

# Nowe leki w nieswoistych chorobach zapalnych jelit

Michał Łodyga<sup>1</sup>, Piotr Eder<sup>2</sup>, Witold Bartnik<sup>3</sup>, Maciej Gonciarz<sup>4</sup>, Maria Kłopocka<sup>5</sup>, Krzysztof Linke<sup>2</sup>, Ewa Małecka-Panas<sup>6</sup>, Piotr Radwan<sup>7</sup>, Grażyna Rydzewska<sup>1,8</sup>

<sup>1</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii Centralnego Szpitala Klinicznego MSW w Warszawie

<sup>2</sup>Klinika Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

<sup>3</sup>Klinika Gastroenterologii i Hepatologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

<sup>4</sup>Oddział Gastroenterologii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. św. Barbary w Sosnowcu

<sup>5</sup>Zakład Pielęgniarstwa Gastroenterologicznego *Collegium Medicum* w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, Centrum Endoskopii Zabiegowej Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 im. dr. J. Bizuela w Bydgoszczy

<sup>6</sup>Klinika Chorób Przewodu Pokarmowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

<sup>7</sup>Katedra i Klinika Gastroenterologii z Pracownią Endoskopową Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

<sup>8</sup>Instytut Pielęgniarstwa i Położnictwa Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

*Tłumaczenie artykułu: New pharmaceuticals in inflammatory bowel disease.*

Prz Gastroenterol 2015; 10 (2)

**Słowa kluczowe:** choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, budezonid MMX, golimumab, wedolizumab.

**Adres do korespondencji:** prof. dr hab. n. med. Grażyna Rydzewska, Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii Centralnego Szpitala Klinicznego MSW w Warszawie, ul. Wołowska 137, 02-507 Warszawa, Polska, e-mail: grazyna.rydzewska@ckmswia.pl

## Streszczenie

Niniejsze opracowanie stanowi uzupełnienie opublikowanych wcześniej wytycznych Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii i byłego konsultanta krajowego w dziedzinie gastroenterologii dotyczących postępowania z pacjentem z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Szczególną uwagę poświęcono nowym lekom zarejestrowanym w leczeniu nieswoistych chorób zapalnych jelit.

## Wstęp

Leczenie pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit (NChZJ), a więc chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC) i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG), może stwarzać istotne problemy ze względu na nierzadko występującą niedostateczną odpowiedź na stosowane schematy terapeutyczne lub jej utratę w czasie długotrwałej farmakoterapii. Pomimo intensywnych badań prowadzonych w wielu ośrodkach na całym świecie, obecnie nie dysponujemy leczeniem przyczynowym tej grupy chorób. Postęp, który dokonuje się w ostatnich latach, pozwala jednak na wprowadzenie do praktyki klinicznej preparatów cechujących się coraz większą skutecznością i korzystniejszym profilem bezpieczeństwa. Niniejsze opracowanie stanowi uzupełnienie opublikowanych wcześniej wytycznych Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii i byłego konsultanta krajowego w dziedzinie gastroenterologii, dotyczących postępowania z pacjentem z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego [1, 2].

## Budezonid

**Budezonid MMX w jednorazowej dawce 9 mg/dobę jest skuteczny w indukcji remisji u pacjentów z łagodną i umiarkowaną postacią aktywnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których nie uzyskano remisji po zastosowaniu mesalazyny lub sulfasalazyny lub u których stwierdzono nietolerancję preparatów 5-ASA. Ze względu na korzystny profil bezpieczeństwa należy rozważyć stosowanie budezonidu MMX jako steroidu pierwszego wyboru.**

Budezonid MMX (*Multi Matrix System*) jest doustnym glikokortykosteroidem, który dzięki unikatowej postaci uwalnia się równomiernie w całym jelicie grubym. Umożliwia to zastosowanie preparatu zarówno w chorobie o lokalizacji lewostronnej, jak i przy zajęciu całego jelita. Ponadto mała biodostępność, wynikająca z efektu prawie 90-procentowego pierwszego przejścia przez wątrobę z wytworzeniem nieaktywnych lub mało

aktywnych metabolitów, minimalizuje ogólnoustrojowe działania niepożądane typowe dla tej grupy leków [3]. W przeprowadzonych dotychczas badaniach klinicznych potwierdzono skuteczność tej formy budezonidu w indukcji remisji u pacjentów z aktywną postacią WZJG o nasileniu łagodnym i umiarkowanym, zarówno leczonych, jak i nieleczonych uprzednio preparatami mesalazyny. W badaniach CORE I i II [4, 5] lek był stosowany przez 8 tygodni, a w razie słabszego efektu terapię przedłużano do 16 tygodni. Punktami końcowymi tych badań były osiągnięcie pełnej remisji klinicznej, endoskopowej i histopatologicznej, która daje większą szansę na uzyskanie długiego okresu wolnego od objawów choroby [6]. Porównywano skuteczność budezonidu MMX w dwóch dawkach (9 i 6 mg/dobę) z mesalazyną (2,4 g/dobę), Entocortem EC (9 mg/dobę) i placebo. W grupie osób leczonych budezonidem MMX w dawce 9 mg/dobę stwierdzono istotnie statystycznie większy odsetek uzyskania pełnej remisji klinicznej i endoskopowej, a także histopatologicznej w porównaniu z placebo. Korzystny efekt terapeutyczny obserwowano zarówno w postaci lewostronnej, jak i w zapaleniu obejmującym całe jelito grube. Potwierdzone badaniami klinicznymi wskazania przewidują stosowanie budezonidu MMX w przypadku nieskuteczności dotychczasowego leczenia preparatami mesalazyny, dopuszcza się także możliwość stosowania go jako leku pierwszego wyboru [7]. Wprowadzenie budezonidu MMX wpłynęło na zmianę algorytmu leczenia mała i średnio aktywnej postaci WZJG. Zaleca się włączenie leku w przypadku wskazań do steroidoterapii przed innymi preparatami z tej grupy o działaniu układowym [7]. Budezonid MMX jest lekiem bezpiecznym, niewywołującym typowych dla glikokortykosteroidów objawów ogólnoustrojowych. W przeprowadzonych badaniach klinicznych obserwowano wprawdzie zmniejszenie stężenia endogenego kortyzolu w czasie leczenia, jednak wartości te pozostawały w granicach normy (także w badaniu o przedłużonym do 16 tygodni czasie stosowania) [4, 5, 7]. Nie jest w związku z tym wymagane stopniowe odstawianie leku. Obecnie prowadzone są badania kliniczne nad stosowaniem budezonidu MMX w podtrzymywaniu remisji WZJG (terapia przedłużona do 12 miesięcy). Z częściowej analizy danych dotyczących bezpieczeństwa wynika, że przedłużone stosowanie leku nie powoduje dalszego zmniejszenia stężenia kortyzolu [8, 9]. Nie zostało natomiast dotychczas ustalone miejsce terapii budezonidem MMX w stosunku do innych leków stosowanych w WZJG, w szczególności immunosupresyjnych i biologicznych.

Dotychczasowe doświadczenia z zastosowaniem budezonidu w ChLC (Entocort EC) oraz porównywalny profil bezpieczeństwa obu form budezonidu (porównanie *head-to-head* w badaniach rejestracyjnych) [3, 4] uzasadniają próby wdrażania terapii skojarzonej w wy-

branych przypadkach, ustalenie jednoznacznych zaleceń wymaga jednak dalszych badań klinicznych.

## Wedolizumab

**Wskazaniem do stosowania wedolizumabu jest brak skuteczności lub nietolerancja terapii konwencjonalnej i/lub antagonistów TNF- $\alpha$  u chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz chorobą Leśniowskiego-Crohna.**

Poza lekami biologicznymi – antagonistami TNF- $\alpha$ , nową obiecującą grupę stanowią związki antyadhezyjne, które hamują migrację leukocytów, blokując cząsteczki adhezyjne obecne w nabłonku naczyń bądź też integryny na powierzchni leukocytów. Do tej pory zastosowanie tych substancji było ograniczone ze względu na ryzyko wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (*progressive multifocal leukoencephalopathy* – PML) u chorych leczonych nioselektywnym przeciwciałem przeciwko integrynie  $\alpha 4$ , natalizumabem [10]. Blokowanie podjednostki  $\alpha 4$  hamuje napływ leukocytów do przewodu pokarmowego, ale również – poprzez hamowanie wiązania z cząsteczką adhezyjną komórek naczyń (*vascular cell adhesion molecule 1* – VCAM-1) – do wszystkich układów, także do ośrodkowego układu nerwowego.

Wedolizumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne wiążące integrynę  $\alpha 4\beta 7$ , obecną na błonie komórkowej leukocytów (głównie limfocytów T), blokujące jej interakcję z cząsteczką MadCAM-1 (*mucosal addressin cell adhesion molecule-1*) na komórkach śródbłonka. Integryna  $\alpha 4\beta 7$  ulega ekspresji na powierzchni komórek, które przemieszczają się do naczyń krwionośnych i układu chłonnego przewodu pokarmowego, natomiast cząsteczka MadCAM-1 ulega ekspresji głównie w komórkach śródbłonka jelit. Z tego powodu blokowanie migracji leukocytów po zastosowaniu wedolizumabu zachodzi w sposób selektywny i odgrywa istotną rolę w hamowaniu procesu zapalnego wybiórczo w jelicie.

Preparat nie wiąże się z integrynami  $\alpha 4\beta 1$  i nie hamuje ich funkcji, nie powstrzymuje również interakcji integryn  $\alpha 4$  z cząsteczką adhezyjną VCAM-1, co pozwoliło na wyeliminowanie ryzyka niekorzystnych działań ogólnoustrojowych, zwłaszcza wystąpienia PML [10]. Lek ten został pozytywnie zaopiniowany przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (*Committee for Medicinal Products for Human Use* – CHMP) Europejskiej Agencji ds. Leków (*European Medicines Agency* – EMA) i zarejestrowany w marcu 2014 r. do leczenia indukującego i podtrzymującego remisję u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej, aktywną postacią WZJG oraz ChLC.

Podstawą rejestracji były wyniki badań GEMINI I (dla WZJG) oraz GEMINI II i GEMINI III (dla ChLC) [11–13]. Program prób klinicznych z zastosowaniem wedolizumabu był największym do tej pory badaniem u chorych na NChZJ i objął grupę 2700 pacjentów. Obecnie kontynuowana jest otwarta próba GEMINI LTS (*long-term safety*) dotycząca oceny bezpieczeństwa długotrwałego stosowania leku. Do badań włączano pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią WZJG lub ChLC, u których leczenie standardowe i/lub antagonistami TNF- $\alpha$  było nieskuteczne lub źle tolerowane. W badaniu GEMINI I punktem końcowym w ocenie skuteczności leku był odsetek pacjentów, u których uzyskano poprawę kliniczną w 6. tygodniu leczenia oraz u których utrzymywała się remisja kliniczna po 52 tygodniach leczenia podtrzymującego. Stwierdzono istotną statystycznie przewagę wedolizumabu nad placebo zarówno w indukowaniu odpowiedzi klinicznej (47% vs 26%), jak i w utrzymywaniu remisji. Statystycznie istotną różnicę dotyczyła również odsetka pacjentów, u których uzyskano remisję kliniczną i wygojenie błony śluzowej w 6. tygodniu leczenia [11].

W badaniu GEMINI II punktami końcowymi były odsetki pacjentów, u których uzyskano odpowiedź i remisję kliniczną w 6. tygodniu leczenia oraz u których utrzymywała się remisja kliniczna po 52 tygodniach leczenia podtrzymującego. Statystycznie istotną różnicę na korzyść wedolizumabu stosowanego w okresie indukcji uzyskano w odniesieniu do remisji klinicznej (14,5% vs 6,8%), natomiast korzyść w osiągnięciu odpowiedzi klinicznej nie była istotna statystycznie [12].

Uzupełnieniem próby klinicznej GEMINI II było badanie GEMINI III, analizujące skuteczność wedolizumabu w okresie indukcji remisji, ocenianą w 6. i 10. tygodniu leczenia u pacjentów z uprzednim niepowodzeniem terapii antagonistami TNF- $\alpha$  [13]. Po 6 tygodniach wedolizumab był skuteczniejszy w indukowaniu odpowiedzi klinicznej niż placebo (39% vs 22%), natomiast wyraźna, statystycznie istotna przewaga leku w uzyskaniu remisji klinicznej wystąpiła dopiero w 10. tygodniu leczenia (27% vs 12%) [13].

Wedolizumab jest lekiem dobrze tolerowanym, a odsetek działań niepożądanych opisany w dotychczasowych badaniach jest zbliżony do obserwowanego przy zastosowaniu placebo. Szczególnie istotny z punktu widzenia bezpieczeństwa terapii jest minimalny ogólnoustrojowy efekt immunosupresyjny leku. Nie stwierdzono do tej pory żadnego przypadku PML ani zwiększonej zapadalności na nowotwory złośliwe [14, 15].

Wskazania rejestracyjne do stosowania wedolizumabu obejmują umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie WZJG i ChLC u osób dorosłych w przypadku braku lub utraty skuteczności albo nietolerancji leczenia konwencjonalnego i/lub antagonistami TNF- $\alpha$ .

Ze względu na dostępność i koszty leczenia panel ekspertów wyraża pogląd, że obecnie w Polsce wedolizumab powinien być stosowany u pacjentów, u których zostanie potwierdzona nieskuteczność lub nietolerancja zarówno leczenia konwencjonalnego, jak i antagonistami TNF- $\alpha$ . Jednoznaczne rekomendowanie wedolizumabu jako alternatywy dla antagonistów TNF- $\alpha$  wymaga dalszych badań klinicznych.

Lek podawany jest w infuzji dożylniej w dawce 300 mg w tygodniu 0, 2. i 6. (indukcja remisji), a następnie co 8 tygodni (leczenie podtrzymujące). Oceny skuteczności leczenia indukcyjnego dokonuje się w 10. tygodniu od rozpoczęcia leczenia. W przypadku braku efektywności należy rozważyć zakończenie terapii, a w razie utraty skuteczności w czasie leczenia podtrzymującego – skrócenie odstępu pomiędzy dawkami do 4 tygodni.

Pacjentom z ChLC, u których nie nastąpiła wyraźna poprawa kliniczna po 3 dawkach leczenia indukcyjnego, można podać kolejną dawkę w 10. tygodniu, a ocenę skuteczności terapii przeprowadzić po 14 tygodniach leczenia.

## Golimumab

**Golimumab jest skuteczny w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji leczenia standardowego.**

Golimumab, humanizowane przeciwciało monoklonalne, jest kolejnym po infliksymabie i adalimumabie lekiem biologicznym, antagonistą TNF- $\alpha$  zarejestrowanym do leczenia chorych z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią WZJG.

Badanie kliniczne z golimumabem oceniające indukcję remisji (PURSUIT-Induction) objęło łącznie 1064 pacjentów, u których leczenie standardowe było nieskuteczne lub źle tolerowane [16]. Pierwsza część próby, która była badaniem II fazy, dotyczyła ustalenia wielkości dawki terapeutycznej leku. W części drugiej, badaniu III fazy, oceniano skuteczność golimumabu podawanego podskórnie co 2 tygodnie w dawkach 200/100 mg lub 400/200 mg w stosunku do placebo. Odpowiedź kliniczną w 6. tygodniu leczenia uzyskano u 51–55% pacjentów leczonych golimumabem w porównaniu z 30% w grupie otrzymującej placebo. Statystycznie istotne różnice na korzyść obu dawek golimumabu w stosunku do placebo stwierdzono również, oceniając remisję kliniczną, wygojenie błony śluzowej oraz poprawę jakości życia [16]. W leczeniu podtrzymującym (PURSUIT-Maintenance) odpowiedź kliniczna w 54. tygodniu terapii utrzymywała się u 47% chorych leczonych dawką 50 mg i u 50% leczonych dawką 100 mg, podawaną co 4 ty-

godnie, w porównaniu z 31% pacjentów otrzymujących placebo [17].

W praktyce klinicznej zaleca się dawkę początkową 200 mg, 100 mg w 2. tygodniu, a następnie w zależności od masy ciała pacjenta 50 mg lub 100 mg (dla osób ważących ponad 80 kg) podawane podskórnie co 4 tygodnie. Ocena kliniczna przeprowadzona po czwartej dawce leku decyduje o kontynuowaniu leczenia podtrzymującego u chorych, którzy dobrze zareagowali na leczenie indukcyjne.

Działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów leczonych golimumabem, są takie same jak przy stosowaniu innych leków blokujących TNF- $\alpha$ , a więc przede wszystkim groźne infekcje, w tym gruźlica i zakażenia oportunistyczne [16, 17]. Zarówno przy kwalifikowaniu do leczenia, jak i w czasie jego trwania konieczne jest przestrzeganie wszystkich zaleceń obowiązujących dla tej grupy leków.

Korzystną cechą golimumabu jest jego niska immunogenność, co wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia ogólnoustrojowych i miejscowych reakcji uczuleniowych, a także z mniejszym wytwarzaniem przeciwciał przeciwko lekowi niż w przypadku innych antagonistów TNF- $\alpha$ . Pod koniec 54-tygodniowego leczenia podtrzymującego obecność przeciwciał stwierdzono u 3% leczonych i tylko u 1% pacjentów przyjmujących równocześnie leki immunosupresyjne [17]. Leczenie golimumabem może okazać się skuteczne w przypadku nietolerancji innych antagonistów TNF- $\alpha$  lub ich wtórnej nieskuteczności spowodowanej wytworzeniem przeciwciał.

### Piśmiennictwo

- Łodyga M, Eder P, Bartnik W i wsp. Guidelines for the management of Crohn's disease. Recommendations of the Working Group of the Polish National Consultant in Gastroenterology and the Polish Society of Gastroenterology. *Prz Gastroenterol* 2012; 7: 317-38.
- Eder P, Łodyga M, Łykowska-Szuber L i wsp. Guidelines for the management of ulcerative colitis. Recommendations of the Working Group of the Polish National Consultant in Gastroenterology and the Polish Society of Gastroenterology. *Prz Gastroenterol* 2013; 8: 1-20.
- Edsbacker S, Bengtsson B, Larsson P i wsp. A pharmacoscintigraphic evaluation of oral budesonide given as controlled-release (Entocort) capsules. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 525-36.
- Sandborn WJ, Travis S, Moro L i wsp. Once-daily budesonide MMX(R) extended-release tablets induce remission in patients with mild to moderate ulcerative colitis: results from the randomized CORE I study. *Gastroenterology* 2012; 143: 1218-26.
- Travis SP, Danese S, Kupcinskas L i wsp. Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: results from the randomized CORE II study. *Gut* 2014; 63: 433-41.
- Peyrin-Biroulet L, Ferrante M, Magro F i wsp.; Scientific Committee of the European Crohn's and Colitis Organization. Results from the 2nd Scientific Workshop of the ECCO. I: impact of mucosal healing on the course of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 477-83.
- Danese S, Siegel CA, Peyrin-Biroulet L. Integrating budesonide-MMX into treatment algorithms for mild-to-moderate ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1095-103.
- Lichtenstein GR, Danese S, Ballard ED i wsp. Effect of budesonide MMX 6 mg on the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in patients with ulcerative colitis: results from a phase III, 12 month safety and extended use study. *Gastroenterology* 2012; 142 (Suppl. 1): S785.
- Travis S, Danese S, Ballard ED i wsp. Safety analysis of budesonide MMX 6 mg used for the maintenance of remission in patients with ulcerative colitis: results from a phase III, 12 month safety and extended use study. *Gastroenterology* 2012; 142 (Suppl. 1): S566-7.
- Chandar AK, Singh S, Murad MH i wsp. Efficacy and safety of natalizumab and vedolizumab for the management of Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 1695-708.
- Feagan B, Rutgeerts P, Sands B i wsp. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013; 369: 699-710.
- Sandborn W, Feagan B, Rutgeerts P i wsp. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 711-21.
- Sands B, Feagan B, Rutgeerts P i wsp. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology* 2014; 147: 618-27.
- Bryant RV, Sandborn WJ, Travis S. Introducing vedolizumab to clinical practice: who, when, and how? *J Crohns Colitis* 2015; 9: 356-66.
- Gilroy L, Allen PB. Is there a role for vedolizumab in the treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease? *Clin Expert Gastroenterol* 2014; 7: 163-72.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C i wsp. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 85-95.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C i wsp. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 96-109.