

# Současné možnosti využití tofacitinibu u ulcerózní kolitidy v tuzemské praxi

## Current possibilities of using tofacitinib in ulcerative colitis in domestic practice

**Inhibitory Janusových kináz jsou nejnovější skupinou léků pro léčbu idiopatických střevních zánětů v ČR. Rodinu Janusových kináz tvoří JAK1, JAK2, JAK3 a TyK2, které hrají významnou roli v signálních drahách pro řadu prozánětlivých cytokinů – u idiopatických střevních zánětů především interleukinů (IL) 2, 4, 7, 9, 13, 15, 17, 21 a 23. Jako první z inhibitorů JAK do tuzemské praxe léčby ulcerózní kolitidy vstoupil tofacitinib, který preferenčně blokuje JAK1 a JAK3.**

MUDr. Jan Štoviček, Ph.D., z Interní kliniky 2. LF UK a FN v Motole, Praha, připomněl v průběhu sympozia pořádaného s podporou společnosti Pfizer v rámci programu zářijové konference Biologická léčba IBD a pokroky v chirurgické léčbě IBD, že pro účinnost a bezpečnost tofacitinibu v léčbě ulcerózní kolitidy (UC) jsou k dispozici data nejen z randomizovaných klinických studií (jedné fáze 2, tří fáze 3 a jednoho otevřeného prodloužení, celkem od 1 157 pacientů a bezmála 3 000 pacientů-let expoziční léku), ale již také z reálné klinické praxe (přibližně 3 270 pacientů s ulcerózní kolitidou léčených tofacitinibem v 26 observačních studiích). A právě data z reálné praxe jsou, jak zdůraznil MUDr. Štoviček, přes všechna rizika možného zkreslení velmi cenným zdrojem informací – na rozdíl od randomizovaných studií probíhajících v kontrolovaném prostředí u vysoce selektované skupiny pacientů lépe odrážejí skutečnou účinnost a bezpečnost léčby v běžné populaci pacientů.

Existuje např. metaanalýza dat studií z reálné klinické praxe (Lucaci et al, *Therapeutic Advances in Gastroenterology* 2021), která poukazuje na jeden zásadní fakt: „Totiž že pacienti s ulcerózní kolitidou, kteří jsou léčeni tofacitinibem, zdaleka nejsou terapeuticky naivní. Minimálně čtyři pětiny z nich již v minulosti absolvovali biologickou léčbu, převážně jedním či více

inhibitory TNF $\alpha$ , popřípadě také vedolizumabem. Jedná se tedy o pacienty léčené již delší dobu, v pokročilé fázi onemocnění – a navzdory tomu nejsou u nich výsledky tofacitinibu vůbec špatné, naopak,“ připomněl MUDr. Štoviček.

Odkázal se na další práci (Ma et al, *American Journal of Gastroenterology* 2023), ve které efekt přetrvával i po roce léčby tofacitinibem – v 52. týdnu mělo 52,7 % pacientů stále klinickou odpověď anebo remisi a 43,2 % pacientů endoskopickou odpověď anebo remisi.

Podobně příznivě vycházejí podle sdělení MUDr. Štovička i data z registru Nizozemské iniciativy pro Crohnovu nemoc a ulcerózní kolitidu (Biemans et al, *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2020). V populaci pacientů s UC silně předléčených především inhibitory TNF $\alpha$  (95,1 %  $\geq$  1 anti-TNF, z toho 39,1 %  $\geq$  2 anti-TNF a 4,1 % 3 anti-TNF), vedolizumabem (62,3 %, z toho 59 % vedolizumabem i anti-TNF) a také ustekinumabem (3,3 %) dosahovala po půl roce léčby tofacitinibem míra klinických odpovědí 45,5 %, klinických remisí 32,5 % a remisí bez potřeby kortikosteroidů 28,6 %. Ve 24. týdnu setrvalo na léčbě tofacitinibem stále 60 % pacientů. „To neznamená, že by zbylých 40 % pacientů na léčbu nereagovalo – někteří ji ukončili i z vlastního rozhodnutí kvůli nesouvisejícím zdravotním komplikacím či z jiných důvodů,“ uvedl MUDr. Štovi-

ček. Dodal, že v recentní španělské práci (Chaparro et al, *American Journal of Gastroenterology* 2023) jsou k dispozici již i 2,5letá data o perzistenci na léčbě tofacitinibem, která i po této době činí 46 %.

MUDr. Štoviček přidal i vlastní zkušenosti z oddělení gastroenterologie Interní kliniky 2. LF UK a FN v Motole, Praha, které patří mezi centry biologické léčby IBD v ČR spíše k těm menším. „Přestože máme tofacitinib k dispozici poměrně krátkou dobu, podáváme jej přibližně 10 % všech našich pacientů s UC. Z celkem 11 dosud léčených tofacitinibem jich po 12 měsících dosáhlo endoskopické a klinické odpovědi 7, u 4 jsme museli intenzifikovat dávku na 2  $\times$  10 mg. Léčbu museli ukončit 2 pacienti pro její selhání a 1 pro nežádoucí účinky, konkrétně CMV kolitidu,“ shrnul dosavadní zkušenosti MUDr. Štoviček a dodal: „I když se jednalo o pacienty rekrutované opravdu z té nejtěžší skupiny nemocných, v podstatě indikovaných ke kolektomii, ukazuje se, že oněch 50–60 % dlouhodobých odpovědí, jichž tofacitinib dosáhl v observačních studiích, platí i v podmínkách naší klinické praxe.“

**Který pacient s UC je (a který by mohl být) typickým kandidátem léčby tofacitinibem?**

Tofacitinib je v ČR hrazen pacientům se středně těžkou či těžkou formou ulcerózní kolitidy jako lék druhé volby po

selhání alespoň jednoho léčivého přípravku ze skupiny inhibitorů TNF $\alpha$ . Podle rigidního výkladu tohoto ustanovení tedy bývá tofacitinib podáván pacientům zpravidla až poté, kdy jsou vyčerpány všechny jiné možnosti.

MUDr. Šťovíček to demonstroval na kazuistice dnes 37leté pacientky. UC jí byla diagnostikována před 18 lety v roce 2005 (pankolitida, endoskopické skóre Mayo 2). Po standardním zaléčení kortikosteroidy a azathioprinem následovala relativně dlouhá remise se dvěma pouze krátkodobými relapsy, které bylo možno zvládnout středními dávkami perorálních kortikoidů v krátkých pulzech.

V roce 2015, tedy po 10 letech, došlo k exacerbaci onemocnění a u pacientky byla zahájena anti-TNF biologická léčba infliximabem v dávce 5 mg/kg. Následovala rychlá odpověď a udržovací léčba infliximabem pokračovala další 4 roky.

V roce 2019 došlo k dalšímu relapsu (endoskopické skóre Mayo 3) s nutností hospitalizace a s intenzifikací léčby infliximabem na 10 mg/kg, která však nevedla ke zlepšení stavu. Proto byla pacientka převedena na léčbu vedolizumabem s následným zklidněním endoskopického nálezu a remisí onemocnění, která přetrvávala až do roku 2021.

Při dalším zhoršení klinického stavu a endoskopického nálezu byl v tkáni metodou PCR prokázán cytomegalovirus (CMV). Pacientka byla залéčena virostatiky s dobrým efektem, ale po několika měsících došlo k relapsu CMV kolitidy. Navzdory terapii virostatiky a vymizení CMV v kontrolních biopsiích se stav dále nelepšil. Byla intenzifikována léčba vedolizumabem, ale bez efektu – pacientka měla až 10 vodnatých stolic s krví denně, byla výrazně depresivní, hrozila jí ztráta zaměstnání a začala se smířovat s vidinou kolektomie. Jako poslední možnost před jejím provedením jí byla nasazena léčba tofacitinibem 2  $\times$  10 mg po dobu 8 týdnů se zlepšením stavu a endoskopického nálezu, následovala udržovací léčba tofacitinibem 2  $\times$  5 mg. Stav pacientky je po 12 měsících stabilní, kvalita jejího života se vrátila k normálu, což je

provázeno i výrazným zlepšením jejího psychického stavu.

MUDr. Šťovíček na základě přednesené kazuistiky zrekapituloval, že pro léčbu tofacitinibem je v ČR typický pacient se středně těžkou až těžkou formou UC, s pankolitidou a často i s mimostřevními příznaky, u kterého selhala konvenční terapie i biologická léčba 1–3 anti-TNF preparáty a většinou i vedolizumabem (popř. který na tuto léčbu neodpovídá).

*„V současné praxi tedy tofacitinib používáme až jako lék poslední volby – a i navzdory tomu má u pacientů s UC, u nichž veškerá dosavadní léčba selhala, velmi dobrý efekt. Asi nebudu sám, kdo si myslí, že by inhibitory JAK neměly být léky poslední šance, ale že bychom je měli začít používat dříve, spíše ve druhé než až ve čtvrté linii, v čemž nám ostatně ani stávající podmínky úhrady z veřejného zdravotního pojištění nebrání,“* uzavřel MUDr. Šťovíček.

### Umělá inteligence v diagnostice, terapii a při sledování pacientů s IBD

Ve druhém sdělení symposia obrátil prof. Milan Lukáš pozornost auditoria od stávající reality jednoho léku v jedné indikaci k přicházející realitě umělé inteligence, která změní gastroenterologii, celou medicínu a nepochybně i život každého z nás.

*„Dočetl jsem se, že umělá inteligence a její aplikace do průmyslu, vědy a řady jiných lidských činností je přirovnávána ke čtvrté průmyslové revoluci – tak zásadně změni zvyky, pracovní postupy a procesy,“* uvedl prof. Lukáš. V roce 1784 Edmund Cartwright svým prvním mechanickým tkalcovským stavem, který znamenal přechod od práce ruční k mechanické, odstartoval první průmyslovou revoluci. V roce 1870 společnost Cincinnati Milling Machine Company svou první montážní linkou umožňující přechod od kusové výroby k sériové zahájila druhou průmyslovou revoluci. V roce 1969 vypukla díky prvnímu programovatelnému logickému automatu firmy

Bedford Associates třetí průmyslová revoluce. A v roce 1994 se díky komercializaci internetu a vzniku kyber-fyzických systémů otevřely dveře ke čtvrté průmyslové revoluci spojené právě s využitím umělé inteligence.

*„Umělá inteligence neboli artificial intelligence nebo jen zkráceně AI je souhrnné označení pro stroje, které jsou schopny vnímat slovo a písmo, vytvářet logické procesy a učit se. Děje se tak na základě dvou principů – ten jednodušší se označuje jako machine learning, ten pokročilý jako deep learning,“* uvedl prof. Lukáš.

S odkazem na publikaci clevelandského gastroenterologa dr. Florian Riedera stručně popsal, čím se oba principy liší – třeba při řešení takového úkolu, jakým je detekce střevních polypů a jejich stratifikace. Machine learning umožňuje vložit do počítače statisíce nebo miliony dat od různých pacientů, ke kterým člověk, v tomto případě lékař, coby supervizor vytvoří nějaký algoritmus, kterým se pak stroj řídí. Díky tomu lze mj. zrychlit a zpřesnit diagnostiku.

Naproti tomu deep learning se odehrává v prostředí počítačových neuronálních sítí blížících se svou funkcí lidskému mozku. I tento systém je třeba nejprve „nakrmit“ statisíci a miliony dat od různých pacientů – ale pak už stroj „myslí“ sám. Nepostupuje podle předem daného algoritmu, ale jednotlivá data logicky vyhodnocuje, porovnává, třídí a vyvozuje z toho postupné závěry. Výsledkem je informace, kterou vytvořil sám robot, a to ve zlomku času, který by na totéž potřeboval člověk...

Dr. Rieder ve své publikaci popisuje např. hodnocení enterografie provedené magnetickou rezonancí. Senzitivita detekce zánětlivých změn byla v případě počítače dvojnásobně vyšší, než tomu bylo u specialisty se středně dlouhou praxí – pouze expert se stroji vyrovnal. Své uplatnění tak umělá inteligence nepochybně najde i v klinických studiích při zlepšení kvality centrálního čtení nálezu.

Jiným příkladem by mohla být kapslová endoskopie, jejíž hodnocení je

podle slov prof. Lukáše pro lékaře zdlouhavá a namáhavá práce zatížená rizikem chyb. Kdyby se jí ujala umělá inteligence (a také kdyby zlevnila cena kapslí), bylo by to perfektní vyšetření, které by možnosti diagnostiky v gastroenterologii rázem posunulo na úplně novou úroveň.

Díky umělé inteligenci by se mohla stát skutečně realitou i „léčba šitá na míru“. Jak zdůraznil prof. Lukáš, dnes mohou lékaři vycházet jen z několika klinických, laboratorních a zobrazovacích kritérií, podle kterých určují fenotyp onemocnění, jeho prognózu a na základě toho volí léčbu. Vedle toho ale pro

každého jedince existují mnohačetná data z různých systémů zahrnovaných pod označení „omniomics“ (např. genomika, transkriptomika, proteomika atd.), které je prakticky nemožné lidskými silami zahrnout a posoudit. Umělá inteligence by to udělat mohla – a na základě výsledku doporučit konkrétní léčbu konkrétního onemocnění u konkrétního pacienta.

I když si dnes asi nikdo nedokáže představit všechny možnosti umělé inteligence v medicíně, gastroenterologie pro ni již první konkrétní úkoly má:

- Zrychlení diagnostického procesu. Jak uvedl prof. Lukáš, doba potřebná

ke stanovení správné diagnózy např. u Crohnovy nemoci činí v zemích západní Evropy 12–18 měsíců, mimo jiné proto, že počáteční změny nemusejí být lidským okem dobře postižitelné.

- Dosažení „precise medicine“ a „tailored therapy“, a tím i zlepšení dlouhodobých výsledků medikamentózní a chirurgické léčby.
- Uspřádání a zpřesnění monitorování pacientů a surveillance nemoci, aby se detekovaly časné komplikace IBD.

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