

BIOLOGICKÁ TERAPIE V GASTROENTEROLOGII

Vladimír Zbořil

Interní hepatogastroenterologická klinika FN a LF MU Brno

Biologická terapie představuje v gastroenterologii významnou součást standardní terapie idiopatických střevních zánětů, kolorektálního karcinomu a uplatňuje se také v léčbě po transplantaci jater. U idiopatických střevních zánětů v současné době lze použít v léčbě Crohnovy nemoci infliximab či adalimumab, při onemocnění ulcerózní kolitidou pouze infliximab. Terapie je soustředěna do center biologické léčby, která garantují správnost indikace a realizaci léčby. Současné indikace umožňují použití biologické terapie u idiopatických střevních zánětů po vyčerpání možností konvenční léčby kortikosteroidy a/nebo imunosupresivy. V terapii kolorektálního karcinomu se ukazují výhodné kombinace bevacizumabu a cetuximabu s konvenční chemoterapií, jejíž účinek potencuje. Použití biologické terapie v hepatologii je již na hranicích transplantologické problematiky, do jejíž kompetence patří také její indikace.

Klíčová slova: tumor nekrozující faktor α (TNF- α), idiopatické střevní záněty (ISZ), kolorektální karcinom (CrCa).

BIOLOGICAL THERAPY IN GASTROENTEROLOGY

In gastroenterology, biological therapy represents a significant component in the standard treatment for both idiopathic inflammatory bowel disease and colorectal cancer and is also employed following liver transplantation. Currently, the management of idiopathic inflammatory bowel diseases involves the use of infliximab or adalimumab to treat Crohn's disease and the use of infliximab alone to treat ulcerative colitis. Therapy is restricted to biological therapy centres which guarantee correct indication and implementation of treatment. Current indications make possible the use of biological therapy in idiopathic inflammatory bowel diseases once conventional treatment options using corticosteroids and/or immunosuppressives have failed. The combination of bevacizumab and cetuximab with conventional chemotherapy the effect of which is thus potentiated has been shown beneficial in the treatment of colorectal cancer. The use of biological therapy in hepatology is rather an issue for transplantology which is also responsible for its indications.

Key words: tumour necrosis factor alpha (TNF- α), idiopathic inflammatory bowel disease (IIBD), colorectal cancer (CrCa).

Klin Farmakol Farm 2008; 22(2): 58–63

Definice biologické terapie

Biologické terapie spočívá v podání látek biologické povahy, které zasahují do patofyziologického mechanismu zánětu ve prospěch léčeného organismu. Většina látek specificky inhibuje translaci mRNA určité molekuly proteinu, angažovaného v zánětlivé reakci. Podle FDA (Food and Drug Administration) náleží do biologické léčby: terapeutická séra, toxiny, antitoxiny, produkty virů, bakterií a kvasinek nebo jiných usmrce-ných či živých mikroorganismů (1). Konkrétními představiteli biologické léčby podle FDA jsou:

- Nativní biologické přípravky a izoláty (např. hyperimunní gamaglobulin, koagulační faktory)
- Rekombinantní peptidy a proteiny (např. rekombinantní cytokiny, antagonisté cytokinových receptorů)
- Monoklonální protilátky proti cytokinům (např. antiTNF-alfa)
- Syntetické oligonukleotidy (např. ISIS 2302)
- Genová terapie

Na rozdíl od shody v základní definici biologické terapie, v jejím dělení existují určité odlišnosti, jak vidíme např. u Ardizzona (2), který navrhuje rozlišovat:

- Buněčnou a genovou terapii (včetně alterace 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 cellular adhesive mol.) a ICAM (intracellular adhesive. mol.)
8. stimulace růstovými faktory (např. TGF-beta: transformující růstový faktor beta)
9. PPARs (peroxizomální proliferaci aktivující receptory)
10. blokáda TNF (tumor nekrozujícího faktoru)

Biologická terapie se dnes uplatňuje v alergologii a imunologii, revmatologii, dermatologii a také gastroenterologii. Hlavní indikační oblast v gastroenterologii dnes nepochybně představují idiopatické střevní záněty, kolorektální karcinom a v hepatologii po transplantaci jater (kde se však spíše jedná o problematiku transplantologickou).

Biologická terapie idiopatických střevních zánětů

V biologické terapii se u nich uplatňují látky blokující TNF- α a inhibitory adhezivních molekul.

Látky blokující tn timer

Biologické účinky TNF- α lze shrnout do následujícího přehledu:

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

Z tohoto přehledu vyplývá, že TNF- α má řadu fyziologických úloh především v mechanismu zánětlivé reakce organismu. Zánětlivá reakce v organismu má za fyziologických podmínek strukturu tří fází:

- akutní cévní odpověď spojená s vazodilatací, vyšší permeabilitou a neutrofilní infiltrací, která trvá asi 24 hodin a přechází do
- fáze akutní buněčné odpovědi s lymfocytární a monocytární infiltrací, která v průběhu asi 7 dnů ustupuje do fáze
- 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- α stává jedním z faktorů, které udržují mechanismus zánětu ve stavu aktivity a tím do značné míry brání jeho ukončení a tedy vyhojení (3). Z patofyziologického hlediska se tedy nabízí blokování TNF- α jako jedna z možností, jak tlumit-léčit chronické zánětlivé procesy. V současné době jsou k dispozici tři skupiny látek a metod, jak aktivitu TNF- α neutralizovat:

- prostaglandiny, inhibitory fosfodiesterázy, adenoziny, kortikosteroidy a IL-10
- blokátoři tvorby TNF pro-proteinů (inhibitory metalproteinázy)
- anti-TNF- α -protilátky

V současné době existuje několik základních typů látek blokujících TNF- α , 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- α .

V terapii ISZ našly uplatnění v klinické praxi dosud dvě látky – infliximab s adalimumabem. Pozitivní zkušenosti byly získány v klinických studiích s certolizumabem, který do klinické praxe vstupuje a onerceptem.

Infliximab

Je chimická monoklonální protilátka proti TNF- α třídy IgG, která obsahuje ze 75 % lidskou a ze 25 % myši bílkovinu. Na vazebném místě (Complementary Determining Region) v molekule imunoglobulinu figuruje proteinová kombinace izolovaná z imunizované myši. Infliximab se podává ve formě intravenózních infuzí v dávce 5 mg/kg váhy, výjimečně ve zvlášť zvážených případech také 10 mg/kg váhy. Iniciační léčba zahrnuje infuze v týdnech 0,2 a 6. Na ni může navázat pokračovací cyklická terapie s infuzí po 8 týdnech. V současné době je uzavřena řada klinických studií u souboru, který přesáhl 1700

pacientů, přičemž k dispozici jsou zhodnocené zkušenosti se dvěma základními indikacemi léčby:

- Crohnova nemoc. K dispozici je 7 kompletních studií a 1106 nemocných léčených infliximabem (ze 1140). Hlavními studiemi jsou ACCENT I. (4), ACCENT II. (5).
- Ulcerózní kolitida, hlavními studiemi jsou ACT 1 (6), ACT 2 (7).

Mimo těchto základních indikací byl infliximab použit v léčbě tzv. indeterminované kolitidy (v podstatě se jedná o zánět tračníku, kde není jednoznačně uzavřeno, zda se jedná o ulcerózní kolitidu či kolitidu crohnovskou) a pouchitidy (ileo-pouch-anální anastomózy po kolektomii). Důvodem k zahájení léčby mohou být též závažné extraintestinální manifestace (zejména kloubní, kožní a oční) a kortikosteroidní dependence s cílem eliminovat kortikosteroidy.

Crohnova choroba

V současné době je indikací refrakterní průběh Crohnovy nemoci nereagující na jinou terapii (aminosalicyláty, kortikosteroidy, imunosupresiva, enterální výživa) nebo Crohnova choroba komplikovaná perianální píštělí. Dalšími indikacemi jsou již uváděné extraintestinální manifestace nemoci a kortikorezistence či kortikodependence. Studie prokázaly, že lumenální forma Crohnovy nemoci reaguje lépe než je tomu u fistulujícího postižení. Pokud navážeme na iniciační terapii pokračovací léčbou na 46 týdnů, pak i po jejím ukončení klinický efekt ve fázi follow up u 48 % forem lumenálních a 46 % forem fistulujících přetrvává. To hovoří jednoznačně ve prospěch pokračovací cyklické terapie namísto podání epizodického, u něhož je remise významně kratší (8). Hanauerova studie (4) 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 stejně jako adalimumabu má 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 jejich komplikací (9). Zatímco tyto výsledky byly hodnoceny pomocí klinických indexů aktivity, další hodnocení efektivity infliximabu u Crohnovy nemoci se týkalo slizničního hojení (Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity). Výsledky ukázaly, že indukční terapie třemi dávkami infliximabu a iniciační léčba adalimumabem 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 dosaženo ve 4. týdnu po jejím ukončení u 29 % léčených. Jestliže byla léčba epizodická, pak v 54. týdnu bylo úplné slizniční vyhojení přítomno u 18 %, kdežto při léčbě cyklicky opakované 44 %. Tyto výsledky jasně hovoří ve prospěch léčby 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, k podobným závěrům dospěla práce Colombela a spol. (11). V současné době je široce diskutována kombinace terapie infliximabu s imunosupresivou. Původní představa, že po navození remise iniciační terapie infliximabem převezme úlohu fungující profylaxe imunosuprese thiopuriny se ukázala jako lichá. Práce Lémana (12) na souboru 117 pacientů léčených úspěšně iniciační dávkou infliximabu totiž ukázala, že tato léčebná strategie, označovaná jako bridging terapie, je úspěšná v 57 % pouze u tzv. imunosupresivně naivních pacientů, tedy těch, kteří dosud imunosupresiva neužívali. Naproti tomu u dříve imunosupresivem léčených se přechod na efektivní imunosupresi zadaří pouze ve 27 %. Při dlouhodobé kombinaci (více než 6 měsíců) se účinky obou léků nepotencují ani se nesnižuje tvorba protilátek proti infliximabu (13). Nejnovější práce navíc upozorňují na růst rizika lymfomů při dlouhodobém souběhu terapie azathioprinem a infliximabem (14). V roce 2007 byla publikována práce o výsledcích terapie Crohnovy nemoci infliximabem v dětském věku (15). Prokázala ještě vyšší účinnost této biologické terapie než u dospělých (klinická odpověď na

Tabulka 1. Přehled biologické terapie blokující TNF- α

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

iniciační terapii 88,4 %, remise 58,9 %, přetrvávající remise v 54. týdnu 55,8 %).

Ulcerózní kolitida

Studie ACT 1 hodnotila efektivitu infliximabu v léčbě středně a vysoce aktivní UC (hodnocení bylo pomocí Mayo indexu), léčba probíhala ve třech skupinách (placebová, infliximab 5 mg/kg, infliximab 10 mg/kg). Statisticky významný byl rozdíl účinné látky vůči placebo, léčebná odpověď v 8. týdnu dosáhla 61,5 % a 69,4 %, remise pak ve 32,0 % a 38,8 %. Rozdíly mezi zvolenými dávkami nebyly statisticky významné. Ještě ve 30. týdnu léčby dosahovala remise stále průměru 35 %. ACT 2 studie doplnila výsledky o hodnocení klinické odpovědi na léčbu infliximabem ve 30. týdnu léčby u souboru 364 nemocných s UC, kteří byli rezistentní na terapii aminosalicyláty, kortikosteroidy a imunosupresivy. Klinická odpověď dosáhla 60 % ve skupině s dávkou 10 mg/kg a 47,1 % ve skupině s dávkou 5 mg/kg. Procento dosažených remisí bylo ve skupině s vyšší dávkou 35,8 %, u nižší dávky dosáhlo 25,6 %. Zajímavé bylo zjištění, že slizniční hojení bylo detekováno u 46,3 % resp. 56,3 % s aktivní terapií infliximabem, což vlastně převýšilo výskyt klinických remisí. V roce 2005 použil Järnerot (16) infliximab jako záchrannou terapii fulminantního průběhu ulcerózní kolitidy. Rychlý nástup účinku léčby vedl ve skupině léčených k poklesu nutnosti chirurgického řešení na 29 %, zatímco ve skupině placebové bylo operováno 67 %. Je však otázka, nakolik tato léčba mění dlouhodobou prognózu těchto pacientů. V této oblasti jsou už literární reference skeptičtější (17).

Adalimumab

Je rekombinantní humánní monoklonální protilátka proti TNF-alfa třídy IgG. Adalimumab se podává ve formě subkutánní injekce pravidelně po 14 dnech, indukční léčba jsou dvě dávky. První 80–160 mg, druhá 40–80 mg, pokračuje se dávkou 40 mg. V přípravě jsou injekční pera pro jednoduchou aplikaci pacientem.

Podobně jako u infliximabu, také adalimumab disponuje řadou studií, ze kterých vyplývají základní indikace revmatologické, gastroenterologické a také dermatologické. Celkem bylo do studií zařazeno 5293 nemocných. V České republice je od roku 2007 schválen pro léčbu Crohnovy nemoci. V klinické praxi je zatím používán především při neodpovídavosti nebo nemožnosti použít léčbu infliximabem, nicméně jej lze použít jako rovnocenný lék první volby.

Crohnova choroba

K dispozici jsou především studie CLASSIC I, II, CHARM a GAIN.

V těsné návaznosti byly studie CLASSIC I (18) a CLASSIC II (19). První z nich prokázala, že in-

dukční léčba Crohnovy nemoci adalimumabem v dávce 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2 je signifikantně vysoce efektivní v navození remise oproti placebo. U souboru 229 nemocných naivních k léčbě TNF-antagonisty byla remise navozena ve 36 % (placebo ve 12 %). V návaznosti na tuto studii CLASSIC II prokázala, že podávání dávky 40 mg adalimumabu u 55 nemocných se středně těžkou a těžkou Crohnovou nemocí, reagujících na indukční terapii, vedlo k udržení remise po dobu 56 týdnů významně výš než ve skupině placebové (79 % versus 44 %). Studie CLASSIC II také ukázala, že počet navozených remisí v průběhu jednoho roku od zahájení léčby stále stoupá.

Studie CHARM (20) sledovala 449 nemocných, kteří pozitivně zareagovali na indukční terapii adalimumabem. Při pokračovací léčbě 40 mg adalimumabu jednou týdně nebo jednou za 14 dnů bylo dosaženo následujících výsledků: ve 26. týdnu činil počet remisí u léčených 47 % resp. 40 %, v 56. týdnu pak 41 % resp. 36 % (analogické výsledky ve skupině placebo činily 17 % a 12 % v jednotlivých hodnocených intervalech). Navíc ve 26. týdnu bylo možné zahájit detrakci až eliminaci léčby kortikosteroidy, takže na konci sledování bylo 29 % léčených bez kortikosteroidní terapie. Adalimumab byl efektivní v léčbě píštělí, které se při jeho použití zhojily na konci studie ve 33 % resp. 31 %.

Studie GAIN (21) prokázala, že 20 % nemocných ztrácejících odpověď na léčbu infliximabem, zareagovalo pozitivně na léčbu adalimumabem.

Na základě všech studií je považováno podávání adalimumabu jednou za 14 dnů za srovnatelně účinné s aplikací jednou týdně.

Ulcerózní kolitida

Studie na použití adalimumabu při ulcerózní kolitidě probíhají.

Certolizumab pegol

Je humanizovaný Fab fragment monoklonální protilátky anti TNF- α , který je navázán na dvě molekuly polyetylenglykolu, což významně prodlužuje biologický poločas molekuly. Účinná látka se podává jako subkutánní injekce jednou za 4 týdny v dávce 400 mg.

Crohnova choroba

K dispozici jsou závěry studií PRECISE 1–4 (22). PRECISE 1 u nemocných s aktivní Crohnovou chorobou prokázala účinnost certolizumabu vůči placebo. Remise ve 4. týdnu léčby dosáhla 19,5 % a ve 26. týdnu 29,5 %. Léčebná odpověď činila ve stejných obdobích 28,7 % a 37,2 %. PRECISE 2 sledovala léčebnou odezvu při pokračování léčby u pacientů, kteří odpověděli pozitivně na úvodní

dvě dávky. Pozitivní léčebná odpověď ve 26. týdnu terapie dosáhlo 62,8 % léčených s remisí ve 47,9 %. PRECISE 3 navázala na výsledky předchozí studie, když pokračovala v udržovací terapii certolizumabem u pacientů, kteří odpovídali na léčbu ve 26. týdnu. Účinná látka jim byla aplikována až do 80. týdne, kdy stále činila léčebná odpověď 44,2 %, přičemž v remisi setrvalo 37,2 % nemocných. Design PRECISE 4 byl zajímavý tím, že hodnotil efekt reindukční terapie u pacientů, kteří ve studiích PRECISE 1 a 2 ztratili léčebnou odpověď. Reindukce spočívala v podání subkutánní injekce certolizumabu v týdnech 0, 2, 4 a dále vždy jednou měsíčně. V 52. týdnu dosáhlo remise 11,4 % rezistentních v PRECISE 1 a 34,7 % rezistentních v PRECISE 2. To je výsledek, zejména u PRECISE 2, překvapivě dobrý.

Onercept

Je perorální anti TNF protilátka – decapeptid, rekombinantní forma lidského solubilního p55 TNF receptoru. Snižuje TNF a interferon gama. Rutgeerts a spol. (23) podávali látku 12 nemocným s aktivní Crohnovou chorobou v dávce 11,5 mg nebo 50 mg třikrát týdně po dobu 14 dnů. Následně byli nemocní sledováni 6 měsíců. V obou skupinách dramaticky klesly hodnoty CDAI (o 100 bodů) v průběhu 6 týdnů, remise dosáhlo 7 nemocných.

Jako inhibitory TNF- α fungují také thalidomid a pentoxifylin, které se ovšem v indikaci ISZ standardně nepoužívají.

Inhibitory adhezivních molekul

Tato skupina představuje blokátory integrinů, které jsou nutné k migraci leukocytů z kapilárního řečiště do tkáně. Čtyři randomizované studie sledovaly efektivitu natalizumabu.

Natalizumab

Je humanizovaná monoklonální protilátka IgG proti adhezivní molekule α -4- β -1 integrinu. Látka byla použita ve čtyřech randomizovaných studiích, které potvrdily pozitivní vliv infuzí v dávce 3–4 mg/kg/den v opakovaném podání u aktivní Crohnovy nemoci. Protože u tří nemocných léčených natalizumabem (dva se sklerózou multiplex, jeden s Crohnovou nemocí) došlo k progresivní multifokální leukoencefalopatii (u dvou nemocných s úmrtím), byl natalizumab zatím schválen pouze pro léčbu sclerosis multiplex, nikoli pro Crohnovu chorobu (24).

Nežádoucí účinky a otevřené otázky biologické terapie u idiopatických střevních zánětů

Nežádoucí účinky uvedených biologických medikament a nimi spojené otázky kolem léčebné strategie lze shrnout do následujících skupin:

Infuzní reakce

Z 1678 nemocných, kteří obdrželi 11253 infuzí infliximabu, mělo okamžitou infuzní reakci 20,5 %. Druhou možností vedle okamžité reakce v průběhu podání infliximabu nebo bezprostředně poté je riziko tzv. reakce oddálení přecitlivělosti v období 3.-5. dne po jeho podání, připomínající příznaky virové infekce, vyskytuje se však pouze asi v 1,2 % případů.

Pozoruhodná je možnost snížit výskyt infuzních reakcí pomocí terapie kortikosteroidy a zejména imunosupresivy. Za zmínku stojí také poznatek ze závěrů studie ACCENT II., podle něhož současná antibiotická terapie zvyšuje riziko poinfuzních reakcí dvojitrojnásobně.

Vznik infuzních reakcí souvisí s tvorbou protiláték.

Protilátky proti biologické terapii

a druhotná ztráta léčebné odpovědi

Sérový infliximab může interferovat s detekcí a interpretací protilátkové odpovědi, protože pocho-pitelně obsahuje antigenní náboj, zejména v podobě myších sekvencí. Kumulativní incidence vzniku ATI v různých studiích a režimech podání je hodnocena na úrovni 61 %.

Vyšší výskyt protilátek proti infliximabu souvisí s vyšším výskytem infuzních reakcí a snižováním léčebné odpovědi, resp. druhotnou ztrátou odpovědi. Primární neodpovídavost na terapii anti-TNF-alfa dosahuje až 20 %, druhotná ztráta pak dosahuje až 30 %. Protilátky proti adalimumabu byly detekovány pouze ve 3,4 % léčených, proti certolizumabu v 8–14 %. Tyto skutečnosti jsou důvodem, proč v případě ztráty odpovědi na infliximab resp. alergické reakci je metodou volby přechod (switch) na adalimumab. Tvorba protilátek může být snížena současným podáváním kortikosteroidů event. imunosupresivní léčby, nicméně již zmíněná studie IMID (13) neprokázala pozitivní vliv kombinace azathioprin + infliximab na snížení odpovědi resp. alergické reakce.

Vážné infekce

Výsledky kontrolovaných studií ukázaly, že riziko vážných infekčních komplikací je relativně malé, kolem 6,2 % (v placebové skupině 6,8 %). Rizikové jsou generalizované latentní virové infekce viry herpes zoster a cytomegalovirem. U adalimumabu je popsáno riziko reaktivace chronické hepatitidy typu B. Výrazná pozornost je věnována riziku manifestace latentní tuberkulózy, které sice dosáhlo maximálně 1 %, nicméně pro svou závažnost je dnes důvodem pro vstupní plicní vyšetření a následných pravidelných kontrol během biologické terapie anti-TNF-alfa.

Kardiovaskulární komplikace a neurologické komplikace

Poměrně časté jsou návaly a hypertenze (26 %), méně časté hypotenze, synkopy, palpitace, bradykardie, vazospasmy, vznik hematomů a petechií. U 24 % léčených infliximabem byly registrovány jako vedlejší účinky cefalea a vertigo, vzácně pak amence, somnolence, amnézie, apatie a deprese. Relativně vysoké procento výskytu těchto nežádoucích účinků vyvažuje fakt, že prakticky nevedly k přerušení či ukončení léčby.

Autoimunita

Po biologické léčbě anti-TNF-alfa se může objevit pozitivita ds-DNA (do 12 %) event. lupus like syndrom, který však je registrován do 0,5 % případů. Ojedinele byla registrována případy motýlového exantému, lupus like syndromu a pleuroperikarditidy.

Malignity

U nemocných léčených infliximabem bylo Colombelem v roce 2003 (11) vyhodnoceno 500 nemocných na vznik nádorových onemocnění. Registrovány byly pouze 3 případy, jeden s Hodgkinským lymfomem, dva s rakovinou plic. Nebylo prokázáno, že by přípravky blokující TNF zvyšovaly riziko nádorového onemocnění. Nicméně ve skupině kuřáků s chronickou bronchitidou, léčených těmito přípravky, byl zjištěn častější výskyt nádorů zejména v oblasti hlavy, plic a krku. Proto je u této rizikové skupiny pacientů doporučována opatrnost při léčbě blokátory TNF. Za nevyřešený problém je třeba považovat riziko vzniku lymfoproliferativních chorob při dlouhodobé anti-TNF-alfa terapii. Opakovaně citované je hlavně riziko tzv. hepatosplenického T-lymfomu. Jedná se vysoce maligní onemocnění s fatálním průběhem s hepatosplenomegalií bez lymfadenopatie a s progredující pancytopenií. 11 případů bylo registrováno při léčbě infliximabem a thiopuriny (14).

Diskutované otázky

nad biologickou terapií ISZ

- **Otázka kombinace s chirurgickou léčbou** je dosud otevřená u adalimumabu a certolizumabu, nicméně studie Marschalova (10) a Colombelova (11) nepotvrdily, že by konkomitantní léčba infliximabem nepříznivě ovlivňovala pooperační průběh a komplikace u nemocných s Crohnovou chorobou.
- **Otázka druhotné ztráty léčebné odpovědi** nabývá na aktuálnosti, jak rostou počty nemocných léčených cyklickou terapií. Při jejím vzniku v případě infliximabu se doporučuje intenzifikace dávky (z 5 mg/kg na 10 mg/kg), zkrácení intervalů podávání event. přechod na jiný anti-TNF-alfa

preparát. Zajímavá je pozitivní zkušenost studie PRECISE 4 s neindukční léčbou certolizumabem, které jsem již zmínil. **Otázka biologické terapie u symptomatických střevních stenóz** je navozena skutečností, že efektivní anti-TNF-alfa terapie navozuje relativně rychlé hojení s převahou regulačních-fibroproduktivních cytokinů a rizikem progresu stenóz, resp. vazivových změn. Přesto podle Hanauerových zkušeností (4) je riziko klinicky významné progresu stávajících stenóz nebo vzniku nových na lačnicku minimální.

Biologická terapie kolorektálního karcinomu

V léčbě CrCa se v současnosti uplatňují dvě látky: bevacizumab a cetuximab.

Bevacizumab

Je protilátka proti vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru (VEGF), který je nejdůležitějším proangiogenním faktorem ve vývoji nádoru (24). Jedná se o humanizovanou monoklonální protilátku, která se váže na VEGF a tím blokuje jeho další interakce. V léčbě CrCa se kombinuje s leucovorinem a 5-fluorouracilem. Jako proveliniová léčba byl bevacizumab zkoušen v klinických studiích u metastazujícího CrCa. Medián přežití se při kombinaci chemoterapie s bevacizumabem prodloužil z průměru 15,6 měsíce na 21,3 měsíce, zlepšila se také léčebná odpověď a prodloužila doba do progresu nemoci. Ve studii TREE 1–2 se statisticky významně potvrdil přínos biologické léčky k výsledkům klasické chemoterapie (25).

Cetuximab

Je rekombinantní chimerická monoklonální IgG protilátka, která se váže na extracelulární část receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR). Tato vazba blokuje fosforylaci a aktivaci kináz, což vede k inhibici růstu buněk, indukci apoptózy a snížení produkce matrix metalloproteináz a VGFR. Ve studiích MABEL, OPUS a CRYSTAL bylo ověřeno, že toto biologické agens prodlužuje dobu léčebné odpovědi na chemoterapii irinotekanem průměrně ze 4,2 měsíce na 5,7 měsíce a tuto odpověď současně zvyšuje z 10,8 % na 22,9 % (26).

Studie BOND 2 ověřila, že kombinace irinotekan + bevacizumab + cetuximab může dále zvýšit úroveň léčebné odpovědi CrCa (27).

Biologická terapie v hepatologii po transplantaci jater

Využívá v klinické praxi antilymfocytární sérum, protilátku proti CD3-T lymfocytům murumonab a protilátku proti CD25 – basiliximab.

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 Internal Medicine* 2002; 252: 475–496.
3. Terr AI. Mechanismy zánětu. In: Stites DP, Terr AI. *Základní a klinická imunologie*. Victoria Publishing, 1991: 122–129.
4. Hanauer SB. Maintenance infliximab for Crohn's disease. The ACCENT I randomized trial. *Lancet*, 2002; 359, 4: 1541–1549.
5. Sands B. Infliximab maintenance therapy for fistulating Crohn's disease (ACCENT II). *New England Journal Medical*, 2004; 350, 9: 876–885.
6. Rutgeerts P, Feagen BG, Olson A, et al. A randomised placebo controlled trial of infliximab for active ulcerative colitis: the ACZ-1 trial. DDW, Chicago 2005, ID 689.
7. Sandborn WJ, Rachmilewitz D, Hanauer SB, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-2 trial. DDW, Chicago 2005, ID 688.
8. Rutgeerts P. Comparison of Schedule and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2004; 126: 402–413.
9. Ryan BM, Russel GMVM, Schurgers L, et al. Effect of antitumor necrosis factor- α therapy on bone turnover in patients with active Crohn's disease: a prospective study. *Alimentary Pharmacology Therapy*, 2004; 20: 851–857.
10. Marshal L, Haens GD, Van Assche 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. Colombel 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).
12. Léman M, et al. Infliximab Plus Azathioprine for Steroid-Dependent Crohn's Disease Patients: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology* 2006, Vol 130: 1054–1061.
13. Van Assche G, Paintoud G, Magdelaine C, et al. Concomitant immunosuppression does not impact on the outcome of maintenance infliximab therapy. Final results of IMID trial. DDW, Washington 2007, DC
14. Mackey AC, Green L, Liang LC, et al. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2007; 44: 265–267.
15. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, et al. Induction nad maintenance therapy for the treatment of moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007; 132: 863–873.
16. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005; 128: 1805–1811.
17. Kohn A. Effectiveness and long term outcome of infliximab treatment for severe ulcerative colitis: an Italian multicentre open-label study. *Gut*, 2006; 55 (Suppl VI): A42.
18. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 323–333.
19. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007; 56(9): 1232–1239.
20. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*, 2007; 132: 52–65.
21. Sandborn WJ. Gauging adalimumab efficacy in infliximab non-responders GAIN trial. ACG meeting, Las Vegas 2006.
22. Sandborn WJ. Certolizumab pegol administered subcutaneously is effective and well tolerated in patients with active Crohn's disease. Results of PRECISE trial. *Gastroenterology* 2006; 130: A107.
23. Rutgeerts P, Lemmens L, Van Assche G, et al. Treatment of active Crohn's disease with onerecept (recombinant human soluble p55 tumor necrosis factor receptor): results of a randomized, open-label, pilot study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003; 17: 185–192.
24. Fan F. Expression and function of vascular endothelial growth factor receptor – 1 on human colorectal Lancet Cells. *Oncogene* 2005; 24: 2647–2653.
25. Hurwitz H. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2004; 350: 2335–2342.
26. Finek J. Biologická léčba kolorektálního karcinomu. *Interní Med*. 2008; 2: 54–57.
27. Crystal B, Saltz LB, et al. Randomised Phase II Trial of Cetuximab, Bevacizumab and Irinotecan compared with Cetuximab and Bevacizumab alone in Irinotecan Refractory Colorectal Cancer: The BOND 2 Study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4557–4561.

doc. MUDr. Vladimír Zbořil, CSc.

Interní-gastroenterologická klinika, FN Brno

Jihlavská 20, 639 00 Brno

e-mail: vzboril@fnbrno.cz