

BIOLOGICKÁ LÉČBA ZÁNĚTLIVÝCH AUTOIMUNITNÍCH ONEMOCNĚNÍ

V REVMATOLOGII, GASTROENTEROLOGII
A DERMATOLOGII

**Karel Pavelka, Petr Arenberger,
Milan Lukáš, Tomáš Zima, Tomáš Doležal,
Marta Olejárová, Petra Cetkovská
a kolektiv**

Radim Bečvář • Martin Bortlík • Hana Ciferská • Pavla Doležalová • Dana Ďuricová
Kateřina Jarošová • Martina Kojanová • Heřman Mann • Petr Němec • Liliana Šedová
Ladislav Šenolt • Jan Štěpán • Jiří Štolfa • Dana Tegzová • Libor Vítek • Jakub Závada

BIOLOGICKÁ LÉČBA ZÁNĚTLIVÝCH AUTOIMUNITNÍCH ONEMOCNĚNÍ

V REVMATOLOGII, GASTROENTEROLOGII
A DERMATOLOGII

**Karel Pavelka, Petr Arenberger,
Milan Lukáš, Tomáš Zima, Tomáš Doležal,
Marta Olejárová, Petra Cetkovská
a kolektiv**

Radim Bečvář • Martin Bortlík • Hana Ciferská • Pavla Doležalová • Dana Ďuricová
Kateřina Jarošová • Martina Kojanová • Heřman Mann • Petr Němec • Liliana Šedová
Ladislav Šenolt • Jan Štěpán • Jiří Štolfa • Dana Tegzová • Libor Vítek • Jakub Závada

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude **trestně stíháno**.

**Prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc., prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc., MBA,
prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc., prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc., MBA, MUDr. Tomáš Doležal, Ph.D.,
MUDr. Marta Olejárová, CSc., prof. MUDr. Petra Cetkovská, Ph.D. a kolektiv**

BIOLOGICKÁ LÉČBA ZÁNĚTLIVÝCH AUTOIMUNITNÍCH ONEMOCNĚNÍ V REVMATOLOGII, GASTROENTEROLOGII A DERMATOLOGII

Hlavní autoři:

Prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc., prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc., MBA, prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc.,
prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc., MBA, MUDr. Tomáš Doležal, Ph.D., MUDr. Marta Olejárová, CSc.,
prof. MUDr. Petra Cetkovská, Ph.D.

Kolektiv spoluautorů:

Doc. MUDr. Radim Bečvář, CSc., MUDr. Martin Bortlík, Ph.D., MUDr. Hana Ciferská, Ph.D.,
prof. MUDr. Pavla Doležalová, CSc., MUDr. Dana Ďuricová, Ph.D., MUDr. Kateřina Jarošová,
MUDr. Martina Kojanová, Ph.D., MUDr. Heřman Mann, doc. MUDr. Petr Němec, Ph.D., MUDr. Liliana Šedová,
prof. MUDr. Ladislav Šenoř, Ph.D., prof. MUDr. Jan Štěpán, DrSc., MUDr. Jiří Štolfa, MUDr. Dana Tegzová,
prof. MUDr. Libor Vítek, Ph.D., MBA, MUDr. Jakub Závada, Ph.D.

Koordinátor:

Veronika Špinglová

Recenzenti:

MUDr. Spyridon Gkalpakiotis, PhD.
Prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.
Doc. MUDr. Radan Keil, CSc.

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

© Grada Publishing, a.s., 2014

Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2014

TIRÁŽ TIŠTĚNÉ PUBLIKACE:

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 5721. publikaci

Odpovědná redaktorka Mgr. Dita Váchová

Sazba a zlom Jan Šístek

Obrázky 2.1, 3.1, 3.2, 4.3, 4.4, 4.8 až 4.12, 4.15 až 4.17, 4.20, 5.5, 7.1, 7.3, 8.1, 10.1, 11.1 až 11.4, 15.1, 15.4, 15.7, 15.8, 16.1, 18.1, 19.3, 20.3, 20.4, 21.1, 21.2, 22.1, 22.4, 22.7, 23.1, 23.2, 28.1, 28.2, 31.1 a 33.1 dle podkladů autorů překreslil Michal Němec.

Ostatní obrázky dodali autoři.

Počet stran 384

1. vydání, Praha 2014

Vytiskla tiskárna PBtisk s.r.o., Příbram

Autoři a nakladatelství děkují společností AbbVie s.r.o., Amgen s.r.o., Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., EGIS Praha, spol. s r.o., GlaxoSmithKline, s.r.o., Pfizer, spol. s r.o., Gedeon Richter Marketing ČR, s.r.o., Hospira Slovakia, s.r.o., Merck Sharp & Dohme s.r.o., ROCHE s.r.o. a UCB s.r.o. za podporu, která umožnila vydání publikace.

Názvy produktů, firem apod. použité v této knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění ale nevyplývají pro autory ani pro nakladatelství žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-247-5048-4

ELEKTRONICKÉ PUBLIKACE:

ISBN 978-80-247-9599-7 (pro formát pdf)

Hlavní autoři:

- **prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.** – Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. LF UK Praha
- **prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc., MBA** – Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady Praha
- **prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc.** – Klinické a výzkumné centrum pro zánětlivá střevní onemocnění ISCARE, a. s., a 1. LF UK Praha
- **prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc., MBA** – Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN Praha
- **MUDr. Tomáš Doležal, Ph.D.** – Institut pro zdravotní ekonomiku (iHETA), Farmakologický ústav 2. LF UK Praha
- **MUDr. Marta Olejárová, CSc.** – Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. LF UK Praha
- **prof. MUDr. Petra Cetkovská, Ph.D.** – Dermatovenerologická klinika LF UK a FN Plzeň

Autoři:

- doc. MUDr. Radim Bečvář, CSc. – Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. LF UK Praha
- MUDr. Martin Bortlík, Ph.D. – Klinické a výzkumné centrum pro zánětlivá střevní onemocnění ISCARE, a. s., a Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha
- MUDr. Hana Ciferská, Ph.D. – Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. LF UK Praha
- prof. MUDr. Pavla Doležalová, CSc. – Centrum dětské revmatologie VFN, Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN Praha
- MUDr. Dana Ďuricová, Ph.D. – Klinické a výzkumné centrum pro zánětlivá střevní onemocnění ISCARE, a. s., a 1. LF UK Praha
- MUDr. Kateřina Jarošová – Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. LF UK Praha
- MUDr. Martina Kojanová, Ph.D. – Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN Praha
- MUDr. Heřman Mann – Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. LF UK Praha
- doc. MUDr. Petr Němec, Ph.D. – 2. interní klinika LF MU a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně
- MUDr. Liliana Šedová – Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. LF UK Praha
- prof. MUDr. Ladislav Šenolt, Ph.D. – Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. LF UK Praha
- prof. MUDr. Jan Štěpán, DrSc. – Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. LF UK Praha
- MUDr. Jiří Štolfa – Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. LF UK Praha
- MUDr. Dana Tegzová – Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. LF UK Praha
- prof. MUDr. Libor Vítek, Ph.D., MBA – 4. interní klinika a Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN Praha
- MUDr. Jakub Závada, Ph.D. – Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. LF UK Praha

Koordinátor: Veronika Špinglová, Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. LF UK Praha

Vydání knihy bylo podpořeno projektem MZ ČR koncepčního rozvoje výzkumné organizace 023728 Revmatologický ústav, dále grantových projektů IGA MZ ČR: NT12437, NT14498, NT13707 a projektem PRVOUK-P25/LS1/2.



Obsah

Předmluva	XV
Úvod	1
1 Teoretické a preklinické aspekty vývoje biologických léčiv	3
<i>(Tomáš Zima, Libor Vítek)</i>	
1.1 Historie biologických léčiv	3
1.2 Biologické léky – rozdělení	4
1.3 Názvosloví	4
1.4 Biotechnologické postupy využívané v přípravě biologických léčiv	5
1.5 Specifika biologických léčiv	5
1.6 Ekonomické aspekty dalšího vývoje biologických léčiv	5
1.7 Biosimilární léčiva	6
1.8 Klinické zkoušky, legislativa a registrace nových biologických léčiv	7
1.9 Biologická léčba – jak dál?	7
2 Biologická léčba a farmakoekonomika	9
<i>(Tomáš Doležal)</i>	
2.1 Význam farmakoekonomického hodnocení	9
2.2 Typy farmakoekonomických analýz	10
2.3 Přímé náklady	11
2.4 Nepřímé náklady	11
2.5 Interpretace výsledků farmakoekonomických analýz	12
2.6 Současná situace v České republice	13
REVMATOLOGIE – OBECNÁ ČÁST	15
3 Úvod do problematiky biologických léčiv v revmatologii	17
<i>(Ladislav Šenolt)</i>	
3.1 Definice biologické léčby	17
3.2 Historické aspekty vývoje biologické léčby	19
3.3 Základní principy biologické léčby	20
4 Inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru α	23
<i>(Karel Pavelka, Marta Olejárová, Jiří Štolfa, Hana Ciferská)</i>	
4.1 Mechanismus účinku inhibitorů TNF- α	24
4.2 Infliximab	25
4.2.1 Farmakokinetika	25
4.2.2 Indikace a dávkování	26

4.2.3	Klinická účinnost	26
4.2.4	Nežádoucí účinky	31
4.3	Adalimumab	31
4.3.1	Farmakokinetika	31
4.3.2	Indikace a dávkování	31
4.3.3	Klinická účinnost	32
4.3.4	Nežádoucí účinky	35
4.4	Golimumab	36
4.4.1	Farmakokinetika	36
4.4.2	Indikace a dávkování	36
4.4.3	Klinická účinnost	36
4.4.4	Nežádoucí účinky léčby	39
4.5	Certolizumab	40
4.5.1	Farmakokinetické vlastnosti	40
4.5.2	Indikace a dávkování	40
4.5.3	Klinická účinnost	40
4.5.4	Nežádoucí účinky	44
4.6	Etanercept	44
4.6.1	Farmakokinetika	46
4.6.2	Indikace a dávkování	46
4.6.3	Klinická účinnost	46
4.6.4	Nežádoucí účinky	49
4.7	Nežádoucí účinky léčby inhibitory TNF- α	49
4.8	Doporučení pro sledování bezpečnosti léčby inhibitory TNF- α a pro léčbu ve zvláštních situacích	52
5	Abatacept (<i>Liliana Šedová</i>)	59
5.1	Mechanismus účinku	59
5.2	Farmakokinetika	59
5.3	Indikace a dávkování	59
5.4	Klinická účinnost	60
5.5	Nežádoucí účinky léčby	64
5.6	Doporučení pro sledování bezpečnosti léčby abataceptem a pro léčbu ve zvláštních situacích	65
6	Rituximab (<i>Karel Pavelka</i>)	67
6.1	Mechanismus účinku	67
6.2	Farmakokinetika	68
6.3	Indikace a dávkování	68
6.4	Klinická účinnost	69
6.5	Nežádoucí účinky	71
6.6	Doporučení pro sledování bezpečnosti léčby rituximabem a pro léčbu ve zvláštních situacích	72
7	Tocilizumab (<i>Heřman Mann</i>)	75
7.1	Mechanismus účinku	75
7.2	Farmakokinetika	76
7.3	Indikace a dávkování	76
7.4	Klinická účinnost	77
7.5	Nežádoucí účinky	80
7.6	Doporučení pro sledování bezpečnosti léčby tocilizumabem a pro léčbu ve zvláštních situacích	81

8	Anakinra (<i>Pavla Doležalová, Kateřina Jarošová</i>)	83
8.1	Mechanismus účinku a farmakokinetika	84
8.2	Indikace a dávkování	84
8.3	Klinická účinnost	85
8.4	Nežádoucí účinky	86
8.5	Doporučení pro sledování bezpečnosti léčby anakinrou	86
9	Canakinumab (<i>Pavla Doležalová</i>)	89
9.1	Mechanismus účinku a farmakokinetika	89
9.2	Indikace a dávkování	89
9.3	Klinická účinnost	89
9.4	Nežádoucí účinky	91
10	Belimumab (<i>Hana Ciferská</i>)	93
10.1	Mechanismus účinku	93
10.2	Farmakokinetické vlastnosti	94
10.3	Indikace a dávkování	94
10.4	Klinická účinnost	94
10.5	Nežádoucí účinky	96
11	Denosumab (<i>Jan Štěpán</i>)	99
11.1	Systém RANKL/NF- κ B a osteoklastická osteoresorpce	99
11.2	Mechanismus účinku	100
11.3	Farmakokinetika	100
11.4	Indikace a dávkování	101
11.5	Nežádoucí účinky léčby a inhibice RANKL ve tkáních jiných než kost	101
11.6	Doporučení pro sledování bezpečnosti léčby denosumabem	105
12	Biosimilární léčiva v revmatologii (<i>Karel Pavelka</i>)	107
12.1	Biosimilární léčiva v revmatologii	108
12.2	Průkaz biosimilarit	109
12.3	Klinické studie s biosimilárními léčivy	112
13	Hodnocení účinnosti biologické léčby v revmatologii (<i>Jakub Závada</i>)	115
13.1	Revmatoidní artritida	115
13.1.1	Hodnocení aktivity revmatoidní artritidy	115
13.1.2	Hodnocení odpovědi na léčbu	117
13.1.3	Hodnocení strukturálního poškození pomocí zobrazovacích metod	117
13.1.4	Hodnocení funkčního poškození	118
13.2	Axiální spondyloartritidy / ankylozující spondylitida	118
13.2.1	Hodnocení aktivity AS pomocí kompozitních indexů	120
13.2.2	Hodnocení odpovědi na léčbu	120
13.2.3	Hodnocení strukturálního poškození pomocí zobrazovacích metod	120
REVMATOLOGIE – SPECIÁLNÍ ČÁST		123
14	Terapie revmatoidní artritidy (<i>Petr Němec</i>)	125
14.1	Epidemiologie a patogeneze	125
14.2	Klinický obraz a diagnóza revmatoidní artritidy	126
14.3	Terapie revmatoidní artritidy	127

14.3.1	Farmakologická léčba revmatoidní artritidy	128
14.3.2	Algoritmus léčby revmatoidní artritidy	133
14.3.3	Infliximab v léčbě revmatoidní artritidy	136
14.3.4	Etanercept v léčbě revmatoidní artritidy	137
14.3.5	Adalimumab v léčbě revmatoidní artritidy	139
14.3.6	Golimumab v léčbě revmatoidní artritidy	141
14.3.7	Certolizumab pegol v léčbě revmatoidní artritidy	143
14.3.8	Biosimilární infliximab v léčbě revmatoidní artritidy	144
14.3.9	Abatacept v léčbě revmatoidní artritidy	144
14.3.10	Rituximab v léčbě revmatoidní artritidy	147
14.3.11	Tocilizumab v léčbě revmatoidní artritidy	149
15	Terapie spondyloartritid (<i>Karel Pavelka</i>)	153
15.1	Axiální spondyloartritidy	153
15.2	Klinické hodnocení aktivity SpA a odpovědi na léčbu	155
15.3	Terapie axiálních spondyloartritid	157
15.3.1	Nefarmakologická léčba	158
15.3.2	Farmakologická léčba	158
15.4	Anti-TNF léčba spondyloartritid	159
15.4.1	Biologické základy léčby	159
15.4.2	Infliximab v léčbě spondyloartritid	159
15.4.3	Etanercept v léčbě axiálních spondyloartritid	161
15.4.4	Adalimumab v léčbě axiálních spondyloartritid	162
15.4.5	Golimumab v léčbě axiálních spondyloartritid	163
15.4.6	Certolizumab v léčbě axiálních spondyloartritid	163
15.4.7	Otevřené otázky při léčbě anti-TNF u axiálních SpA	164
15.5	Doporučení ČRS pro léčbu axiálních spondyloartritid	164
16	Terapie psoriatické artritidy (<i>Jiří Štolfa</i>)	167
16.1	Klinický obraz a diagnostika PsA	167
16.2	Hodnocení aktivity psoriatické artritidy	169
16.3	Léčba psoriatické artritidy	170
16.3.1	Tradiční léčba psoriatické artritidy	170
16.3.2	Biologická léčba psoriatické artritidy	171
16.3.3	Nové syntetické malé molekuly	177
16.3.4	Účinnost nových molekul u pacientů se selháním předchozí léčby inhibitory TNF- α	177
16.3.5	Kombinace biologické léčby s metotrexátem	177
16.3.6	Strategie léčby psoriatické artritidy	178
17	Biologická léčba dětských revmatických onemocnění (<i>Pavla Doležalová</i>)	181
17.1	Juvenilní idiopatická artritida	182
17.1.1	Názvosloví a klasifikace	182
17.1.2	Diagnóza	183
17.1.3	Hodnocení aktivity a poškození	184
17.1.4	Obecné principy léčby	185
17.2	Difúzní onemocnění pojiva a systémové vaskulitidy	188
17.3	Autoinflamatorní onemocnění	188
18	Terapie systémového lupus erythematoses (<i>Dana Tegzová, Hana Ciferská</i>)	191
18.1	Epidemiologie a etiopatogeneze	191
18.2	Klinický obraz	191
18.3	Diagnóza a diferenciální diagnostika	193

18.4	Hodnocení aktivity a závažnosti choroby	195
18.5	Terapie SLE	195
18.5.1	Biologické léky ovlivňující B-lymfocyty	197
19	Biologická léčba osteoporózy (<i>Jan Štěpán</i>)	201
19.1	Biologická léčba osteoporózy při revmatoidní artritidě	201
19.1.1	Fokální marginální kostní eroze, úbytek subchondrální kosti a periartikulární osteopenie při revmatoidní artritidě	201
19.1.2	Generalizovaná osteoporóza při revmatoidní artritidě	202
19.2	Biologická léčba postmenopauzální osteoporózy	203
19.2.1	Denosumab v pivotních studiích	204
19.2.2	Dlouhodobá léčba denosumabem	207
19.2.3	Kompliance, perzistence a adherence při léčbě denosumabem	207
19.2.4	Kostní změny po přerušení léčby denosumabem	208
20	Terapie dny (<i>Jakub Závada</i>)	211
20.1	Etiologie a patogeneze dny	211
20.2	Klinický obraz	211
20.3	Terapie dny	212
20.3.1	Protizánětlivé léčebné strategie pro akutní a chronickou dnu	213
20.3.2	Hypourikemická léčba	216
21	Terapie vaskulitid (<i>Radim Bečvář</i>)	221
21.1	Takayasuova arteriitida	221
21.2	Obrovskobuněčná (temporální, Hortonova) arteriitida	224
21.3	Vaskulitidy s pozitivitou ANCA protilátek	225
21.4	Behçetova choroba	226
21.5	Henochova-Schönleinova purpura	228
22	Další vývoj biologické léčby (<i>Ladislav Šenolt</i>)	231
22.1	Nové biologické léky namířené proti známým cílům	231
22.1.1	Cílená léčba proti cytokinům	231
22.1.2	Cílená léčba proti lymfocytům	233
22.2	Nové biologické léky namířené proti novým cílům	234
22.2.1	Cílená léčba proti cytokinům	234
22.2.2	Cílená léčba ovlivňující lymfocyty	238
23	Farmakoekonomika biologické léčby v revmatologii (<i>Tomáš Doležal</i>)	241
GASTROENTEROLOGIE		245
24	Teoretická východiska a současná klinická praxe (<i>Milan Lukáš</i>)	247
24.1	Epidemiologie a patogeneze	247
24.2	Klinická charakteristika IBD	247
24.3	Konvenční (standardní) medikamentózní terapie	248
24.3.1	Aminosalicyláty (mesalazin a sulfasalazin)	248
24.3.2	Glukokortikoidy	249
24.3.3	Léčiva s imunosupresivním účinkem	249
24.3.4	Léčiva ovlivňující složení mikrobiální střevní flóry	249
24.4	Základy racionální terapie IBD	250

25	Obecné principy biologické léčby u IBD (<i>Milan Lukáš</i>)	253
25.1	Anti-TNF a protilátky využívané v terapii IBD	253
25.2	Antiintegrinové protilátky	253
25.3	Mechanismy účinku	254
25.4	Indikace k zahájení biologické terapie u CN	254
25.5	Indikace k zahájení biologické léčby u UC	255
25.6	Extraintestinální manifestace	255
25.7	Kontraindikace biologické léčby	255
25.8	Hodnocení efektivity léčby u IBD	256
25.9	Léčebné strategie používané u IBD	256
25.10	Deeskalační terapie (<i>exit strategy</i>)	258
25.11	Možnosti intenzifikace biologické léčby	259
25.12	Klinický přístup k nemocným s IBD, kteří ztratili odpověď na biologickou léčbu	260
25.13	Organizace biologické léčby u pacientů s IBD v České republice	262
26	Biologická léčba ulcerózní kolitidy (<i>Martin Bortlík</i>)	265
26.1	Infliximab v léčbě ulcerózní kolitidy	265
26.2	Adalimumab v léčbě UC	268
26.3	Metaanalýzy hodnotící efekt biologické léčby u nemocných s UC	270
26.4	Biologická léčba UC v klinické praxi	270
27	Biologická léčba Crohnovy choroby (<i>Milan Lukáš</i>)	277
27.1	Infliximab v klinických studiích u Crohnovy choroby	277
27.2	Adalimumab v klinických studiích u Crohnovy choroby	278
27.3	Metaanalýzy studií s biologickými léčivy u Crohnovy choroby	280
27.4	Biologická léčba CN v klinické praxi	282
28	Biologická terapie ve zvláštních situacích (<i>Martin Bortlík, Dana Ďuricová, Milan Lukáš</i>)	285
28.1	Biologická terapie v těhotenství a laktaci	285
28.2	Biologická terapie ve vyšším věku	287
28.3	Biologická terapie a její vliv na výsledky chirurgické léčby	288
28.3.1	Ulcerózní kolitida	288
28.3.2	Crohnova choroba	288
28.4	Biologická léčba u dětských pacientů	289
29	Nežádoucí účinky biologické léčby u idiopatických střevních zánětů (<i>Milan Lukáš</i>)	293
29.1	Alergické reakce	293
29.2	Infekční komplikace	293
29.2.1	Tuberkulóza	293
29.2.2	Oportunní mimostřevní a systémové infekce	293
29.2.3	Oportunní střevní infekce	294
29.3	Paradoxní autoimunitní reakce	294
29.3.1	Psoriaziformní kožní léze a palmoplantární pustulózní psoriáza	294
29.3.2	Léky indukovaný lupus-like syndrom	295
29.4	Nádorová onemocnění	296
29.4.1	Lymfoproliferativní nemoci	296
29.4.2	Nemelanomové kožní nádory	296
29.5	Preventivní opatření	296
29.5.1	Nejčastější infekční agens u nemocných s idiopatickými střevními záněty léčenými biologickými a imunosupresivními preparáty	296
29.5.2	Rizikové faktory pro vznik oportunní infekce	296
29.5.3	Vakcinace	297

30	Perspektivy biologické léčby IBD (<i>Milan Lukáš, Dana Ďuricová</i>)	299
30.1	Neuspokojivý stav současné medikamentózní terapie	299
30.2	Anti-TNF léčiva a nové indikace	299
30.3	Léčiva blokující migraci bílých krvinek (antiintegrinové a antiadhezinové protilátky)	301
30.4	Protilátky blokující IL-12/IL-23	301
30.5	Léčiva blokující intracelulární přenos signálu (signalling blocking agents)	302
31	Farmakoeconomika biologické léčby v gastroenterologii (<i>Tomáš Doležal</i>)	305
DERMATOLOGIE		307
32	Psoriasis vulgaris (<i>Petr Arenberger, Petra Cetkovská, Martina Kojanová</i>)	309
32.1	Biologika, mechanismus účinku, indikace, dávkování, účinnost, nežádoucí příhody	313
32.2	Kombinovaná léčba, změna biologika, setrvání na léčbě, ukončení a přerušení léčby	319
32.3	Biologická léčba a bezpečnost	319
32.4	Registr pacientů se závažnou psoriázou léčených biologiky	338
33	Biologické léky v dermatologii (<i>Tomáš Doležal</i>)	345
Rejstřík		347
Seznam použitých zkratk		355
Souhrn		361
Summary		363

Předmluva

Biologická léčba zcela změnila naše možnosti příznivého ovlivnění zánětlivých autoimunitních onemocnění a stala se obecně jednou z dominant medicíny 21. století. Vznik biologických léků byl umožněn dvěma paralelně běžícími vědeckými pokroky. Na jedné straně jde o mnohem detailnější pochopení patogeneze imunopatologického děje, které umožnilo na molekulární úrovni identifikovat cíle pro léčbu, na druhé straně pak jde o pokroky genetického inženýrství, jež dovolily tyto biologické léky vyrobit.

Takzvaná cílená léčba biologickými medikamenty je mnohem účinnější než léčba konvenčními chemickými preparáty, jak prokázaly velmi četné studie i jejich meta-analýzy. Poznatky z randomizovaných klinických studií byly doplněny výsledky z registrů biologické léčby, které odrážejí běžnou klinickou praxi u neselektované populace. Poskytují také mnohem více dat o dlouhodobé léčbě velkého množství pacientů a představují zlatý standard při hodnocení některých zřídkačích, ale potenciálně závažných nežádoucích účinků, jako jsou závažné infekce, autoimunitní onemocnění a malignity.

Konvenční léčba syntetickými, tzv. chorobu modifikujícími léky ovlivňovala především klinické symptomy onemocnění, ale velmi málo vlastní progresi onemocnění ve smyslu destrukcí a komplikací. Biologická léčba naproti tomu např. u revmatických onemocnění zpomaluje až zastavuje rentgenovou progresi, což je nesmírně důležité, protože paralelně se strukturální progresi se zhoršuje disabilita pacienta. Některé studie ukazují, že při časně léčbě rentgenově neprogreduje až 80 % pacientů léčených biologickými přípravky.

Pacienta však více než laboratorní údaje, biomarkery či rentgenové snímky zajímají symptomy jako bolest, ztuhlost, únavnost, kožní postižení či bolesti břicha a průjmy. Na těchto ukazatelích, které jsme si zvykli nazývat pacientem reportované ukazatele (patient reported outcomes – PRO), je jednoznačně viditelný vynikající efekt biologických léků, jež tímto způsobem výrazně zlepšují kvalitu života nemocných.

Kromě pozitivních účinků je však nutné vidět i negativní aspekty léčby. Prvním z nich jsou možné nežádoucí účinky. Biologické léky se zdají být velmi bezpečné s jednoznačně pozitivním poměrem účinnost/bezpečnost, ale ani 15 let praxe a velká expozice pacientů biologikům ještě nevyřešily všechny aspekty bezpečnosti, a další práce s registry je proto žádoucí.

Druhým negativním aspektem biologické léčby je její cena. Dostupné farmakoekonomické studie sice prokázaly oprávněnost těchto nákladů, ale zlevnění biologické léčby po nástupu tzv. biosimilars v současné době je velmi vítané.

V současné době je pro léčbu revmatických, kožních a gastrointestinálních onemocnění registrováno celkem devět biologických léků, které někdy dělíme na biologické léky blokující TNF- α a biologické léky s jiným mechanismem účinku. V pokročilém stupni vývoje ve fázi II a III klinického zkoušení je pak řada dalších biologických léků s jiným mechanismem účinku, jako je blokáda IL-6, IL-17, IL-12/23 atd. Kromě toho je ve vývoji řada tzv. malých molekul, které ve své podstatě nejsou biologickými léky, ale působí cíleně jako biologika. Příkladem mohou být inhibitory Janusových kináz, jako je třeba tofacitinib.

Je samozřejmě otázkou, zda je vývoj nových biologických léků nutný. Ale odpověď určitě zní ano, protože stále zůstává mnoho nevyřešených potřeb (tzv. unmet needs) při léčbě stávajícími biologickými léky. Příznivé odpovědi je docíleno asi u 70 % léčených a stavu remise pak u 30–40 % pacientů v běžné klinické praxi. Existuje proto potřeba nových a účinnějších biologických léků. Dalším požadavkem je lepší znalost prediktivních faktorů odpovědi, která umožní správný výběr biologického léku pro individuálního pacienta, v rámci tzv. personalizované medicíny. Samozřejmým ultimativním předpokladem řešení nevyřešených potřeb je dostupnost preparátu, který by chorobu zcela vyléčil, a nikoli jen modifikoval.

Uplatnění biologických preparátů se rozšiřuje i do dalších diagnóz, jako je systémový lupus erythematosus a další systémová onemocnění, ale na druhé straně i do léčby osteoporózy. Proto jsou této problematice věnovány zvláštní kapitoly.

Předkládaná monografie je prvním interdisciplinárním dílem v České republice, které se věnuje problematice biologické léčby. Řada pacientů má současně kloubní, kožní nebo gastrointestinální postižení a u těchto pacientů je spolupráce odborníků více specializací zásadní. Vzájemná výměna informací je nesmírně důležitá především v oblasti bezpečnosti. Například určitá harmonizace při screeningu latentní tuberkulózy, monitorování nemocných, očkování, během gravidity či operací je velmi žádoucí.

Knih vznikala poměrně rychle, a tak je třeba poděkovat především hlavním autorům za jejich koordinační práci a samozřejmě i všem dalším autorům. Velkou organizační práci pak odvedly MUDr. Marta Olejárová, CSc., a asistentka Veronika Špinglová.

Za poskytnutí podpory v rámci koncepčního rozvoje výzkumné organizace 023728 je nutné poděkovat zřizovateli, Ministerstvu zdravotnictví ČR.

Dále je nezbytné poděkovat sponzorům, bez jejichž přispění by nebylo možné knihu v této kvalitě za reálnou cenu vyrobit. Sponzoři však neměli žádný vliv na předkládané texty.

prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.

Úvod

1 Teoretické a preklinické aspekty vývoje biologických léčiv

Tomáš Zima, Libor Víték

Biologická léčiva patří mezi základní pilíře moderní léčby celé řady dříve velmi obtížně léčitelných onemocnění. Uplatňují se v terapii nemocí nádorových, autoimunitních, metabolických i infekčních a jejich vývoj je v současnosti doslova expanzivní. Je to dáno zejména pokrokem v poznání molekulárních příčin jednotlivých onemocnění, který je prakticky obratem reflektován v biotechnologickém vývoji nových potenciálních léčiv.

Pro pochopení významu biologických léků i dalšího vývoje v této oblasti je nicméně nezbytné přesně vymezit pojem „biologická léčiva“. Často je totiž vnímán pouze funkčně a za biologické léčivo je považován každý lék, který pokud možno selektivně ovlivňuje některý z intracelulárních mechanismů buněčné regulace. To je však velmi nepřesná definice, neboť za biologický lék lze považovat jen preparáty připravené biotechnologickými postupy, tedy produkci v biologickém vektoru. Takové léky se od klasických léků, připravených nejčastěji organickou syntézou, liší v mnoha ohledech, jež významně ovlivňují i budoucí rozvoj celého odvětví biologik. Jedná se zejména o velikost molekuly, která je v případě biologických léčiv nepoměrně větší a současně i náchylnější k degradaci. Dalším významným rozdílem je vysoká selektivita biologických léčiv, která většinou chybí klasickým lékům připraveným chemickou syntézou. Rozdíly lze dobře dokumentovat na příkladu dvou antiangiogenních preparátů. Prvním může být syntetický inhibitor receptoru pro vaskulární endoteliální růstový faktor 2 (VEGFR-2) vatalanib s tyrosinkinázovou inhibiční aktivitou, díky níž nedochází k fosforylaci VEGFR-2, a tím ani k aktivaci intracelulárních signalizačních drah. Přestože má tento preparát vysokou selektivitu vůči VEGFR-2, ovlivňuje i řadu dalších buněčných cílů. Jedná se o velmi malou heterocyklickou molekulu o velikosti pouhých 420 Da. Na druhou stranu je možné uvést monoklonální protilátky proti témuž receptoru (anti-VEGFR-2 protilátky tanibirumab a ramucirumab), které vazbou k VEGFR-2

inhibují jeho aktivaci přirozeným ligandem, VEGF. Ve srovnání s výše uvedeným syntetickým inhibitorem vatalanibem jsou však mnohem selektivnější. Vzhledem k faktu, že se jedná o protilátky, jsou to velmi velké molekuly (IgG protilátka má obecně velikost zhruba 150 kDa) a jsou to bílkoviny, což významně ovlivňuje jejich stabilitu se všemi farmakokinetickými i farmakodynamickými konsekvencemi. Podstatně složitější způsob přípravy biologických léčiv je také důvodem, proč generická biologika (tzv. biosimilární léčiva) mají podstatně odlišné vlastnosti v porovnání s klasickými generiky (malé syntetické molekuly).

1.1 Historie biologických léčiv

Historie biologických léčiv je dnes již velmi dlouhá a výčet nejzásadnějších objevů v biotechnologických oborech za posledních sto let je velmi zajímavý.

Pojem biotechnologie byl poprvé použit v roce 1919. Biotechnologický přístup v přípravě léků pro humánní medicínu se v širokém měřítku uplatnil již v roce 1942, při výrobě penicilinu. Nicméně kořeny biotechnologických postupů lze nalézt v ještě hlubší historii, na příkladech pasivní imunizace proti nejrůznějším infekčním onemocněním. Již v roce 1894 bylo v Evropě dostupné antidifterické koňské sérum pro terapeutické účely a do třicátých let 20. století byla sérová terapie rozšířena jako hlavní léčebný postup u mnoha dalších bakteriálních infekcí (např. tetanus, streptokoková pneumonie, neisseriová a hemofilová meningitida, erysipel, spála, černý kašel, shigellová dysenterie, botulizmus, antrax nebo brucelóza) a některých virových infekcí (spalničky, poliomyelitida, příušnice, plané neštovice).

Hlavní milníky v biotechnologických postupech pochopitelně zaznamenáváme podstatně později. První monoklonální protilátky byly připraveny v roce 1975, v roce 1976 byla založena první biotechnologická společnost (Genentech) a zhruba od této doby začíná nebývalý

vzestup biotechnologických objevů a aplikací. V roce 1977 byl poprvé exprimován lidský gen v bakteriích, v roce 1978 byl poprvé připraven lidský rekombinantní inzulin a o dva roky později byla Bergovi, Gilbertovi a Sangerovi udělena Nobelova cena za chemii za objevy v oblasti molekulární biologie a rekombinantní DNA.

V roce 1982 americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration, FDA) schválil první biotechnologický lék pro humánní použití; jednalo se o rekombinantní inzulin. V roce 1986 následovala první rekombinantní vakcína – očkovací látka proti infekci virem hepatitidy B – a v téže roce se na trhu objevuje rekombinantní interferon. V roce 1994 byla schválena rekombinantní DNÁza pro léčbu pacientů s cystickou fibrózou, v roce 1997 rituximab, chimérická monoklonální protilátka proti CD20, povrchovému receptoru B-lymfocytů, k léčbě nemocných s ne Hodgkinsonskými lymfomy. Následuje doslova expanze celého oboru, v roce 2006 Evropská léková agentura (EMA) schválila pro humánní použití první biosimilární léčivo (somatotropin).

1.2 Biologické léky – rozdělení

Biologické léky lze rozdělit do několika hlavních skupin. Jedná se zejména o:

- 1) biologické léky určené k imunomodulaci. Především jsou to monoklonální protilátky, do této skupiny však patří i některé rekombinantní fúzní proteiny, jako je například etanercept, fúzní TNF- α /anti-IgG1 bílkovina vyvazující TNF- α v cirkulaci nebo interferony;
- 2) hormony – typicky inzulin nebo růstový hormon;
- 3) vakcíny – například rekombinantní proteinová vakcína proti infekci virem hepatitidy B nebo lidskému papilomaviru;
- 4) růstové faktory – erythropoetin, trombopoetin nebo kolonie stimulující faktory a další;
- 5) enzymy pro léčbu dědičně podmíněných poruch intermediálního metabolismu (např. imigluceráza pro léčbu Gaucherovy choroby);
- 6) biologická léčiva ovlivňující hemostázu, jako jsou koagulační faktory F VII, F VIII, F IX, jiné inhibitory koagulace (trombomodulin, inhibitor tkáňového faktoru aj.) nebo aktivátory fibrinolýzy;
- 7) specifickou skupinu představují léčiva určená pro genovou terapii.

1.3 Názvosloví

Nomenklatura biologických léčiv se většinou neliší od názvosloví používaného v klasické farmakologii. Zvláštní pravidla však platí pro označování monoklonálních protilátek, pro něž bylo vytvořeno poměrně komplikované systematické názvosloví, které nicméně umožňuje již z názvu zjistit základní charakteristiky dané protilátky. Hlavní principy tohoto názvosloví je možné shrnout následujícím způsobem:

1. Koncovka *-mab* je používána pro monoklonální protilátky a jejich fragmenty.
2. Označení a identifikace monoklonálních protilátek podle původu jsou dány písmenem před koncovkou *-mab*:
 - o myši (omab, např. tositumomab, myši anti-CD20 protilátka);
 - i z primátů (imab, např. infliximab, chimérická lidská/myši anti-TNF- α protilátka);
 - u humánní (umab, např. adalimumab, humánní anti-TNF- α protilátka);
 - xi (ximab, např. infliximab, chimérická lidská/myši anti-TNF- α protilátka);
 - a potkaní (amab);
 - e křeččí (emab).
3. V názvu je zohledněna také indikace k podání dané protilátky:
 - -bac- bakteriální onemocnění (např. edobacomab, myši monoklonální protilátka proti endotoxinu);
 - -lim- autoimunitní onemocnění (např. adalimumab, anti-TNF- α protilátka);
 - -les- k diagnostice zánětlivých lézí (např. fanolesomab, myši monoklonální protilátka proti granulocytům);
 - -cir- onemocnění cirkulačního systému (např. ramucirumab, protilátka proti VEGFR-2; zde se však názvosloví se svým účelem příliš nepotkává, tato protilátka má význam v léčbě solidních nádorů a s cirkulačním systémem má společnou pouze inhibici angiogeneze).

Svoji nomenklaturu mají i fúzní proteiny na bázi nejčastěji Fc fragmentu IgG1 protilátky a receptoru pro některý s cytokinů. Taková biologika se označují koncovkou *-cept*.

Příkladem může být **etanercept**, což je fúzní protein Fc fragmentu IgG1 protilátky a receptoru pro TNF- α . Jinými příklady jsou **riloncept** (fúzní protein Fc fragmentu IgG1 protilátky a receptoru pro interleukin 1), **afibercept** (fúzní protein Fc fragmentu IgG1 protilátky