

Terapeutické monitorování biologických léčiv: na cestě k personalizované medicíně

Therapeutic monitoring of biologics: on the way to personalized medicine

K. Černá

Klinické a výzkumné centrum pro střevní záněty, Klinické centrum ISCARE a.s. a 1. LF UK v Praze

Dne 9. 12. 2022 se v nizozemském Amsterdamu uskutečnil 3. ročník symposia s názvem „Terapeutické monitorování biologických léčiv: na cestě k personalizované medicíně“, které pořádalo Univerzitní medicínské centrum Amsterdam (UMC) společně se vzdělávací institucí Sanquin Academy a Centrem klinické medicíny Reade Amsterdam. Celodenní akce byla věnována terapeutickému monitorování biologických léčiv používaných v gastroenterologii, revmatologii, dermatologii, onkologii a v dalších oborech klinické medicíny.

Úvodní sdělení přednesl revmatolog Gertjan Wolbink z Centra klinické medicíny Reade. Poukázal na to, že při personalizaci biologické terapie je nezbytné brát v úvahu mj. velikost podávané molekuly, její metabolismus a clearance, imunogenicitu, ale i aktivitu a chování základního onemocnění a pacientovy individuální genetické predispozice.

Velká očekávání vzbuzovala prezentace Guro Gann z Diakonhejmet Hospital z norského Osla o výsledcích studií NOR-DRUM-A a NOR-DRUM-B (Norwegian Drug Monitoring trials), v nichž byl zkoumán přínos proaktivního terapeutického monitorování (TDM) farmakokinetiky infliximabu (IFX) u pacientů s idiopatickými střevními záněty, revmatickou artritidou, psoriatickou artritidou, psoriázou a ankylozující spondylartritidou. Tato očekávání byla bezesbýtku naplněna. Ve studii NOR-DRUM-A (n = 400),

kteřá sledovala prvních 30 týdnů terapie IFX, sice nebyla prokázána signifikantně vyšší míra dosažení klinické remise u pacientů sledovaných proaktivním TDM, avšak bezpečnostní data byla i z krátkodobého/střednědobého pohledu u proaktivně monitorovaných pacientů významně lepší. Studie NOR-DRUM-B (n = 450) hodnotila klinický stav pacientů po 52 týdnech léčby IFX: v proaktivně monitorované kohortě dosáhlo klinické remise 73,6 % pacientů a ve standardně sledované kohortě 55,9 % pacientů (p < 0,001). V diskuzi o tom, proč se význam TDM při hodnocení klinické remise pro indukční a udržovací léčbu liší, zazněly zejména argumenty poukazující na odlišné mechanismy vzniku primárního a sekundárního selhání léčby IFX. Guro Gann informovala o tom, že výsledky NOR-DRUM studií by měly být implementovány do doporučení EULAR ohledně TDM v revmatologii.

Zoe Van Kempen z Neurologické kliniky UMC předložila data ze studie NEXT-MS týkající se TDM u natalizumabu při terapii roztroušené sklerózy. Nizozem-

ské centrum terapie RS dosahuje při hladinách natalizumabu > 40 µg/ml signifikantně vyšší míry remise než u hladin nižších.

Aktuální přístup k TDM v centrech pro terapii idiopatických střevních zánětů (IBD) shrnula ve své prezentaci Krisztina Gecse z UMC. Její přednáška s názvem „Optimální cut-off sérové hladiny biologik v léčbě IBD“ byla velmi praktická, protože mj. sumarizovala doporučené minimální údolní koncentrace nejčastěji používaných biologických léčiv v gastroenterologii. Doporučené hodnoty udává tab. 1.

Profesor Mulleman z univerzitní nemocnice z francouzského Tours informoval o nově schváleném evropském projektu ENOTTA (European Network on Optimising Treatment with Therapeutic Antibodies in Chronic Inflammatory Diseases). Cílem projektu je vytvoření mezioborové celoevropské sítě pracovišť, které se zabývají TDM, aby bylo možné lépe strukturovat vědecký výzkum v této oblasti a usnadnit zavádění individualizované (TDM řízené) nákladově efektivní optimalizace dávek tera-

Tab. 1. Cut-off údolní koncentrace biologických léčiv při terapii idiopatických střevních zánětů dle Gecse (v µg/ml).

Tab. 1. Cut-off valley concentration of biological drugs in the IBD therapy according to Gecse (in µg/ml).

Fáze léčby	Infliximab	Adalimumab	Golimumab	Vedolizumab	Ustekinumab
indukční	7–10	8–12	3–7	33–37	4,5–12,5
udržovací	5–10	8–12	1–3	15–20	4,5–12,5

peutických protilátek do každodenní klinické praxe. Zájemci o účast v projektu najdou podrobné informace na www.cost.eu/actions/CA21147.

Značná část symposia byla věnována tzv. dashboard systémům – softwarovým nástrojům určeným k optimalizaci dávkování biologik. Tyto softwarové aplikace byly vytvořeny se znalostí výskytu protilátek proti danému biologiku v populaci, neutralizačních schopností těchto protilátek, vlivu farmakokinetiky na efekt léčiva, bezpečnostních aspektů

terapie daným léčivem atd. Po zadání konkrétních dat individuálního pacienta dokáže systém navrhnout optimální a individualizované dávkování léku. Jurij Hanžel ze slovinské Lublaně uvedl, že např. systém I-Dose velmi dobře pracuje s daty IBD pacientů – více informací o tomto nástroji zájemci najdou v publikaci Dubinsky MC et al. Dashboard-Driven Accelerated Infliximab Induction Dosing Increases Infliximab Durability and Reduces Immunogenicity. *Inflamm Bowel Dis* 2022; 28(9): 1375–1385.

V pořadí 4. mezinárodní symposium TDM by se mělo uskutečnit v září 2023 v norském Oslu.

Poděkování

Děkuji Nadačnímu fondu IBD-COMFORT za podporu účasti na sympoziu.

*MUDr. Karin Černá
Klinické a výzkumné centrum pro
střevní záněty, Klinické centrum a.s.
a 1. LF UK v Praze
cernak@iscare.cz*