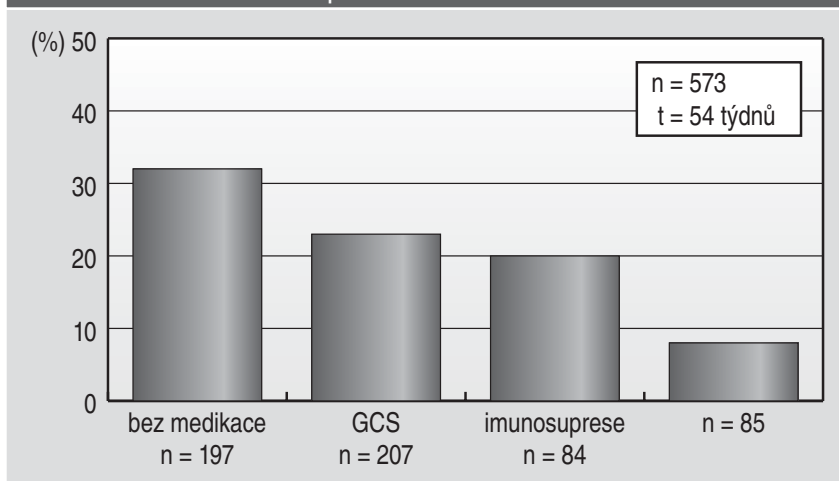
Tabulka 3. Reakce oddálené přecitlivělosti* kompletní klinické studie

	CD studie		RA studie		celkem studie
	počet infuzí	% DHR	počet infuzí	% DHR	% DHR
celkem	4 182	1,8	5 387	0,2	1,2
< 2**	612	0,2	355	0,0	0,1
2–6	1 048	0,5	3 368	0,2	0,4
6–14	2 327	1,3	1 555	0,0	0,0
14–30	162	2,0	101	0,0	1,2
30–55	33	3,0	8	0,0	2,4

*DHR: artralgie, myalgie, horečka, rash, otoky, pruritus, cefalea, urtika, dysfagie 3–12 den po infuzi

** doba v týdnech od předchozí infuze infliximabu

Graf 1. Efekt základní farmakoterapie na infuzní reakci



Vedlejší účinky léčby infliximabem

Vedlejší – nežádoucí účinky infliximabu lze shrnout do následujících skupin:

- infuzní reakce
- vážné infekce
- kardiovaskulární komplikace
- neurologické komplikace
- autoimunita
- malignity
- protilátky proti infliximabu
- indukce střevní stenózy.

Infuzní reakce

Přehled v tabulce 2 ukazuje výskyt infuzních reakcí podle výsledků kompletních klinických studií.

Druhou možností vedle okamžité reakce v průběhu podání infliximabu nebo bezprostředně poté je riziko tzv. reakce oddálené přecitlivělosti v období 3.–5. dne po jeho podání, které dokumentuje tabulka 3.

Pozoruhodná je možnost snížit výskyt infuzních reakcí pomocí terapie kortikosteroidy a zejména imunosupresivy, což dokumentuje graf 1.

Za zmínku stojí také poznatek ze závěrů studie ACCENT II., podle něhož současná antibiotická terapie zvyšuje riziko poinfuzních reakcí dvoj/trojnásobně.

Vážné infekce

Výsledky kontrolovaných studií ukázaly, že riziko vážných infekčních komplikací je relativně malé, jejich přehled vidíte v tabulce 4.

Přesto je podle doporučení většiny evropských států včetně naší republiky nutné zdůraznit riziko tuberkulózní infekce a jeho prevenci. Před nasazením terapie infliximabem je nutné provést rentgenový snímek plic a test Mantoux. Pacienti s proběhlým onemocněním tuberkulózou musí být sledováni ještě intenzivněji a riziko aktivace této infekční choroby před indikací terapie infliximabem musí být pečlivě vyhodnoceno.

Tabulka 4. Vážné infekce kompletní klinické studie

	placebo	infliximab
Počet pacientů / prům. týdnů follow-up	192 / 40,6	1 678 / 52,8
Počet pacientů ≥ 1 těžká infekce	6,8 %	6,2 %
absces	0,5 %	1,3 %
pneumonie	0,5 %	0,8 %
celulitida	0,5 %	0,6 %
seps	1,0 %	0,5 %
herpes zoster	0 %	0,2 %
TBC	0 %	0,1 %
kokcidiomykóza	0 %	0,1 %

Kardiovaskulární komplikace

Poměrně časté jsou návaly a hypertenze (26%), méně časté hypotenze, synkopy, palpitace, bradykardie, vazospazmy, vznik hematomů a petechií.

Neurologické komplikace

U 24% léčených infliximabem byly registrovány jako vedlejší účinky cefalea a vertigo, vzácně pak amence, somnolence, amnézie, apatie a deprese.

Malignity

U nemocných léčených infliximabem bylo Colombelem v roce 2003 (11) vyhodnoceno 500 pacientů na vznik nádorových onemocnění. Registrovány byly pouze 3 případy, jeden s Hodgkinským lymfomem, dva s rakovinou plic.

Protilátky proti infliximabu

Sérový infliximab může interferovat s detekcí a interpretací protilátkové odpovědi, protože pochopitelně obsahuje antigenní náboj, zejména v podobě myších sekvencí. Případy hodnocení pro vznik protilátek, označené jako ATI byly vyšetřeny na sérovou koncentraci infliximabu a protilátky a ve studiích ACCENT I., II. a ATTRACT byly klasifikovány do tří skupin:

1. ATI (+), kteří měli minimálně jednu pozitivní protilátku
2. ATI (-), kteří neměli pozitivní protilátku a neměli zjištěn infliximab v konečném vzorku
3. ATI nejistí, kteří měli detekovanou stálou hladinu infliximabu, ale žádné protilátky.

Pokud bychom se zaměřili k jednotlivým studiím, tak ATI (+) byli přítomni ve studii ACCENT I. ve 27 %, ve studii ACCENT II. v 52 % a v revmatologickém ATTRACTU v 56 %. Kumulativní incidence vzniku ATI v různých studiích a režimech podání je hodnocena na úrovni 61 %.

Samozřejmě vzniká otázka, zda vyšší výskyt protilátek proti infliximabu nesouvisí s vyš-

ším výskytem infuzních reakcí. Na ni je třeba odpovědět pozitivně. Ve studii ACCENT I. byla v 52. týdnu infuzní reakce u 16% ATI (+), u 8 % ATI (-) a 3 % ATI nejistých.

Indukce střevních stenóz

Na základě klinických zkušeností není doporučováno podání infliximabu u nemocných se symptomatickými stenózami tenkého střeva. Podle našeho názoru riziko vzniku těžké

symptomatické stenózy hrozí především tam, kde v úseku ještě relativní stenotizace je vysoce aktivní zánět. V něm je poměr základních skupin cytokinů takový, že dominují prozánětlivé, zatímco imunoregulační a proliferační jsou v menšině. Účinkem infliximabu se poměr prudce mění. Hladina proinflatorních klesá, imunoregulační nejsou podstatně ovlivněny a náhle převažují proliferační zahajující mj. proces fibroprodukce.

Literatura

1. Sands BE. Biologic therapy for inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel disease*, 1997; 3: 95–113.
2. Ardizzone S, Bianchi Porro G. Inflammatory bowel disease: new insights into pathogenesis and treatment. *Journal of Int Med*, 2002; 252: 475–496.
3. Terr AI. Mechanismy zánětu. In: Stites DP, Terr AI. *Základní a klinická imunologie*. Victoria Publishing, 1991: 122–129.
4. Maini R, ST Calir, EW, Breedweld F, et al. for the ATTRACT Study Group: Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor a monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant medication methotrexate: a randomised phase III trial. *Lancet*, 1999; 354: 1932–1939.
5. Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: randomised controlled multicentre trial. *Lancet*, 2002; 359: 1187–1193.
6. Hanauer SB. Maintenance infliximab for Crohn's disease. The ACCENT I randomized trial. *Lancet*, 2002; 359, 4: 1541–1549.
7. Sands B. Infliximab maintenance therapy for fistulating Crohn's disease (ACCENT II). *N Engl J Med*, 2004; 350, 9: 876–885.
8. Rutgeerts P. Comparison of Schedule and episodic treatment strategies of schedule infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2004; 126: 402–413.
9. Ryan BM, Russel GMVM, Schurgers L, et al. Effect of antitumor necrosis factor-alpha therapy on bone turnover in patients with active Crohn's disease: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004; 20: 851–857.
10. Marshal L, Haens GD, Van Asshe G, et al. The risk of post-operative complications associated with infliximab therapy for Crohn's disease: a controlled cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004; 19: 749–754.
11. Colomobel JF, Loftus Event, Tremaine WJ. Perioperative infliximab and/or immunomodulatory therapy is not associated with increased postoperative complications in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2002; 124:A521 (abstract).