Modulátor receptorů pro S1P – nová možnost léčby ulcerózní kolitidy v první linii

S1P receptor modulator – a new first-line treatment option for ulcerative colitis

Do armamentária léčby pacientů s ulcerózní kolitidou (UC) v první linii přibyl od 1. ledna letošního roku etrasimod, modulátor sfingosin-1-fosfátových (S1P) receptorů druhé generace. Jako jediný z moderních léků disponuje i daty o účinnosti v léčbě proktitidy a je možné jej užít již u pacientů od 16 let věku. Prvním zkušenostem s jeho užitím v tuzemské klinické praxi bylo věnováno v programu 8. kongresu České gastroenterologické společnosti sympozium podpořené společností Pfizer.

Etrasimod jako modulátor receptorů pro sfingosin-1-fosfát (S1P) se váže na receptory S1P1,4,5 a neovlivňuje S1P2,3. Mechanizmus jeho účinku spočívá v regulaci migrace T-lymfocytů z lymfatických nik. Trvalá internalizace receptorů S1P a jejich degradace částečně a reverzibilně blokují kapacitu T-lymfocytů vystupovat z lymfatických orgánů, čímž se snižuje počet aktivovaných lymfocytů ve tkáních, a tím i jejich migrace do místa zánětu. Snížení počtu lymfocytů v periferní cirkulaci indukované etrasimodem má rozdílné účinky na subpopulace leukocytů – působí vyšší pokles počtu buněk zapojených do adaptivní imunitní odpovědi, která se podílí na patogenezi ulcerózní kolitidy (UC). Etrasimod má minimální vliv na buňky zapojené do přirozené imunitní odpovědi, neoslabuje tedy imunitní dozor.

Dosažení klinické remise bez potřeby kortikosteroidů

Jak připomněl první přednášející prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc., přednosta Kliniky ISCARE, Praha, etrasimod byl pro klinické užití v léčbě UC v Evropě schválen na základě výsledků programu studií ELEVATE-UC 52 a ELEVATE-UC 12.

ELEVATE-UC 52 zahrnovala indukční a následně udržovací léčbu, výjimečnost této studie, jak připomněl prof. Lukáš, byla v jejím designu „treat through", to znamená, že po indukční fázi nenásledovala re-randomizace a hodnoceni byli všichni pacienti, kteří byli exponováni aspoň jedné dávce etrasimodu. Studie ELEVATE-UC 12 byla indukční studie, která hodnotila účinnost etrasimodu v této úvodní fázi.

Pacienti léčení etrasimodem ve studii ELEVATE-UC 52 (Sandborn et al., Lancet 2023) dosáhli ve srovnání s placebem statisticky významně vyšší míry klinických remisí (primární cíl) jak ve 12. týdnu (27 vs. 7 %, absolutní rozdíl [Δ] 19,8 %), tak v 52. týdnu (32 vs. 7 %, Δ 25,4 %). *„Důležité je připomenout, že všichni, kdo byli v 52. týdnu v klinické remisi, jí dosáhli bez nutnosti užívání kortikosteroidů,"* zdůraznil prof. Lukáš.

Dále uvedl, že v časopisu Lancet byly recentně publikovány výsledky studie ENLIGHT UC provedené u pacientů asijské populace (Wu et al., Lancet Gastroenterol Hepatol 2025). *„Pro nás je tato studie zajímavá jednak tím, že má klasický design s re-randomizací po 12 týdnech indukce, a jednak tím, že ověřila, že etrasimod je efektivní bez ohledu na rasu, protože asijská populace na některé léky reaguje jinak než evropská a naopak. Výsledky etrasimodu dosažené v ENLIGHT UC jsou lepší než v registrační studii, protože do udržovací fáze postoupili jen pacienti s odpovědí na indukční léčbu,"* připomněl prof. Lukáš.

Primárního cíle, kterým byla klinická remise, dosáhlo v porovnání s placebem 48,1 vs. 12,5 % pacientů, Δ 35,9 %. Pokud jde o sekundární účinnostní cíle, klinické odpovědi dosáhlo 79,2 vs. 35 %, Δ 45,6 %, a endoskopického zlepšení 61 vs. 15 % pacientů, Δ 46,6 %.

Etrasimod v datech od českých pacientů

Prof. Lukáš prezentoval dosavadní výsledky etrasimodu v tuzemské klinické praxi. V českém registru IBD pacientů na biologické terapii CREDIT jsou aktuálně údaje od 39 pacientů léčených etrasimodem. Většina z nich (60 %) jej užívala v první linii léčby po selhání konvenční terapie aminosalicyláty, kortikosteroidy anebo azathioprinem a 30 % po selhání předchozí biologické léčby.

„Bližší rozdělení pacientů podle rozsahu jejich onemocnění ukazuje, že přibližně třetina měla pankolitidu, třetina levostrannou formu UC a třetina proktitidu. To je významný aspekt etrasimodu, protože do studie ELEVATE-UC 52 byli zařazeni i nemocní s proktitidou, dokonce limitovanou pod 10 cm, což bylo v registračních studiích jiných léků vylučovacím kritériem. Nabízí se tak velká šance využít etrasimod právě u těchto pacientů," doplnil prof. Lukáš.

Výsledky etrasimodu v registru CREDIT označil vzhledem k zatím krátkému

mediánu doby sledování 3 měsíce a malému počtu pacientů za poměrně pozitivní. Podíl nemocných s potřebou současného užívání kortikosteroidů klesl oproti 59 % na začátku léčby etrasimodem na necelých 35 % při poslední zaznamenané kontrole. Také hodnocení odpovědí podle skóre Mayo ukazuje, že remise při léčbě etrasimodem dosahuje v tuzemské praxi třetina nemocných. *„Samozřejmě u pacientů, kteří již byli v minulosti exponováni biologická léčbě, je odpověď obvykle horší, nicméně i tady jsou signály, že alespoň u některých z nich může etrasimod dobře fungovat,“* uvedl prof. Lukáš s odkazem na data z registru CREDIT, podle nichž bylo při své poslední zaznamenané kontrole v remisi necelých 36 % pacientů užívajících etrasimod ve druhé linii a 25 % s etrasimodem ve třetí a vyšší linii.

Podle očekávání docházelo u pacientů při léčbě k určitému poklesu počtu leukocytů, který ale nebyl klinicky významný – z 8,1 × 10^9/l na začátku na 5,6 × 10^9/l při poslední kontrole.

Významným laboratorním ukazatelem zlepšení jsou koncentrace fekálního kalprotektinu, které byly při léčbě etrasimodem v praxi významně sníženy – z mediánu 675 µg/g na začátku na 168 µg/g při poslední kontrole.

Ještě detailnější pohled na léčbu etrasimodem nabídl prof. Lukáš, když prezentoval soubor 30 pacientů z Klinického centra pro střevní záněty ISCARE. *„Průměrná doba trvání jejich nemoci byla dlouhá, pět let, a stejně jako v celém registru CREDIT byli i oni podle rozsahu svého onemocnění rozděleni přibližně na třetiny mezi proktitidu, levostrannou formu a difuzní kolitidu. Většina jich byla v minulosti exponována kortikosteroidům, někteří imunomodulátorům. U osmi pacientů jsme museli terapii ukončit pro neúčinnost nebo někdy i zhoršení – nikoli vinou léku, ale progrese onemocnění. U 22 pacientů léčba probíhá, přičemž 11 z nich již dokončilo 12 týdnů podávání v indukční fázi,“* zrekapituloval prof. Lukáš.

Průměrná hodnota parciálního skóre Mayo hodnotícího symptomy činila v době zahájení léčby etrasimodem u pacientů v ISCARE 2,2 a po 12 týdnech klesla na 0,7. Snížily se i průměrné koncentrace fekálního kalprotektinu – z necelých 770 na 210 µg/g.

„Významné je, že etrasimod má efekt na slizniční zhojení, tedy na zlepšení endoskopického skóre Mayo – při zahájení léčby dosahovalo v průměru hodnoty 2,2 a po 12 týdnech kleslo na 0,7,“ zdůraznil prof. Lukáš a závěrem dodal: *„I na základě dosavadní krátké praktické zkušenosti můžeme říci, že etrasimod je účinná a bezpečná terapie UC. Pozorovali jsme vznik pouze jedné artralgie a jedné kožní alergické reakce, neprokázal se žádný systémový efekt ve smyslu vyššího výskytu infekcí. Důležité je, že můžeme etrasimod použít již v první linii léčby a že můžeme léčit i pacienty s proktitidou. Nemocní pak uvítají i jeho jednoduché perorální podání jednou denně. Do budoucna se rýsuje možnost kombinace etrasimodu s jinými léky u pacientů s UC refrakterní na léčbu,“* uvedl závěrem prof. Lukáš.

Tableta, nebo injekce? Na formě podání záleží

MUDr. Štefan Konečný z Interní gastroenterologické kliniky LF MU a FN Brno ve druhém sdělení sympozia uvedl, že navzdory příchodu nových molekul nebylo podle výsledků retrospektivní observační studie zahrnující více než 26 000 pacientů s IBD (Esposti et al., Dig Liver Dis 2024) téměř 30 % z nich v rozmezí posledního roku léčeno moderními terapiemi, ačkoli by pro ně byly vhodné.

„Neměli bychom zapomínat na to, že ulcerózní kolitida významně narušuje životy našich pacientů. Podle publikovaných dat jich 79 % uvádí, že jim onemocnění brání vést normální život, 62 % má pocit, že UC má vliv na jejich duševní pohodu a 84 % se obává dlouhodobých dopadů – dalších vzplanutí onemocnění i kolorektálního karcinomu,“ připomněl MUDr. Konečný.

Uvedl také že podle Rubinovy studie (Inflamm Bowel Dis 2021) existuje velká diskrepance mezi tím, jak vnímají zátěž onemocnění pacienti a jak jejich lékaři. Jako hlavní příznak UC, který má vliv na kvalitu života, hodnotilo přítomnost krvavých průjmů 82 % lékařů, ale jen 51 % pacientů. Naopak pacienti oproti lékařům uváděli jako nejvíce obtěžující střevní urgence (72 vs. 62 %) nebo únavu (59 vs. 35 %). *„I to by nám mohlo pomoci lépe nacházet terapii šitou na míru konkrétnímu pacientovi,“* uvedl MUDr. Konečný a ilustroval to dvěma kazuistikami ze svého pracoviště.

Kazuistika 1

První byl případ 43leté pacientky, které byla diagnostikována levostranná forma UC ve 13 letech. Byla dlouhodobě léčena 5-ASA, lokálními kortikosteroidy a přechodně také perorálními kortikosteroidy. V květnu letošního roku u ní došlo ke zhoršení stavu. Počet stolic se navýšil na 4–6 denně s občasnou příměsí krve a střevní urgencí a fekální kalprotektin dosahoval 890 µg/g. Pacientka byla bez komorbidit i mimostřevních příznaků.

„Žena žije velmi aktivně, věnuje se prodeji zdravotnických doplňků a kosmetiky, s čím je spojeno časté cestování mimo ČR. Volili jsme nejprve perorální terapii azathioprinem, při níž ale u ní došlo k rozvoji nežádoucích účinků. Další volbou tedy byl etrasimod, který je indikován v léčbě pacientů se středně těžkou až těžkou UC, kteří měli nedostatečnou odpověď, ztrátu odpovědi nebo intoleranci na konvenční léčbu, což byl případ i této pacientky, nebo na biologickou léčbu,“ uvedl MUDr. Konečný.

Připomněl, že žena i vzhledem ke své práci preferovala perorální léčbu, které obecně podle údajů ze studií dává přednost až 85 % pacientů – a etrasimod se podává perorálně v dávce 2 mg jednou denně. Po jeho nasazení u ženy z prezentované kazuistiky došlo k rychlému ústupu potíží, normalizaci počtu stolic, vymizení urgencí a normalizaci fekálního kalprotektinu.

Kazuistika 2

Jako druhý představil MUDr. Konečný případ 35letého muže, jemuž byla UC

diagnostikována v roce 2022 a byl na perorální terapii 5-ASA. Letos v červenci došlo ke zhoršení stavu se 2–4 stolicemi denně, občas s příměsí krve, se střevními urgencemi a hodnotou fekálního kalprotektinu 402 µg/g. Endoskopicky byla u pacienta potvrzena distální proktitida, bez efektu lokální terapie. *„Pacient pracuje jako učitel, aktivně sportuje. Má obavy z nežádoucích účinků imunosupresivní terapie a také strach z jehel. I proto jsme pro něj zvolili léčbu etrasimodem, který má navíc jako jediný potvrzenu krátkodobou i dlouhodobou účinnost u pacientů s izolovanou proktitidou. To se potvrdilo i v tomto případě – krátce po zavedení terapie došlo k ústupu potíží, normalizaci počtu stolic, vymizení urgencí, normalizaci fekálního kalprotektinu endoskopického nálezu,“* zrekapituloval MUDr. Konečný.

Nová léčba – nové obavy? Není objektivní důvod

Na závěr se MUDr. Konečný zamyslel nad tím, co by mohlo v praxi zpomalovat větší rozšíření etrasimodu. Před léčbou modulátorem S1P jsou například potřeba určitá doplňková vyšetření. *„Ta by ale neměla být větší překážkou. Vedle vyšetření, která se provádějí běžně třeba u všech pacientů před biologickou léčbou, se jedná navíc vlastně pouze o EKG k vyloučení bradykardie nebo arytmie a o oční vyšetření. To je ale před zahájením léčby etrasimodem vyžadováno jen u pacientů s diabetem, uveitidou nebo předchozím onemocněním sítnice, u všech ostatních je možno toto vyšetření provést až během 3.–4. měsíce léčby,“* uvedl MUDr. Konečný.

Ani obavy z nežádoucích účinků by neměly nasazení etrasimodu limitovat. Bezpečnostní výsledky studií ELEVATE-UC 52 i 12 prokázaly, že u pacientů užívajících etrasimod není vyšší výskyt nežádoucích příhod, závažných nežádoucích příhod ani nežádoucích příhod, které vedly k ukončení léčby, a nedošlo k žádnému úmrtí.

„U všech moderních perorálních terapií IBD bývá přítomna obava z infekcí, ale u etrasimodu nebyl prokázán jejich vyšší výskyt během terapie – více se jich naopak objevilo v placebovém rameni. Ze závažných infekcí byla ve studiích ELEVATE-UC při léčbě etrasimodem pozorována pouze jednou cytomegalovirová infekce. Ani obavy z infekčních komplikací by rozhodně neměly být překážkou použití etrasimodu v léčbě pacientů s UC,“ zdůraznil závěrem MUDr. Konečný.

MUDr. Michaela Bachratá
odborná redakce Care Comm s.r.o.
michaela.bachrata@carecomm.cz