

Vladimír Zbořil a kolektiv

IMUNOSUPRESIVA V LÉČBĚ IDIOPATICKÝCH STŘEVNÍCH ZÁNĚTŮ



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**.

Používání elektronické verze knihy je umožněno jen osobě, která ji legálně nabyla a jen pro její osobní a vnitřní potřeby v rozsahu stanoveném autorským zákonem. Elektronická kniha je datový soubor, který lze užívat pouze v takové formě, v jaké jej lze stáhnout s portálu. Jakékoliv neoprávněné užití elektronické knihy nebo její části, spočívající např. v kopírování, úpravách, prodeji, pronajímání, půjčování, sdělování veřejnosti nebo jakémkoliv druhu obchodování nebo neobchodního šíření je zakázáno! Zejména je zakázána jakákoliv konverze datového souboru nebo extrakce části nebo celého textu, umísťování textu na servery, ze kterých je možno tento soubor dále stahovat, přitom není rozhodující, kdo takovéto sdílení umožnil. Je zakázáno sdělování údajů o uživatelském účtu jiným osobám, zasahování do technických prostředků, které chrání elektronickou knihu, případně omezují rozsah jejího užití. Uživatel také není oprávněn jakkoliv testovat, zkoušet či obcházet technické zabezpečení elektronické knihy.





Copyright © Grada Publishing, a.s.

IMUNOSUPRESIVA V LÉČBĚ IDIOPATICKÝCH STŘEVNÍCH ZÁNĚTŮ

Hlavní autor:

Doc. MUDr. Vladimír Zbořil, CSc.

Autorský kolektiv:

MUDr. Marie Pazourková

MUDr. Lucie Prokopová

MUDr. Jana Řádková

Doc. MUDr. Vladimír Zbořil, CSc.

Recenzovala:

Doc. MUDr. Zdeňka Zádorová, CSc.

Publikace vznikla s podporou grantu NR/8071-3.

© Grada Publishing, a.s., 2007

Obrázky dodali autoři.

Cover Photo © profimedia.cz, 2007

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 2784. publikaci

Odpovědná redaktorka Mgr. Jana Maláčková

Sazba a zlom Josef Lutka

Počet stran 128

1. vydání, Praha 2007

Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod, a. s.

Husova ulice 1881, Havlíčkův Brod

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

Postupy a příklady v této 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.

Všechna práva vyhrazena. Tato kniha ani její část nesmějí být žádným způsobem reprodukovány, ukládány či rozšiřovány bez písemného souhlasu nakladatelství.

ISBN 978-80-247-1563-6 (tištěná verze)

ISBN 978-80-247-6045-2 (elektronická verze ve formátu PDF)

© Grada Publishing, a.s. 2011

Obsah

Seznam zkratk	7
1 Historie imunosupresivní terapie idiopatických střevních zánětů (V. Zbořil)	9
2 Imunosupresivní terapie (V. Zbořil)	17
2.1 Definice imunosupresivní terapie	17
2.2 Dělení imunosupresivní terapie	18
2.3 Mechanizmy účinku imunosupresiv v terapii idiopatických střevních zánětů	24
3 Imunosupresiva v terapii idiopatických střevních zánětů (V. Zbořil, L. Prokopová, J. Řádková, M. Pazourková)	37
3.1 Kortikosteroidy	37
3.2 Azathioprin, 6-merkaptopurin, 6-thioguanin	39
3.3 Metotrexát	41
3.4 Cyklosporin	43
3.5 Takrolimus – FK506	45
3.6 Mykofenolát mofetil	45
3.7 Cyklofosfamid	45
3.8 Thalidomid	46
3.9 Jiné léky a léčebné postupy s imunosupresivními účinky	46
4 Konvenční a nekonvenční imunosuprese v terapii idiopatických střevních zánětů (V. Zbořil)	56
5 Imunosupresiva v léčbě ulcerózní kolitidy (V. Zbořil)	59
5.1 Indikace a kontraindikace	59
5.2 Imunosupresiva v indukci remise ulcerózní kolitidy	65
5.3 Imunosupresiva v profylaxi ulcerózní kolitidy	67
5.4 Imunosupresiva v léčbě komplikací ulcerózní kolitidy	69
6 Imunosupresiva v léčbě Crohnovy nemoci (V. Zbořil)	74
6.1 Indikace a kontraindikace	74
6.2 Imunosupresiva v indukci remise Crohnovy nemoci	77
6.3 Imunosupresiva v profylaxi Crohnovy nemoci	79
6.4 Imunosupresiva v léčbě komplikací Crohnovy nemoci	80
7 Rezistence na imunosupresivní terapii (V. Zbořil)	85
8 Zvláštní situace při použití imunosuprese v léčbě idiopatických střevních zánětů (V. Zbořil, L. Prokopová)	89
8.1 Imunosupresiva a chirurgická terapie	89

8.2	Imunosupresiva a očkování	91
8.3	Imunosupresiva a fertilita, gravidita	92
9	Nežádoucí účinky imunosupresivní terapie	
	<i>(V. Zbořil, L. Prokopová)</i>	95
9.1	Klasifikace nežádoucích účinků medikamentózní terapie	95
9.2	Kortikosteroidy	97
9.3	Azathioprin/6-merkaptopurin	100
9.4	Metotrexát	102
9.5	Cyklosporin	103
9.6	Takrolimus – FK506	105
9.7	Mykofenolát mofetil	105
9.8	Thalidomid	106
9.9	Cyklofosfamid	107
10	Perspektivy imunosupresivní terapie (V. Zbořil)	113
10.1	Kombinovaná imunosuprese	113
10.2	Imunosuprese v kombinaci s dalšími terapeutickými postupy	119
10.3	Vysokodávkovaná imunosuprese	121
	Rejstřík	124

Seznam zkratek

ACTH	adrenokortikotropní hormon
ATG	antithymocytární globulin
AZA	azathioprin
CAI	Colitis Activity Index
CD	Crohnova nemoc (Crohn's disease)
CDAI	Crohn's Diseases Activity Index
CyA	cyklosporin
GCS	glukokortikosteroidy
GVHD	Graft Versus Host Disease (resekce štěpu proti hostiteli)
IBD	idiopatické střevní záněty (inflammatory bowel disease)
MTX	metotrexát
NÚL	nežádoucí účinky léčiv
SLE	systémový lupus erythematodes
UC	ulcerózní kolitida (ulcerative colitis)
6MP	6-merkaptopurin

1 Historie imunosupresivní terapie idiopatických střevních zánětů

Imunosupresivní léčba, chápaná jako zásahy do průběhu chorob a chorobných reakcí již vzniklých, která spočívá v potlačování nežádoucích aktivit imunitního systému, vstoupila do léčby IBD skupinou kortikosteroidů v roce 1951.

Do padesátých let spadá počátek transplantací ledvin s použitím GCS, šedesátá a sedmdesátá léta charakterizují imunosupresivní cytostatika. Tyto léky převládaly konstantně až do objevu CyA, který dominuje v imunosupresi let osmdesátých. Devadesátá léta 20. století až do současnosti jsou poznamenána biologickou léčbou, jejíž vývoj předznamenala příprava antilymfocytového globulinu v polovině šedesátých let a monoklonálních protilátek anti-CD3 v letech osmdesátých. Na této cestě lze postihnout směřování ke stále více cílenému zásahu do imunitních pochodů reflektující postupně se rozvíjející poznatky o imunitních reakcích. Navíc nově vyvíjené prostředky nepřinášejí obvykle v klinické praxi negaci prostředků dříve užívaných, spíše upřesňují jejich indikace. V následujícím přehledu se stručně věnujeme historii léčby IBD imunosupresivními léky (tab. 1).

Tab. 1 Historie užití základních imunosupresiv v terapii IBD – časový přehled

Imunosupresivum	Rok prvního použití	Autoři
Kortikosteroidy	1954	Truelove, Witts
Azathioprin, 6-merkaptopurin	1962	Bean
Metotrexát	1989	Kozarek
Cyklosporin	1984	Gupta

Kortikosteroidy

Historie léčby IBD kortikosteroidy začíná v roce 1951, kdy Elliot a spol. (1) referovali o použití adrenokortikotropního hormonu v léčbě UC, nicméně další běh času a zejména studie Kaplanova (2), Powell-Tuckova (3) a Meyersova (4) vyřadily ACTH z terapie IBD. Kortizon v léčbě UC použili s úspěchem Truelove a Witts nejprve v předběžném sdělení z roku 1954 (5) a následně v rozsáhlé klinické studii z roku 1955 (6). Výsledkem práce byl také zrod tzv. Truelovových kritérií pro hodnocení aktivity UC. Truelove rovněž použil hydrokortizon hemisukcinát v lokální terapii distálního tvaru UC (7) a věnoval se možnosti kombinace lokální a systémové kortikosteroidní terapie (8). Nabarro a spol. (9) použili v roce 1957 v nálevech u distální UC hydrokor-

tizon acetát, McGivney a Paterson (10) použili v roce 1959 hydrokortizon acetát ve formě rektálních čípků a v roce 1973 Scherl a spol. (11) poprvé referovali o lokální léčbě UC formou pěny – hydrokortizon acetát foam. Matts (12) v roce 1960 uveřejnil v Lancetu první práci s použitím prednizolon-21-fosfátu v rektální formě u distální kolitidy. Dalším GCS, který našel použití v terapii IBD, se stal betametazon-17-valerát, hodnocený v roce 1971 v multicentrické studii publikované v Br. Med. J. (13). Bylo prokázáno, že jeho účinky jsou srovnatelné při dávce 1×5 mg/den s prednizolon-21-fosfátem v dávce 1×20 mg/den. Dominantní skupinu GCS v terapii IBD dnes představují prednizon, prednizolon a 6-metylprednizolon. První větší kontrolovanou studii v léčbě UC prednizonem ve srovnání s placebem představili Lennard-Jones a spol. v roce 1960 (14). Během tří týdnů dosáhli remise u 68,4 % léčených oproti 16,6 % ve skupině s placebem. Powell-Tuck a spol. (15) použili prednizolon v dávce 40 mg/den ve skupině 23 nemocných. Především v léčbě aktivní CD, jak o tom informovala European Crohn's Disease Study u 215 nemocných z roku 1984, nalezl uplatnění 6-metylprednizolon (16). Při této studii také vzniklo Malchowovo schéma dávkování GCS v akutní fázi CD. Rok 1965 přináší zrod skupiny GCS s výraznými protizánětlivými účinky, kam patří dexametazon, triamcinolon a betametazon. Tyto GCS daly základ skupině tzv. topických GCS, které vstoupily do terapie IBD v roce 1985. Patří k nim budesonid, tixokortol pivalát, flutikazon dipropionát a beklometazon dipropionát, o jehož léčebném potenciálu pojednávala již práce Harrise v roce 1975 (17). Protože tyto preparáty jsou utvářeny tak, aby jejich systémové účinky byly co možná nejmenší, mají minimální imunosupresivní potenciál a naše sdělení se jimi nezabývá. Vysokodávkované režimy, event. v tzv. pulzní terapii (např. „malé pulzy“, tj. $3-5 \times 125$ mg metylprednizolonu i.v., „velké pulzy“, $3-5 \times 1000$ mg metylprednizolonu i. v.) byly v terapii IBD použity v menších souborech na otevřených studiích (18). Protože efektivita tohoto postupu nebyla nijak přesvědčivá, v praxi nedoznal většího rozšíření.

Azathioprin, 6-merkaptopurin

Použití AZA a 6MP v terapii IBD začalo v 70. letech minulého století, takže současně u obou chorobných jednotek. Bean (19) referoval v roce 1962 poprvé o použití 6MP v terapii UC. První kontrolovaná studie Jewella a True-lova byla publikována v roce 1974 (20), měla však velmi nevhodný design, protože nástup remise byl hodnocen po velmi krátké době jednoho až dvou měsíců léčby navíc v akutní atace. Hawthornova studie z roku 1992 (21) již jasně prokázala v průběhu 12 měsíců terapie dávkou 100 mg/den významnou účinnost v léčbě UC. Tzv. steroid-šetřící efekt prokázaly práce Rosenberga (22) a Kirka (23). Sandbornova práce z roku 1995 (24) uvádí možnost zrychlit nástup klinické účinnosti AZA až na dobu 14 dnů tím, že na počátku je podán AZA parenterálně. Použití AZA u CD zřejmě uškodily závěry National Cooperative Crohn's Disease Study (NCCDS) (25) o jeho neúčinnosti v léčbě CD. Právem bylo této studii vyčítáno, že sledování probíhalo pouze 17 týdnů (což je velmi krátká doba s ohledem k nástupu léčebné aktivity AZA) a pouze

35 nemocných z 59 studií dokončilo. V letech 1971–1993 proběhlo podle Lukáše (26) u CD celkem 9 dvojité slepých, kontrolovaných studií, z nichž 5 prokázalo jasně lepší efekt na průběh nemoci než placebo. Lemannova práce z roku 1994 (27) se domnívá, že po pětileté terapii AZA se snižuje počet relapsů při CD dvoj- až trojnásobně oproti neléčeným. Významné postavení mají tato imunosupresiva v terapii perianálních fistulací s 65% léčebnou responzibilitou píštělí, na což poukázal jako první Present (28).

Metotrexát

MTX (ametopterin) podával v roce 1989 Kozarek (29) 7 pacientům s UC a 14 pacientům s CD. Baronova práce z roku 1993 (30) představila nerandomizovanou a nekontrolovanou klinickou zkoušku u 8 pacientů s UC a 11 s CD v délce 18 týdnů s týdenní dávkou 15 mg MTX per os. Kontrolovaná studie Orenova (31) byla randomizovaná, dvojité slepá a placebem kontrolovaná se zaměřením na efektivitu MTX u chronicky aktivní UC. Výsledky v placebové skupině a u léčených MTX byly po devíti měsících shodné. U CD proběhla řada nekontrolovaných studií, zejména Lémanova (32) u souboru 39 pacientů a Chungova (33) ve skupině 70 léčených nebo Mackova (34), zaměřená na dětské pacienty. Tyto studie prokázaly asi 60% responzibilitu na léčbu MTX. Efektivitu léčby CD pomocí MTX, s preferencí parenterální formy léčby, prokázaly dvě kontrolované studie, a to Feagenova z roku 1995 (35) a Orenova z roku 1997 (36).

Cyklosporin

První kazuistické sdělení o použití CyA v léčbě UC pochází od Gupty z roku 1984 (37). V roce 1990 publikoval Lichtinger a spol. (38) práci o efektivitě intravenózního CyA u nemocných, u nichž selhala desetidenní terapie injekcemi GCS. Tentýž autor pak v roce 1994 uveřejnil dvojité slepou, kontrolovanou studii s použitím intravenózního CyA v terapii akutní těžké ataky UC nereagující na terapii GCS. Actis a spol. (39) srovnávali efektivitu intravenózního CyA v dávce 2 mg/kg/den s orální mikroemulzí. Dnes je považován intravenózní CyA za lék volby při toxickém megakolon, které je nejzávažnější komplikací fulminantní UC (40). Sami jsme učinili pozitivní zkušenosti s terapií orálním CyA u chronicky aktivní UC, předtím nerespondující na terapii GCS a aminosalicyláty (41). První větší soubor 15 nemocných s CD refrakterní na GCS publikoval Peltekian v roce 1988. Brynskovová (42) v roce 1991 uveřejnila multicentrickou, randomizovanou a dvojité slepou studii s použitím CyA u souboru 71 pacientů s CD. Po třech měsících léčby došlo u 59 % pacientů ke statisticky významnému zlepšení, které však trvalo jen po dobu léčby. Evropská multicentrická studie Stangeho a spol. (43) byla dvanáctiměsíční a týkala se chronicky aktivní CD, přičemž neukázala výhody kombinované terapie GCS a CyA oproti GCS monoterapii. V roce 1994 Present a Lichtinger (44) referovali o souboru 16 nemocných s perianálními píštělemi, u nichž parenterální podání CyA vedlo k významnému zlepšení až vyhojení píštělí.

Takrolimus (FK 506)

Většina studií s použitím takrolimu v léčbě IBD je nekontrolovaná, vytvořená na menších souborech. Většina autorů jej kombinuje s GCS, AZA či 6MP (45, 46). Slibné jsou první pozitivní zkušenosti u Crohnových fistulací, např. Lowryho z roku 1999 (47), či starší Sandbornova (48).

Mykofenolát mofetil

Z hlediska IBD je předmětem zájmu otázka, zda je v kombinaci s GCS efektivnější v terapii relapsů než AZA. V případě CD neshledali Neurath (49) a Present (50) žádné výhody na straně mykofenolátu. K podobným závěrům dospěla Orthova nekontrolovaná 12měsíční studie (51) u souboru 24 nemocných s chronicky aktivní UC.

Thalidomid

V denní dávce 50–300 mg/den byl efekt thalidomidu ověřen jako efektivní v léčbě slizničních lézí u CD a dokonce i v terapii fistulací (52, 53, 54).

Cyklofosfamid

Zkušenosti jsou prozatím minimální, nicméně první z nich ukazují na možnou efektivitu při léčebně rezistentní CD (55).

Shrnutí:

Přestože klinické použití imunosupresivní terapie v léčbě IBD doznává širšího použití teprve v posledním desetiletí, jeho historie je poměrně starého data. Kortikosteroidy vstoupily do léčby CD a UC již v roce 1951, přičemž první větší kontrolovaná studie s prednizonom proběhla již v roce 1960. Druhá nejstarší v léčbě IBD je historie azathioprinu, poprvé použitého již v roce 1962 Beanem. Bohužel nevhodný design kontrolované studie Jewella a Truelova z roku 1974 vytvořil despekt k tomuto imunosupresivu a trvalo téměř dvacet let, než studie z posledního desetiletí, zejména Hawthornova a Lémanova, ukázaly na nezapopíratelný význam azathioprinu a 6-merkaptopurinu zejména v profylaxi IBD. Další imunosupresiva mají v terapii IBD již kratší historii: cyklosporin od roku 1984, metotrexát od roku 1989 a teprve v posledním desetiletí 20. století se objevují na scéně takrolimus, cyklofosfamid a thalidomid.

Literatura

1. ELLIOT, JM., KIEFER, ED., HURXTHAL, LK: The treatment of ulcerative colitis with adrenocorticotrophic hormone (ACTH). N. Engl. J. Med., 1951, 245, p. 288–292.

2. KAPLAN, HP., PORTNOY, B., BINDER, HJ., et al.: A controlled evaluation of intravenous adrenocorticotropin hormone and hydrocortisone in the treatment of acute ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 1975, 69, p. 91–95.
3. POWELL-TUCK, J., BUCKELL, NA., LENNARD-JONES, JE.: A controlled trial of corticotropin and hydrocortisone in the treatment of severe proctocolitis. *Scan. J. Gastroent.*, 1977, 12, p. 971–975.
4. MEYERS, S., SACHAR, DB., GOLDBERG, JD., et al.: Corticotropin versus hydrocortisone in the intravenous treatment of ulcerative colitis. A prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Gastroenterology*, 1983, 85, p. 351–357.
5. TRUELOVE, SC., WITTS, LJ.: Cortisone in ulcerative colitis. Preliminary report on a therapeutic trial. *Br. Med. J.*, 1954, 2, p. 375–378.
6. TRUELOVE, SC., WITTS, LJ.: Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. *Br. Med. J.*, 1955, 2, p. 1041–1048.
7. TRUELOVE, SC.: Treatment of ulcerative colitis with local hydrocortisone hemisuccinate podium. A report on controlled therapeutic trial. *Br. Med. J.*, 1958, 2, p. 1072–1077.
8. TRUELOVE, SC.: Systemic and local corticosteroid therapy in ulcerative colitis. *Br. Med. J.*, 1960, 1, p. 1267–1272.
9. NABARRO, JDN., MOXHAM, A., WALKER, G., et al.: Rectal hydrocortisone. *Br. Med. J.*, 1957, 2, p. 272–274.
10. PATTERSON, M., MCGIVNEY, J.: The treatment of nonspecific ulcerative colitis by the topical administration of the corticosteroids. *Gastroenterology*, 1959, 36, p. 480–486.
11. SCHERL, ND., SCHERL, BA.: Adjunctive use of a steroid rectal foam in the treatment of ulcerative colitis. *Dis. Col. Rect.*, 1973, 16, p. 149–151.
12. MATTS, SGF.: Local treatment of ulcerative colitis with prednisolone-21-phosphate enema. *Lancet*, 1960, 1, p. 517–519.
13. Multicentric Trial. Betamethasone-17-valerate and prednisone-21-phosphate retention enema in proctocolitis. *Br. Med. J.*, 1971, 3, p. 84–86.
14. LENNARD-JONES, JE., LONGMORE, AJ., NEWELL, AC., et al.: An assessment of prednisone, salazo-sulfapyridine and topical hydrocortisone hemisuccinate used as out-patient treatment for ulcerative colitis. *GUT*, 1960, 1, p. 217–222.
15. POWELL-TUCK, J., BOWN, RL., LOENNARD-JONES, JE.: A comparison of prednisolone given as single or multiple daily doses for active proctocolitis. *Scan. J. Gastroent.*, 1978, 13, p. 833–837.
16. MALCHOW, H., EWE, K., BRANDES, JW., et al.: European Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology*, 1984, 86, p. 249–266.
17. HARRIS, DM.: Clinical pharmacology of beclomethasone dipropionate. In MYGIND, N., CLARK, THJ. (Eds). *Topical steroid treatment for asthma and rhinitis*. London : Ballière Tindall, 1980, p. 34–47.
18. ROSENBERG, W., IRELAND, A., JEWELL, DP.: High-dose methylprednisolone in the treatment of active ulcerative colitis. *J. Clin. Gastroent.*, 1990, 12, p. 40–41.