

Nové možnosti v léčbě idiopatických střevních zánětů

doc. MUDr. Martin Bortlík, Ph.D. Gastroenterologické oddělení, Nemocnice České Budějovice; Interní klinika, 1. LF UK a ÚVN, Praha; Farmakologický ústav, 1. LF UK, Praha; Zdravotně sociální fakulta JU, České Budějovice

Souhrn: Základem terapie idiopatických střevních zánětů – Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy – je medikamentózní léčba. Její možnosti se v posledních letech rozrostly o nové monoklonální protilátky i látky nebiologické, tzv. malé molekuly. V oblasti biologik je hlavní pozornost věnována protilátkám proti interleukinu 23, který je jedním z klíčových prozánětlivých cytokinů v patogenezi obou onemocnění. Malé molekuly zahrnují v současnosti jednak inhibitory Janus kinázy a dále modulátory sfingosin-1-fosfátového receptoru.

Klíčová slova: idiopatický střevní zánět, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, interleukin 23, inhibitor Janus kinázy, sfingosin-1-fosfátový receptor

Idiopatické střevní záněty (IBD), tedy Crohnova choroba (CD) a ulcerózní kolitida (UC), jsou chronická zánětlivá střevní onemocnění, jejichž prevalence se v ekonomicky vyspělých zemích (včetně České republiky) pohybuje mezi 0,5–1 % [1]. Vzhledem k chronickému průběhu obou nemocí, jejich počátku v mladém věku a absenci kauzální terapie je u většiny pacientů nezbytná dlouhodobá, zpravidla doživotní medikamentózní léčba.

Současné terapeutické možnosti jsou však omezené z důvodu vysokého podílu pacientů, u nichž léčba selhává jednak primárně (nedojde k odpovědi či navození remise v indukční fázi terapie), ale zejména sekundárně (dochází ke ztrátě odpovědi u responderů). Významným zdrojem terapeutického selhání jsou rovněž nežádoucí účinky léků, zejména infekční komplikace související s imunosupresivním účinkem většiny léčiv.

Do konce 20. století byly základními stavebními kameny medikamentózní terapie IBD aminosalicyláty, kortikosteroidy a imunosupresiva, zejména thiopuriny. Zásadní změnu přineslo zavedení monoklonálních protilátek proti tumor nekrozujícímu faktoru (anti-TNF) do léčby na přelomu milénia. Zatímco první dekáda „biologické éry“ se nesla ve znamení snahy o optimalizaci léčby anti-TNF protilátkami, v posledním desetiletí jsme svědky akcelerace klinického výzkumu a zavádění nových léčiv do terapie obou nemocí. Vedle nových kategorií monoklonálních protilátek jsou to i látky nebiologické, tzv. malé molekuly. Mezi biologiky se v současnosti hlavní pozornost upíná na selektivně působící protilátky proti interleukinu 23 (IL-23), spektrum malých molekul se rozšiřuje rovněž o selektivněji působící inhibitory Janus kinázy (JAK) a novou variantu modulátoru sfingosin-1-fosfátového receptoru (S1P).

Protilátky proti interleukinu 23

Prozánětlivý IL-23 (resp. jeho podjednotka označená p19), který je součástí širší rodiny IL-12, byl identifikován v roce 2000 [2]. Je produkován zejména dendritickými buňkami a aktivovanými makrofágy, jeho klíčovou funkcí je stimulace efektorových T_H 17 lymfocytů. Následná produkce prozánětlivých cytokinů IL-17A/F nebo IL-21 a IL-22 dále aktivuje imunitní systém a amplifikuje zánětlivou odpověď ve tkáni [3]. První látkou působící jako antagonist IL-23

byl v terapii Crohnovy choroby ustekinumab. Tato monoklonální protilátka třídy IgG₁ blokuje podjednotku p40, která je společná pro IL-23 a IL-12. Řada experimentů prokázala, že v potlačení zánětlivé aktivity je kritická právě blokáda IL-23, nikoli IL-12. Nová generace antiinterleukinových molekul se proto zaměřila selektivně na IL-23.

Risankizumab

Risankizumab je humanizovaná IgG₁ monoklonální protilátka proti IL-23, od roku 2019 registrovaná pro terapii psoriázy. V oblasti IBD prošel risankizumab klinickými zkouškami ADVANCE a MOTIVATE (indukční fáze léčby) a následně FORTIFY pro udržovací terapii Crohnovy choroby [4]. Ve všech třech registračních studiích byl primární cíl kombinací klinické remise a endoskopické odpovědi v týdnu 12 (ADVANCE), resp. 8 (MOTIVATE) a následně v týdnu 52 (FORTIFY). Studie potvrdily efektivitu a bezpečnost risankizumabu v terapii středně těžké a těžké Crohnovy choroby a v této indikaci byl risankizumab schválen Evropskou lékovou agenturou (EMA). Dávkovací schéma zahrnuje 600 mg v i. v. infuzi v týdnech 0, 4 a 8 a následně pokračování v léčbě dávkou 360 mg subkutánní injekcí v týdnu 12 a poté v intervalu 8 týdnů.

Ve studii SEQUENCE bylo provedeno přímé porovnání risankizumabu a ustekinumabu v terapii CD [5]. V týdnu 24 dosáhl risankizumab stejného výsledku při hodnocení klinické remise (noninferiorita risankizumabu) vůči ustekinumabu, ve 48. týdnu pak byl risankizumab efektivnější (potvrzena superiorita) v dosažení endoskopické remise oproti ustekinumabu.

U pacientů s UC byl risankizumab rovněž efektivní v indukční i udržovací léčbě. Ve studii INSPIRE (indukční fáze) byl podáván intravenózně v týdnu 0, 4 a 8 (1 200 mg) a ve studii COMMAND (udržovací léčba) pak subkutánně (180 nebo 360 mg) každých 8 týdnů. V obou studiích byl signifikantně efektivnější v dosažení klinické remise i dalších cílů (endoskopických a histologických) [4]. V této indikaci však zatím není **mirikizumab** schválen pro klinickou praxi.

risankizumab?

Mirikizumab

Dalším selektivním inhibitem IL-23 je mirikizumab, humanizovaná monoklonální protilátka třídy IgG₄. Klinický program fáze III (LUCENT) se zaměřil na ověření účinnosti terapie u pacientů se středně a vysoce aktivní UC. Ve studii LUCENT-1 byl mirikizumab v dávce 300 mg *i. v.* (infuze) v týdnu 0, 4 a 8 efektivnější při hodnocení klinické remise v týdnu 12 ve srovnání s placebem. V udržovací léčbě (studie LUCENT-2) byl mirikizumab podáván subkutánně v dávce 200 mg v intervalu 4 týdnů; v týdnu 52 dosáhla klinické remise polovina pacientů léčených aktivní látkou oproti 25% účinnosti v placebové skupině [4]. Lék byl schválen EMA v indikaci UC a od srpna 2024 je k dispozici k běžné preskripci i pacientům v ČR. Již v registrační studii byla navíc získána data potvrzující efektivitu prodloužené indukce u pacientů neodpovídajících na první tři infuze – v takovém případě je možno indukční fázi prodloužit o další 3 infuzní dávky po 300 mg. Stejně tak se ukázala jako efektivní ev. reindukce třemi infuzemi v případě ztráty odpovědi v udržovací fázi terapie.

Poněkud složitý design měla klinická studie VIVID-1, v níž byl mirikizumab porovnáván oproti ustekinumabu a placebu u pacientů s CD [4]. Primární cíl byl složen z odpovědi v parametru označovaném jako PRO (patients' reported outcomes) v týdnu 12 a endoskopické odpovědi, resp. klinické remise v týdnu 52. Ve všech parametrech byl mirikizumab efektivnější ve srovnání s placebem, superiorita vůči guselkumabu prokázána nebyla (sekundární cíl studie). Mirikizumab zatím nebyl schválen pro pacienty s diagnózou CD.

Guselkumab

Třetí látkou, která má charakter monoklonální protilátky proti IL-23, je guselkumab. Jde o plně humánní IgG₁ imunoglobulin, jehož klinický výzkum v současné době vrcholí a stanovisko EMA je očekáváno v první polovině roku 2025 (Americký úřad pro léky a potraviny, FDA, již schválil guselkumab v indikaci UC). Na rozdíl od obou výše uvedených látek probíhají klinické studie s guselkumabem u pacientů s UC i CD víceméně paralelně. Z hlediska farmakodynamického efektu je vhodné zmínit tzv. duální efekt guselkumabu, spočívající v současné blokádě IL-23 a CD64⁺ myeloidních buněk, které jsou považovány za hlavní producenty IL-23 [6].

Studie QUASAR je randomizovaná, placebem kontrolovaná studie u pacientů s UC [4]. Guselkumab byl v indukční fázi aplikován intravenózně v dávce 200 mg v týdnech 0, 4 a 8 a dále ve 4týdenních intervalech subkutánně v udržovací léčbě. Primárního cíle (klinické remise) dosáhl významně vyšší podíl pacientů v aktivní větvi oproti větvi placebové, pozitivní výsledky prokázal lék i při hodnocení všech hlavních sekundárních cílů.

U pacientů s CD probíhá klinický program s názvem GALAXI [4]. Ve srovnání s placebem byl guselkumab efektivnější v indukční i udržovací léčbě CD. Součástí studie byla i skupina pacientů léčených ustekinumabem. V udržovací léčbě byl guselkumab efektivnější oproti ustekinumabu při hodnocení endoskopické odpovědi, endoskopické remise, klinické remise, klinické odpovědi a hluboké remise v týdnu 48.

Malé molekuly – inhibitory Janus kináz

V roce 2018 byl do léčby UC zaveden první inhibitor JAK – tofacitinib [4]. Mechanismus účinku JAK inhibitorů se liší od biologik především šíří svého protizánětlivého působení. Blokádou nitro-buněčné signalizace imunitní odpovědi zprostředkované několika cytokiny současně se jejich protizánětlivý potenciál oproti monoklonálním protilátkám zvětšuje; současně se však do jisté míry zvyšuje i riziko nežádoucích účinků. Klíčovým benefitem oproti biologické léčbě je pochopitelně možnost perorální, pro pacienty podstatně komfortnější aplikace léčiva. Tofacitinib je relativně neselektivním inhibitorem JAK1 a JAK3, i v této kategorii látek se proto klinický výzkum zaměřil na selektivnější (a bezpečnější) formu léčiv.

Filgotinib

Filgotinib je selektivním inhibitorem JAK1, který byl v klinickém programu SELECTION hodnocen oproti placebo u pacientů se středně a vysoce aktivní UC [4]. V 10. týdnu bylo dosaženo signifikantně lepšího výsledku v dosažení klinické remise oproti placebo při dávkování 200 mg denně, u dávky 100 mg denně efekt prokázán nebyl. Ve stejné dávce pokračuje léčba udržovací; v týdnu 58 bylo opět dosaženo významně vyššího efektu léku v udržení remise ve srovnání s placebovou skupinou. Filgotinib byl v roce 2022 schválen pro terapii UC v EU (FDA lék zatím neschválil), od roku 2023 je hrazen pro pacienty s UC i v ČR.

V terapii CD nebylo použití filgotinibu schváleno navzdory klinicky pozitivnímu efektu léku v dávce 200 mg denně oproti placebo (studie DIVERSITY). Hlavním důvodem byla absence endoskopického efektu v indukční fázi léčby CD, tento efekt však byl patrný.

Upadacitinib

Jde o další selektivní JAK inhibitor cíleně blokující izoenzym JAK1. Registrační studie indukční fáze léčby UC (U-ACHIEVE, U-ACCOMPLISH) potvrdily významně vyšší účinnost (a současně bezpečnost) ustekinumabu proti placebo po 8 týdnech léčby v dávce 45 mg denně, primárním cílem bylo v této fázi dosažení klinické remise [4]. U pacientů, kteří v indukční fázi neodpověděli (nedosáhli ani „měkčího“ cíle – klinické odpovědi), pokračovala indukční terapie v dávce 45 mg dalších 8 týdnů. Po 16 týdnech odpovědělo na léčbu dalších téměř 60 % pacientů, kteří tak mohli pokračovat v udržovací studii U-ACHIEVE maintenance. Zde byli pacienti rozděleni do dvou dávkovacích schémat – 15 mg a 30 mg denně. V obou skupinách dosáhli v týdnu 52 signifikantně vyššího podílu klinické remise oproti placebo. Upadacitinib byl proto schválen regulátory (FDA i EMA) pro pacienty s UC a v současnosti je v této indikaci hrazen i v ČR.

Upadacitinib prošel úspěšně i klinickým programem u pacientů s diagnózou CD [4]. Jednalo se o indukční studie U-EXCEL a U-EXCEED, fázi udržovací léčby hodnotila studie U-ENDURE. Ve všech případech byl primární cíl kombinací klinické remise a endoskopické odpovědi (v týdnu 12, resp. 52) a upadacitinib byl podáván v indukční dávce 45 mg denně, v udržovací léčbě pak byly hodnoceny dávky 15 mg a 30 mg denně. Ve všech případech

(a u obou dávkovacích schémat) bylo dosaženo pozitivního výsledku ve srovnání s placebem, v roce 2023 byl proto upadacitinib akceptován oběma hlavními regulátory jako lék pro středně a vysoce závažnou CD. Schvalovací proces v ČR v současnosti probíhá, jeho výsledek je očekáván na jaře 2025. Vzhledem k tomu, že upadacitinib je dosud jediným JAK inhibitorem registrovaným v Evropské unii pro léčbu CD, je používán relativně hojně i u nás po předchozím schválení revizním lékařem zdravotní pojišťovny (tzv. § 16). V terapii CD, stejně jako v případě UC, lze při podávání upadacitinibu využít tzv. prodloužené indukce – u pacientů neodpovídajících adekvátně po 12 týdnech léčby dávkou 45 mg denně lze v této dávce pokračovat po dobu dalších 12 týdnů.

Malé molekuly – modulátory S1P receptoru

Ozanimod

V terapii IBD, přesněji UC, byl prvním lékem z kategorie modulátorů sfingosin-1-fosfátového receptoru (S1P) ozanimod. Mechanismus účinku této lékové skupiny spočívá v sekvestraci aktivovaných lymfocytů v lymfatických uzlinách blokádou receptoru nezbytného pro jejich migraci do tkáně trávicí trubice. Ozanimod je používán v terapii UC od roku 2021 (úhrada v ČR od března 2023), současně je indikován k terapii pacientů s roztroušenou sklerózou. Potřeba titrace dávky v úvodním týdnu léčby a poněkud vyšší riziko nežádoucích účinků (zejména kardiovaskulárních) ve srovnání s JAK inhibitory jsou hlavními příčinami relativně omezeného využití tohoto léku v současné klinické praxi.

Etrasimod

Jde o novou generaci modulátorů S1P receptoru s poněkud odlišnou selektivitou účinku (modulátor S1P1 a S1P4-5 receptoru) ve srovnání s ozanimodem (S1P1 a S1P5). Klinický program ELE-VATE, který potvrdil statisticky signifikantní účinnost etrasimodu v dávce 2 mg denně oproti placebo, se vyznačoval designem označovaným jako „treat-through“. Znamená to, že po indukční fázi léčby (12 týdnů) pokračovali všichni pacienti v terapii udržovací bez ohledu na to, zda v indukci dosáhli či nedosáhli adekvátní odpovědi. Tento způsob vede sice k numericky nižšímu podílu respondérů na konci udržovací fáze léčby, svým charakterem však lépe odpovídá reálné klinické praxi. Studie ELE-VATE navíc (oproti současné běžné praxi) přinesly další zajímavé informace. Tou první je potvrzený efekt etrasimodu v léčbě izolované proktitidy, tou druhou pak možnost podávat tento lék pacientům již po dosažení věku 16 let [4].

U pacientů s CD probíhá v případě etrasimodu studie CULTIVATE, jejíž kompletní výsledek dosud není k dispozici.

Závěr

Rozšiřující se možnosti medikamentózní léčby IBD zásadně mění perspektivy pacientů s těmito chronickými a invalidizujícími chorobami. Vývoj nových léků navíc přispívá k detailnějšímu poznání patogeneze obou nemocí a také mechanismů, které ovlivňují účinnost (nebo neúčinnost) jednotlivých léčiv. Příkladem může být před několika lety popsáný molekulární mechanismus rezistence vůči anti-TNF protilátkám způsobený IL-23 [8]. Jeho podstatou je selekce CD4⁺ T lymfocytů odolných vůči indukci apoptózy, k níž dochází vazbou anti-TNF na membránově vázaný receptor pro TNF (TNFR2). Pod vlivem zvýšené produkce IL-23 a díky přítomnosti CD4⁺ buněk vybavených nejen TNFR2, ale i receptorem pro IL-23 (IL-23R), dochází k postupné redukci buněk podléhajících apoptóze a naopak nárůstu těch, které jsou (díky vazbě IL-23 s IL-23R) vůči apoptóze odolné. Tento molekulární mechanismus může vysvětlit relativně dobrý efekt protilátek proti IL-23 u pacientů, u nichž selhala předchozí anti-TNF léčba. V praxi bychom proto mohli očekávat (a v některých studiích tyto signály pozorujeme), že efekt léčby anti-IL-23 protilátkou po selhání anti-TNF terapie bude obdobný jako u pacientů biologicky naivních.

Hlavní benefit malých molekul spočívá, vedle komfortní perorální aplikace, především v absenci imunogenicity. Tato vlastnost, typická pro monoklonální protilátky, je jednou z hlavních příčin nežádoucích účinků a především ztráty efektu biologik u pacientů s IBD. Přestože nová léčiva jsou vyvíjena mimo jiné tak, aby byl jejich imunogenní potenciál co nejmenší, nelze z podstaty věci tuto nežádoucí vlastnost zcela eliminovat.

Nezanedbatelným efektem rozšiřujícího se spektra léčiv pro pacienty s IBD jsou i širší možnosti tzv. kombinované (duální) terapie. Ta je považována za perspektivní zejména u pacientů s refrakterními formami IBD (tzv. difficult-to-treat, DTT). V této souvislosti se objevují i první kontrolované studie, např. VEGA [9]. V ní je srovnáván efekt kombinace guselkumabu s golimumabem (anti-TNF protilátka) oproti monoterapii oběma léky separátně. Povzbudivým výsledkem je dramatický nárůst pozitivní endoskopické a histologické odpovědi při kombinované terapii již v krátkém odstupu od zahájení léčby (týden 4). Další vývoj tzv. duální léčby však vyžaduje precizní posouzení skutečných (klinických) a dlouhodobých výsledků kombinované terapie včetně hledisek bezpečnostních.

Literatura na www.actamedicinae.cz/literatura

Kontakt: doc. MUDr. Martin Bortlík, Ph.D. | Gastroenterologické oddělení Nemocnice České Budějovice, a. s. | B. Němcové 585/54, 370 01 České Budějovice | e-mail: mbortlik@seznam.cz

- 1 Dušek, L. – Benešová, K. – Ngo, O., et al.: Epidemiologie idiopatických střevních zánětů v české populaci – časový vývoj a statistické predikce počtu pacientů. *Gastroent Hepatol*, 2019, 73, s. 257–264.
- 2 Oppmann, B. – Lesley, R. – Blom, B., et al.: Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity*, 2000, 13, s. 715–725.
- 3 Neurath, M. F.: IL-23 in inflammatory bowel diseases and colon cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2019, 45, s. 1–8.
- 4 Noor, N. M. – Bourke, A. – Subramanian, S.: Review article – Novel

- therapies for inflammatory bowel disease – an update for clinicians. *Aliment Pharmacol Ther*, 2024, 60, s. 1244–1260.
- 5 Peyrin-Biroulet, L. – Chapman, J. C. – Colombel, J. F., et al.: Risankizumab versus ustekinumab for moderate-to-severe Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2024, 391, s. 213–223.
- 6 Atreya R., et al.: UEGW 2023. Poster #MP088.
- 7 Sandborn, W. J. – Feagan, B. G. – D'Haens, G., et al.: Ozanimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*, 2021, 385, s. 1280–1291.

- 8 Schmitt, H. – Billmeier, U. – Dieterich, W., et al.: Expansion of IL-23 receptor bearing TNFR2⁺T cells is associated with molecular resistance to anti-TNF therapy in Crohn's disease. *Gut*, 2019, 68, s. 814–828.
- 9 Feagan, B. G. – Sands, B. E. – Sandborn, W. J., et al.: Guselkumab plus golimumab combination therapy versus guselkumab or golimumab monotherapy in patients with ulcerative colitis (VEGA): a randomised, double-blind, controlled, phase 2, proof-of-concept trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2023, 8, s. 307–320.