

Tofacitinib v léčbě ulcerózní kolitidy – vlastní zkušenosti

Tofacitinib in the treatment of ulcerative colitis – personal experience

K. Michnová

Care Comm s.r.o.

Z programu IV. IBD pracovních dnů Hořovice 2022 vám nabízíme souhrn z přednášky MUDr. Lenky Nedbalové, primářky oddělení pro léčbu nespecifických střevních zánětů – IBD centra Turnov, Krajská nemocnice Liberec, a. s., která byla zaměřena na zkušenosti s využitím tofacitinibu u pacientů s UC v podmínkách vlastní klinické praxe.

V teoretickém úvodu prim. MUDr. Nedbalová připomněla, že tofacitinib je malá molekula perorálně podávaného inhibitoru Janusových kináz, který snižuje signalizaci a produkci cytokinů, a tím omezuje zánětlivé procesy v patogenezi ulcerózní kolitidy (UC). V Evropské unii byl tofacitinib pro léčbu dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou formou UC, kteří měli neadekvátní odpověď na konvenční či biologickou léčbu nebo ji netolerovali, schválen v srpnu 2018 na základě výsledků studií OCTAVE Induction 1 a 2 a OCTAVE Sustain. Primárním cílem celého studijního programu byla klinická remise v 8. a 52. týdnu, klíčovými sekundárními cíli slizniční hojení v 8. a 52. týdnu a setrvalá remise bez potřeby kortikosteroidů v 52. týdnu.

Zásadními byly následující výsledky tofacitinibu 5 nebo 10 mg 2× denně ve studijním programu OCTAVE – oproti placebu:

- signifikantně více pacientů dosáhlo remise,
- signifikantně více pacientů dosáhlo slizničního hojení,

- signifikantně více pacientů dosáhlo setrvalé remise bez potřeby kortikosteroidů.

Více pacientů na tofacitinibu dosáhlo remise oproti placebu bez ohledu na předchozí selhání anti-TNF léčby. Redukce nebo eskalace udržovací dávky tofacitinibu umožňuje pacientům udržet si nebo znovu dosáhnout remise.

V Doporučeních ECCO pro léčbu UC (říjen 2021) se léčba tofacitinibem doporučuje k navození remise u pacientů se středně těžkou až těžkou UC, kteří nedostatečně reagují na konvenční léčbu nebo ji netolerují. Při rozhodování o léčbě těchto pacientů by měly být rovněž zváženy potenciální výhody perorální cesty podání a absence imunogenicity u tofacitinibu.

Předchozí metaanalýza randomizovaných klinických studií s tofacitinibem ukázala podobné pozitivní klinické a endoskopické výsledky jak u podskupiny pacientů dosud neléčených anti-TNF, tak těch, kterým již byla anti-TNF léčba v minulosti podávána. To se odrazilo i v nálezech nepřímé síťové metaanalýzy (Raine T et al, J Crohns Colitis 2022: 2–17), která nenašla důkazy statistického rozdílu mezi tofacitinibem a anti-TNF přípravky nebo ustekinumabem v klinických a endoskopických výsledcích u pacientů dosud neexponovaných biologické léčbě.

Závěry metaanalýzy ukazují na možný přínos tofacitinibu oproti adalimumabu

nebo vedolizumabu u pacientů s předchozí expozicí anti-TNF léčbě.

Tofacitinib v Doporučení pracovní skupiny IBD pro diagnostiku a medikamentózní léčbu UC

Indukční léčba

V 1. linii léčby UC není tofacitinib v ČR z prostředků veřejného zdravotního pojištění hrazen.

Ve 2. linii léčby UC je tofacitinib hrazen v terapii pacientů se středně těžkou či těžkou formou UC ověřenou koloskopicky a biopticky, u nichž došlo k selhání konvenční léčby, jsou kortikodependentní či kortikorefrakterní nebo u nich došlo k selhání imunosupresivní terapie a alespoň jednoho přípravku biologické léčby.

Udržovací léčba

Udržovací léčba slouží k udržení odpovědi nebo remise u pacientů s UC, kteří reagovali na indukční léčbu tofacitinibem. V případě ztráty odpovědi je vhodná intenzifikace léčby.

Duální terapie

Podle SPC tofacitinibu nebyla kombinovaná léčba s biologikou studována, je třeba se jí vyhnout. V ojedinělých případech je možno užít duální terapii off label u pacientů neodpovídajících na veškerou dostupnou biologickou či inovativní léčbu v monoterapii. Jak uvedla

prim. MUDr. Nedbalová, zejména kombinace tofacitinibu s vedolizumabem má v praxi zdokumentované výsledky, je o ni však nutno požádat prostřednictvím tzv. paragrafu 16.

Gravidita a laktace

Tofacitinib není v těhotenství doporučován. Před jeho vysazením je však vždy nutno zvážit potenciální přínos a riziko pro matku a plod, totéž platí i pro období laktace.

Vyšší věk

Tofacitinib není vhodný u starších pacientů z důvodu zvýšeného rizika infekčních komplikací (ve vyšším věku zejména herpes zoster).

Prim. MUDr. Nedbalová zdůraznila, že podle SPC je kontraindikací tofacitinibu hypersenzitivita na aktivní látku nebo jakoukoli pomocnou látku (pozor je třeba dát na pacienty netolerující laktózu), aktivní i latentní tuberkulóza, závažné infekce (sepsis) nebo oportunní infekce v anamnéze a těžké hepatální poškození. Při závažném renálním selhání (bez ohledu na to, je-li pacient dialyzován, nebo ne) se doporučuje redukce dávky. Ženám ve fertilním věku je třeba doporučit, aby během léčby tofacitinibem a nejméně 4 týdny po poslední dávce používaly účinnou antikoncepci (hormonální by měla být monokomponentní kvůli potenciálnímu protrombogenickému účinku tofacitinibu).

Tofacitinib by měl být podáván s opatrností u určitých skupin pacientů. Konkrétně u těch se známými rizikovými faktory pro žilní tromboembolizmus a s vrozenými poruchami koagulace, dále u pacientů podstupujících velké operace nebo imobilizovaných, po infarktu myokardu (v posledních 3 měsících), se srdečním selháním NYHA 3 a výše, s chronickým onemocněním plic nebo s malignitami (s výjimkou nemelanomových kožních karcinomů). Opatrnost je třeba i u pacientů se zvýšeným rizikem perforace gastrointestinálního traktu (pro divertikulární nemoc či užívání vysokodávkovaných systémových

kortikosteroidů nebo nesteroidních antirevmatik).

Před zahájením léčby tofacitinibem a během ní jsou proto vyžadována screeningová vyšetření na latentní/aktivní tuberkulózu, závažné nebo oportunní infekce, virovou hepatitidu B a C, herpes zoster/prodělané plané neštovice nebo očkování proti nim v anamnéze a na rizikové faktory pro žilní tromboembolizmus. Laboratorně je třeba vyšetřovat počty lymfocytů/neutrofilů a hladiny hemoglobinu.

U pacientů s revmatoidní artritidou užívajících tofacitinib bylo ve studii identifikováno zvýšené riziko tromboembolizmu a mortality. Jednalo se však o osoby starší 50 let s minimálně jedním dalším kardiovaskulárním rizikovým faktorem. Tofacitinib také vedl ke zvýšení hladin lipidů, ale bez klinicky významných změn v poměrech cholesterolu.

Léčba tofacitinibem v IBD centru KNL, a. s.

Prim. MUDr. Nedbalová zrekapitulovala, že do konce loňského roku bylo v IBD centru KNL, a. s., léčeno tofacitinibem deset pacientů. Z nich pět (50 %) je v remisi, dva (20 %) dospěli ke kolektomii, další dva (20 %) na léčbě tofacitinibem selhali a u jednoho (10 %) bylo nutno léčbu ukončit pro trombofilní stav.

Z uvedených deseti pacientů jich bylo pět (50 %) tofacitinibem léčeno ve 2. linii (po infliximabu) – tři (60 %) jsou v remisi, u jednoho (20 %) byla léčba vynuceně ukončena pro trombofilní stav a jeden (20 %) po indukci tofacitinibem selhal (léčba mu byla změněna na vedolizumab a je v remisi).

Zbývajících pět (50 %) pacientů bylo tofacitinibem léčeno ve 3. linii (po infliximabu a vedolizumabu) – dva (40 %) jsou v remisi, dva (40 %) podstoupili kolektomii a u jednoho (20 %) selhala udržovací léčba (je plánována kolektomie).

Kazuistika

Přínos tofacitinibu u pacientky s předchozí expozicí anti-TNF léčbě

Prim. MUDr. Nedbalová prezentovala případ pacientky s UC, kterou IBD cen-

trum KNL, a. s., převzalo do péče v prosinci 2020 – do té doby byla léčena na jiných pracovištích.

Jedná se o 33letou ženu, nekuřačku, abstinentku, administrativní pracovníci. V její rodinné anamnéze jsou přítomna autoimunitní onemocnění – Crohnova nemoc, hypotyreóza i diabetes mellitus.

Pacientka v dětství prodělala apendektomii, v 28 letech operaci cysty levého vaječnicku. Ulcerózní kolitida (levostranný typ) jí byla diagnostikována v roce 2011 při první graviditě. Pacientka rodila celkem dvakrát, při druhé graviditě v roce 2014 byla UC v remisi.

Farmakologická anamnéza zahrnovala systémový mesalazin v dávkách podle aktivity onemocnění, topické mesalaziny intermitentně, MMX budesonid, event. systémové kortikosteroidy při závažnější exacerbaci a Mutaflor intermitentně. Azathioprin neužívala.

V květnu 2019 došlo k výrazné exacerbaci obtíží s mnohočetnými stolicemi (i v noci) s příměsí krve a hlenu, tenesmy a mírnými bolestmi břicha. Pacientka byla bez teplot, chuť k jídlu měla dobrou.

K aktuální terapii mesalaziny jí byl přidán MMX budesonid.

Od listopadu 2019 pacientka změnila gastroenterologické pracoviště. Byla léčena kombinací topických a systémových mesalazinů – bez efektu.

Dne **12. prosince 2020** jí byly nasazeny systémové kortikosteroidy s pomalou deeskalací – bez efektu.

Sigmoideoskopie jí byla provedena **23. prosince 2020** a prokázala těžký zánět, hluboké ulcerace, erytém, edém a spontánní krvácení. Stav byl hodnocen jako endoskopické subskóre Mayo 3 a celkové skóre Mayo 12. Pacientka byla indikována do IBD centra KNL, a. s.

Při prvním vyšetření v centru **29. prosince 2020** byla pacientka ve špatném stavu – zimnice, nauzea, bolesti břicha difúzně, slabost, bez teploty, stolice 12krát denně s krví a hlenem, bolesti nosných kloubů. Během měsíce zhubla 12 kg – hmotnost 66 kg, výška 169 cm, BMI 23,3 kg/m².

Laboratorní hodnoty: fekální kalprotektin 3 000 µg/g, C-reaktivní protein (CRP) 95,1 mg/l, výrazná leukocytóza, anemie, trombocytóza, v diferenciální rozpočtu posun doleva.

Navrženou hospitalizaci pacientka odmítla, proto medikována ambulantně – vysokodávkované kortikosteroidy (Medrol tbl. 32 mg/den), antibiotická léčba Ciprofloxacinem tbl. 1 000 mg/den, dále Nolpaza tbl. 80 mg/den, Entizol tbl. 1 000 mg/den (Asacol enema večer), Mutaflor tbl. 100 mg/den, Ferinject i.v. aplikován v IBD centru. Pacientce byla doporučena eliminační dieta, sipping, doplňování tekutin, vitamínů a stopových prvků.

Stav se nadále zhoršoval, napodruhé již pacientka hospitalizaci akceptovala. Byla hospitalizována **od 1. do 18. ledna 2021**, zahájeno podávání hydrokortizonu i.v., antibiotik i.v. a inhibitorů protonové pumpy i.v. Dále Venofer/Ferinject i.v., parenterální výživa, analgetická a antipyretická terapie a Clexane s.c. jednou za 24 hod.

Dne **6. ledna 2021** provedena indikační koloskopie k zahájení záchranné terapie infliximabem. Potvrzen rozsah onemocnění od rekta do céka i backwash ileitida. Závěr: těžká UC pankolitida (extenzivní typ) – endoskopické subskóre Mayo 3, celkové skóre Mayo 12.

Po první aplikaci infliximabu se klinický a laboratorní stav pacientky výrazně zlepšil – CRP 5,9 mg/l, diferenciální rozpočet bez posunu doleva, pokles leukocytů a trombocytů, navýšení hemoglobinu a erytrocytů. Celkové skóre Mayo 7 bylo odhadované, protože v dané situaci nebyla provedena endoskopie.

Pacientka dále užívala Prednison tbl. 40 mg/den, Entizol tbl. 1 000 mg/den, inhibitory protonové pumpy, Ferinject i.v. opakovaně, sipping, vitaminy a stopové prvky a dodržovala eliminační dietu.

Hodnotící koloskopie **31. března 2021** prokázala kompletní slizniční remisi od lienální flexury orálním směrem až do céka včetně zhojení backwash ileitidy, ale zároveň přetrvávající těžkou aktivitu onemocnění od rekta po lineální flexuru. Výrazně pokleslo množství fekálního kalprotektinu (48,8 µg/g) – stav hodnocen endoskopickým subskóre Mayo 3 a celkovým skóre Mayo 7.

Bezprostředně po koloskopii proběhla aplikace infliximabu (po 6 týdnech), vzhledem k nižší sérové koncentraci léku po indukci bez tvorby protilátek byla zvažována následná intenzifikace léčby infliximabem po 4 týdnech. Během dvou týdnů však došlo laboratorně i klinicky k těžké exacerbaci obtíží, odhadované celkové skóre Mayo 12 (nebyla provedena endoskopie).

Dne **16. dubna 2021** indikována změna léčby na tofacitinib 10 mg 2× denně. V této souvislosti prim. MUDr. Nedbalová připomněla data Ungara R, ECCO 2019), z nichž vyplývá, že v popsané situaci nelze vyčkávat, protože míra odpovědi na tofacitinib je do značné míry závislá na počtu předchozích linií biologické léčby. V uvedené práci endoskopického hojení po 6 měsících léčby tofacitinibem dosáhlo 87 % pacientů bez předchozí expozice biologické léčbě, 57 % po jedné linii biologické léčby. S každou další linií předchozí biologické léčby účinnost dále výrazně klesala.

Při následných kontrolách se klinický stav pacientky při léčbě tofacitinibem

postupně zlepšoval, **v červnu 2021** byly vysazeny systémové kortikosteroidy.

Koloskopie dne **10. srpna 2021** prokázala kompletní zhojení v céku a ascensdens, bez slizničních známek prodělané UC, v transverzu ojedinělé drobné jizvy po zhojených vředech, descendens, sigma a rektum zhojeno. Endoskopické subskóre Mayo 0.

Klinicky byla pacientka bez bolestí břicha i jiných obtíží, stolice 1–2krát denně bez příměsí krve a hlenu, přibrala 14 kg (BMI 26,1 kg/m²), fekální kalprotektin 18,3 µg/g, CRP 3,1 mg/l, kompletně se normalizovaly i ostatní laboratorní výsledky. Celkové skóre Mayo 0–1.

Vzhledem k těžkému vstupnímu stavu pokračuje dále aplikace tofacitinibu 10 mg 2× denně. Při zatím poslední kontrole **18. ledna 2022** byla pacientka klinicky a laboratorně kompletně v remisi.

Tofacitinib v praxi potvrzuje výsledky ze studií OCTAVE, v nichž prokázal účinnost u pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní UC nezávisle na předchozím selhání anti-TNF léčby. Jeho dávkování může být upravováno pro udržení remise nebo její opětovné dosažení. Bezpečnostní profil tofacitinibu je příznivý, případné nežádoucí účinky lze minimalizovat při znalosti individuálních rizik pacienta, dobrém screeningu a kvalitním monitoringu průběhu léčby.

*Ing. Kateřina Michnová
šéfredaktorka Care Comm s.r.o.
katerina.michnova@carecomm.cz*

Tato zpráva vznikla s podporou společnosti Pfizer, spol. s r.o.