

**Univerzita Karlova
1. lékařská fakulta**

Obor: Vnitřní nemoci



MUDr. Martin Bortlík, Ph.D.

Biologická terapie idiopatických střevních zánětů v klinické praxi

Habilitační práce

Praha, 2018

Obsah

Obsah	2
1. Předmluva	4
2. Úvod	5
2.1. Charakteristika IBD	5
2.2. Konvenční terapie IBD	10
3. Biologická léčiva idiopatických střevních zánětů	17
3.1. Definice a obecná charakteristika	17
3.2. Mechanismus účinku biologik	17
3.2.1. Anti-TNF α protilátky	17
3.2.2. Antiintegrinové protilátky	19
3.2.3. Protilátky proti interleukinům	20
4. Aktuální biologika v terapii IBD	21
4.1. Anti-TNF protilátky	21
4.2. Antiintegrinové protilátky	22
4.3. Protilátky proti interleukinům	22
5. Indikace a strategie biologické léčby IBD	23
5.1. Biologická léčba CN	23
5.2. Biologická léčba UC	29
6. Optimalizace biologické terapie: farmakokinetické monitorování	33
6.1. Infliximab trough levels may predict sustained response to infliximab in patients with Crohn's disease	33
6.2. Komentář	34
6.3. Seznam citací článku: <i>Infliximab trough levels may predict sustained response to infliximab in patients with Crohn's disease</i>	40

7.	Ukončení biologické terapie	50
7.1.	Discontinuation of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease patients: a prospective observation	50
7.2.	Komentář.....	51
7.3	Seznam citací článku: <i>Discontinuation of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease patients: a prospective observation</i>	55
8.	Speciální situace: gravidita.....	56
8.1.	Pregnancy and newborn outcome of mothers with inflammatory bowel diseases exposed to anti-TNF- α therapy during pregnancy: three-center study.....	56
8.2.	Impact of anti-tumor necrosis factor alpha antibodies administered to pregnant women with inflammatory bowel disease on long-term outcome of exposed children	57
8.3.	Komentář.....	58
8.4	Seznam citací článku: <i>Pregnancy and newborn outcome of mothers with inflammatory bowel diseases exposed to anti-TNF-α therapy during pregnancy: three-center study</i>	64
8.5	Seznam citací článku: <i>Impact of anti-tumor necrosis factor alpha antibodies administered to pregnant women with inflammatory bowel disease on long-term outcome of exposed children</i>	67
9.	Závěr	70
10.	Seznam zkratk	72
11.	Poděkování.....	74
12.	Literatura.....	75
13.	Přílohy	85

1. Předmluva

Předložená práce je komentovaným souborem článků zaměřených na klinické aspekty biologické léčby idiopatických střevních zánětů, které byly publikovány v letech 2013 až 2016 v impaktovaných časopisech a jichž jsem prvním autorem. Články i tato práce jsou výsledkem klinického výzkumu započatého v době mého působení na IV. interní klinice VFN v Praze a dále rozvíjeného na současném pracovišti, Klinickém a výzkumném centru pro střevní záněty ISCARE. Vedle klinického výzkumu přispěla ke vzniku této práce i má pedagogická aktivita, jež probíhá v rámci 1. LF UK na Interní klinice 1. LF UK a ÚVN, Farmakologickém ústavu 1. LF UK a VFN a v Klinickém centru ISCARE.

Praha, duben 2018

Martin Bortlík

2. Úvod

2.1. Charakteristika IBD

Idiopatické střevní záněty (IBD), mezi něž řadíme Crohnovu chorobu (CN) a ulcerózní kolitidu (UC), patří mezi zánětlivá onemocnění trávicí trubice se širokým spektrem projevů střevních i mimostřevních. Jde o relativně vzácné nemoci postihující přibližně 0,3–0,5 % naší populace^{1, 2}, z řady příčin se však obě choroby zařadily v uplynulých dvou dekadách mezi nejsledovanější onemocnění v oboru gastroenterologie. Mezi důvody patří stále neznámá etiologie, chronický a špatně předvídatelný průběh, ale též narůstající výskyt – zejména v dětské a adolescentní populaci. Zásadní roli ovšem v tomto období sehrál bouřlivý vývoj terapie IBD, zejména terapie medikamentózní. Ten je do značné míry spjat s objevem a zavedením látek souhrnně označovaných jako biologická léčba a uplynulých 20 let je možno z tohoto pohledu označit za éru biologické terapie IBD.

Crohnova choroba a ulcerózní kolitida postihují především populaci ekonomicky vyspělých zemí s maximem výskytu v severozápadní části Evropy a v Severní Americe. Na evropském kontinentu byl potvrzen dříve předpokládaný severo-jihní a západovýchodní gradient³, přičemž epidemiologická situace v České republice odpovídá geografické poloze – dosahuje středních hodnot mezi maximem ve Skandinávii (18,5/100 tis. obyvatel/rok) a minimem na východě Evropy (8,1/100 tis. obyvatel/rok). Incidence CN a UC ve vybraných oblastech ČR v rámci uvedené studie byla shodná a souhrnně dosahuje hodnoty kolem 12 nových případů na 100 tisíc obyvatel za rok. Aktuální data vycházející z údajů Ústavu zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS) ukazují sice hodnoty incidence několikanásobně vyšší (22,7/100 tis. obyvatel/rok pro CN, 27,9/100 tis. obyvatel/rok pro UC), v tomto případě se však nejedná o standardní epidemiologické šetření incidence⁴. Stejný zdroj zmiňuje i aktuální prevalenci CN (206/100 tisíc obyvatel) a UC (236/100 tisíc obyvatel) v ČR a celkový počet pacientů s oběma chorobami dosahuje v současnosti 46 608⁴.

Etiologie CN i UC zůstává nejasná. V patogenezi IBD se uplatňují následující faktory:

- Genetická predispozice
- Porucha homeostázy mezi střevním mikrobiomem a hostitelským organismem
- Změna imunitní odpovědi (primárně v systému tzv. přirozené imunity)
- Zevní faktory (působící např. jako spouštěče při narušení slizniční bariéry)

U obou nemocí předpokládáme významný vliv genetické predispozice, v jejímž důsledku je narušena přirozená rovnováha mezi střevním mikrobiomem a trávicí trubící hostitele. Tradiční koncept patogeneze IBD založený na primární poruše v oblasti adaptivní (získané) imunitní odpovědi (CN – Th1 lymfocyty, UC – Th2 lymfocyty) se ovšem mění a v současné době převládá názor, že iniciální porucha zasahuje systém přirozené (vrozené) imunity^{5, 6}.

Význam hereditární komponenty pro vznik IBD je znám dlouhá desetiletí. Díky epidemiologickým studiím a studiím jednovaječných dvojčat lze odhadnout relativní riziko vzniku IBD u prvostupňových příbuzných na 8–10⁷. Konkordance ve výskytu CN u jednovaječných dvojčat dosahuje hodnot 40–60 %, v případě UC se pohybuje mezi 7–30 %⁸. Detailní pohled na význam genetické vlohy pro IBD ovšem přinesly až metody molekulární genetiky a především tzv. celogenomové asociační studie (genome-wide association studies, GWAS). Díky nim bylo do současné doby identifikováno více než 200 genetických polymorfismů vztahujících se k IBD, většina z nich je společná pro obě nemoci (CN i UC). V současnosti je zřejmé, že genetická predispozice pro IBD ovlivňuje řadu konkrétních mechanismů imunitní odpovědi:

- Identifikaci mikrobiálních struktur (geny *NOD2*, *IRF5*, *NFKB1*, atd.)
- Eliminaci mikrobů či jejich částí (geny *ATG16L1*, *IRGM*, atd.)
- Vzájemnou interakci systému přirozené a získané imunitní odpovědi (geny *IL23R*, *IL12B*, *STAT3*, *JAK2*, *TYK2*)

Jedním z klíčových aspektů současného konceptu patogeneze IBD je primárně (geneticky podmíněná) abnormální aktivita makrofágů a dendritických buněk v lamina propria, která vede následně k aktivaci „naivních“ CD4⁺ T lymfocytů a jejich diferenciaci v efektorové kloně Th1, Th2 a Th17 lymfocytů⁹. Důležitou roli hrají rovněž epiteliální buňky střevní sliznice, zejména Panethovy buňky (v případě CN) a buňky pohárkové (UC)¹⁰. Tyto elementy zajišťují především bariérovou funkci a podílejí se na udržování střevní homeostázy produkcí antimikrobiálních látek (např. defenzinů).

Ačkoli výsledky genetického výzkumu nemají zatím reálný vliv na klinickou praxi, významně přispívají k poznání patogeneze IBD. Klinický význam lze očekávat zejména od studií zaměřených na asociaci genotypu s fenotypem onemocnění. Jedna z největších asociačních studií tohoto typu přinesla zcela nedávno potvrzení toho, co naznačuje i dlouhodobá klinická zkušenost – lokalizace Crohnovy choroby je obvykle stabilní a lze ji

považovat za „vnitřní“ parametr onemocnění, který je determinován geneticky¹¹. Rozdíl mezi CN v ileu a v tlustém střevu je nejen klinicky, ale i geneticky natolik zřetelný, že opravňuje k tomu, abychom oba tyto fenotypy CN považovali v blízké budoucnosti za samostatná onemocnění.

Mezi **zevní faktory podílející se na vzniku IBD** patří zejména kouření, předchozí apendektomie, nedostatek vitamínu D a některé faktory dietní. Nelze vyloučit ani vliv medikamentů (antibiotika, nesteroidní antirevmatika), hygienické aspekty a faktory psychologické (stres)¹².

Kouření představuje nejznámější a nejvýznamnější rizikový faktor s nepříznivým vlivem na CN¹². Kuřáci jsou vystaveni vyššímu riziku CN, především ale stoupá riziko nepříznivého průběhu nemoci, nedostatečného efektu medikamentózní léčby a závažných komplikací CN. Poněkud paradoxně je kouření ochranným faktorem pro vznik UC, riziko onemocnění stoupá u exkuřáků. Apendektomie (z důvodu apendicitidy) snižuje pravděpodobnost vzniku UC. Jedním z vysvětlení severo-jížního gradientu ve výskytu IBD může být hladina vitamínu D, který svým imunomodulačním účinkem pravděpodobně snižuje riziko vzniku IBD¹³.

Crohnova choroba je chronický, granulomatózní zánět postihující segmentárně různé části trávicí trubice, nejčastěji oblast ileocékálního přechodu, časté je i postižení tlustého střeva včetně rekta. Až 15 % pacientů vyvine změny v proximální části tenkého střeva (duodenum a jejunum). U třetiny až poloviny nemocných se objevují perianální projevy CN – abscesy a píštěle. Lokalizace CN v době diagnózy se liší i v závislosti na věku; u mladých pacientů (17–40 let) převažuje ileocékální lokalizace, zatímco ve věku nad 60 let je nejčastěji postiženo tlusté střevo^{3, 14}.

Z morfolického hlediska je CN charakterizována transmurálním postižením se ztluštěním střevní stěny a postupně se rozvíjející stenózou střevního lumen. V okolí postižené části střeva mohou vznikat zánětlivé infiltráty, abscesy a píštěle mezi střevními kličkami nebo do okolních orgánů (močový měchýř, vagina). V endoskopickém obraze jsou patrné nejprve aftózní eroze, fokální erytém, pro těžký zánět jsou typické hluboké, podélné vředy s okolní zbytnělou sliznicí, která nabývá vzhledu „dlažebních kostek“. V terénu těžkých změn se posléze vyvíjejí stenózy zhoršující pasáž střevního obsahu, v krajním případě vedoucí až ke vzniku ileózního stavu¹⁵.

Klinický obraz Crohnovy choroby je rozmanitý a je dán především lokalizací nemoci. Typickou vlastností nemoci je diskrepance mezi intenzitou symptomů a morfologickým nálezem, řada nemocných má navzdory těžkým změnám jen minimální obtíže. Nejčastější (ileocékální) forma se projevuje necharakteristickými bolestmi břicha v pravém dolním kvadrantu, hubnutím a zvýšenými teplotami, někdy bývá průjem. Asi třetina pacientů má dominantně postiženo tlusté střevo, většinou segmentárně, vedoucími symptomy jsou pak průjmy a bolesti břicha s úlevou po vyprázdnění. Je-li zasaženo i rektum, nemocní mají tenesmy a mohou krvácet, často se pak objevují zánětlivé změny v řitním kanálu a také perianálně – abscesy a perianální píštěle. Postižení orální části tenkého střeva se projevuje jako malabsorpční syndrom, navíc v této části dochází k rychlému rozvoji fibrózních stenóz. Lokalizace CN je u většiny pacientů stabilní, platí to i pro pooperační recidivy u nemocných po resekci střeva.

Mimostřevní projevy postihují až 40 % pacientů, zahrnují změny kloubní, kožní, oční a dále postižení axiálního skeletu a hepatobiliárního systému. Část těchto obtíží má souvislost s aktivitou střevního zánětu (artritida I. typu – akutní synovitida velkých kloubů, nodózní erytém, pyoderma gangrenosum, oční komplikace – episkleritida, iridocyklitida), zbylé koincidující choroby jsou na aktivitě vlastní střevní choroby nezávislé. Patří k nim primární sklerozující cholangitida (PSC), sakroileitida a enteropatická artritida II. typu (bolesti drobných ručních kloubů).

Diagnostika Crohnovy choroby vychází z anamnézy, objektivního nálezu a výsledků laboratorních, endoskopických a dalších zobrazovacích vyšetření. Kromě dříve uvedených obtíží bývá přítomna palpační bolestivost břicha, nejčastěji v pravém dolním kvadrantu (častá záměna za akutní apendicitidu), pacient je bledý, perianálně bývají zduřelé papily a anální výčnělky. Laboratorní výsledky ukazují zvýšené hodnoty zánětlivých parametrů (CRP, leukocytóza, fekální kalprotektin), často sideropenní anémii. Sérologické vyšetření s pozitivitou protilátek proti kvasince *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) u 2/3 pacientů může pomoci při stanovení diagnózy. Základním endoskopickým vyšetřením je koloskopie s intubací terminálního ilea, při podezření na postižení orální části trávicí trubice je přínosná gastrokopie nebo enteroskopie. Endoskopie umožňuje odběr bioptických vzorků k histologickému vyšetření. Celkový rozsah nemoci a případné komplikace (stenózy, abscesy, píštěle) ozřejmí další zobrazovací metody (CT nebo MR enterografie, USG břicha, endosonografie anu a rekta, MR malé pánve a perianální oblasti). V diferenciální diagnostice je nutno pomýšlet na jiné formy zánětu (infekce, divertikulitida), polékové postižení (NSA

entero/kolopatie), nádory střeva, či ischemickou kolitidu. Důležitým vodítkem je věk nemocného, Crohnova choroba je typicky diagnostikována mezi 18.–25. rokem života, pomoci může výskyt mimostřevních projevů, často i v předstihu před symptomy střevními.

Ulcerózní kolitida má charakter hemoragicko-katarálního zánětu, který postihuje sliznici tlustého střeva, v těžké formě se mohou objevit slizniční vředy. U čtvrtiny pacientů je zasaženo pouze rektum, ve 45 % levá polovina tlustého střeva a přibližně třetina nemocných má postiženo střevo celé. Na rozdíl od CN, jejíž lokalizace je obvykle stabilní, dochází nejméně u třetiny pacientů s UC v průběhu doby ke změně rozsahu zánětu, zpravidla k jeho progresi. Tento jev je třikrát častější u pacientů, u nichž byla diagnóza stanovena v mladším věku ve srovnání s nemocnými s UC vzniklou po 60. roce života^{16, 17}.

Ačkoli je UC zánětem povrchovým, u nemocných s chronicky aktivním průběhem a nedostatečným efektem medikamentózní léčby mohou vznikat jako následek dlouhodobé aktivity strukturální změny tračníku a rekta. Dochází ke zkrácení střeva, vyhlazení řas (tubulizace), časté jsou pozánětlivé polypy a proliferativní změny na sliznici, v krajním případě vznikají stenózy. Na rozdíl od CN je ovšem vznik stenózy v terénu UC alarmujícím nálezem, který je spojen s vysokým rizikem neoplastické transformace.

U většiny pacientů s UC dochází ke vzplanutí aktivity zánětu jednou či dvakrát ročně (intermitující průběh), méně častá je chronicky aktivní UC, při níž nedochází ke spontánní ani medikamentózně navozené remisi¹⁸. Diagnostika onemocnění je ve srovnání s CN jednodušší a je založena na endoskopickém nálezu zánětlivých změn typických pro UC. Obvykle je postiženo rektum, zánět se šíří kontinuálně orálním směrem do různé vzdálenosti od anu. Montrealská klasifikace na základě rozsahu zánětu rozlišuje proktitidu, levostrannou kolitidu a extenzivní formu UC¹⁹.

Klinický obraz UC je uniformní a dominují v něm 3 symptomy: krvácení, tenesmy a průjemovitá stolice. Intenzita obtíží zpravidla odpovídá aktuální zánětlivé aktivitě a může být značná i u pacientů s krátkým postižením rekta. S rozsahem zánětu stoupá celková závažnost nemoci, riziko závažné alterace stavu při vysoké aktivitě a také riziko kolektomie u nemocných nereagujících adekvátně na medikamentózní terapii¹⁵. Endoskopické vyšetření ukazuje difúzní změny na sliznici - ztrátu typické cévní kresby, erytém, změnu hladkého povrchu sliznice v jemně zrnitý až hrubě granulovaný, kontaktní či spontánní krvácivost a nakonec vznik vředů, které jsou obvykle povrchové, nepravidelného tvaru a různé velikosti. Proximální hranice zánětu je typicky ostrá, častým jevem je periapendikulární zánětlivý

infiltrát u nemocných s levostrannou UC. Při hodnocení endoskopického nálezu je třeba vzít v potaz vliv medikamentózní léčby, která často mění kontinuální, difúzní vzhled zánětu ve změny diskontinuální. Tento jev je nejvíce patrný při použití rektálních forem léků (čípky, pěna, klysmata), kdy můžeme dosáhnout zhojení zánětu v rektu, zatímco změny orálněji lokalizované jsou ovlivněny méně.

Diferenciální diagnostika UC zahrnuje širokou škálu jiných kolitid, především kolitidy infekční, změny navozené ATB (včetně kolitidy indukované toxinem bakterie *Clostridium difficile*), ischemickou kolitidu, poradiační proktokolitidu či kolitidy u imunokompromitovaných osob. Histologické vyšetření hraje v diagnostice UC důležitou roli, ačkoli žádná z popisovaných změn není zcela patognomonická. Velmi časným nálezem s vysokou prediktivní hodnotou pro diagnózu UC je tzv. bazální plazmocytoza, tj. přítomnost plazmatických buněk mezi bazemi krypt a slizniční svalovinou (lamina muscularis mucosae). Zánětlivý infiltrát následně postihuje sliznici v celé šíři, má smíšený charakter (lymfocyty, plazmatické buňky, neutrofilny), zřídka zasahuje do povrchové vrstvy submukózy. Aktivitu zánětu vyjadřuje přítomnost neutrofilních leukocytů mezi epiteliálními buňkami krypt (tzv. kryptitida), popřípadě v lumen krypt (kryptové abscesy). Změny v architektone krypt (nepravidelný průběh, větvení) jsou projevem chronického zánětu a jsou obvykle přítomny i ve stadiu klidovém (remise). Deplece pohárkových buněk a úbytek hlenu jsou nespecifickým, nicméně pomocným histologickým nálezem.

Stejně jako v případě CN, i nemocní s UC mohou být postiženi mimostřevními projevy, jejich vznik je však ve spojení s UC méně častý. Výjimkou je primární sklerozující cholangitida, která je přibližně v 80 % asociována s UC. Charakter střevního zánětu je u nemocných s PSC často atypický – dominuje postižení pravého tračníku a aktivita zánětu je obvykle nízká. Odlišný fenotyp střevního zánětu vede některé autory ke konstatování, že IBD s kombinací s PSC tvoří samostatnou nozologickou jednotku (PSC-IBD)²⁰. Pro osud nemocných je však podstatné především vysoké riziko kolorektální neoplázie, která postihuje nemocné s PSC 5x častěji než pacienty s UC bez diagnózy PSC²¹.

2.2. Konvenční terapie IBD

Základem terapie IBD je léčba medikamentózní. Spolu s ní se uplatňuje i nutriční terapie, chirurgická léčba a léčba endoskopická. Hlavním cílem terapie CN i UC bylo vždy dosažení a udržení klinické remise. V současnosti je však pouhá absence symptomů považována za

nedostatečný výsledek léčby a důraz je kladen na dosažení tzv. hluboké remise. Ta je definována jako kombinace klinické remise, vymizení morfoloických známek zánětu (endoskopie, CT, MR, USG) a normalizace biologických markerů aktivity, především CRP a fekálního kalprotektinu. Hluboká remise snižuje riziko časného relapsu onemocnění a především snižuje riziko závažných komplikací IBD – opakovaných operací a vzniku karcinomu²².

Základní terapeutické skupiny používané v léčbě IBD tvoří aminosalicyláty, kortikoidy a imunosupresiva (tzv. konvenční terapie) a dále preparáty spadající do kategorie biologických léčiv. Ve specifických situacích používáme rovněž antibiotika a výjimečně probiotika.

Aminosalicyláty jsou deriváty kyseliny salicylové, v léčbě IBD má dominantní postavení mesalazin (kyselina 5-aminosalicylová, 5-ASA). Jde o aktivní komponentu dříve hojně používaného sulfasalazinu, v němž je 5-ASA vázána tzv. diazovazbou na antimikrobiálně působící sulfonamid sulfapyridin. Tato část složené molekuly sulfasalazinu slouží jako nosič, který brání rychlému vstřebání 5-ASA v orální části tenkého střeva. Současně je však zodpovědná za řadu nežádoucích účinků, které byly hlavním důvodem k přechodu na mesalazin u většiny pacientů léčených touto lékovou skupinou. Mesalazin je z vazby na sulfapyridin uvolněn v tlustém střevu působením azoreduktáz produkovaných střevními bakteriemi. Podání samotného mesalazinu tedy vyžaduje ochranu před vstřebáním v orální části trávicí trubice. Lze ji dosáhnout těmito způsoby:

- Obal léku tvoří pH-dependentní pryskyřice (Eudragit S, L) rozpouštějící se v závislosti na pH střevního obsahu. Mesalazin je uvolňován v terminálním ileu a především v tračniku;
- Kontrolované uvolňování 5-ASA (controlled-release 5-ASA) v průběhu celé trávicí trubice zajišťuje semipermeabilní etylcelulóza obalující drobné mikrogranule 5-ASA;
- Tzv. multi-matrix systém (MMX) spočívající v uložení 5-ASA v částečně hydrofilní a částečně lipofilní matrici, to vše obaleno pH dependentním obalem. Matrice vytvoří na povrchu sliznice gelovou hmotu, která prodlužuje kontakt se sliznicí, a z níž se postupně mesalazin uvolňuje.

Mesalazin působí lokálně na sliznici trávicí trubice a je tedy vhodným lékem i pro rektální aplikační formy (čípky, mikroklysmata, rektální pěna). Efektivita léčby 5-ASA závisí na koncentraci látky ve sliznici, přesný mechanismus účinku není znám. Je pravděpodobné, že jde o kombinaci více účinků na různých úrovních buněčného metabolismu a regulace

zánětlivé odpovědi (útlum lokální tvorby prostaglandinů a leukotrienů působením na metabolismus kyseliny arachidonové, snížení aktivity jaderného faktoru kappa-B, vychytávání volných kyslíkových radikálů). Za nejvýznamnější je ovšem považován přímý stimulační efekt 5-ASA na PPAR- γ (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma). Tento transkripční factor je exprimován ve vysokých koncentracích v epiteliálních buňkách sliznice tlustého střeva a zdá se, že hraje klíčovou roli v bakteriemi indukovaném zánětu^{23, 24}.

Aminosalicyláty jsou základními léky v terapii lehké a středně těžké formy UC. V indukční fázi jsou aplikovány obvykle v dávce 4–4,8 g denně, efektivní je kombinace orálních forem s léky aplikovanými rektálně. Ve fázi dlouhodobé udržovací léčby jsou obvyklé dávky kolem 2 g/den. V současnosti je preferována aplikace celé denní dávky jednorázově namísto rozdělení do několika denních dávek; tento postup je efektivní a bezpečný a prokazatelně zvyšuje adherenci pacientů k léčbě^{25, 26}.

Postavení aminosalicylátů v léčbě CN se významně změnilo v posledních 10 letech a většina současných doporučení konstatuje, že aminosalicyláty nejsou účinné v léčbě CN, a to ani v případě lehké formy²⁷. Proti tomu ovšem stojí klinická praxe, kde aminosalicyláty užívá stále značná část pacientů s CN. Nejspíše v mnoha případech zbytečně, a přestože jde o léky bezpečné, léčba je zbytečně prodražována. Existují ovšem i data dokladující efektivitu mesalazinu v léčbě lehkých forem CN. Ďuricová popsala fenomén tzv. 5-ASA dependence u pacientů s CN v dánském IBD registru, celkem z dlouhodobé monoterapie mesalazinem profitovala přibližně pětina sledovaných²⁸. Podle aktuálních doporučení české Pracovní skupiny pro IBD může být mesalazin účinný v léčbě lehké formy ileokolické CN a u nízkorizikových pacientů jako profylaxe po ileokolické resekci. Vždy je však nutno podávat dostatečně vysoké dávky léku (3–4 g denně)²⁹.

Glukokortikoidy jsou vysoce účinné protizánětlivé léky, které tvoří základ terapie středně a vysoce aktivních forem IBD. Jejich zavedení do terapie UC Sidney Truelovem v polovině minulého století dramaticky snížilo tehdy vysokou mortalitu pacientů s těžkou formou UC³⁰. Na podání kortikoidů odpoví až 90 % pacientů (dříve kortikoidy neléčených), zásadním problémem je však riziko závažných nežádoucích účinků při dlouhodobé terapii. Z tohoto důvodu nejsou vhodné k udržovací léčbě IBD.

Protizánětlivý efekt kortikoidů je podmíněn vazbou na cytoplasmatický glukokortikoidový receptor. Takto vzniklý komplex putuje do jádra, kde zvyšuje expresi protizánětlivých genů a

snižuje expresi genů prozánětlivých. Kortikoidy rovněž přímo působí na NF-κB a některé další transkripční faktory, jejichž prozánětlivou funkci tlumí³¹.

Od 90. let minulého století jsou pro léčbu IBD využívány i tzv. topické kortikoidy (budesonid), jejichž předností je nižší toxicita. Ta souvisí jednak se zvýšenou afinitou léku k cílovému receptoru, jednak s urychlenou eliminací látky. Při prvním průchodu játry je metabolizováno až 90 % léčiva a tímto mechanismem je redukována systémová dostupnost léku³².

Indikací k podání systémových kortikoidů je středně a vysoce aktivní UC nebo CN. Útočná dávka je 1 mg prednisonu na kg váhy (nebo dávka ekvivalentní), efekt je obvykle rychlý a dostavuje se u většiny léčených pacientů. Intravenózně aplikované kortikoidy jsou rovněž lékem první volby u nemocných s vysoce aktivní formou IBD, kteří vyžadují hospitalizaci. Hlavním problémem této lékové skupiny je vysoká frekvence nežádoucích účinků a rozvoj kortikodependence. Ta je definována jako relaps zánětu do 30 dnů od vysazení kortikoidu, nebo jako recidiva obtíží při snižování dávky bránící ukončení kortikoterapie během 1 roku. V populačních i kohortových studiích se výskyt kortikodependence pohybuje v rozmezí 28–36 % pro CN a kolem 22 % u nemocných s UC³³.

Velké naděje vkládané do topického kortikoidu budesonidu byly naplněny jen částečně. Důvodem je nižší protizánětlivá účinnost a především fakt, že nebyla prokázána schopnost budesonidu dlouhodobě udržet medikamentózně navozenou remisi. Indikací tak zůstává indukční terapie mírné a středně těžké formy CN, v udržovací terapii nemá, podobně jako systémové kortikoidy, žádné místo³⁴. Stejná látka (budesonid) ve formě MMX preparátu byla recentně uvedena do léčby UC³⁵. Krátkodobá efektivita u nemocných s lehkou a střední UC je velmi dobrá, postavení léku v dlouhodobé léčbě ukáže blízká budoucnost.

Imunosupresiva představují heterogenní skupinu léčiv, zahrnující thiopurinová analoga (azathioprin, 6-merkaptopurin), methotrexát a cyklosporin A. Nejrozšířenějším lékem této skupiny v terapii IBD je azathioprin, resp. 6-merkaptopurin. Mechanismus jejich účinku je shodný, 6-merkaptopurin vzniká v organismu z azathioprinu odštěpením nitroimidazolového jádra. V několika dalších krocích jsou oba léky metabolizovány na 6-thioguanin nukleotidy, které tvoří finální produkt zodpovědný za farmakodynamické účinky. Ty spočívají jednak v blokádě syntézy purinových bazí (a následné replikace DNA) postihující především rychle se dělící buňky (např. lymfocyty), jednak v indukci apoptózy aktivovaných leukocytů

blokádou syntézy mitochondriálního antiapoptického proteinu Bcl-xL (B-cell lymphoma-extra large)³⁶.

Stále častěji je v posledních letech používán další imunosupresivní preparát, methotrexát. Jde o látku používanou v řadě jiných oborů (především v revmatologii) s protinádorovým a protizánětlivým účinkem. Methotrexát funguje jednak jako kompetitivní inhibitor enzymu dihydrofolátreduktáza a brání tak konverzi dihydrofolátu na aktivní tetrahydrofolát nezbytný pro syntézu DNA. K dalším efektům patří zásah do metabolismu purinů, blokáda aktivace T buněk a potlačení aktivity B buněk, nebo indukce apoptózy aktivovaných T buněk zvýšením senzitivity tzv. Fas receptoru³⁷.

Cyklosporin A je produktem houby *Tolypocladium inflatum* a mechanismus jeho imunosupresivního účinku je komplexní. Za jednu z hlavních komponent je považována inhibice fosfatázové aktivity kalcineurinu komplexem tvořeným cyklosporinem a cytosolovým proteinem cyklophylinem. V konečném důsledku dochází ke snížení aktivity T buněk a snížení produkce prozánětlivých cytokinů³⁸.

Imunosupresiva jsou součástí terapie CN téměř půl století. Počáteční váhavý postoj k thiopurinům změnila zásadně Pearsonova a Sutherlandova metaanalýza z r. 1995, v níž autoři jasně prokázali jejich pozitivní efekt, který je obzvláště patrný při dlouhodobé terapii³⁹. V uplynulých 20 letech byla tato jejich pozice nejprve posílena v souvislosti s tím, jak klesal význam mesalazinu a posléze i budesonidu pro udržovací terapii CN, nástup a rozšíření anti-TNF protilátek však význam thiopurinové monoterapie v udržovací léčbě CN snížilo. Recentní analýza v rámci Cochranovy databáze prokazuje účinnost thiopurinů v udržovací terapii i v profylaktické léčbě po předchozí střevní resekci⁴⁰. V současné době je však efektivita thiopurinů v udržovací léčbě CN zpochybňována a jsou stavěny do pozice pouhých „spoluhračů“ anti-TNF protilátek jako součást kombinované terapie. Jedním z hlavních argumentů jsou výsledky 2 recentních studií, v nichž nebyla prokázána dostatečná efektivita azathioprinu v udržovací terapii u nemocných s nově diagnostikovanou CN^{41, 42}. Za hlavní výhodu je považována pouze nízká cena těchto léků, naopak je zdůrazňována vysoká frekvence nežádoucích účinků, včetně rizika non-Hodgkinského lymfomu (asociovaného s infekcí virem Epsteinova a Barrové) a nemelanomových kožních nádorů. Je však třeba zdůraznit, že v rámci kombinované terapie riziko nežádoucích účinků nejen neklesá, ale naopak stoupá (zejména riziko oportunních infekcí a hepatosplenického T-lymfomu), byť jsou výsledky sledování na různých souborech nejednotné. Autor tohoto textu považuje

thiopurinová imunosupresiva za léty prověřenou lékovou skupinu vhodnou nejen k léčbě kombinační, ale v mnoha případech i k monoterapii nemocných s CN.

Relativně vysoká frekvence nežádoucích účinků thiopurinových imunosupresiv je jedním z důvodů narůstající oblíbenosti metotrexátu v léčbě CN. Na rozdíl od revmatologických indikací je v léčbě CN efektivní pouze parenterální forma léku aplikovaná intramuskulárně nebo subkutánně. Metotrexát je alternativou thiopurinů v udržovací terapii CN v základní dávce 10–25 mg s.c. jednou týdně, délka léčby není limitována. Podobně jako při léčbě thiopuriny je nutno monitorovat krevní obraz a hodnoty jaterních transamináz. Lék je většinou pacientů tolerován dobře, nejčastější nežádoucí účinek – nauzeu – lze významně omezit užitím antiemetik (ondansetron).

Jedinou indikací pro cyklosporin A v léčbě střevních zánětů je v současnosti těžká forma UC nereagující na intravenózní léčbu maximálními dávkami kortikoidů. Lék je podáván intravenózně v dávce 2 mg/kg a jeho účinnost je srovnatelná s efektem infliximabu aplikovaným ve stejné indikaci⁴³. Nevýhodou je nutnost následného převedení pacienta na jiné thiopurinové imunosupresivum; v praxi je tedy tato léčba nevhodná u nemocných, u nichž léčba thiopuriny již selhala, nebo ji netolerují.

Samostatnou kapitolu tvoří postavení imunosupresiv (thiopurinů a metotrexátu) jako konkomitantní terapie současně s léčbou biologickou. Tato problematika je zmíněna v dalším textu.

Antibiotika a probiotika jsou v léčbě IBD používána v některých specifických situacích. Nejčastější indikací antibiotik je perianální forma Crohnovy choroby, kdy je aplikace ciprofloxacinu a metronidazolu považována za první linii medikamentózní terapie. Současně je však nutná adekvátní chirurgická léčba zahrnující incize abscesových ložisek a drenáže píštělových traktů. Stejná antibiotika jsou používána i při léčbě ostatních hnisavých komplikací CN, tedy nitrobřišních abscesů a velkých zánětlivých infiltrátů, které jsou projevem perforující formy CN⁴⁴. Ciprinol, resp. metronidazol se rovněž uplatňují v léčbě akutní pouchitidy u nemocných s UC po provedené proktokolektomii a konstrukci ileopouchanální anastomózy (IPAA)⁴⁵. Nejednoznačná zůstává pozice metronidazolu v profylaxi pooperační rekurence CN; podle některých autorů může jeho tříměsíční podávání bezprostředně po resekčním výkonu snížit riziko endoskopické a klinické rekurence onemocnění⁴⁴.

Mezi probiotika, jejichž účinnost v léčbě IBD byla adekvátně ověřena, patří *E. coli* kmen Nissle 1917 (preparát Mutaflor) a dále probiotický koktejl 8 bakteriálních kmenů pod označením VSL#3. Zatímco první z uvedených je alternativou mesalazinu v udržovací léčbě UC u nemocných, kteří netolerují léčbu preparáty 5-ASA, u druhého preparátu byla prokázána efektivita v prevenci pouchitidy u nemocných s IPAA⁴⁵.

Enterální výživa je ve své výlučné formě (exkluzivní enterální výživa) používána zejména v indukční fázi léčby CN u dětských pacientů. Jednoznačná data o její efektivitě v dospělé populaci sice k dispozici nejsou, přesto jde o alternativu vhodnou zejména u nemocných v předoperační přípravě (potřeba minimalizovat dávku kortikosteroidů), a také jako doplněk biologické terapie anti-TNF protilátkami u vysoce rizikových pacientů vyžadujících zlepšení nutričního stavu. Tolerance exkluzivní výživy je v dospělé populaci nízká, běžně je však využívána nutriční terapie doplňková⁴⁶.

3. Biologická léčiva idiopatických střevních zánětů

3.1. Definice a obecná charakteristika

Jako biologická léčiva označujeme preparáty připravované biotechnologickými postupy (pomocí biologického vektoru) a ovlivňující konkrétní mechanismy buněčné regulace. Mezi biologické preparáty používané v současné humánní medicíně patří hormony, vakcíny, růstové faktory, látky enzymatické povahy, koagulační faktory a monoklonální protilátky, které využíváme od přelomu milénia i v terapii IBD⁴⁷⁻⁴⁹. Biologika se od klasických, zpravidla organickou syntézou připravených látek, zásadním způsobem liší. Nejvýznamnějším rozdílem je velikost jejich molekuly – ta je podstatně větší a současně náchylnější k degradaci ve srovnání s konvenčními léčivy. Dalším obecným rysem biologických preparátů je selektivita, s níž zasahují do nitrobuněčné regulace, zejména v oblasti imunitní a zánětlivé odpovědi. Tato selektivita je ovšem v některých případech pouze relativní (vyjádřena pouze na buněčné úrovni) a nebrání systémovému účinku preparátu. Ten je pak potenciálním zdrojem nežádoucích účinků a komplikací léčby biologikem⁵⁰.

Biologika používaná v současnosti v léčbě IBD zahrnují 3 skupiny preparátů⁵¹:

- Protilátky proti tumor nekrozujícímu faktoru α (anti-TNF α): infliximab, adalimumab, certolizumab-pegol, golimumab
- Antiintegrinové protilátky: natalizumab, vedolizumab
- Protilátky proti interleukinům: ustekinumab

3.2. Mechanismus účinku biologik

3.2.1. *Anti-TNF α protilátky*

Tumor nekrozující faktor α (TNF α) je významný prozánětlivý cytokin, který zaujímá klíčové postavení v patogenetické kaskádě mnoha imunitně zprostředkovaných chorob, včetně idiopatických střevních zánětů. Je produkován řadou elementů účastnících se imunitní reakce, zejména makrofágy, T lymfocyty a tzv. přirozenými zabíječi (natural killer cells), přičemž hlavním zdrojem jsou buňky monocyto-makrofágového systému. Je syntetizován jako transmembránový protein o molekulové váze 26 kD, jehož extracelulární doména je záhy odštěpena TNF α konvertujícím enzymem (TACE) za vzniku solubilní formy TNF (sTNF). TNF má k dispozici 2 typy receptorů: typ 1 (TNFR1), vážící preferenčně solubilní TNF a typ 2 (TNFR2), na který se váže transmembránová forma TNF (mTNF). Biologický efekt TNF

zahrnuje širokou škálu procesů ovlivňujících imunitní systém, mezi nejvýznamnější patří stimulace tvorby a uvolňování cytokinů, exprese adhezivních molekul na povrchu buněk nebo stimulace proliferace, ale i apoptózy – vše v závislosti na typu cílové buňky a na množství a rychlosti produkce vlastního TNF⁵². Přesný mechanismus působení anti-TNF protilátek u nemocných s IBD je stále předmětem výzkumu, je však zřejmé, že je velmi komplexní a nelze jej vysvětlit pouhou blokadou solubilního nebo membránového TNF. Svědčí pro to mimo jiné fakt, že ne všechny molekuly s anti-TNF účinkem jsou efektivní v léčbě CN nebo UC, zatímco v jiných indikacích (např. revmatoidní artritida) jsou velmi účinné (etanercept). Vysvětlením může být mimo jiné odlišná struktura molekuly jednotlivých preparátů. Za hlavní mechanismy působení anti-TNF protilátek u nemocných s IBD jsou tak v současnosti považovány:

- indukce apoptózy T buněk v lamina propria mucosae
- indukce M2 subtypu makrofágů (tzv. „wound-healing macrophages“) závislá na přítomnosti Fc fragmentu příslušné anti-TNF protilátky

Zvýšená rezistence aktivovaných T lymfocytů vůči apoptóze je považována za jeden z mechanismů přispívajících k chronickému průběhu Crohnovy choroby^{53, 54}. Schopnost anti-TNF protilátek zvrátit tento stav a indukovat apoptózu aktivací kaspázové signální cesty byla prokázána v řadě experimentů. Samotný mechanismus indukce apoptózy však zůstává nejasný. Může být zprostředkován vazbou anti-TNF protilátky na sTNF vázaný na svém receptoru na povrchu T lymfocytu. Skutečnost, že fúzní protein etanercept není takové vazby schopen (vazebné místo je již obsazeno vazbou s receptorem T lymfocytu) může být jedním z důvodů neúčinnosti této molekuly v terapii CN⁵⁵. Dalším potenciálním vysvětlením je indukce tzv. reverzní signalizace⁵⁶. Vazbou anti-TNF protilátky na mTNF dochází k fosforylaci serinových reziduí na krátké intracelulární komponentně molekuly membránového TNF a výsledkem je opět spuštění kaskády směřující k apoptóze T buňky. V neposlední řadě lze indukci apoptózy T lymfocytů vysvětlit tím, že anti-TNF protilátka přeruší vazbu mezi TNFRII na povrchu T lymfocytu a mTNF na membráně CD14+ makrofágu⁵⁷. Tato vazba brání apoptóze T buněk a její blokáda má proto opačný, proapoptotický.

Druhý z uvedených mechanismů, indukce tvorby M2 makrofágů, souvisí se schopností anti-TNF protilátek navodit hojení poškozené tkáně (tzv. slizniční hojení). Předpokládá, že anti-TNF protilátka zprostředkuje (svým Fc fragmentem) vazbu mezi Fc receptorem monocytu

derivovaného z periferní krve a mTNF na povrchu T lymfocytu a tato vazba indukuje přeměnu monocytu v regulační typ makrofágu (CD14+ CD206+, tzv. M2 typ makrofágu)⁵⁸. Tato cesta je navíc stimulována současným podáním azathioprinu, což může být jedním z důvodů vyšší účinnosti kombinované terapie anti-TNF protilátkou a thiopurinovým imunosupresivem, kterou pozorujeme v klinické praxi⁵⁹.

Závěrem je třeba zdůraznit, že navzdory intenzivnímu výzkumu mechanismů působení anti-TNF protilátek zůstává řada otázek nezodpovězena. Je pravděpodobné, že jde o komplexní proces zahrnující řadu uvedených cest i mechanismů dosud neznámých a další výzkum v této oblasti je proto velmi žádoucí.

3.2.2. *Antiintegrinové protilátky*

Jedním z klíčových mechanismů v procesu zánětlivé reakce v trávicí trubici je migrace aktivovaných lymfocytů z kapilárního řečiště do tkáně střeva. Jde o vícefázovou reakci, na jejímž počátku je zvýšená produkce prozánětlivých cytokinů (TNF α , interleukin-1, apod.) aktivovanými makrofágy. Tyto látky aktivují cévní endotel ke zvýšené expresi povrchových receptorů, tzv. selektinů a adresinů. První z nich slouží k počátečnímu uchycení (tzv. „tethering“) cirkulujících lymfocytů k cévní stěně, druhý typ je zodpovědný za pevnější vazbu mezi endoteliální buňkou a aktivovaným lymfocylem. Tato vazba je zprostředkována speciálním typem receptorů na povrchu lymfocytu, tzv. integriny. Funkce integrinů však není omezena pouze na mechanické uchycení lymfocytů k endotelu. Vazbou integrinů na endoteliální ligand (adresin) dochází ke spuštění nitrobuněčných signálních cest a změně buněčných funkcí. A naopak, tato nitrobuněčná modulace zpětně zvyšuje afinitu extracelulární receptorové části integrinových molekul k jejich endoteliálním ligandům⁶⁰.

Experimentální práce prokázaly, že aktivované lymfocyty ve tkáni střeva exprimují na svém povrchu preferenčně integrinové molekuly označované jako $\alpha 4\beta 7$. Klíčovým ligandem pro tento typ integrinu je tzv. Mucosal Vascular Addressin Cell Adhesion Molecule 1, zkráceně MAdCAM-1. Tento typ adresinové molekuly se vyskytuje na endotelu slizničních kapilár tenkého a tlustého střeva a v přilehlých Peyerských plátech. Je tedy zřejmé, že bloádou vazby $\alpha 4\beta 7$ integrinu na MAdCAM-1 lze zasáhnout do průběhu zánětlivé reakce v oblasti trávicí trubice⁶¹. První látkou, u níž byl v klinických studiích prokázán pozitivní efekt blokády integrinových receptorů na potlačení aktivity IBD, byl natalizumab. Jde o rekombinantní humanizovanou monoklonální protilátku třídy IgG4, cílenou proti integrinové podjednotce $\alpha 4$. Vazbou na ni blokuje nejen aktivitu integrinu $\alpha 4\beta 7$ (ve střevě), ale také

integrinu $\alpha 4\beta 1$, který je přítomen na povrchu leukocytů celého těla. Cílovým ligandem integrinu $\alpha 4\beta 1$ je adresin VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule 1) a jejich vzájemná vazba umožňuje migraci aktivovaných leukocytů do většiny orgánů, včetně centrálního nervového systému⁶². Blokáda migrace lymfocytů do CNS se však ukázala jako významný rizikový faktor pro vznik závažné komplikace, tzv. progresivní multifokální leukoencefalodystrofie (PML).

Problém systémového efektu antiintegrinového mechanismu byl vyřešen vývojem vedolizumabu - humanizované monoklonální protilátky třídy IgG1 selektivně blokující vazbu mezi integrinovou molekulou $\alpha 4\beta 7$ a jejím endoteliálním ligandem MAdCAM-1. Uvedený mechanismus potlačuje migraci aktivovaných leukocytů z kapilárního řečiště do střevní stěny. Vzhledem k tomu, že uvedený typ integrinového receptoru ($\alpha 4\beta 7$) exprimují téměř výlučně leukocyty osidlující trávicí trubici, jedná se o efekt vysoce selektivní.

3.2.3. *Protilátky proti interleukinům*

Již bylo zmíněno, že v patogenezi IBD se významně uplatňuje abnormální aktivita makrofágů a dendritických buněk v lamina propria, vedoucí k aktivaci a diferenciaci „naivních“ CD4+ T buněk v efektorové kloně lymfocytů. Jednou z klíčových cest, zejména v patogenezi CN, je systém interleukinu 12 (IL-12) a interleukinu 23 (IL-23), které jsou produkovány buňkami monocyto-makrofágového systému, dendritickými buňkami a epiteliálními buňkami střevní sliznice a pod jejichž vlivem dochází k diferenciaci T lymfocytů na Th1 (IL-12) a Th17 (IL-23). Takto vzniklé kloně aktivovaných lymfocytů posléze produkují další zánětlivé působky (IL-17, IL-22, IL-26, TNF α , IFN γ) a udržují, resp. zvyšují aktivitu zánětlivého procesu⁶³. Molekuly obou klíčových interleukinů (IL-12, IL-23) této patogenetické cesty jsou tvořeny dvěma podjednotkami, přičemž jedna z nich, označovaná jako p40, je společná oběma cytokinům. Ustekinumab je plně humánní, monoklonální IgG1 protilátka, která se váže na podjednotku p40 a znemožňuje tak interakci IL-12 a IL-23 s povrchovými receptory IL-12R $\beta 1$, IL-12R $\beta 2$ a IL-23R $\beta 1$. Výsledkem je přerušení signální dráhy IL-12/IL-23, což vede k významnému snížení aktivity Th1 a Th17 lymfocytů a potlačení tvorby prozánětlivých cytokinů^{64, 65}.

4. Aktuální biologika v terapii IBD

4.1. Anti-TNF protilátky

Infliximab je chimérická monoklonální protilátka proti TNF α třídy IgG1 tvořená ze 75 % lidskou a 25 % myší bílkovinnou složkou. Byl prvním biologikem použitým v terapii CN⁶⁶. Pro rutinní léčbu CN je používán od roku 1998, do léčby UC byl zařazen v roce 2006.

Infliximab je účinný v léčbě aktivní lumenální i perianální formy CN^{67, 68}. Dvě rozsáhlé studie (ACCENT I, ACCENT II) na počátku milénia potvrdily účinnost infliximabu podávaného formou intravenózní infuze v dávce 5 mg/kg a současně prokázaly, že po úvodní, tzv. indukční fázi léčby (aplikace v týdnu 0, 2 a 6), je pravidelná aplikace léčiva v intervalu 8 týdnů efektivnější než epizodická léčba spočívající v jednorázovém podání léku při vzplanutí aktivity^{69, 70}. Pravidelná léčba infliximabem je rovněž bezpečnější, ve srovnání s léčbou epizodickou je spojena s nižším výskytem protilátek proti infliximabu a s tím souvisejících alergických projevů a ztráty léčebného efektu⁷¹.

Studie ACT 1 a 2 prokázaly efektivitu infliximabu i v léčbě středně a vysoce aktivní UC refrakterní na konvenční medikamentózní léčbu⁷². Díky rychlému nástupu efektu je vhodný i v léčbě těžké ataky UC refrakterní na intravenózní podání kortikosteroidů⁷³.

Adalimumab je plně humánní protilátkou proti TNF α , rovněž třídy IgG1. Je aplikován formou subkutánní injekce, v léčbě CN je používán od roku 2007, pro terapii UC od roku 2012⁷⁴.

Efektivita adalimumabu v indukční i dlouhodobé (udržovací) léčbě CN byla prokázána v sérii klinických studií CLASSIC I a II a CHARM⁷⁵⁻⁷⁷. Jejich výsledkem je, mimo jiné, i základní terapeutické schéma pro léčbu CN adalimumabem: 160 mg s.c. v týdnu 0, 80 mg s.c. v týdnu 2 a dále 40 mg s.c. v intervalu 2 týdnů dlouhodobě. Ve stejném režimu je podáván i u pacientů s UC, a to na základě studií ULTRA 1 a 2, které potvrdily efektivitu adalimumabu v léčbě středně a vysoce aktivní UC refrakterní na konvenční medikamentózní léčbu^{78, 79}.

Certolizumab-pegol je PEGylovaný Fab' fragment humanizované protilátky proti TNF α . Na základě výsledků studií PRECISE-1 a 2 byl v roce 2008 schválen americkým Úřadem pro léky a potraviny (FDA) pro terapii aktivní CN^{80, 81}. V zemích Evropské unie není v této indikaci registrován.

Golimumab je zatím posledním přípravkem ze skupiny protilátek proti TNF α , plně humánní IgG1 protilátka aplikovaná subkutánně. Od roku 2013 je, na základě výsledků studie PURSUIT, možné jeho podávání u nemocných s UC⁸². Jde o lék blízký adalimumabu, od kterého se odlišuje způsobem výroby – golimumab je produkován buněčnými liniemi transgenních myší, adalimumab v buněčných liniích ovárií čínských křečků metodou „phage display“. Vyšší afinita golimumabu k TNF α a vyšší stabilita léku umožňují jeho aplikaci v intervalu 4 týdny (oproti intervalu 2 týdny v případě adalimumabu)⁸³.

4.2. Antiintegrinové protilátky

Natalizumab je rekombinantní humanizovaná protilátka třídy IgG4 proti leukocytárnímu integrinovému receptoru $\alpha 4$. Lék je od roku 2008 povolen v terapii CN v USA, nikoli v zemích Evropské unie⁸⁴.

Vedolizumab je humanizovaná monoklonální protilátka namířená selektivně proti leukocytárním integrinovým receptorům $\alpha 4\beta 7$ používaná od roku 2014 v terapii UC a CN. Zavedení léku do praxe umožnily výsledky několika studií programu GEMINI⁸⁵⁻⁸⁷, které prokázaly efektivitu v léčbě středně a vysoce aktivní UC a CN refrakterní na konvenční terapii ev. léčbu antiTNF protilátkami. Lék je aplikován formou intravenózní infuze v dávce 300 mg v týdnech 0, 2 a 6, případně 10 (pouze CN) a dále v intervalu 8 týdnů⁸⁸.

4.3. Protilátky proti interleukinům

Ustekinumab je prvním a zatím jediným představitelem této kategorie biologických léčiv, od roku 2016 je schválen pro léčbu CN⁶⁵. Jde o humánní monoklonální protilátku IgG1 proti podjednotce p40 interleukinu 12 a interleukinu 23. Je aplikován jednak intravenózně (první dávka ~6 mg/kg i.v.) a následně v subkutánních injekcích v dávce 90 mg a v intervalu 8 týdnů.

5. Indikace a strategie biologické léčby IBD

5.1 Biologická léčba CN

Zavedení infliximabu do léčby CN v roce 1998 bylo prvním krokem zásadní změny medikamentózní terapie IBD. Součástí léčby CN se postupně stala další biologika ze skupiny anti-TNF protilátek (adalimumab, certolizumab-pegol), antiintegrinových protilátek (natalizumab, vedolizumab) a protilátek proti interleukinům 12/23 (ustekinumab), která rozšiřují možnosti biologické léčby a současně umožňují její pokračování či opakování v případě selhání či intolerance předchozího preparátu⁸⁹.

Vedle zavádění nových biologik jsou průběžně upravovány terapeutické režimy včetně dávkování léků, hledají se optimální varianty souběžné imunosupresivní terapie (tzv. combo terapie), možnosti monitorace léčby pomocí farmakokinetických parametrů i nové indikace, jako např. profylaktická léčba po střevní resekci. Současně pokračuje hledání prediktorů efektivní a bezpečné aplikace biologik a změny terapeutických strategií, jejichž cílem je minimalizace strukturálních změn střeva, omezení frekvence a rozsahu chirurgických výkonů a v konečném důsledku ochrana před invalidizujícími následky chronického střevního zánětu⁹⁰.

Mezi indikace biologické terapie CN v současné době patří⁹¹:

- Neúčinnost, nebo intolerance konvenční terapie u nemocných se středně a vysoce aktivní CN
- Komplexní perianální píštěle
- Kortikodependence
- Vysoké riziko nepříznivého (invalidizujícího) průběhu CN
- Mimostřevní projevy související s vysokou aktivitou zánětu
- Časná pooperační rekurence CN po střevní resekci

Luminální forma CN

Na indukční fázi léčby infliximabem a adalimumabem odpovídá v klinické praxi přibližně 85–90 % pacientů s luminální formou CN^{92, 93}, efekt infliximabu se projevuje obvykle dříve než v případě adalimumabu. V dalším průběhu významná část pacientů odpověď ztrácí, v prvním roce dosahuje tento podíl až 25 % při léčbě infliximabem, o něco méně u nemocných léčených adalimumabem⁹⁴. V souboru více než 1000 pacientů bylo zjištěno, že dlouhodobě (5 let) pokračují v terapii infliximabem necelé 2/3 pacientů z těch, kteří odpověděli na indukční fázi léčby, tj. asi polovina celkového počtu pacientů, u nichž byla

terapie zahájena⁹⁵. Nepříznivými prediktory dlouhodobého udržení terapie bylo delší trvání choroby před zahájením biologické léčby, izolované postižení ilea, předchozí léčba biologikem, anémie, nevyužívání farmakokinetických parametrů k optimalizaci léčby a nutnost intenzifikace terapie již v prvním roce léčby.

Při ztrátě odpovědi lze u části nemocných efekt léčby obnovit tzv. intenzifikací, která spočívá buď ve zkrácení intervalu mezi aplikacemi (infiximab, adalimumab), nebo v navýšení dávky (infiximab), popř. v kombinaci obou postupů. Rozhodnutí o intenzifikaci by mělo vycházet jednak z posouzení celkového stavu pacienta, ale též z farmakologických parametrů – hladiny léku v krvi a ev. přítomnosti protilátek proti léčivu. Podrobný komentář k problematice terapeutického monitorování farmakokinetiky biologik je uveden na straně 72.

Perianální forma CN

Důležitou indikací biologické terapie CN je perianální choroba, jejíž léčba vykazuje dlouhodobě neuspokojivé výsledky⁹⁶. Důvodem je agresivní podstata tohoto fenotypu CN, minimální dlouhodobá účinnost konvenčních medikamentů a rovněž nedostatky v chirurgické terapii, která je u naprosté většiny nemocných s komplexními píštělemi nezbytnou součástí terapie. Příznivou odpověď na podání infiximabu pozorujeme u 2/3 nemocných s perianální formou CN, po 1 roce léčby dosáhne remise, tedy zhojení píštělí, přibližně třetina léčených^{70, 92}.

Infiximab je jedinou látkou, u níž byly provedeny studie primárně zaměřené na léčbu perianální choroby, data o efektivitě adalimumabu jsou pouze nepřímá a ukazují pozvolnější nástup efektu, který je však posléze relativně stabilní. Podobně jsou k dispozici i předběžné informace o tom, že v léčbě perianální choroby lze využít také ustekinumab (protilátka proti IL-12/23)⁹⁷.

Důležitým aspektem v léčbě perianálních forem CN je podle současných poznatků hladina léčiva v séru nemocných. K efektivní léčbě perianálních píštělí je patrně nutno dosáhnout podstatně vyšší hladiny léčiva, než je tomu v případě luminální choroby⁹⁸. V každém případě je biologická terapie pouze součástí dlouhodobé komplexní léčby, jejíž podstatnou složku tvoří chirurgická drenáž píštělových traktů⁹⁶.

Akcelerovaná step-up terapie a koncept „treat-to-target“

V posledních letech je za jednoznačnou indikaci biologické terapie považováno vysoké riziko nepříznivého, invalidizujícího průběhu CN („disabling disease“). Pro tuto strategii je používán termín akcelerovaná step-up léčba a jde o racionální kompromis mezi standardní léčbou založenou na postupném navyšování terapie (step-up) a postupem opačným, při němž je biologikum podáno na samém počátku léčby (top-down). Za prediktory nepříznivého průběhu CN považujeme především časný začátek nemoci (diagnóza CN před 17. rokem života), perianální chorobu, extenzivní postižení tenkého střeva a rychlou progresi onemocnění do stadia penetrujících komplikací (intraabdominální abscesy a píštěle)⁹¹. Součástí akcelerované step-up léčby je obvykle i souběžné podávání imunosupresivní terapie (thiopuriny, metotrexát, combo terapie).

Progresivní průběh CN (a zčásti i UC) a špatná korelace mezi klinickými projevy CN a stupněm morfologických změn jsou důležitými argumenty pro včasné zahájení účinné protizánětlivé léčby. V tomto směru byl v r. 2015 mezinárodní skupinou expertů (IO-IBD) formulován koncept terapie směřující ke konkrétnímu cíli (treat-to-target koncept)^{99, 100}. Spočívá ve stanovení konkrétních cílů a jejich sledování v předem určených časových obdobích. Nesplnění cílových parametrů vede k úpravě léčby (optimalizaci) ve snaze zvýšit její efektivitu a zabránit vzniku ireparabilního poškození trávicí trubice. Za hlavní cíle léčby CN je považováno vymizení bolestí a normalizace stolice a také zhojení vředových lézí ve střevě. V případě UC je cílem normalizace stolice a zástava krvácení spolu s normalizací endoskopického nálezu. K pravidelnému sledování aktivity IBD slouží vedle endoskopie další zobrazovací metody (USG břicha, MR), měření tzv. biomarkerů (CRP, fekální kalprotektin) a v budoucnu by jím mohlo být i histologické vsetření u nemocných s UC. Efektivita tohoto konceptu pro dosažení tzv. slizničního zhojení a také pro snížení rizika závažných komplikací a redukce chirurgických výkonů byla recentně prokázána v několika studiích CALM, POCER, REACT¹⁰¹⁻¹⁰³.

Profylaktická léčba po resekci střeva

Jde o novou a potenciálně velmi důležitou indikaci biologické léčby CN⁹⁰. Omezení potřeby chirurgické léčby je sice jedním z hlavních cílů biologické terapie IBD, přesto je frekvence resekčních výkonů, zejména tzv. ileocékální resekce stále vysoká. Z dlouhodobého hlediska je však důležitější snížit riziko opakovaných resekčních výkonů spojených s rizikem snížení resorpční plochy střeva. I přes využití konvenční terapie přetrvává u značné části nemocných

riziko závažné (chirurgické) recidivy, více než polovina pacientů musí v následujících 10–15 letech podstoupit nový operační zákrok¹⁰⁴.

Již v první randomizované a placebem kontrolované studii prokázal Requero jednoznačný benefit profylaktické aplikace infliximabu po resekčním výkonu v průběhu 1 roku¹⁰⁵. I ve většině ostatních, z celkem 10 menších studií či kazuistických sérií, byl pozorován příznivý efekt profylaktické léčby infliximabem nebo adalimumabem v období 12–36 měsíců po operaci¹⁰⁶. Nejednoznačný výsledek přinesla rozsáhlá prospektivní studie (PREVENT), v níž sice nebyl prokázán benefit profylaktické aplikace infliximabu na potlačení klinické rekurence CN, nicméně léčba infliximabem významně snížila riziko rekurence endoskopické¹⁰⁷.

Efekt profylaktické léčby adalimumabem byl jedním z cílů studie POCER¹⁰³. Ukázala, že aktivní přístup založený na stratifikaci pacientů podle rizika rekurence, aktivním pooperačním sledování (koloskopie v 6. měsíci po resekcii) a úpravě terapeutického režimu v závislosti na koloskopickém nález, je efektivnější, než fixní režim bez průběžné monitorace endoskopického nález. V prevenci rekurence CN byl v této studii používán terapeutický režim, který bychom mohli považovat za variantu akcelerované step-up léčby: v prvních 3 měsících po operaci dostávali všichni pacienti metronidazol, pacienti ve zvýšeném riziku pak pokračovali léčbou azathioprinem nebo 6-merkaptopurinem, při jeho intoleranci dostávali standardní dávku adalimumabu. Nález endoskopické rekurence v 6. měsíci (Rutgeertsovo skóre i2 a více) byl důvodem k navýšení terapie o krok výše (bez léčby – azathioprin, azathioprin – adalimumab, adalimumab standardní dávka – intenzifikace adalimumabu). Výsledek koloskopie v 18. měsíci (primární cíl) ukázal endoskopickou rekurenci u 49 % pacientů v aktivně sledované skupině oproti 60 % ve skupině bez průběžné koloskopie (p=0,03). Intenzifikace léčby u pacientů s nálezem endoskopické rekurence v 6. měsíci byla efektivní ve více než třetině případů (38 % jich bylo v endoskopické remisi v 18. měsíci). Vedlejším výsledkem studie bylo navíc zjištění, že kouření je nejvýznamnějším rizikovým faktorem pooperační rekurence CN.

Kombinovaná terapie vs. monoterapie

Přínosy a rizika kombinované terapie anti-TNF protilátky s imunosupresivem (thiopuriny nebo metotrexátem) jsou dlouhodobě diskutovány a hodnoceny v klinických studiích i reálné praxi. V případě infliximabu ukázaly dvě prospektivní randomizované studie benefit kombinované terapie s thiopuriny v navození a udržení odpovědi u nemocných s CN

(SONIC)¹⁰⁸ a UC (UC SUCCESS)¹⁰⁹, tento výsledek potvrzují i data z klinické praxe^{110, 111}. V případě adalimumabu jsou výsledky méně jednoznačné, post-hoc analýza studie CHARM přínos combo terapie neprokázala, důvodem však může být metodika studie⁷⁷. Naproti tomu data z reálné praxe a také výsledek rozsáhlé metaanalýzy 18 studií prokazují benefit kombinované léčby adalimumabem a imunosupresivem při navození odpovědi u nemocných s CN^{111, 112}, tento efekt ovšem není patrný ve fázi dlouhodobé udržovací léčby adalimumabem. Pro posouzení kombinované léčby adalimumabem a imunosupresivem v léčbě UC existuje jen minimum informací, svědčí však ve prospěch kombinované léčby přinejmenším na počátku léčby^{78, 79}.

Není rovněž přesně známo, jak dlouho má kombinovaná terapie u pacientů v remisi trvat. Van Assche ve studii IMID ukázal, že vysazení azathioprinu po 6 měsících kombinované léčby s infliximabem klinický průběh CN nezhoršuje, nepřímé známky však svědčí pro nárůst rizika relapsu¹¹³. Data z klinické praxe i kontrolovaných studií ukazují, že minimální bezpečná délka kombinované terapie se pohybuje mezi 6–12 měsíci^{114, 115}.

Vysazení imunosupresiva je obvykle vedeno bezpečnostními důvody, alternativou úplného vysazení je v takovém případě např. redukce dávky imunosupresiva přibližně na polovinu. Tento manévr zajistí dostatečný aditivní efekt imunosupresiva a současně snižuje riziko komplikací kombinované terapie¹¹⁶. K rozhodnutí může přispět také stanovení hladiny biologika. Drobne ukázal, že u pacientů s vysokou hladinou infliximabu v séru nemělo ukončení léčby azathioprinem negativní vliv na další průběh onemocnění. Naproti tomu vysazení imunosupresiva u nemocných s nízkou či neměřitelnou hladinou infliximabu vedlo ve většině případů k rychlému relapsu onemocnění¹¹⁷.

Celkově lze tedy současnou přístup ke kombinované terapii shrnout do následujících bodů:

- Kombinovaná terapie infliximabem a imunosupresivem je efektivnější v indukční fázi terapie CN i UC
- Kombinace adalimumabu a imunosupresiva je efektivní v indukční fázi terapie CN, v případě UC jsou informace nedostatečné
- Iniciální kombinovaná terapie (6–12 měsíců) může mít dlouhodobý benefit i po vysazení imunosupresiva
- Alternativou ukončení imunosupresiva je redukce dávky
- Při redukci dávky imunosupresiva nebo jeho vysazení lze využít monitorování hladiny biologika

Nová biologika

V roce 2014 vstoupila mezi biologika používaná v léčbě IBD první látka s jiným mechanismem účinku, než mají protilátky proti TNF. Byl jím **vedolizumab**, humanizovaná monoklonální protilátka proti leukocytárním integrinovým receptorům $\alpha 4\beta 7$ ¹¹⁸. Jeho účinnost v terapii CN i UC potvrdil rozsáhlý klinický program GEMINI⁸⁵⁻⁸⁷. Zásadní rozdíl oproti systémově působícím anti-TNF protilátkám spočívá u vedolizumabu v selektivitě jeho působení v GIT. Ta je dána specifickou lokalizací integrinových receptorů $\alpha 4\beta 7$ na membráně aktivovaných lymfocytů osídlujících trávicí trubici. Podání vedolizumabu vede zpravidla k pozvolnějšimu nástupu účinku, vzhledem k nízké imunogenicitě léku je však navozený efekt dlouhodobý.

V klinické praxi je vedolizumab u nemocných s CN zpravidla lékem 2–3. linie, nejčastěji po selhání nebo intoleranci anti-TNF protilátek¹¹⁹. Po jednom roce léčby dosahuje klinické odpovědi polovina pacientů, přibližně třetina jich je ve stádiu klinické remise¹²⁰.

U nemocných s vysokým rizikem nežádoucích účinků anti-TNF protilátek, nebo tam, kde je taková léčba kontraindikována, lze vedolizumab použít i jako biologikum první volby. Typickým příkladem jsou pacienti s roztroušenou sklerózou nebo jiným autoimunitním onemocněním, pacienti ohrožení infekčními komplikacemi a také nemocní s primární sklerózující cholangitidou.

Dalším biologikem určeným pro léčbu CN je od roku 2016 **ustekinumab**. Jde o plně humánní, IgG1 protilátku proti společné podjednotce (p40) interleukinů 12 a 23 (IL-12, IL-23). Účinnost a bezpečnost ustekinumabu prokázaly tři rozsáhlé studie fáze 3 souhrnně označované zkratkou UNITI¹²¹. Tyto práce ukázaly efektivitu v indukci odpovědi a remise středně a vysoce aktivní CN a také v udržení takto navozeného efektu po dobu následujících 2 let. Podobně, jako je tomu v případě vedolizumabu, také ustekinumab je lékem vysoce bezpečným. Vzhledem k tomu, že tento lék je používán i v terapii psoriázy, lze jej ideálně využít u nemocných s anamnézou lupénky a také u pacientů s kožními nežádoucími účinky anti-TNF protilátek. Stávající indikační podmínky ustekinumabu umožňují navíc jeho zařazení do první linie biologické léčby.

5.2 Biologická léčba UC

Biologická léčba UC byla do klinické praxe zavedena v roce 2006 po zveřejnění výsledků studií ACT 1 a 2, které prokázaly účinnost infliximabu v léčbě středně a vysoce aktivní UC⁷². V roce 2012 následoval adalimumab a o rok později golimumab (vše zástupci anti-TNF protilátek). V roce 2014 pak na základě výsledků studie GEMINI 1⁸⁵ vstoupilo do terapie UC první biologikum ze skupiny antiintegrinových protilátek – vedolizumab.

Cílem léčby UC je dosažení stabilní a hluboké remise zánětu, eliminace rizika vzniku střevní neoplázie a nutnosti kolektomie¹²². Mezi základní indikace k zahájení biologické terapie UC patří¹²³:

- Neúčinnost, nebo intolerance konvenční terapie u nemocných se středně a vysoce aktivní UC
- Akutní těžká ataka UC neodpovídající adekvátně na i.v. aplikaci kortikoidů
- Kortikodependence
- Mimostřevní projevy související s vysokou aktivitou zánětu

Kortikorefrakterní a kortikodependentní UC

Infliximab navozuje krátkodobou odpověď u 60–80 % pacientů s UC, v další fázi ovšem významná část nemocných odpověď ztrácí – kolem 25 % v prvním roce a 10–15 % v každém dalším roce pokračující terapie¹²². Výsledky metaanalýzy 9 kontrolovaných studií potvrdily příznivý efekt anti-TNF protilátek na klinický stav nemocných s UC. Poměr šancí (odds ratio) pro dosažení krátkodobé odpovědi nebo remise byl při léčbě biologikem kolem 2,4 oproti kontrolním skupinám, dlouhodobý efekt byl ještě o něco vyšší (OR 2,8–3,2) ve srovnání s kontrolami. Biologická léčba navíc snížila riziko kolektomie přibližně na třetinu¹²⁴.

Stejně jako v případě CN je ztráta odpovědi v klinické praxi nejčastějším problémem terapie UC infliximabem a spolu s výskytem nežádoucích účinků bývá hlavním důvodem k ukončení léčby. Efekt terapie lze u části pacientů obnovit intenzifikací léčby, ev. změnou preparátu (terapeutický switch). Celkově je podíl pacientů s UC se setrvalou odpovědí na infliximab nižší a potřeba intenzifikace léčby naopak vyšší ve srovnání s nemocnými s CN. V souboru více než 400 pacientů léčených infliximabem byla intenzifikace nutná u 67 % nemocných s UC a 46 % pacientů s CN, medián doby do intenzifikace byl u nemocných s UC signifikantně kratší (7 měsíců) ve srovnání s CN (27 měsíců)¹²⁵. Významný rozdíl v potřebě

intenzifikovat léčbu infliximabem jsme zaznamenali i v našem souboru pacientů. V průběhu prvního roku léčby byla terapie navýšena u 56 % nemocných s UC a 27 % pacientů s CN (vlastní soubor).

Oproti infliximabu je adalimumab pomalejší v nástupu účinku, přibližně po roce léčby se celkový počet respondérů na infliximab i adalimumab vyrovnává¹²⁶. Data z klinické praxe ukazují, že krátkodobé odpovědi na adalimumab dosáhne 50–75 % nemocných s UC, v průběhu prvního roku léčby pak podíl respondérů klesne na 35–50 %. Relativně nižší účinnost adalimumabu ve srovnání s infliximabem může souviset s několika faktory. V klinické praxi je adalimumab obvykle biologikem druhé volby v léčbě UC po selhání či intoleranci infliximabu. Jeho efekt, podobně jako v případě infliximabu, závisí na sérové koncentraci léku, která může být nedostatečná u pacientů s vysokou aktivitou zánětu a pacientů s tělesnou hmotností nad 80 kg. Lze proto předpokládat lepší efekt vyšších dávek adalimumabu od samého počátku léčby, taková strategie však zatím nebyla adekvátně testována. V praxi je adalimumab používán více u nemocných se střední než vysokou aktivitou UC. Jeho předností může být pro řadu pacientů možnost aplikace v domácím prostředí a také fakt, že účinnost adalimumabu v terapii UC není pravděpodobně ovlivněna konkomitantní imunosupresivní léčbou, která potenciálně zvyšuje riziko infekčních komplikací léčby.

Golimumab je stejně jako adalimumab plně humánní formou protilátky proti TNF- α (IgG1). Od adalimumabu se liší způsobem produkce (k výrobě golimumabu jsou používány transgenní myši); výsledná protilátka se pak vyznačuje vyšší afinitou k TNF- α ve srovnání s infliximabem i adalimumabem, vysokou rozpustností a stabilitou a celkově nižší imunogenicitou⁸³. Golimumab byl ve druhé polovině roku 2013 schválen Evropskou lékovou agenturou pro léčbu nemocných s UC na základě pozitivních výsledků studií PURSUIT. Vzhledem ke krátké době je k dispozici jen minimum informací o účinnosti a bezpečnosti golimumabu z reálné klinické praxe. Výsledky kontrolované studie svědčí pro to, že ideální pacient pro léčbu golimumabem je nemocný se střední (spíše než vysokou) aktivitou UC, s nutností použít kortikosteroidy od počátku nebo časně fáze onemocnění, vysokým rizikem kolektomie a přítomností extraintestinálních projevů souvisejících s aktivitou zánětu. Vhodný se jeví i pro nemocné se známkami kortikodependence a intolerance konvenčních imunosupresiv⁸².

Vedolizumab (humanizovaná IgG1 protilátka proti leukocytárním integrinovým receptorům $\alpha 4\beta 7$) je u nemocných s UC obvykle biologikem druhé volby¹²⁷. U pacientů

s kontraindikacemi systémově působících biologik nebo autoimunitními chorobami je možno zařadit tento lék na první místo.

Akutní těžká ataka UC (tzv. záchranná terapie)

Pacienti s akutní těžkou atakou UC mají vysoké riziko kolektomie – pravděpodobnost chirurgického výkonu dosahuje v průměru 25–30 %, ovšem u nemocných s extenzivním tvarem kolitidy stoupá až k 60 %¹²⁸. Základem léčby je v takovém případě hospitalizace, celková intenzivní péče a aplikace intravenózních kortikoidů – metylprednisolonu v dávce 1 mg/kg/den. Při jejich neúčinnosti v průběhu 5–10 dnů je třeba rozhodnout buď o provedení kolektomie nebo podání léčby druhé volby (tzv. second line terapie). Od devadesátých let uplynulého století bylo hlavním lékem druhé volby kalcineurinové imunosupresivum cyklosporin A, výsledky Järnerotovy studie s infliximabem publikované v roce 2005 však zásadně změnily přístup k léčbě této závažné komplikace UC⁷³.

Výsledky uvedené studie potvrdily předpokládaný efekt infliximabu: do 3 měsíců od podání jedné infuze v dávce 5 mg/kg nebyla kolektomie provedena u 71 % pacientů léčených infliximabem oproti 33 % ve skupině placebové (poměr šancí (odds ratio) byl 4,9 ve prospěch infliximabu). Infliximab v této studii nezvyšoval riziko nežádoucích účinků včetně rizika časných pooperačních komplikací u nemocných, kteří museli podstoupit kolektomii. Ačkoli studie musela být pro pomalý náběr pacientů ukončena předčasně, její výsledky přispěly k zavedení infliximabu jako záchranné terapie u nemocných s UC nereagujících na intravenózní podání kortikoidů.

Už v Järnerotově studii se ovšem ukázalo, že efekt standardní dávky infliximabu není dostatečný u podskupiny pacientů s velmi vysokou aktivitou (fulminantní) UC. Stejně výsledky ukázala i další pozorování a zejména klinická praxe. Ukázalo se, že na rozdíl od CN, kde vysoká zánětlivá aktivita zvyšuje šance na příznivý efekt biologické léčby, u těžké ataky UC standardní dávky infliximabu často selhávají. Za příčiny jsou považovány ztráty infliximabu zánětem poškozenou sliznicí tračnicku do stolice¹²⁹, rozsah zánětem poškozené plochy, který je mnohonásobný ve srovnání s relativně ložiskovým zánětem u CN a zvyšuje tak nároky na nautralizační aktivitu anti-TNF protilátky a snížená hladina albuminu, která je nezávislým prediktorem nižších sérových hladin infliximabu^{130, 131}. Nedostatečná hladina infliximabu v séru v důsledku zvýšené clearance je navíc příčinou zvýšené imunogenicity –

tvorby protilátek proti infliximabu s dalším negativním dopadem na farmakokinetické a posléze i klinické parametry¹³².

V praxi se proto v současné době jednoznačně prosazuje intenzifikace léčby těžké ataky UC infliximabem od samého počátku terapie, přičemž existují různé varianty tohoto postupu. K nejčastějším patří podání dvojnásobné dávky (10 mg/kg) na počátku léčby, zkrácení intervalu do druhé infuze na 1 týden, aplikace prvních 3 dávek v intervalu 2 týdnů, atd. V retrospektivní studii prokázal Gibson et al signifikantní redukci počtu časných kolektomií při podání intenzifikovaného režimu ve srovnání s režimem standardním¹³³. Intenzifikovaný režim v léčbě akutní těžké ataky UC podporuje většina expertů Mezinárodní organizace pro IBD (IO-IBD), a to přesto, že spolehlivá data z kontrolovaných studií nejsou k dispozici¹³⁴.

6. Optimalizace biologické terapie: farmakokinetické monitorování

6.1. Infliximab trough levels may predict sustained response to infliximab in patients with Crohn's disease

Článek in extenso - Příloha č. 1

Abstract

Background and aims: Over 10% of Crohn's disease (CD) patients annually lose response to infliximab. Infliximab trough levels (TL), concomitant immunosuppressants and endoscopic healing were proposed as predictors of favourable infliximab outcome. We assessed infliximab TL measured after induction therapy as predictors of sustained clinical response. Furthermore, we tried to identify other predictors of long-term benefit of infliximab therapy. **Methods:** We included CD patients treated with infliximab between October 2007 and March 2010 who responded to 3-dose induction followed by maintenance therapy and in whom blood samples taken at treatment week 14 or 22 were available in blood bank. Sustained response to infliximab was defined as absence of treatment failure due to loss of response or drug intolerance. **Results:** Eighty four patients were included. Sustained response to infliximab was observed in 47 (56%) patients during a median follow-up of 25 months (14-37). Infliximab TL >3 $\mu\text{g/ml}$ were associated with a decreased risk of treatment failure (HR 0.34; 95% CI: 0.16-0.75), whereas the presence of antibodies against infliximab and need for corticosteroids increased this risk (HR 4.34; 95% CI: 1.51-12.5 and HR 2.49, 95% CI: 1.08-5.73, respectively). No impact of concomitant thiopurines was observed, although patients receiving thiopurines had higher infliximab TL than those without immunomodulators (5.51 vs. 0.71 $\mu\text{g/ml}$; $p = 0.01$). **Conclusion:** During a median follow up of 2 years sustained response to infliximab was observed in slightly more than half of CD patients. Infliximab TL >3 $\mu\text{g/ml}$ at the start of maintenance regime were predicative of sustained response to infliximab.

6.2. Komentář

Optimalizace biologické terapie: farmakokinetické monitorování

Navzdory tomu, že biologická terapie je v současnosti nejefektivnějším nástrojem medikamentózní léčby idiopatických střevních zánětů, je krátkodobá i dlouhodobá účinnost léčby protilátkami proti TNF α značně omezená. Podíl primárních non-respondérů se pohybuje mezi 10–30 % a ještě významnější je problém sekundární ztráty odpovědi. Ta dosahuje 20–50 % v prvním roce léčby a dlouhodobě tak z terapie anti-TNF protilátkami profituje pouze třetina až polovina původně léčených pacientů¹³⁵. Důvody pro nedostatečný efekt terapie anti-TNF protilátkami jsou jednak farmakokinetické, jednak farmakodynamické. Z farmakokinetického hlediska jde o nedostatečnou sérovou koncentraci léčiva. Ta je podmíněna jednak imunogenicitou monoklonálních protilátek a tvorbou neutralizačních protilátek proti léku (anti-drug antibodies, ADA), jednak primárně neimunologickým mechanismem – zvýšenou clearance léku z organismu. Farmakodynamické příčiny nedostatečného efektu biologika vycházejí z faktu, že zánět je primárně ovlivňován mechanismem odlišným od působení příslušného léku (např. TNF α).

Hladina léku a efekt terapie

Souvislost mezi sérovou koncentrací anti-TNF protilátek a efektem léčby je známa prakticky od počátku éry biologické terapie IBD. Pozitivní korelace byla prokázána mezi hladinou léčiva a klinickým efektem (dosažením klinické odpovědi nebo remise), biologickou aktivitou (hladinou CRP a fekálního kalprotektinu) nebo aktivitou endoskopickou (dosažením tzv. slizničního zhojení)¹³⁶⁻¹³⁹. Koncentrace léčiva je ovšem závislá na řadě faktorů, mezi které patří stav nemocného (věk, pohlaví, váha, klinický stav, konkomitantní medikace), způsob terapie (druh léku, dávka a dávkovací interval, aplikační cesta) a některé další, jako je analytická metoda, přítomnost protilátek apod. Významným faktorem je aktivita a rozsah onemocnění – tento aspekt zásadně ovlivňuje farmakokinetiku anti-TNF již v indukční fázi léčby. Názorně tento vztah dokumentuje situace v léčbě akutní těžké ataky UC (acute severe ulcerative colitis, ASUC) infliximabem. Standardní dávkování (5 mg/kg v týdnu 0, 2 a 6) je u značné části pacientů s ASUC neefektivní a nedokáže zabránit kolektomii. Farmakokinetická data přitom svědčí pro to, že hlavní příčinou je nedostatečná koncentrace infliximabu v séru nemocných¹⁴⁰. Důvodem je vysoká zánětlivá aktivita spojená s nadprodukcí TNF α , která vyžaduje velké množství protilátky (infiximabu) ke své neutralizaci, zvýšená fagocytóza a následná proteolýza infliximabu elementy monocyto-

makrofágového systému, ztráty infliximabu do střevního lumen v rámci zánětlivé protein-loosing enteropatie a také hypoalbuminemie, která je často doprovázena nízkou hladinou infliximabu (souvislost s aktivitou neonatálního Fc receptoru)¹²⁹⁻¹³¹. Přestože nejsou v současné době k dispozici prospektivní kontrolované studie, které by jasně potvrdily vyšší efektivitu zvýšeného dávkování infliximabu v terapii ASUC, v odborné veřejnosti panuje jasná shoda, která vychází právě z výsledků farmakokinetického monitorování¹³⁴.

Reaktivní farmakokinetické monitorování

Cílem dlouhodobé aplikace biologika u nemocných s IBD je udržení odpovědi dosažené v průběhu indukční fáze léčby. Naše práce ukázala jako jedna z prvních ve své době, že významnými prediktory udržení setrvalé odpovědi mohou být farmakokinetické parametry – hladina infliximabu a přítomnost protilátek proti infliximabu (ATI) – stanovené po ukončení indukční fáze léčby, resp. na počátku léčby udržovací (týden 14–22)¹³⁸. Na základě studií uplynulé dekády jsou v současné době hladiny infliximabu a ATI využívány především při rozhodování o další léčbě u nemocných se sekundární ztrátou odpovědi. Tento postup je označován jako „reaktivní“ způsob využívání farmakokinetického monitoringu¹⁴¹. Při ztrátě odpovědi je u nemocných s nízkou či neměřitelnou hladinou infliximabu a bez zvýšeného titru ATI vhodná intenzifikace léčby (zvýšení dávky, zkrácení intervalu, nebo kombinace obou postupů) s cílem dosáhnout vyšších (terapeutických) hladin léku. Intenzifikace založená na farmakokinetickém monitorování je ekonomicky výhodnější, než intenzifikace vedená pouze na základě klinických známek ztráty odpovědi¹⁴². Jestliže je v době ztráty odpovědi přítomna dostatečná hladina léčiva, je efektivnější změna léku na preparát s jiným mechanismem účinku – lze totiž předpokládat, že patogenetický mechanismus zánětu je v takovém případě odlišný. Poslední variantou je přítomnost zvýšeného titru protilátek proti léčivu (např. infliximabu) – zde je vhodná záměna za jiný preparát téže lékové skupiny (anti-TNF protilátek), který nevykazuje zkříženou imunitu. Reaktivní způsob farmakokinetického monitorování anti-TNF protilátek je v současnosti považován za „minimální standard“ a měl by být k dispozici na všech pracovištích zabývajících se biologickou terapií idiopatických střevních zánětů¹⁴³.

Proaktivní farmakokinetické monitorování

Skutečnost, že dostatečné (terapeutické) hladiny infliximabu a adalimumabu jsou spojeny s lepším terapeutickým efektem, vede k logické domněnce, že „proaktivní“ udržování terapeutických hladin anti-TNF protilátek může snížit riziko ztráty odpovědi a vést

k dlouhodobému udržení efektivní léčby. Tato představa je základem tzv. „proaktivní“ metody farmakokinetického monitorování léčby, které je založeno na pravidelném měření farmakokinetických parametrů (hladin léku a ADA) a případné úpravě dávky (intenzifikace nebo redukce) v závislosti na naměřených hodnotách i v případě, že klinický stav ani výsledky laboratorních a zobrazovacích vyšetření nesvědčí pro ztrátu odpovědi.

Vaughn et al. publikovali v roce 2014 retrospektivní studii dokladující benefit proaktivního monitoringu farmakokinetiky u nemocných s IBD léčených infliximabem¹⁴⁴. Pacienti, u nichž bylo dávkování aktivně modifikováno na základě sérové koncentrace infliximabu, měli vyšší pravděpodobnost setrvalé odpovědi resp. udržení léčby infliximabem ve srovnání s kontrolní skupinou, přičemž optimálního výsledku bylo dosaženo u nemocných s hladinou infliximabu 5 µg/ml a vyšší. Dosažení této hodnoty rovněž zajistilo dlouhodobý efekt terapie i bez nutnosti konkomitanti imunosupresivní léčby.

Definitivní potvrzení přínosu proaktivního monitoringu bylo očekáváno od prospektivní randomizované studie TAXIT¹⁴⁵. Primárním cílem zde bylo udržení klinické remise po jednom roce od rozdělení pacientů do dvou skupin: skupiny léčené dle farmakokinetických parametrů a skupiny léčené podle klinického stavu a ukazatelů zánětlivé aktivity. Důležitým aspektem studie byla iniciální „optimalizační“ fáze, při níž byla léčba intenzifikována (nebo redukována) tak, aby bylo dosaženo optimální sérové koncentrace infliximabu (3-7 µg/ml). Přestože hodnocení primárního cíle neprokázalo významný rozdíl mezi oběma skupinami, většina sekundární ukazatelů svědčí pro benefit proaktivního monitoringu léčby infliximabem. Již samotná optimalizace léčby v úvodu studie vedla ke statisticky významnému zvýšení počtu pacientů v remisi. Ve skupině pacientů léčených proaktivně bylo méně relapsů a více pacientů udrželo terapeutické rozmezí koncentrace infliximabu. Redukce dávky u nemocných s iniciální hladinou nad 7 µg/ml nevedla ke zvýšení rizika relapsů, ale významně snížila náklady na léčbu. Naproti tomu, celkové náklady na léčbu byly podobné ve skupině s proaktivním monitoringem i ve skupině kontrolní.

Význam měření ADA

Imunogenní potenciál monoklonálních protilátek a tvorba protilátek proti léčivu (ADA) bezprostředně ovlivňují efektivitu a bezpečnost léčby anti-TNF protilátkami. Přítomnost protilátek proti infliximabu zvyšuje více než trojnásobně riziko sekundární ztráty odpovědi, riziko akutní infuzní reakce je zvýšeno dvojnásobně a výskyt těžkých infuzních reakcí stoupá

až na šestinásobek ve srovnání s pacienty bez detekovatelných protilátek^{146, 147}. Je tedy zřejmé, že opatření minimalizující vznik ADA mohou zásadním způsobem ovlivnit průběh terapie IBD.

Současně je ovšem třeba zdůraznit, že imunitní odpověď na přítomnost cizorodé bílkoviny (anti-TNF protilátky) je dynamický proces a protilátky proti léku mohou být přítomny trvale nebo jen po dobu přechodnou (tzv. transient ADA), v nízkém či vysokém titru a mohou, ale též nemusí mít schopnost neutralizace anti-TNF protilátky. Dalším problémem je metodika stanovení ADA; starší typy laboratorních setů nebyly schopny detekovat protilátky při vyšší hladině léku v séru a k jejich spolehlivé detekci je nutno použít novějších, tzv. „drug-tolerant“ setů^{147, 148}.

I přes uvedené nejasnosti je zřejmé, že tvorba protilátek proti léčivu je u nemocných léčených infliximabem a adalimumabem nežádoucím jevem. V recentně publikované práci ukázali Brandse et al. na velkém souboru pacientů, že negativní vliv ADA na farmakokinetiku infliximabu stoupá s narůstajícím titrem protilátek¹⁴⁹. Současně bylo prokázáno, že u nemocných s nízkou sérovou koncentrací infliximabu je riziko tvorby ADA zvýšeno oproti pacientům s vyššími hladinami léku. Proaktivní monitoring zajišťující dostatečnou sérovou koncentraci infliximabu tak může teoreticky snížit riziko vzniku ADA a jejich negativního vlivu na účinnost a bezpečnost léčby.

Nevyřešené otázky

Jednou z podstatných otázek souvisejících s praktickým využitím farmakokinetického monitoringu je stanovení takového rozmezí lékových koncentrací, které zajistí optimální poměr mezi přínosem a rizikem léčby (tedy stanovení terapeutického okna). Zatímco dolní hranice reprezentuje koncentraci, při níž lze dosáhnout optimálního poměru klinického, biologického a morfoloického efektu terapie, horní hranice odpovídá hladině, při níž je efekt maximální aniž by se ještě projevila toxicita léku. Stanovení tohoto rozmezí pro každý lék zvlášť je komplikovaný proces, neboť vychází převážně z výsledků menších kohortových studií nebo post-hoc analýz studií kontrolovaných. Rovněž není zcela jasné, zda právě „trough level“ (tedy hladina léku na konci dávkovacího intervalu těsně před aplikací další dávky) je optimálním parametrem a zda by nebylo vhodnější sledovat např. hladiny maximální či průměrné, či hodnotit veličinu zcela odlišnou, např. plochu pod křivkou. V neposlední řadě je nutno zdůraznit, že farmakokinetické parametry je třeba hodnotit v kontextu vlastního onemocnění. Jiné terapeutické rozmezí může být vhodné pro indukční

a udržovací fázi, pro různé fenotypy onemocnění (perianální CN vs. luminální CN) nebo indikace (léčba aktivního zánětu vs. profylaktická léčba po resekci střeva).

Vedle měření farmakokinetických parametrů je nutno posoudit optimální způsob úpravy léčebného režimu v případě, že výsledné hodnoty nejsou uspokojivé. Přestože se v klinické praxi řídíme při rozhodování o způsobu intenzifikace většinou klinickými parametry a zkrácení intervalu považujeme za stejně efektivní jako navýšení dávky infliximabu, z farmakokinetického hlediska se zkrácení intervalu mezi aplikacemi jeví jako způsob efektivnější¹⁵⁰. Opomíjenou, avšak potenciálně rovněž efektivní variantou je přidání imunosupresiva a nastolení režimu tzv. combo terapie u nemocných se subterapeutickou hladinou biologika¹⁵¹. Opačný postup, tedy redukce léčby u nemocných s vysokou koncentrací léku, může spočívat např. ve vysazení thiopurinového imunosupresiva bez zvýšení rizika relapsu onemocnění. Intenzifikace biologické léčby a dosažení terapeutické hladiny biologika (v případě infliximabu nad 5 µg/m) může přispět k ukončení kombinované léčby (vysazení imunosupresiva) a tedy i snížení rizika infekčních komplikací souvisejících s kombinovanou léčbou.

Závěr

Optimalizace medikamentózní léčby IBD je nedílnou součástí tzv. personalizované medicíny. Bezmála dvacetiletá historie využití anti-TNF protilátek v terapii idiopatických střevních zánětů ukazuje, že tato léčba má řadu limitů. Časově omezená účinnost a výskyt nežádoucích projevů jsou nejčastějšími důvody pro ukončení léčby. Právě farmakokinetické monitorování je v současné době nejučinnějším nástrojem ke zvýšení efektivity a bezpečnosti terapie anti-TNF protilátkami.

V posledních letech se stalo standardem tzv. reaktivní farmakokinetické monitorování, které umožňuje optimalizaci léčby u nemocných se sekundární ztrátou odpovědi¹⁴³. Řada informací z poslední doby však svědčí pro to, že proaktivní monitoring může být efektivnějším nástrojem optimalizace biologické terapie, a to jak na počátku terapie (indukční fáze), tak v době dlouhodobé udržovací léčby¹⁵².

Optimalizace úvodní fáze terapie anti-TNF protilátkami je důležitým krokem nejen pro zvýšení podílu primárních respondentů, ale zejména pro zvýšení efektu dlouhodobé terapie. Důležitou roli v tomto směru má vztah mezi farmakokinetickými parametry na konci indukční, resp. na počátku udržovací fáze a dlouhodobým efektem léčby. Jednou z prvních

prací, které ukázaly přínos stanovení hladin infliximabu a protilátek proti němu na přelomu indukční a udržovací léčby, byla výše prezentovaná práce z našeho pracoviště¹³⁸. Ukázala, že hladina infliximabu a přítomnost protilátek proti infliximabu na počátku udržovací fáze (v týdnu 14–22) jsou významnými prediktory dlouhodobé odpovědi na infliximab. Úprava léčby vedoucí k dosažení optimální hladiny infliximabu tak může mít příznivý dopad na průběh onemocnění a může prodloužit dobu efektivní léčby infliximabem. K podobným výsledkům dospěli i další autoři¹⁵³ a přestože se jedná o data z retrospektivních či post-hoc analýz, jejich význam je všeobecně akceptován.

Široké přijetí proaktivního monitoringu v klinické praxi však vyžaduje potvrzení jeho efektivity v dlouhodobém prospektivním sledování. V tomto ohledu sice přinesla dosud jediná prospektivní studie (TAXIT) nejednoznačný závěr, avšak s ohledem na okolnosti této práce nelze výsledek interpretovat negativně¹⁴⁵. Spíše jde o první krok, který by měly následovat další prospektivní studie navržené tak, aby se vyvarovaly předchozích pochybení. I současná data nicméně ukazují, že měření farmakokinetických parametrů při léčbě anti-TNF protilátkami má značný potenciál, který není omezen pouze na okamžik sekundární ztráty odpovědi.

6.3 Seznam citací článku: *Infliximab trough levels may predict sustained response to infliximab in patients with Crohn's disease*

1. Cozijnsen, M. A.; Samsom, J. N.; Ridder, L. de. Anti-Tumour Necrosis Factor Therapy for Paediatric Crohn's Disease: Improved Benefits Through Treatment Optimisation, Deeper Understanding of Its Risks, and Reduced Costs due to Biosimilar Availability. *PEDIATRIC DRUGS* 2018; 20 (1): 19-28.
2. Orlando, Stefania; Fraquelli, Mirella; Coletta, Marina; et al. Ultrasound Elasticity Imaging Predicts Therapeutic Outcomes of Patients With Crohn's Disease Treated With Anti-Tumour Necrosis Factor Antibodies. *JOURNAL OF CROHNS & COLITIS* 2018; 12 (1): 63-70.
3. Campbell, James P.; Burton, Erin; Wymer, Shelly; et al. Out-of-Pocket Cost Is a Barrier to Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease. *DIGESTIVE DISEASES AND SCIENCES* 2017; 62 (12): 3336-3343.
4. Frymoyer, Adam; Hoekman, Daniel R.; Piester, Travis L.; et al. Application of Population Pharmacokinetic Modeling for Individualized Infliximab Dosing Strategies in Crohn Disease. *JOURNAL OF PEDIATRIC GASTROENTEROLOGY AND NUTRITION* 2017; 65 (6): 639-645.
5. Mitrev, N.; Vande Castele, N.; Seow, C. H.; et al. Review article: consensus statements on therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel diseases. *ALIMENTARY PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS* 2017; 46 (11-12): 1037-1053.
6. Gonczi, Lorant; Gecse, Krisztina B.; Vegh, Zsuzsanna; et al. Long-term Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Biosimilar Infliximab After One Year in a Prospective Nationwide Cohort. *INFLAMMATORY BOWEL DISEASES* 2017; 23 (11): 1908-1915.
7. Heron, Valerie; Afif, Waqqas. Update on Therapeutic Drug Monitoring in Crohn's Disease. *GASTROENTEROLOGY CLINICS OF NORTH AMERICA* 2017; 46 (3): 645-+
8. Lopetuso, Loris Riccardo; Gerardi, Viviana; Papa, Valerio; et al. Can We Predict the Efficacy of Anti-TNF-alpha Agents?. *INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES* 2017; 18 (9) Article Number: 1973.
9. Castele, Niels Vande; Herfarth, Hans; Katz, Jeffrey; et al. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Role of Therapeutic Drug Monitoring in the Management of Inflammatory Bowel Diseases. *GASTROENTEROLOGY* 2017; 153 (3): 835-857.

10. Feuerstein, Joseph D.; Nguyen, Geoffrey C.; Kupfer, Sonia S.; et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease. *GASTROENTEROLOGY* 2017; 153 (3): 827-834.
11. Qiu, Yun; Mao, Ren; Chen, Bai-li; et al. Effects of Combination Therapy With Immunomodulators on Trough Levels and Antibodies Against Tumor Necrosis Factor Antagonists in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis. *CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY* 2017; 15 (9): 1359-1372.
12. Papamichael, Konstantinos; Vande Casteele, Niels; Ferrante, Marc; et al. Therapeutic Drug Monitoring During Induction of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Defining a Therapeutic Drug Window. *INFLAMMATORY BOWEL DISEASES* 2017; 23 (9): 1510-1515.
13. Strand, Vibeke; Balsa, Alejandro; Al-Saleh, Jamal; et al. Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review. *BIODRUGS* 2017; 31 (4): 299-316.
14. Murias, Sara; Magallares, Lorena; Albizuri, Fatima; et al. Current Practices for Therapeutic Drug Monitoring of Biopharmaceuticals in Pediatrics. *THERAPEUTIC DRUG MONITORING* 2017; 39 (4): 370-378.
15. Rosario, Maria; French, Jonathan L.; Dirks, Nathanael L.; et al. Exposure-efficacy Relationships for Vedolizumab Induction Therapy in Patients with Ulcerative Colitis or Crohn's Disease. *JOURNAL OF CROHNS & COLITIS* 2017; 11(8): 921-929.
16. Vande Casteele, Niels; Khanna, Reena. Therapeutic Drug Monitoring of Golimumab in the Treatment of Ulcerative Colitis. *PHARMACEUTICAL RESEARCH* 2017; 34 (8): 1556-1563.
17. Liefferinckx, Claire; Minsart, Charlotte; Toubeau, Jean-Francois; et al. Infliximab Trough Levels at Induction to Predict Treatment Failure During Maintenance. *INFLAMMATORY BOWEL DISEASES* 2017; 23 (8): 371-381.
18. Johnston, E. L.; Warner, B. D.; Digby-Bell, J. L.; et al. Utilisation of anti-TNF levels in a UK tertiary IBD centre. *FRONTLINE GASTROENTEROLOGY* 2017; 8 (3): 189-195.
19. Ward, M. G.; Warner, B.; Unsworth, N.; et al. Infliximab and adalimumab drug levels in Crohn's disease: contrasting associations with disease activity and influencing factors. *ALIMENTARY PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS* 2017; 46 (2): 150-161.
20. Wojciechowski, Jessica; Upton, Richard N.; Mould, Diane R.; et al. Infliximab Maintenance Dosing in Inflammatory Bowel Disease: an Example for In Silico Assessment of Adaptive Dosing Strategies. *AAPS JOURNAL* 2017; 19 (4): 1136-1147.

21. Tighe, Donal; Hall, Barry; Jeyarajah, Shivashini Kirthi; et al. One-Year Clinical Outcomes in an IBD Cohort Who Have Previously Had Anti-TNF α Trough and Antibody Levels Assessed. *INFLAMMATORY BOWEL DISEASES* 2017; 23 (7): 1154-1159.
22. Cohen, Benjamin L.; Sachar, David B. Update on anti-tumor necrosis factor agents and other new drugs for inflammatory bowel disease. *BMJ-BRITISH MEDICAL JOURNAL* 2017; 357 (Article Number: j2505).
23. Freeman, Karoline; Taylor-Phillips, Sian; Connock, Martin; et al. Test accuracy of drug and antibody assays for predicting response to antitumour necrosis factor treatment in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ OPEN* 2017; 7 (6): e014581.
24. Helwig, Ulf; Lutter, Frederik; Koppka, Nadine; et al. Proposal for an anti-TNF-exit strategy based on trough serum level. *BIOLOGICALS* 2017; 47: 81.
25. Strik, A. S.; van den Brink, G. R.; Ponsioen, C.; et al. Suppression of anti-drug antibodies to infliximab or adalimumab with the addition of an immunomodulator in patients with inflammatory bowel disease. *ALIMENTARY PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS* 2017; 45 (8): 1128-1134.
26. Ward, M. G.; Thwaites, P. A.; Beswick, L.; et al. Intra-patient variability in adalimumab drug levels within and between cycles in Crohn's disease. *ALIMENTARY PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS* 2017; 45 (8): 1135-1145.
27. Hofmekler, Tatyana; Bertha, Madeline; McCracken, Courtney; et al. Infliximab Optimization Based on Therapeutic Drug Monitoring in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *JOURNAL OF PEDIATRIC GASTROENTEROLOGY AND NUTRITION* 2017; 64 (4): 580-585.
28. Colombel, Jean-Frederic; Narula, Neeraj; Peyrin-Biroulet, Laurent. Management Strategies to Improve Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *GASTROENTEROLOGY* 2017; 152 (2 Special Issue: SI): 351-+
29. Tighe, Donal; McNamara, Deirdre. Clinical impact of immunomonitoring in the treatment of inflammatory bowel disease. *WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY* 2017; 23 (3): 414-425.
30. Marini, Joseph C.; Sendekci, Jocelyn; Cornillie, Freddy; et al. Comparisons of Serum Infliximab and Antibodies-to-Infliximab Tests Used in Inflammatory Bowel Disease Clinical Trials of RemicadeA (R). *AAPS JOURNAL* 2017; 19 (1): 161-171.
31. Einarson, Thomas R.; Bereza, Basil G.; Lee, Xin Ying; et al. Dose escalation of biologics in Crohn's disease: critical review of observational studies. *CURRENT MEDICAL RESEARCH AND OPINION* 2017; 33 (8): 1433-1449.

32. Yamamoto-Furusho, Jesus K. Pharmacogenetics in inflammatory bowel disease: understanding treatment response and personalizing therapeutic strategies. *PHARMACOGENOMICS & PERSONALIZED MEDICINE* 2017; 10: 197-204.
33. Chang, Shannon; Hanauer, Stephen. Optimizing pharmacologic management of inflammatory bowel disease. *EXPERT REVIEW OF CLINICAL PHARMACOLOGY* 2017; 10 (6): 595-607.
34. Casanova, M. J.; Chaparro, M.; Garcia-Sanchez, V.; et al. Evolution After Anti-TNF Discontinuation in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Multicenter Long-Term Follow-Up Study. *AMERICAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY* 2017; 112 (1): 120-131.
35. Mitrev, Nikola; Leong, Rupert W. Therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor- α agents in inflammatory bowel disease. *EXPERT OPINION ON DRUG SAFETY* 2017; 16 (3): 303-317.
36. Roblin, Xavier; Duru, Gerard; Williet, Nicolas; et al. Development and Internal Validation of a Model Using Fecal Calprotectin in Combination with Infliximab Trough Levels to Predict Clinical Relapse in Crohn's Disease. *INFLAMMATORY BOWEL DISEASES* 2017; 23 (1): 126-132.
37. Barnes, Edward L.; Burakoff, Robert. New Biomarkers for Diagnosing Inflammatory Bowel Disease and Assessing Treatment Outcomes. *INFLAMMATORY BOWEL DISEASES* 2016; 22 (12): 2956-2965.
38. Freeman, Karoline; Connock, Martin; Auguste, Peter; et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of use of therapeutic monitoring of tumour necrosis factor alpha (TNF- α) inhibitors [LISA-TRACKER (R) enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits, TNF- α -Blocker ELISA kits and Promonitor (R) ELISA kits] versus standard care in patients with Crohn's disease: systematic reviews and economic modelling. *HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT* 2016; 20 (83): 1-288.
39. Papamichael, Konstantinos; Cheifetz, Adam S. Use of anti-TNF drug levels to optimise patient management. *FRONTLINE GASTROENTEROLOGY* 2016; 7 (4): 289-300.
40. Billiet, Thomas; Dreesen, Erwin; Cleynen, Isabelle; et al. A Genetic Variation in the Neonatal Fc-Receptor Affects Anti-TNF Drug Concentrations in Inflammatory Bowel Disease. *AMERICAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY* 2016; 111 (10): 1438-1445.

41. Sorrentino, Dario; Vu Nguyen; Henderson, Carl; et al. Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Outcomes in Immune Mediated Diseases: The Missing Link. *INFLAMMATORY BOWEL DISEASES* 2016; 22 (10): 2527-2537.
42. Jossen, Jacqueline; Dubinsky, Marla. Therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease. *CURRENT OPINION IN PEDIATRICS* 2016; 28 (5): 620-625.
43. Barnes, Edward L.; Allegretti, Jessica R. Are Anti-Tumor Necrosis Factor Trough Levels Predictive of Mucosal Healing in Patients With Inflammatory Bowel Disease? A Systematic Review and Meta-Analysis. *JOURNAL OF CLINICAL GASTROENTEROLOGY* 2016; 50 (9): 733-741.
44. Papamichael, Konstantinos; Rivals-Lerebours, Oliviane; Billiet, Thomas; et al. Long-Term Outcome of Patients with Ulcerative Colitis and Primary Non-response to Infliximab. *JOURNAL OF CROHNS & COLITIS* 2016; 10 (9): 1015-1023.
45. Silva-Ferreira, Filipa; Afonso, Joana; Pinto-Lopes, Pedro; et al. A Systematic Review on Infliximab and Adalimumab Drug Monitoring: Levels, Clinical Outcomes and Assays. Group Author(s): GEDII Portuguese IBD Study Grp. *INFLAMMATORY BOWEL DISEASES* 2016; 22 (9): 2289-2301.
46. Steenholdt, Casper. Personalized therapy with TNF-inhibitors in Crohn's disease: Optimizing treatment outcomes by monitoring drug levels and anti-drug antibodies. *DANISH MEDICAL JOURNAL* 2016; 63 (8) Article Number: B5270.
47. de Lima, A.; Zelinkova, Z.; van der Ent, C.; et al. Tailored anti-TNF therapy during pregnancy in patients with IBD: maternal and fetal safety. *GUT* 2016; 65 (8): 1261-1268.
48. Steenholdt, Casper; Bendtzen, Klaus; Brynskov, Jorn; et al. Optimizing Treatment with TNF Inhibitors in Inflammatory Bowel Disease by Monitoring Drug Levels and Antidrug Antibodies. *INFLAMMATORY BOWEL DISEASES* 2016; 22 (8): 1999-2015.
49. Stein, Ronen; Lee, Dale; Leonard, Mary B.; et al. Serum Infliximab, Antidrug Antibodies, and Tumor Necrosis Factor Predict Sustained Response in Pediatric Crohn's Disease. *INFLAMMATORY BOWEL DISEASES* 2016; 22 (6): 1370-1377.
50. Moore, Clare; Corbett, Gillian; Moss, Alan C. Systematic Review and Meta-Analysis: Serum Infliximab Levels During Maintenance Therapy and Outcomes in Inflammatory Bowel Disease. *JOURNAL OF CROHNS & COLITIS* 2016; 10 (5): 619-625.
51. Frymoyer, Adam; Piester, Travis L.; Park, K. T. Infliximab Dosing Strategies and Predicted Trough Exposure in Children With Crohn Disease. *JOURNAL OF PEDIATRIC GASTROENTEROLOGY AND NUTRITION* 2016; 62 (5): 723-727.

52. Hendy, Philip; Hart, Ailsa; Irving, Peter. Anti-TNF drug and antidrug antibody level monitoring in IBD: a practical guide. *FRONTLINE GASTROENTEROLOGY* 2016; 7 (2): 122-128.
53. Munnink, T. H. Oude; Henstra, M. J.; Segerink, L. I.; et al. Therapeutic Drug Monitoring of Monoclonal Antibodies in Inflammatory and Malignant Disease: Translating TNF-alpha Experience to Oncology. *CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS* 2016; 99 (4): 419-431.
54. Strik, A. S.; Bots, S. J. A.; D'Haens, G.; et al. Optimization of anti-TNF therapy in patients with Inflammatory Bowel Disease. *EXPERT REVIEW OF CLINICAL PHARMACOLOGY* 2016; 9 (3): 429-439.
55. Bortlik, Martin; Duricova, Dana; Machkova, Nadezda; et al. Discontinuation of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease patients: a prospective observation. *SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY* 2016; 51 (2): 196-202.
56. Shah, S. C.; Colombel, J. -F.; Sands, B. E.; et al. Systematic review with meta-analysis: mucosal healing is associated with improved long-term outcomes in Crohn's disease. *ALIMENTARY PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS* 2016; 43 (3). : 317-333.
57. Mitchell, Robert A.; Shuster, Constantin; Shahidi, Neal; et al. The Utility of Infliximab Therapeutic Drug Monitoring among Patients with Inflammatory Bowel Disease and Concerns for Loss of Response: A Retrospective Analysis of a Real-World Experience. *CANADIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY* 2016; Article Number: 5203898.
58. Furfaro, Federica; Fiorino, Gionata; Allocca, Mariangela; et al. Emerging therapeutic targets and strategies in Crohn's disease. *EXPERT REVIEW OF GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY* 2016; 10 (6): 735-744.
59. Morita, Yukihiro; Bamba, Shigeki; Takahashi, Kenichiro; et al. Prediction of clinical and endoscopic responses to anti-tumor necrosis factor- antibodies in ulcerative colitis. *SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY* 2016; 51 (8): 934-941.
60. Brandse, Johannan F.; Vos, Laura M. C.; Jansen, Jeroen; et al. Serum Concentration of Anti-TNF Antibodies, Adverse Effects and Quality of Life in Patients with Inflammatory Bowel Disease in Remission on Maintenance Treatment. *JOURNAL OF CROHNS & COLITIS* 2015; 9 (11): 973-981.
61. Ward, Mark G.; Irving, Peter M.; Sparrow, Miles P. How should immunomodulators be optimized when used as combination therapy with anti-tumor necrosis factor agents in the

management of inflammatory bowel disease? *WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY* 2015; 21 (40): 11331-11342.

62. Castele, Niels Vande; Khanna, Reena; Levesque, Barrett G.; et al. The relationship between infliximab concentrations, antibodies to infliximab and disease activity in Crohn's disease. *GUT* 2015; 64 (10): 1539-1545.

63. Buurman, D. J.; Maurer, J. M.; Keizer, R. J.; et al. Population pharmacokinetics of infliximab in patients with inflammatory bowel disease: potential implications for dosing in clinical practice. *ALIMENTARY PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS* 2015; 42 (5): 529-539.

64. Felice, Carla; Marzo, Manuela; Pugliese, Daniela; et al. Therapeutic drug monitoring of anti-TNF-alpha agents in inflammatory bowel diseases. *EXPERT OPINION ON BIOLOGICAL THERAPY* 2015; 15 (8): 1107-1117.

65. Osterman, Mark T.; Haynes, Kevin; Delzell, Elizabeth; et al. Effectiveness and Safety of Immunomodulators With Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Crohn's Disease. *CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY* 2015; 13 (7): 1293-1301.

66. Vorselaars, Adriane D. M.; Crommelin, Heleen A.; Deneer, Vera H. M.; et al. Effectiveness of infliximab in refractory FDG PET-positive sarcoidosis. *EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL* 2015; 46 (1): 175-185.

67. Yarur, Andres J.; Rubin, David T. Therapeutic Drug Monitoring of Anti-tumor Necrosis Factor Agents in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *INFLAMMATORY BOWEL DISEASES* 2015; 21 (7): 1709-1718.

68. Huang, Vivian W.; Prosser, Connie; Kroeker, Karen I.; et al. Knowledge of Fecal Calprotectin and Infliximab Trough Levels Alters Clinical Decision-making for IBD Outpatients on Maintenance Infliximab Therapy. *INFLAMMATORY BOWEL DISEASES* 2015; 21 (6): 1359-1367.

69. Vaughn, Byron P.; Sandborn, William J.; Cheifetz, Adam S. Biologic Concentration Testing in Inflammatory Bowel Disease. *INFLAMMATORY BOWEL DISEASES* 2015; 21(6): 1435-1442.

70. Vande Castele, Niels; Ferrante, Marc; Van Assche, Gert; et al. Trough Concentrations of Infliximab Guide Dosing for Patients With Inflammatory Bowel Disease. *GASTROENTEROLOGY* 2015; 148 (7): 1320-1329.

71. Perez-Pitarch, Alejandro; Ferriols-Lisart, Rafael; Alos-Alminana, Manuel; et al. A pharmacokinetic approach to model-guided design of infliximab schedules in ulcerative

colitis patients. REVISTA ESPANOLA DE ENFERMEDADES DIGESTIVAS 2015; 107 (3): 137-142.

72. Mould, Diane R.; Dubinsky, Marla C. Dashboard Systems: Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Mediated Dose Optimization for Monoclonal Antibodies.

JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY 2015; 55 (3 Supplement: S): S51-S59

73. Vande Casteele, Niels; Gils, Ann. Pharmacokinetics of Anti-TNF Monoclonal Antibodies in Inflammatory Bowel Disease: Adding Value to Current Practice. JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY 2015; 55 (3 Supplement: S): S39-S50.

74. Arias, Maria Theresa; Casteele, Niels Vande; Vermeire, Severine; et al. A Panel to Predict Long-term Outcome of Infliximab Therapy for Patients With Ulcerative Colitis. CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY 2015; 13 (3): 531-538.

75. Reinisch, Walter; Colombel, Jean-Frederic; Sandborn, William J.; et al. Factors Associated With Short- and Long-Term Outcomes of Therapy for Crohn's Disease. CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY 2015; 13 (3): 539-547.

76. Moss, Alan C. Optimizing the use of biological therapy in patients with inflammatory bowel disease. GASTROENTEROLOGY REPORT 2015; 3 (1): 63-68

77. Zitomersky, Naamah L.; Atkinson, Benjamin J.; Fournier, Kerri; et al. Antibodies to Infliximab Are Associated with Lower Infliximab Levels and Increased Likelihood of Surgery in Pediatric IBD. INFLAMMATORY BOWEL DISEASES 2015; 21 (2): 307-314.

78. Hoekman, Daniel R.; Brandse, Johannan F.; de Meij, Tim G.; et al. The association of infliximab trough levels with disease activity in pediatric inflammatory bowel disease. SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 2015; 50 (9): 1110-1117.

79. Fernandes, Carlos; Allocca, Mariangela; Danese, Silvio; et al. Progress with anti-tumor necrosis factor therapeutics for the treatment of inflammatory bowel disease. IMMUNOTHERAPY 2015; 7 (2): 175-190.

80. Papamichael, Konstantinos; Gils, Ann; Rutgeerts, Paul; et al. Role for Therapeutic Drug Monitoring During Induction Therapy with TNF Antagonists in IBD: Evolution in the Definition and Management of Primary Nonresponse. INFLAMMATORY BOWEL DISEASES 2015; 21 (1): 182-197.

81. Baert, F.; Vande Casteele, N.; Tops, S.; et al. Prior response to infliximab and early serum drug concentrations predict effects of adalimumab in ulcerative colitis. ALIMENTARY PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS 2014; 40 (11-12): 1324-1332.

82. Adedokun, Omoniyi J.; Sandborn, William J.; Feagan, Brian G.; et al. Association Between Serum Concentration of Infliximab and Efficacy in Adult Patients With Ulcerative Colitis. *GASTROENTEROLOGY* 2014; 147 (6): 1296-1307.
83. Dotan, Iris; Ron, Yulia; Yanai, Henit; et al. Patient Factors That Increase Infliximab Clearance and Shorten Half-life in Inflammatory Bowel Disease: A Population Pharmacokinetic Study. *INFLAMMATORY BOWEL DISEASES* 2014; 20 (12): 2247-2259.
84. Dulai, Parambir S.; Siegel, Corey A.; Colombel, Jean-Frederic; et al. Systematic review: monotherapy with antitumour necrosis factor alpha agents versus combination therapy with an immunosuppressive for IBD. *GUT* 2014; 63 (12): 1843-1853.
85. Vaughn, Byron P.; Martinez-Vazquez, Manuel; Patwardhan, Vilas R.; et al. Proactive Therapeutic Concentration Monitoring of Infliximab May Improve Outcomes for Patients with Inflammatory Bowel Disease: Results from a Pilot Observational Study. *INFLAMMATORY BOWEL DISEASES* 2014; 20 (11): 1996-2003.
86. Singh, Namita; Rosenthal, Casey J.; Melmed, Gil Y.; et al. Early Infliximab Trough Levels Are Associated with Persistent Remission in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease. *INFLAMMATORY BOWEL DISEASES* 2014; 20 (10): 1708-1713.
87. Magro, Fernando. Earlier need of infliximab intensification in Ulcerative Colitis than in Crohn's disease. *JOURNAL OF CROHNS & COLITIS* 2014; 8 (10): 1331-1332.
88. Dupont-Lucas, C.; Dabadie, A.; Alberti, C.; et al. Predictors of response to infliximab in paediatric perianal Crohn's disease. Group Author(s): GETAID Grp Etud Therapeutique. *ALIMENTARY PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS* 2014; 40 (8): 917-929.
89. Dulai, Parambir S.; Siegel, Corey A.; Peyrin-Biroulet, Laurent. Anti-Tumor Necrosis Factor-alpha Monotherapy Versus Combination Therapy with an Immunomodulator in IBD. *GASTROENTEROLOGY CLINICS OF NORTH AMERICA* 2014; 43 (3): 441-456
90. Lin, Kirk; Mahadevan, Uma. Pharmacokinetics of Biologics and the Role of Therapeutic Monitoring. *GASTROENTEROLOGY CLINICS OF NORTH AMERICA* 2014; 43 (3): 565-579.
91. Taxonera, Carlos; Olivares, David; Mendoza, Juan L.; et al. Need for infliximab dose intensification in Crohn's disease and ulcerative colitis. *WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY* 2014; 20 (27): 9170-9177.
92. Pallagi-Kunstar, Eva; Farkas, Klaudia; Szepes, Zoltan; et al. Utility of serum TNF-alpha, infliximab trough level, and antibody titers in inflammatory bowel disease. *WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY* 2014; 20 (17): 5031-5035.

93. Imaeda, Hirotsugu; Bamba, Shigeki; Takahashi, Kenichiro; et al. Relationship between serum infliximab trough levels and endoscopic activities in patients with Crohn's disease under scheduled maintenance treatment. *JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY* 2014; 49 (4): 674-682.
94. Guerra, Ivan; Chaparro, Maria; Bermejo, Fernando; et al. Measurement of Anti-TNF Agents and Anti-Drug Antibodies Serum Levels in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *CURRENT DRUG METABOLISM* 2014; 15 (9): 875-881.
95. Altwegg, Romain; Vincent, Thierry. TNF Blocking Therapies and Immunomonitoring in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *MEDIATORS OF INFLAMMATION* 2014; Article Number: 172821.
96. Roblin, Xavier; Cavaille, Alaric; Clavel, Lea; et al. Biomarkers in inflammatory bowel diseases. *PRESSE MEDICALE* 2014; 43 (1): 66-73.

7. Ukončení biologické terapie

7.1. Discontinuation of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease patients: a prospective observation

Článek in extenso - Příloha č. 2

Abstract

Background: Discontinuation of anti-TNF therapy in patients with inflammatory bowel diseases (IBD) in remission remains a controversial issue. The aims of our study were to assess the proportion of patients who relapse after cessation of biological treatment, and to identify potential risk factors of disease relapse. **Methods:** Consecutive IBD patients who discontinued anti-TNF therapy in steroid-free clinical and endoscopic remission were prospectively followed. Multiple logistic regression and Cox proportional-hazards models were used to assess the predictors of disease relapse. **Results:** Seventy-eight IBD patients (Crohn's disease, CD 61; ulcerative colitis, UC 17) were included and followed for a median of 30 months (range 7-47). A total of 32 (53%) CD patients and nine (53%) UC patients relapsed by the end of the follow-up with a median time to relapse of 8 months (range 1-25) in CD patients and 14 months (range 4-37) in UC patients, respectively. The cumulative probabilities of maintaining remission at 6, 12, and 24 months were 82%, 59%, and 51% in CD patients, and 77%, 77%, and 64% in UC patients, respectively. Survival of CD patients who were in deep remission (clinical and endoscopic healing; faecal calprotectin <150 mg/kg; CRP \leq 5 mg/l) was not better compared with those who did not fulfill these criteria. In multivariate models, only colonic CD protected patients from disease relapse. **Conclusions:** Approximately half of the IBD patients relapsed within 2 years after anti-TNF discontinuation. In CD patients, no difference between those who were or were not in deep remission was found. Colonic localization protected patients from relapse.

7.2. Komentář

Ukončení biologické terapie

Důvody pro ukončení biologické terapie u nemocných s IBD mohou být ekonomické (snížení nákladů na léčbu onemocnění), nebo medicínské. Mezi medicínské důvody patří ztráta efektu léčby (tzv. sekundární ztráta účinnosti), vznik nežádoucích účinků vyžadujících ukončení terapie, nebo dosažení cíle léčby. V současné době je nejčastěji za optimální cíl léčby IBD považována tzv. hluboká remise, kterou lze charakterizovat jako absenci klinických projevů onemocnění, laboratorních známek aktivity (CRP, fekální kalprotektin) a morfologických známek aktivního zánětu hodnocených endoskopicky ev. dalšími zobrazovacími metodami (sonografie, CT, MR)¹⁵⁴. Zatímco při definitivní ztrátě efektu nebo vzniku nežádoucích účinků je ukončení léčby nezbytné, stejný postup u nemocného v klidové fázi IBD vyvolává řadu otázek:

Jaké je riziko relapsu střevního zánětu po ukončení terapie anti-TNF protilátkami?

Odpověď na tuto otázku přinesla metaanalýza 27 studií, v nichž byl sledován vývoj onemocnění po ukončení biologické terapie¹⁵⁵. Krátkodobé riziko relapsu (do 1 roku od ukončení léčby) dosahuje 40 % u nemocných s CN a 28 % u pacientů s UC. Dlouhodobá data pak ukazují, že do dvou let relabuje přibližně polovina pacientů a podíl relabujících dále narůstá. Po pěti a více letech od ukončení léčby anti-TNF protilátkami dojde k návratu aktivity nejméně u 70 % pacientů. Při sedmiletém sledování pacientů zařazených do studie STORI¹⁵⁶ bylo u 80 % nemocných znovuzahájeno podávání biologické terapie, nebo se vyskytla závažná komplikace onemocnění¹⁵⁷. Přestože k relapsu dochází rychleji u nemocných s CN než UC, důsledky mohou být závažnější pro pacienty s UC. V průběhu jednoho roku po ukončení biologické léčby musí 10 % nemocných s UC podstoupit radikální chirurgický výkon – kolektomii nebo proktokolektomii¹⁵⁸.

V námi prezentované studii došlo k relapsu onemocnění v průběhu sledování (medián 30 měsíců) u 53 % pacientů s CN i UC, nicméně další ukazatele potvrzují trend naznačený ve výše zmíněné metaanalýze¹⁵⁹. Medián doby do relapsu byl 8 měsíců pro CN a 14 měsíců pro UC, rovněž hodnoty kumulativní pravděpodobnosti relapsu po 6, 12 a 24 měsících svědčí pro rychlejší nástup aktivity u nemocných s CN ve srovnání s UC. Celkově jsou výsledky naší práce v souladu s většinou publikovaných prací a potvrzují, že do dvou let od ukončení biologické terapie dochází k relapsu IBD přibližně u poloviny nemocných.

Jaké prediktory lze využít k identifikaci pacientů nejvíce ohrožených rizikem relapsu po ukončení anti-TNF terapie?

Základním předpokladem je dosažení kompletní (hluboké remise) střevního zánětu. Tento parametr je jednak cílem léčby, jednak faktorem ovlivňujícím vývoj onemocnění po ukončení biologické terapie. Nejvýznamnější komponentou tzv. hluboké remise je dosažení slizničního zhojení, tedy vymizení endoskopických známek aktivity střevního zánětu. Přestože definice slizničního zhojení není zcela jednotná, většina prací ukazuje, že pokud je dosaženo nejen klinické remise, ale i slizničního zhojení (tj. endoskopické remise), je riziko relapsu CN signifikantně sníženo oproti nemocným, u nichž byla léčba ukončena pouze na základě klinické remise (26 % vs. 42 % po 1 roce od ukončení léčby)^{155, 160}.

Dalším faktorem ovlivňujícím riziko relapsu je pokračující léčba imunosupresivem po ukončení biologické terapie. V rozsáhlé retrospektivní studii (více než 1000 pacientů) bylo prokázáno snížení rizika relapsu CN o 30 % v případě, že nemocní užívali imunosupresivum i po ukončení biologické léčby¹⁶¹. Tento efekt byl patrný i u pacientů, u nichž samotná imunosupresivní terapie před zahájením biologické léčby nepřinesla dostatečný efekt.

Mezi další prediktory relapsu po ukončení biologické terapie patří perianální forma CN, intenzifikace léčby (navýšení dávky nebo zkrácení intervalu) v průběhu ukončené terapie, kouření, zvýšení zánětlivých parametrů (CRP, kalprotektin) a terapeutické hladiny infliximabu v době ukončení biologické léčby. Řada dalších pak byla nalezena pouze v některých studiích a jejich skutečný význam pro predikci rizika relapsu je nejasný (hladina leukocytů, hladina hemoglobinu, pohlaví, lokalizace nemoci, délka biologické terapie, délka remise, apod.). V naší práci byla jako jediný prediktor vývoje CN po ukončení biologické terapie identifikována lokalizace nemoci, konkrétně kolická forma CN (L2 podle Montrealské klasifikace CN). Nemocní s postižením tlustého střeva měli signifikantně nižší riziko relapsu po skončení léčby anti-TNF protilátkami oproti pacientům s CN lokalizovanou i v oblasti ilea (L1 nebo L3)¹⁵⁹.

Výsledky většiny studií i metaanalýz ukazují, že izolované hodnocení jednotlivých prediktorů relapsu IBD po ukončení biologické léčby je málo přínosné. Je pravděpodobné, že efektivnějším nástrojem může být kombinace klinických, laboratorních a zobrazovacích parametrů. Autoři studie STORI vytvořili na základě výsledků této studie metodou „multiple imputation“ predikční model umožňující stratifikaci nemocných podle míry rizika relapsu¹⁵⁶. Pacienti s nejpříznivější prognózou v této studii měli přibližně 15 % riziko relapsu CN

v průběhu 1 roku po ukončení léčby infliximabem. Uvedený model (ani žádný jiný) však nebyl dosud validován a jeho využitelnost v reálné klinické praxi nebyla ověřena.

Jak efektivní a bezpečná je léčba relapsu IBD po předchozím ukončení biologické terapie?

Jednu z prvních odpovědí na tuto otázku přinesla již zmíněná studie STORI. Opakovaná léčba infliximabem vedla k navození remise (v době třetí infuze) u 88 % léčených, u žádného z nich se navíc neobjevila v tomto krátkém období alergická infuzní reakce. V průběhu dalších dvou let došlo k ukončení terapie infliximabem z důvodu ztráty efektu u 12 z 52 léčených. Autoři studie odhadují podíl sekundárních non-respondérů na 12 % \pm 5 % v průběhu dvou let od obnovení terapie¹⁵⁶. Podobné výsledky přinesla naše práce. Krátkodobé odpovědi dosáhlo 82 %, pouze u dvou nemocných jsme zaznamenali alergickou reakci (jedna infuzní, jedna opožděná reakce)¹⁵⁹.

Celkově shrnuje výsledky opakované terapie po jejím předchozím vysazení recentní metaanalýza¹⁵⁵. Remise dosáhne přibližně 80 % léčených, výsledky jsou podobné u nemocných s CN i UC. V dlouhodobém horizontu (6 let) ztrácí odpověď přibližně 30 % nemocných. Jedním z důvodů takto vysoké účinnosti může být fakt, že jde o selektovanou populaci nemocných, kteří již dříve prokázali dobrou odpovídatost na léčbu anti-TNF protilátkou. Poněkud překvapující je nízký výskyt nežádoucích, především infuzních reakcí, přestože opakování biologické terapie v odstupu delším než 6 měsíců je rizikovým faktorem pro vznik takové komplikace. Klíčovou roli zde zřejmě hraje pokračující imunosupresivní léčba v období mezi dvěma fázemi léčby biologické, jak prokázala Feliceho studie z roku 2014¹⁶². Pokud jsou krátce po zahájení obnovené léčby anti-TNF protilátkami detekovány protilátky nebo nízká hladina léčiva, je riziko alergické infuzní reakce, ale i riziko nedostatečné odpovědi či její brzké ztráty, významně zvýšeno¹⁶³.

Závěr

Zatímco indikace k zahájení biologické terapie jsou v současné době všeobecně akceptovány, otázka ukončení dlouhodobě efektivní a dobře tolerované léčby zůstává otevřena. Biologická terapie je finančně náročná a její aplikace je spojena s některými riziky, především zvýšeným rizikem infekčních komplikací. Oproti těmto argumentům stojí její vysoká efektivita, snížení rizika hospitalizací a chirurgických výkonů a rovněž pozitivní vliv na kvalitu života pacientů s IBD.

Ačkoli máme k dispozici řadu informací o průběhu onemocnění po ukončení biologické terapie, jejich kvalita není vysoká. Většinou jde o retrospektivní analýzy nebo prospektivní nekontrolované studie, zcela chybí kontrolované randomizované studie porovnávající průběh onemocnění po ukončení léčby s průběhem při léčbě pokračující. Nicméně dostupná data a klinické zkušenosti lze v současné době shrnout do následujících bodů:

1. Riziko relapsu onemocnění po ukončení biologické terapie je vysoké i u nemocných, kteří v době ukončení terapie vykazují známky tzv. hluboké remise. V průběhu 2 let relabuje polovina a v dlouhodobém horizontu pak většina nemocných. V tomto směru se tedy léčba anti-TNF protilátkami zásadně neliší od léčby konvenční.
2. V současné době nemáme k dispozici spolehlivé nástroje k posouzení rizika relapsu a identifikaci nemocných, kteří mohou z ukončení léčby krátkodobě nebo dlouhodobě profitovat. Samotný fakt, že u konkrétního pacienta byla podána biologická terapie, znamená, že jde o nemocného se závažným nebo komplikovaným průběhem IBD nebo pacienta, který netoleruje jinou, konvenční terapii. Již bylo zmíněno, že izolované využití dosud identifikovaných prediktorů je nespolehlivé a více lze očekávat od jejich kombinace. Validovaný a pro klinickou praxi využitelný nástroj však v současné době chybí.
3. Za optimální způsob léčby relapsu je dnes považován návrat k původně podávanému léku. Tento postup je sice efektivní a bezpečný z hlediska krátkodobého, dlouhodobá data jsou ovšem velmi omezená. Je nesporné, že fenomén „lékových prázdnin“ je zejména v případě infliximabu spojen s vyšším rizikem imunizace pacienta a zvýšenou tvorbou protilátek proti tomuto léku se všemi nežádoucími důsledky – rizikem alergických reakcí a ztrátou odpovědi na léčbu. Imunosupresivní terapie sice riziko imunizace snižuje, z klinické praxe však víme, že jej neřeší zcela. Použití jiného léku (anti-TNF nebo jiného mechanismu účinku) v případě relapsu je sice variantou, chybí však data o efektivitě tohoto postupu a současně se tím zužuje prostor pro volbu budoucí léčby v případě ztráty efektu nebo výskytu nežádoucích účinků.

Výše uvedené důvody v současné době vedou většinu renomovaných autorů k závěru, že ukončení dlouhodobě efektivní a dobře tolerované léčby anti-TNF protilátkami přináší více rizik a potenciálních komplikací, než výhod a prospěchu pro nemocného. Probíhající klinické studie by měly přinést více informací nejen v oblasti terapie anti-TNF protilátkami, ale též novými biologiky s jiným mechanismem účinku.

7.3 Seznam citací článku: *Discontinuation of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease patients: a prospective observation*

1. Doherty, Glen; Katsanos, Konstantinos H.; Burisch, Johan; et al. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Treatment Withdrawal ['Exit Strategies'] in Inflammatory Bowel Disease. *JOURNAL OF CROHNS & COLITIS* 2018; 12 (1): 17-31.
2. Cohen, Benjamin L.; Sachar, David B. Update on anti-tumor necrosis factor agents and other new drugs for inflammatory bowel disease. *BMJ-BRITISH MEDICAL JOURNAL* 2017; 357 (Article Number: j2505).
3. Hu, Huiqin; Xiang, Cheng; Qiu, Chen; et al. Discontinuation of Scheduled Infliximab in Crohn's Patients With Clinical Remission: A Retrospective Single-Center Study. *GASTROENTEROLOGY RESEARCH* 2017; 10 (2): 92-99.
4. Colombel, Jean-Frederic; Narula, Neeraj; Peyrin-Biroulet, Laurent. Management Strategies to Improve Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *GASTROENTEROLOGY* 2017; 152 (2; Special Issue: SI): 351-361.
5. Day, Andrew S.; Leach, Steven T.; Lemberg, Daniel A. An update on diagnostic and prognostic biomarkers in inflammatory bowel disease. *EXPERT REVIEW OF MOLECULAR DIAGNOSTICS* 2017; 17 (9): 835-843.
6. Al-Sarkhy, Ahmed A. Variation in Inflammatory Bowel Disease Care among Saudi Pediatric Gastroenterologists. *SAUDI JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY* 2017; 23 (1): 45-51.
7. Molander, Pauliina; Farkkila, Martti; Kemppainen, Helena; et al. Long-term outcome of inflammatory bowel disease patients with deep remission after discontinuation of TNF-blocking agents. *SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY* 2017; 52 (3): 284-290.
8. de Chambrun, Guillaume Pineton; Blanc, Pierre; Peyrin-Biroulet, Laurent. Current evidence supporting mucosal healing and deep remission as important treatment goals for inflammatory bowel disease. *EXPERT REVIEW OF GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY* 2016; 10 (8): 915-927.
9. Ahmad, Tariq; Basavaraju, Umesh; Basquill, Catriona; et al. Relapse after withdrawal from anti-TNF therapy for inflammatory bowel disease: an observational study, plus systematic review and meta-analysis. *ALIMENTARY PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS* 2016; 43 (8): 910-923.

8. Speciální situace: gravidita

8.1. Pregnancy and newborn outcome of mothers with inflammatory bowel diseases exposed to anti-TNF- α therapy during pregnancy: three-center study

Článek in extenso - Příloha č. 3

Abstract

Objective. Substantial number of women with inflammatory bowel disease (IBD) conceive while on anti-TNF- α therapy. The aim was to assess the safety and efficacy of anti-TNF- α treatment during pregnancy and to analyze relationship of neonatal and maternal anti-TNF- α levels at delivery with gestational age at the last exposure. **Material and methods.** Women with IBD exposed to anti-TNF- α therapy during pregnancy were included. Data on anti-TNF- α treatment, disease activity, concomitant medication, pregnancy and newborn outcome were recorded. Anti-TNF- α levels from cord blood were assessed by ELISA. **Results.** Forty-one pregnancies (27 Crohn's disease; 14 ulcerative colitis) were exposed to infliximab (IFX; 32) and adalimumab (ADA; 9). Ten (24%) women had active disease at conception and 31 (76%) were in remission with 3 patients experiencing relapse during pregnancy. Anti-TNF- α therapy started prior to and after conception in 32 and 9 women, respectively. There were 34 (83%) live births (median birth weight 3145 g) of which 28 were at-term and 6 preterm deliveries. Five (12%) pregnancies ended in spontaneous and two in therapeutic abortion. No congenital malformations except for one case of hip dysplasia were observed. Similarly, no serious perinatal complication occurred. IFX cord levels measured in 11 children positively correlated with gestational week at the last drug administration and maternal levels at delivery, while no such correlation was found in case of ADA. **Conclusions.** The results confirm that anti-TNFs are effective and safe during pregnancy. A positive correlation between IFX cord levels and gestational week of last exposure as well as maternal serum levels was observed.

8.2. Impact of anti-tumor necrosis factor alpha antibodies administered to pregnant women with inflammatory bowel disease on long-term outcome of exposed children

Článek in extenso - Příloha č. 4

Abstract

Background: Prenatal exposure to anti-tumor necrosis factor α (TNF- α) antibodies seems to be safe for fetal development. Data on long-term outcome of exposed children are missing. Our aim was to assess long-term postnatal development of children exposed to anti-TNF- α during pregnancy. **Methods:** Consecutive children aged ≥ 12 months exposed to anti-TNFs prenatally for maternal inflammatory bowel disease in 3 centers in the Czech Republic were enrolled. Data on psychomotor development, infections, antibiotics, vaccination, and allergy were retrospectively obtained from mothers, treating pediatricians, and children's vaccination cards. Furthermore, standardized laboratory tests on humoral and cellular immunity were performed. **Results:** Twenty-five children exposed to biologicals were included (median age, 34 mo; range, 14-70 mo). All children had normal growth, and all but 1 had normal psychomotor development. Majority (80%) experienced at least 1 infection (mainly respiratory), and 60% of infants received antibiotics, 32% of those within the first year of life. Vaccination was undertaken according to vaccination protocol to 23 infants (92%). Fifteen children also had tuberculosis vaccination without serious complication. Immunological investigation was performed with 17 children (68%). Cellular immunity was normal in all infants, and 7 children had mild decrease in IgA and/or IgG immunoglobulins without clinical significance. All children had a detectable serologic response to vaccination. **Conclusions:** Exposure to anti-TNF- α antibodies seems to be safe for growth and psychomotor development of children, although clinical significance of relatively high frequency of infections and antibiotic use among infants remains questionable because of the lack of a control group. Continuous follow-up of exposed children is absolutely warranted.

8.3. Komentář

Biologická léčba v graviditě a laktaci

Idiopatické střevní záněty postihují především jedince v mladém věku a téma reprodukce je často diskutováno jak v ambulancích lékařů, tak mezi pacienty a jejich rodinými příslušníky. Vztah mezi střevním zánětem, jeho léčbou a graviditou je detailně popsán především ve dvou klíčových dokumentech – Konsenzu Evropské společnosti pro Crohnovu chorobu a ulcerózní kolitidu (ECCO) a tzv. Torontském konsenzu, který vyjadřuje především stanovisko specialistů z USA a Kanady^{164, 165}. Ačkoli se oba dokumenty v základních bodech shodují, je zřejmý určitý rozdíl v přístupu k použití biologické terapie u gravidních pacientek s IBD mezi oběma oblastmi.

Reprodukční aktivita pacientů s IBD je ovlivňována mnoha faktory. Na jedné straně stojí subjektivní postoje pacientek, které se obávají vlivu nemoci na průběh těhotenství i vlivu gravidity na svou nemoc, přenosu vloh pro vznik střevního zánětu na svého potomka i nežádoucích účinků léčby na plod a novorozence. Tyto obavy zvyšují mezi pacientkami s IBD až trojnásobně podíl dobrovolně bezdětných žen¹⁶⁶. Na straně druhé jsou spíše podceňována skutečná rizika potenciálně ovlivňující průběh a výsledek gravidity, mezi něž patří zejména aktivita IBD v době koncepce¹⁶⁷. Fertilita pacientek v remisi střevního zánětu (pokud nebyly operovány) je stejná, jako v běžné populaci. Resekční výkony, především konstrukce ileopouch-anální anastomózy, zvyšují riziko infertility až čtyřnásobně, fekundabilita těchto pacientek (tj. schopnost otěhotnět např. pomocí in-vitro fertilizace) však zůstává stejná, jako před operací¹⁶⁴.

Aktivita onemocnění v době koncepce je hlavním faktorem, který ovlivňuje jak průběh nemoci v době těhotenství, tak i výsledek gravidity. Pokud pacientka otěhotní v době remise, je riziko relapsu stejné, jako v populaci negravidních žen s IBD. Dojde-li ke koncepci v době aktivní nemoci, riziko perzistující aktivity je vysoké a s ním narůstá i riziko nepříznivého výsledku gravidity (potrat, předčasný porod, nízká porodní váha). Pacientky ve fertilním věku je tedy nezbytné adekvátně informovat a doporučit jim plánování gravidity. Poradenství zvyšuje adherenci těhotných pacientek k medikamentózní terapii a tím významně snižuje riziko relapsu IBD v době těhotenství^{164, 165}.

Medikamentózní léčba střevních zánětů neovlivňuje fertilitu žen a s výjimkou sulfasalazinu, který vyvolává reverzibilní oligospermii, ani u mužů. Rovněž platí, že intrauterinní expozice většině léků používaných v terapii IBD nezvyšuje riziko malformací či jiných kongenitálních

poruch a ve většině případů nemá ani nepříznivý vliv na postnatální vývoj a zdravotní stav dítěte. Výjimku tvoří metotrexát, který je potenciálním teratogenem a jeho použití v graviditě, resp. v období 3-6 měsíců před koncepcí, je kontraindikováno^{164, 165}. Vzhledem k tomu, že dosažení a udržení remise v těhotenství bezprostředně ovlivňuje jeho výsledek, je důležité pacientky informovat o nutnosti pokračovat v účinné medikamentózní léčbě, která je pro plod bezpečná a zvyšuje pravděpodobnost úspěšného průběhu a výsledku gravidity¹⁶⁸.

Anti-TNF protilátky v graviditě

Infliximab a adalimumab jsou monoklonální protilátky třídy IgG1 schopné pronikat placentou zejména ve druhé polovině těhotenství. Vzhledem k aktivnímu charakteru transportního mechanismu jsou od druhého trimestru transportovány proti koncentračnímu spádu stejně, jako ostatní imunoglobuliny v této třídě. U novorozenců exponovaných ve druhé polovině těhotenství (a zejména ve třetím trimestru) těmto lékům lze proto bezprostředně po porodu naměřit hladiny několikanásobně převyšující hladinu léčiva v krvi matky¹⁶⁹⁻¹⁷¹. Je proto pochopitelné, že krátkodobá i dlouhodobá bezpečnost anti-TNF protilátek byla a je stále předmětem klinického výzkumu.

Pro optimální využití biologik v léčbě gravidních pacientek s idiopatickými střevními záněty je třeba zodpovědět následující otázky:

1. Jaká je bezpečnost biologické terapie IBD v těhotenství?

Data o vlivu anti-TNF protilátek na průběh a výsledek gravidity přinesla v uplynulých letech řada observačních a kohortových studií a kazuistických sérií. Jejich výsledky jsou shrnuty v metaanalýze a dvou systematických review¹⁷²⁻¹⁷⁴. Metaanalýza 5 observačních studií, které obsahovaly též kontrolní skupiny pacientek neexponovaných anti-TNF protilátkám v době gravidity, ukázala, že intrauterinní expozice plodu infliximabu a adalimumabu nepředstavuje zvýšené riziko pro vznik malformací, potratů, předčasných porodů nebo snížené porodní váhy novorozence ve srovnání s pacientkami s IBD, které nebyly v graviditě těmito preparáty léčeny¹⁷². Ke stejným výsledkům dospěla obě rozsáhlá review, která zahrnula více než 50 studií. Vedle výše uvedených skutečností se v nich nepotvrdila ani obava ze zvýšeného rizika infekcí u novorozenců exponovaných intrauterinně anti-TNF protilátkám^{173, 174}.

Výsledky obou našich prací uvedených v předchozí části textu potvrzují bezpečnost léčby infliximabem a adalimumabem u těhotných pacientek s idiopatickými střevními záněty^{169, 175}. První z nich sledovala bezpečnost a účinnost anti-TNF protilátek v graviditě a vztah mezi

hladinami léků v séru matky a novorozence ve vztahu k termínu poslední aplikace léčiva. Studie neprokázala negativní vliv infliximabu či adalimumabu na průběh samotné gravidity ani na stav novorozenců do 30 dnů od porodu. Rovněž prokázala výše zmíněnou pozitivní korelaci mezi hladinou infliximabu v séru novorozenců a termínem poslední aplikace léčiva.

Cílem druhé práce bylo posoudit dlouhodobý vývoj dětí exponovaných intrauterinně anti-TNF protilátkám. Medián věku sledovaných dětí dosáhl téměř 3 let a během této doby jsme nezaznamenali odchylky v růstu a psychomotorickém vývoji dětí. Relativně vyšší frekvenci infekcí ve sledovaném souboru nebylo možno adekvátně posoudit s ohledem na chybějící kontrolní skupinu dětí neexponovaných anti-TNF. Soubor dětí popsaných v uvedené publikaci byl však nadále sledován a postupně doplňován o další jedince exponované intrauterinně anti-TNF protilátkám a výsledky tohoto sledování budou prezentovány v první polovině roku 2018 na mezinárodních konferencích (ECCO kongres 2018, DDW 2018). V souboru rozšířeném na 69 dětí exponovaných v graviditě infliximabu nebo adalimumabu nebyl nakonec zjištěn vyšší výskyt infekcí v prvním roce života oproti kontrolní skupině dětí zdravých matek.

Otázkou zůstává vliv kombinované léčby anti-TNF protilátkou a thiopurinovým imunosupresivem na riziko infekcí novorozenců a kojenců. V našem souboru současná terapie oběma léčivy riziko infekcí nezvyšovala. Ve studii PIANO, která představuje největší prospektivně vedený soubor pacientek s IBD a jejich dětí exponovaných různým formám medikamentózní terapie v graviditě, však byl pozorován zvýšený výskyt infekcí po 1 roce od porodu ve skupině dětí exponovaných právě kombinované léčbě¹⁷⁶.

2. Je pokračování v léčbě anti-TNF protilátkami v průběhu těhotenství nezbytné k udržení remise střevního zánětu?

Hlavním cílem medikamentózní léčby IBD je udržení remise dosažené v průběhu úvodní, tzv. indukční fáze terapie. Udržovací fáze léčby snižuje riziko relapsu onemocnění a tato skutečnost platí i u nemocných v době gravidity. Ukončení (resp. přerušení) léčby anti-TNF protilátkami v prvním trimestru zvyšuje riziko relapsu střevního zánětu i riziko nepříznivého výsledku gravidity, včetně spontánního potratu¹⁷⁷. Navíc, až jedna třetina pacientek, u nichž je léčba v graviditě ukončena, relabuje v prvních 3 týdnech po porodu¹⁷⁸. K potenciálním rizikům ukončení léčby v graviditě je třeba přidat i skutečnost, že tzv. lékové prázdniny a s nimi související pokles sérové hladiny biologika zvyšuje pravděpodobnost tvorby protilátek

proti léčivu s následnými riziky alergických reakcí a sekundární ztráty efektu biologické léčby.

Na druhé straně, přerušení léčby na konci druhého trimestru nevede u pacientek ve stabilní a dlouhodobé remisi ke zvýšení aktivity střevního zánětu¹⁷⁹. Vzhledem k tomu, že hladina anti-TNF protilátky v krvi novorozence pozitivně koreluje s gestačním věkem v době poslední aplikace biologika¹⁶⁹, lze přerušením léčby dosáhnout snížení této hladiny a minimalizovat riziko potenciálních nežádoucích účinků. Jedním z důsledků přerušení léčby ve druhém trimestru je zkrácení doby, během níž je biologikum detekovatelné v krvi kojence. Různými autory bylo prokázáno vymizení anti-TNF protilátek z oběhu kojenců do 6. měsíce po porodu, výjimečně tato doba může dosáhnout až 12 měsíců. Praktickým důsledkem přítomnosti léčiva v krvi dítěte je nemožnost aplikace živých vakcín, která musí být odložena na pozdější dobu, nejčastěji po dosažení 6. měsíce života.

Argumenty pro a proti nepřerušované aplikaci biologik v graviditě jsou ve stanoviscích evropských a severoamerických doporučení formulovány nakonec odlišně. Zatímco evropská doporučení akcentují hledisko potenciálních rizik vysokých hladin v séru novorozenců při nepřerušované terapii a doporučují ukončení (resp. přerušení) aplikace biologika v období mezi týdny 24–26, americké stanovisko zdůrazňuje zejména rizika ukončení léčby a poukazuje na absenci jakýchkoli důkazů o nežádoucím vlivu nepřerušované terapie na vývoj exponovaných dětí. Přerušení léčby proto tzv. Torontský konsensus doporučuje pouze u nemocných splňujících přísná kritéria, mezi něž patří symptomatická remise střevního zánětu v posledním roce před koncepcí i absence endoskopických a dalších morfologických známek aktivity před počatím. Léčba by rovněž neměla být přerušována u pacientek s předchozí sekundární ztrátou efektu biologické terapie, nutností její intenzifikace, u pacientek po předchozím resekčním chirurgickém výkonu a těch, které byly v posledních 3 letech pro aktivitu IBD hospitalizovány¹⁶⁵.

3. Je možno tuto léčbu v případě potřeby graviditě zahájit?

Zatímco pro bezpečnost a účinnost pokračující biologické léčby u pacientky, která otěhotní, svědčí množství dostupných dat, informace o efektu a bezpečnosti biologické léčby v graviditě zahajované, je podstatně méně. Součástí našeho souboru je i skupina 9 pacientek, u nichž byla terapie anti-TNF protilátkami zahájena v těhotenství z důvodu akutního vzplanutí nemoci. U dvou třetin byla terapie efektivní a vedla k nastolení remise onemocnění, u žádné pacientky jsme nepozorovali závažný nežádoucí účinek nově zahájené terapie.

Vzhledem k podobným výsledkům v dalších publikovaných souborech se obě klíčová doporučení shodují v názoru, že indikace k zahájení biologické terapie v těhotenství se zásadně neliší od léčby mimo období gravidity. V těhotenství však není vhodné zahajovat léčbu thiopuriny (pro riziko nežádoucích účinků) a pacientky, které tyto léky již neužívají, jsou tedy v případě nutnosti léčeny samotným biologikem.

Ostatní biologika v graviditě

Recentně publikovaná data o bezpečnosti a účinnosti vedolizumabu v graviditě vycházejí jednak z výsledků studií GEMINI, jednak z informací z postmarketingového sledování¹⁸⁰. Tato data jsou ve srovnání s anti-TNF protilátkami velmi omezená, nicméně nespovídají pro negativní vliv vedolizumabu na průběh a výsledek těhotenství. Další sledování pacientek se střevními záněty léčených vedolizumabem je však nezbytné i proto, že na rozdíl od většiny ostatních biologik, vedolizumab je v současné době používán pouze v terapii idiopatických střevních zánětů.

Ustekinumab je dlouhodobě používán k terapii psoriázy a počet pacientek exponovaných tomuto léku v těhotenství dosahuje několika stovek¹⁸¹. Dosavadní informace ani v tomto případě nespovídají pro nežádoucí vliv na průběh těhotenství a vývoj plodu. Z hlediska bezpečnosti v graviditě je ustekinumab, podobně jako infliximab a adalimumab, zařazen FDA do kategorie B.

Závěr

Přístup k biologické terapii v těhotenství v ČR shrnují aktuální doporučení české Pracovní skupiny pro IBD publikovaná v roce 2016. Léčba anti-TNF protilátkami je u pacientek, které otěhotní, vhodná do konce druhého trimestru, kdy může být ukončena v případě, že se nemocná nachází v kompletní remisi. Současně je ale vhodné zvážit potenciální rizika dalšího vývoje a u pacientek ve vysokém riziku relapsu IBD je vhodnější alternativou pokračování v terapii po celou dobu těhotenství. Totéž platí i pro nemocné s perzistující aktivitou IBD. Zahájení biologické léčby u těhotné pacientky se řídí stejnými zásadami, jako léčba ostatních pacientů. V případě potřeby léčbu těhotných intenzifikujeme a rutinně využíváme možnosti farmakokinetického monitorování.

Pokud je léčba v těhotenství přerušena, je u většiny pacientek vhodné její obnovení krátce po porodu. Data o průniku anti-TNF protilátek do mateřského mléka se různí, jisté však je, že pokud k němu dochází, pak jen v nepatrné míře a koncentracích přibližně 200 krát nižších,

než je koncentrace v séru matky¹⁸². Důvodem k protražované přítomnosti anti-TNF protilátek v krvi kojenců proto není jejich příjem v mateřském mléce, ale intenzivní transplacentární přenos v závěrečné fázi těhotenství.

8.4 Seznam citací článku: *Pregnancy and newborn outcome of mothers with inflammatory bowel diseases exposed to anti-TNF- α therapy during pregnancy: three-center study*

1. Gonzalez-Suarez, Begona; Sengupta, Shreyashee; Moss, Alan C. Impact of inflammatory bowel disease activity and thiopurine therapy on birth weight: A meta-analysis. *WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY* 2017; 23 (45): 8082-8089.
2. Kammerlander, Heidi; Nielsen, Jan; Kjeldsen, Jens; et al. The Effect of Disease Activity on Birth Outcomes in a Nationwide Cohort of Women with Moderate to Severe Inflammatory Bowel Disease. *INFLAMMATORY BOWEL DISEASES* 2017; 23 (6): 1011-1018.
3. Saha, Sumona. Medication Management in the Pregnant IBD Patient. *AMERICAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY* 2017; 112 (5): 667-669.
4. Duarte, C.; Sousa-Neves, J.; Agueda, A.; et al. Portuguese recommendations for the use of biological therapies in patients with rheumatoid arthritis-2016 update. *ACTA REUMATOLOGICA PORTUGUESA* 2017; 42 (2): 112-126.
5. Hoxha, Ariela; Calligaro, Antonia; Di Poi, Emma; et al. Pregnancy and foetal outcomes following anti-tumor necrosis factor alpha therapy: A prospective multicentre study. *JOINT BONE SPINE* 2017; 84 (2): 169-173.
6. Shihab, Zaid; Yeomans, Neville D.; De Cruz, Peter. Anti-Tumour Necrosis Factor alpha Therapies and Inflammatory Bowel Disease Pregnancy Outcomes: A Meta-analysis. *JOURNAL OF CROHNS & COLITIS* 2016; 10 (8): 979-988.
7. Skorpen, Carina Gotestam; Hoeltzenbein, Maria; Tincani, Angela; et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES* 2016; 75 (5): 795-810.
8. Hendy, Philip; Hart, Ailsa; Irving, Peter. Anti-TNF drug and antidrug antibody level monitoring in IBD: a practical guide. *FRONTLINE GASTROENTEROLOGY* 2016; 7 (2): 122-128.
9. Winter, Rachel; Norgard, Bente M.; Friedman, Sonia. Treatment of the Pregnant Patient with Inflammatory Bowel Disease. *INFLAMMATORY BOWEL DISEASES* 2016; 22 (3): 733-744.
10. Nguyen, Geoffrey C.; Seow, Cynthia H.; Maxwell, Cynthia; et al. The Toronto Consensus Statements for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy. *GASTROENTEROLOGY* 2016; 150 (3): 734-+

11. Huang, Vivian Wai-Mei; Chang, Hsiu-Ju; Kroeker, Karen Ivy; et al. Management of Inflammatory Bowel Disease during Pregnancy and Breastfeeding Varies Widely: A Need for Further Education. CANADIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY 2016; Article Number: 6193275.
12. McConnell, Ryan A.; Mahadevan, Uma. Use of Immunomodulators and Biologics Before, During, and After Pregnancy. INFLAMMATORY BOWEL DISEASES 2016; 22 (1): 213-223.
13. Mosli, Mahmoud H.; Al-Harbi, Othman; Feagan, Brian G.; et al. A Saudi Gastroenterology Association Position Statement on the Use of Tumor Necrosis Factor-alfa Antagonists for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. SAUDI JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 2015; 21 (4): 185-197.
14. Mozaffari, S.; Abdolghaffari, A. H.; Nikfar, S.; et al. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease following exposure to thiopurines and antitumor necrosis factor drugs: A systematic review with meta-analysis. HUMAN & EXPERIMENTAL TOXICOLOGY 2015; 34 (5): 445-459.
15. Hendy, Philip; Chadwick, Georgina; Hart, Ailsa. IBD: reproductive health, pregnancy and lactation. POSTGRADUATE MEDICAL JOURNAL 2015; 91 (1074): 230-235.
16. van der Woude, C. J.; Ardizzone, S.; Bengtson, M. B.; et al. Group Author(s): European Crohns & Colitis Org ECCO. The Second European Evidenced-Based Consensus on Reproduction and Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease. JOURNAL OF CROHNS & COLITIS 2015; 9 (2): 107-124.
17. Hendy, Philip; Chadwick, Georgina; Hart, Ailsa. IBD: reproductive health, pregnancy and lactation. FRONTLINE GASTROENTEROLOGY 2015; 6 (1): 38-43.
18. Narula, Neeraj; Al-Dabbagh, Raed; Dhillon, Amit; et al. Anti-TNF alpha Therapies Are Safe During Pregnancy in Women with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. INFLAMMATORY BOWEL DISEASES 2014; 20 (10): 1862-1869.
19. Horst, Sara; Kane, Sunanda. The Use of Biologic Agents in Pregnancy and Breastfeeding. GASTROENTEROLOGY CLINICS OF NORTH AMERICA 2014; 43 (3): 495-+
20. Pariente, B.; Laharie, D. Review article: why, when and how to de-escalate therapy in inflammatory bowel diseases. ALIMENTARY PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS 2014; 40 (4): 338-353.
21. Hassid, Benjamin; Mahadevan, Uma. The use of biologic therapy in pregnancy: a gastroenterologist's perspective. CURRENT OPINION IN RHEUMATOLOGY 2014; 26 (3): 347-353.

22. Huang, Vivian W.; Habal, Flavio M. From conception to delivery: Managing the pregnant inflammatory bowel disease patient. *WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY* 2014; 20 (13): 3495-3506.
23. Bortlik, Martin; Duricova, Dana; Machkova, Nadezda; et al. Impact of Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Antibodies Administered to Pregnant Women With Inflammatory Bowel Disease on Long-term Outcome of Exposed Children. *INFLAMMATORY BOWEL DISEASES* 2014; 20 (3): 495-501.
24. Julsgaard, Mette; Norgaard, Mette; Hvas, Christian Lodberg; et al. Influence of medical treatment, smoking and disease activity on pregnancy outcomes in Crohn's disease. *SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY* 2014; 49 (3): 302-308.

8.5 Seznam citací článku: *Impact of anti-tumor necrosis factor alpha antibodies administered to pregnant women with inflammatory bowel disease on long-term outcome of exposed children*

1. Ostensen, Monika. Antirheumatic biologics in pregnant patients: a call for studies to address the knowledge gap. *EXPERT REVIEW OF CLINICAL IMMUNOLOGY* 2018; 14 (2): 95-97.
2. Gaidos, Jill K. J.; Kane, Sunanda V. Sexuality, Fertility, and Pregnancy in Crohn's Disease. *GASTROENTEROLOGY CLINICS OF NORTH AMERICA* 2017; 46 (3): 531-546.
3. Seow, C. H.; Leung, Y.; Vande Casteele, N.; et al. The effects of pregnancy on the pharmacokinetics of infliximab and adalimumab in inflammatory bowel disease. *ALIMENTARY PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS* 2017; 45 (10): 1329-1338.
4. Duarte, C.; Sousa-Neves, J.; Agueda, A.; et al. Portuguese recommendations for the use of biological therapies in patients with rheumatoid arthritis-2016 update. *ACTA REUMATOLOGICA PORTUGUESA* 2017; 42 (2): 112-126.
5. Biancone, Livia; Annese, Vito; Ardizzone, Sandro; et al. Safety of treatments for inflammatory bowel disease: Clinical practice guidelines of the Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD). *DIGESTIVE AND LIVER DISEASE* 2017; 49 (4): 338-358.
6. Mahadevan, Uma; McConnell, Ryan A.; Chambers, Christina D. Drug Safety and Risk of Adverse Outcomes for Pregnant Patients With Inflammatory Bowel Disease. *GASTROENTEROLOGY* 2017; 152 (2, Special Issue: SI): 451-462.
7. Ostensen, Monika. The use of biologics in pregnant patients with rheumatic disease. *EXPERT REVIEW OF CLINICAL PHARMACOLOGY* 2017; 10 (6): 661-669.
8. Protic, Marijana; Markovic, Srdjan; Tarabar, Dino. Case Report: Acute Flare of Ulcerative Colitis during Pregnancy Is Still a Major Problem. *DIGESTIVE DISEASES* 2017; 35 (1-2): 134-138.
9. Seow, Cynthia H.; Nguyen, Geoffrey C. "Just in Time": When Is It Safe to Administer Live Vaccines to Infants Exposed to Anti-Tumor Necrosis Factor Agents In Utero? *GASTROENTEROLOGY* 2016; 151 (6): 1249-1250.
10. Forger, Frauke; Villiger, Peter M. Treatment of rheumatoid arthritis during pregnancy: present and future. *EXPERT REVIEW OF CLINICAL IMMUNOLOGY* 2016; 12 (9): 937-944.

11. Shihab, Zaid; Yeomans, Neville D.; De Cruz, Peter. Anti-Tumour Necrosis Factor alpha Therapies and Inflammatory Bowel Disease Pregnancy Outcomes: A Meta-analysis. *JOURNAL OF CROHNS & COLITIS* 2016; 10 (8): 979-988.
12. de Lima, A.; Zelinkova, Z.; van der Ent, C.; et al. Tailored anti-TNF therapy during pregnancy in patients with IBD: maternal and fetal safety. *GUT* 2016; 65 (8): 1261-1268.
13. Julsgaard, Mette; Christensen, Lisbet A.; Gibson, Peter R.; et al. Concentrations of Adalimumab and Infliximab in Mothers and Newborns, and Effects on Infection. *GASTROENTEROLOGY* 2016; 151 (1): 110-119.
14. McConnell, Ryan A.; Mahadevan, Uma. Pregnancy and the Patient with Inflammatory Bowel Disease Fertility, Treatment, Delivery, and Complications. *GASTROENTEROLOGY CLINICS OF NORTH AMERICA* 2016; 45 (2): 285-301.
15. Sheibani, Sarah; Cohen, Russell; Kane, Sunanda; et al. The Effect of Maternal Peripartum Anti-TNF alpha Use on Infant Immune Response. *DIGESTIVE DISEASES AND SCIENCES* 2016; 61 (6): 1622-1627.
16. Nguyen, Geoffrey C.; Seow, Cynthia H.; Maxwell, Cynthia; et al. The Toronto Consensus Statements for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy. Group Author(s): IBD Pregnancy Consensus Grp. *GASTROENTEROLOGY* 2016; 150 (3): 734-757.
17. Ling, Juejing; Koren, Gideon. Challenges in vaccinating infants born to mothers taking immunoglobulin biologicals during pregnancy. *EXPERT REVIEW OF VACCINES* 2016; 15 (2): 239-256.
18. Gaidos, Jill K. J.; Kane, Sunanda V. Overcoming challenges of treating inflammatory bowel disease in pregnancy. *EXPERT REVIEW OF CLINICAL IMMUNOLOGY* 2016; 12 (8): 871-878.
19. McConnell, Ryan A.; Mahadevan, Uma. Use of Immunomodulators and Biologics Before, During, and After Pregnancy. *INFLAMMATORY BOWEL DISEASES* 2016; 22 (1): 213-223.
20. Damas, Oriana M.; Deshpande, Amar R.; Avalos, Danny J.; et al. Treating Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy: The Issues We Face Today. *JOURNAL OF CROHNS & COLITIS* 2015; 9 (10): 928-936.
21. Mahadevan, Uma; Matro, Rebecca. Care of the Pregnant Patient With Inflammatory Bowel Disease. *OBSTETRICS AND GYNECOLOGY* 2015; 126 (2): 401-412.
22. Leung, Yvette P. Y.; Panaccione, Remo; Ghosh, Subrata; et al. Management of the pregnant inflammatory bowel disease patient on antitumour necrosis factor therapy: State of

the art and future directions. CANADIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY 2014; 28 (9): 505-509.

23. Horst, Sara; Kane, Sunanda. The Use of Biologic Agents in Pregnancy and Breastfeeding. GASTROENTEROLOGY CLINICS OF NORTH AMERICA 2014; 43 (3): 495-508.

9. Závěr

Biologická terapie idiopatických střevních zánětů přinesla v uplynulých dvou desetiletích zásadní změny v řadě oblastí spojených s těmito chronickými a medikamentózně nevléčitelnými zánětlivými chorobami trávicí trubice. Na prvním místě je třeba zmínit její přínos pro pacienty s CN a UC. Léčba biologickými preparáty nepochybně zvýšila kvalitu života nemocných, snížila potřebu dlouhodobé terapie systémovými kortikoidy u pacientů kortikodependentních a nemalé části pacientů umožnila udržení či návrat k běžným společenským a pracovním aktivitám. Biologika přispěla ke snížení počtu hospitalizací pacientů s IBD a rovněž snížila potřebu chirurgické léčby. V klinické praxi jsou i díky biologické terapii dnes spíše výjimečné kritické a život ohrožující stavy, jako např. fulminantní UC nebo syndrom krátkého střeva vyžadující trvalou parenterální výživu. Ačkoli biologika nejsou jediným důvodem celkového zlepšení stavu nemocných s IBD, mají na této situaci jistě nemalý podíl.

Zavedení biologické léčby postupně přispělo i k celkové změně systému péče o pacienty s CN a UC. Snížení potřeby hospitalizací zvýšilo důraz na organizaci ambulantní péče o nemocné. Z mnoha důvodů (časových, organizačních, finančních) se zvýraznila role zdravotních sester, které se podílejí nejen na vlastní aplikaci biologických preparátů, ale i na plánování léčby. Klíčová je jejich role prvního kontaktu pro nemocné léčené biologiky, zejména v případech výskytu nežádoucích účinků terapie. Biologická terapie ovšem přispěla i k další atomizaci gastroenterologie a zvýraznila potřebu užší specializace na problematiku IBD ve specializovaných centrech určených k podávání této léčby.

A konečně je třeba zmínit i ekonomické aspekty biologické léčby. Zavedení biologik zásadně změnilo cenové relace v péči o pacienty s IBD. Zatímco po dlouhá desetiletí byly nejnákladnějšími položkami hospitalizace a chirurgické výkony, v současnosti tvoří největší cenovou položku právě biologika. Investice do jejich výzkumu a vývoje přinesly mimo jiné i značný rozmach farmaceutického průmyslu se všemi pozitivními (i negativními) důsledky. Mezi hlavní benefity patří zvýšený zájem o studium patogenetických mechanismů IBD, z nichž vývoj většiny biologik zpravidla vychází. Díky biologikům se naše pozornost opět zaměřuje na farmakologické aspekty léčby, zejména na možnosti terapeutického monitorování hladin. Jedním z negativních důsledků je pak prohloubení rozdílů v úrovni péče o nemocné v závislosti na dostupnosti terapie podle ekonomické výkonnosti daného státu.

Navzdory řadě problémů a nevyřešených otázek je nutno konstatovat, že biologická terapie IBD byla největší změnou v této oblasti medicíny od poloviny dvacátého století, kdy byly do léčby střevních zánětů zavedeny kortikoidy. Současný vývoj biologik směřuje především ke zvýšení jejich bezpečnosti a individualizaci jejich aplikace ve smyslu terapie šité na míru. Do praxe ovšem vstupují i nové látky nebiologického původu, jejichž vývoj významně souvisí s výzkumem patogeneze IBD stimulovaným právě érou biologik. Do určité míry tak lze současnou situaci označit za křižovatku a již blízká budoucnost ukáže, zda „biologická éra“ IBD bude pokračovat, nebo zda stojíme na prahu éry jiné, éry malých molekul.

10. Seznam zkratek

1. LF UK	1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy
5-ASA	kyselina 5-aminosalicylová
ADA	anti-drug antibodies
ASCA	protilátky proti <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
ASUC	acute severe ulcerative colitis
ATB	antibiotika
ATG16L1	Autophagy-related protein 16-1
ATI	antibodies to infliximab
BcC-xL	B-cell lymphoma-extra large
CN	Crohnova choroba
CRP	C-reaktivní protein
CT	počítačová tomografie
DDW	Digestive Disease Week
DNA	deoxyribonukleová kyselina
ECCO	European Crohn's and Colitis Organization
EMA	European Medicine Sgency
Fas receptor	first apoptosis signal receptor
FDA	Food and Drug Administration
GIT	gastrointestinální trakt
IBD	idiopatické střevní záněty
IFN- γ	interferon gamma
IL	interleukin
IL12R	Interleukin-12 receptor
IL23R	Interleukin-23 receptor
IO-IBD	International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease
IPAA	ileopouch-anální anastomóza
IRF5	Interferon regulatory factor 5
IRGM	Immunity-related GTPase family M protein
JAK2	Janus kinase 2
MAdCAM-1	mucosal vascular addressin cell adhesion molecule 1
MMX	multi-matrix systém
MR	magnetická rezonance
mTNF	membránový tumor nekorzující faktor
NFKB1	Nuclear factor NF-kappa-B p105 subunit
NF- κ B	nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NOD2	Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2
NSA	nesteroidní antiflogistika
PML	progresivní multifokální leukoencefalodystrofie
PPAR- γ	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma
PSC	primární sklerozující cholangitida
STAT3	Signal transducer and activator of transcription 3
sTNF	solubilní tumor nekrozující faktor
TACE	TNF α -converting enzyme
TNF	tumor nekrozující faktor
TNFR1	tumor necrosis factor-receptor 1
TNFR2	tumor necrosis factor-receptor 2
TYK2	Tyrosin kinase 2
UC	ulcerózní kolitida

UEG	United European Gastroenterology
USG	ultrasonografie
UZIS	Ústav zdravotnických informací a statistiky
VCAM-1	Vascular cell adhesion protein 1
VFN	Všeobecná fakultní nemocnice

11. Poděkování

Tato habilitační práce je výsledkem mé mnohaleté spolupráce s řadou kolegyně a kolegů – lékařek, lékařů i dalších spolupracovníků, bez jejichž přispění a pomoci by nikdy nemohla vzniknout. Nelze zmínit všechny, přesto bych rád některým z nich poděkoval obzvláště a jmenovitě.

Na prvním místě děkuji profesoru Milanu Lukášovi, mému medicínskému „otci“ a učiteli, s nímž mne pojí nejen více než dvacetiletá úzká spolupráce, ale také stejně dlouho trvající přátelství. Jeho charisma, neutuchající entuziasmus, ochota předávat své zkušenosti a schopnost vytvářet dělnou a současně přátelskou atmosféru jsou základními stavebními kameny mé lékařské a pedagogické kariéry i mé činnosti na poli klinického výzkumu. Velký dík patří rovněž mé kolegyni Daně Ďuricové, která se díky své pílí a talentu stala již v mladém věku nesmírně zkušenou a mezinárodně respektovanou odbornicí. Spolupráce s ní byla hlavním motorem našich publikačních aktivit a významně přispěla k renomé našeho pracoviště nejen doma, ale i v zahraničí. V neposlední řadě bych rád vyjádřil svůj velký dík Martině Pfeiferové, obdivuhodně aktivní a vždy pozitivně laděné „dobré duši“ našeho pracoviště. Bez její neúnavné podpory a pomoci by bylo dokončení této práce jen stěží možné.

Rád bych poděkoval i ostatním svým dlouholetým spolupracovníkům – Martinu Lukášovi, Nadě Machkové, Jeleně Vávrové, Ludmile Procházkové a Veronice Hrubé za pomoc, spolupráci i pozitivní atmosféru na pracovišti. Významným pomocníkem při závěrečné úpravě textu mi byl Martin Kolář. Chtěl bych rovněž připomenout, že svou habilitační práci bych nemohl dokončit bez vstřícného přístupu vedoucích pracovníků všech mých současných pracovišť – ing. Lamberta, prof. Zavorala a prof. Slanaře.

Jsem vděčný své ženě Jindře i synům Martinovi, Adamovi a Šimonovi za to, že jsem mohl, často na jejich úkor, věnovat množství času a energie své práci. A konečně bych rád poděkoval také svým rodičům, bratrovi i dalším členům mé rodiny, kteří mi jsou po celý život velkou oporou.

12. Literatura

1. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011;140:1785-94.
2. Burisch J, Jess T, Martinato M, et al. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis* 2013;7:322-37.
3. Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S, et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut* 2014;63:588-97.
4. Jarkovský J, Benešová K, Hejduk K, et al. Epidemiology, hospitalization and migration of patients with IBD under specialized care in the Czech Republic. *Gastroenterologie a Hepatologie* 2017;71:501-509.
5. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet* 2012;380:1590-605.
6. de Souza HSP. Etiopathogenesis of inflammatory bowel disease: today and tomorrow. *Curr Opin Gastroenterol* 2017;33:222-229.
7. Cho JH, Brant SR. Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011;140:1704-12.
8. Ek WE, D'Amato M, Halfvarson J. The history of genetics in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol* 2014;27:294-303.
9. Steinbach EC, Plevy SE. The role of macrophages and dendritic cells in the initiation of inflammation in IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:166-75.
10. Wehkamp J, Stange EF. Paneth's disease. *J Crohns Colitis* 2010;4:523-31.
11. Cleynen I, Boucher G, Jostins L, et al. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study. *Lancet* 2016;387:156-67.
12. Annaházi A, Molnár T. Pathogenesis of Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: Similarities, Differences and a Lot of Things We Do Not Know Yet. *J Clin Cell Immunol* 2014;5:253.
13. Hlavaty T, Krajčovičová A, Payer J. The role of vitamin D for inflammatory bowel diseases. *Ceska a Slovenska Gastroenterologie a Hepatologie* 2012;66:37-43.
14. Gower-Rousseau C, Vasseur F, Fumery M, et al. Epidemiology of inflammatory bowel diseases: new insights from a French population-based registry (EPIMAD). *Dig Liver Dis* 2013;45:89-94.
15. Lukáš M. Idiopatické střevní záněty: nejistoty, současné znalosti a klinický přístup. Praha: Galén, 1998.
16. Charpentier C, Salleron J, Savoye G, et al. Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Gut* 2014;63:423-32.
17. Gower-Rousseau C, Dauchet L, Vernier-Massouille G, et al. The natural history of pediatric ulcerative colitis: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2080-8.
18. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, et al. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2008;2:1-23.
19. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;55:749-53.
20. Bajer L, Kamenář D, Sticová E, et al. Idiopatický střevní zánět u pacientů s primární sklerozující cholangitidou - samostatný fenotyp IBD. *Gastroent Hepatol* 2014;68:24-35.
21. Jayaram H, Satsangi J, Chapman RW. Increased colorectal neoplasia in chronic ulcerative colitis complicated by primary sclerosing cholangitis: fact or fiction? *Gut* 2001;48:430-4.
22. Colombel JF, Rutgeerts PJ, Sandborn WJ, et al. Adalimumab induces deep remission in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:414-22.e5.
23. Rousseaux C, Lefebvre B, Dubuquoy L, et al. Intestinal antiinflammatory effect of 5-aminosalicylic acid is dependent on peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *J Exp Med* 2005;201:1205-15.

24. Desreumaux P, Ghosh S. Review article: mode of action and delivery of 5-aminosalicylic acid - new evidence. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24 Suppl 1:2-9.
25. Dignass AU, Bokemeyer B, Adamek H, et al. Mesalamine once daily is more effective than twice daily in patients with quiescent ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:762-9.
26. Flourié B, Hagège H, Tucacat G, et al. Randomised clinical trial: once- vs. twice-daily prolonged-release mesalazine for active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:767-75.
27. Travis SP, Stange EF, Lémann M, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006;55 Suppl 1:i16-35.
28. Duricova D, Pedersen N, Elkjaer M, et al. 5-aminosalicylic acid dependency in Crohn's disease: a Danish Crohn Colitis Database study. *J Crohns Colitis* 2010;4:575-81.
29. Prokopová L, Ďuricová D, Bortlík M, et al. Guidelines for the administration of aminosalicylates in patients with inflammatory bowel diseases: Consensus of the Czech IBD working group. *Gastroenterologie a Hepatologie* 2012;66:391-400.
30. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955;2:1041-8.
31. Ardite E, Panés J, Miranda M, et al. Effects of steroid treatment on activation of nuclear factor kappaB in patients with inflammatory bowel disease. *Br J Pharmacol* 1998;124:431-3.
32. Edsbäcker S, Andersson T. Pharmacokinetics of budesonide (Entocort EC) capsules for Crohn's disease. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:803-21.
33. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, et al. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 1994;35:360-2.
34. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis* 2010;4:28-62.
35. Sandborn WJ, Travis S, Moro L, et al. Once-daily budesonide MMX® extended-release tablets induce remission in patients with mild to moderate ulcerative colitis: results from the CORE I study. *Gastroenterology* 2012;143:1218-26.e1-2.
36. Cara CJ, Pena AS, Sans M, et al. Reviewing the mechanism of action of thiopurine drugs: towards a new paradigm in clinical practice. *Med Sci Monit* 2004;10:RA247-54.
37. Gabbani T, Deiana S, Lunardi S, et al. Safety profile of methotrexate in inflammatory bowel disease. *Expert Opin Drug Saf* 2016;15:1427-37.
38. Matsuda S, Koyasu S. Mechanisms of action of cyclosporine. *Immunopharmacology* 2000;47:119-25.
39. Pearson DC, May GR, Fick GH, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995;123:132-42.
40. Prefontaine E, Sutherland LR, Macdonald JK, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD000067.
41. Panés J, López-Sanromán A, Bermejo F, et al. Early azathioprine therapy is no more effective than placebo for newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2013;145:766-74.e1.
42. Cosnes J, Bourrier A, Laharie D, et al. Early administration of azathioprine vs conventional management of Crohn's Disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2013;145:758-65.e2; quiz e14-5.
43. Laharie D, Bourreille A, Branche J, et al. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:1909-15.
44. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *J Crohns Colitis* 2017;11:135-149.

45. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis* 2017;11:649-670.
46. Gomollón F, Dignass A, Annesse V, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis* 2017;11:3-25.
47. Fusek M. Biologická léčiva : teoretické základy a klinická praxe. Praha: Grada, 2012.
48. Pavelka K. Biologická léčba zánětlivých autoimunitních onemocnění v revmatologii, gastroenterologii a dermatologii. Praha: Grada, 2014.
49. Zbořil V. Biologická terapie v léčbě idiopatických střevních zánětů. Praha: Mladá Fronta, 2016.
50. Lukáš M. Teoretická východiska a současná klinická praxe. In: Pavelka K, ed. Biologická léčba zánětlivých autoimunitních onemocnění v revmatologii, gastroenterologii a dermatologii. Praha: Grada, 2014:247-252.
51. Lukáš M. Obecné principy biologické léčby u IBD. In: Pavelka K, ed. Biologická léčba zánětlivých autoimunitních onemocnění v revmatologii, gastroenterologii a dermatologii. Praha: Grada, 2014:253-264.
52. Kalliolias GD, Ivashkiv LB. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Nat Rev Rheumatol* 2016;12:49-62.
53. Boirivant M, Marini M, Di Felice G, et al. Lamina propria T cells in Crohn's disease and other gastrointestinal inflammation show defective CD2 pathway-induced apoptosis. *Gastroenterology* 1999;116:557-65.
54. Ina K, Itoh J, Fukushima K, et al. Resistance of Crohn's disease T cells to multiple apoptotic signals is associated with a Bcl-2/Bax mucosal imbalance. *J Immunol* 1999;163:1081-90.
55. Van den Brande JM, Braat H, van den Brink GR, et al. Infliximab but not etanercept induces apoptosis in lamina propria T-lymphocytes from patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003;124:1774-85.
56. Levin AD, Wildenberg ME, van den Brink GR. Mechanism of Action of Anti-TNF Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2016;10:989-97.
57. Atreya R, Zimmer M, Bartsch B, et al. Antibodies against tumor necrosis factor (TNF) induce T-cell apoptosis in patients with inflammatory bowel diseases via TNF receptor 2 and intestinal CD14⁺ macrophages. *Gastroenterology* 2011;141:2026-38.
58. Vos AC, Wildenberg ME, Duijvestein M, et al. Anti-tumor necrosis factor- α antibodies induce regulatory macrophages in an Fc region-dependent manner. *Gastroenterology* 2011;140:221-30.
59. Vos AC, Wildenberg ME, Arijs I, et al. Regulatory macrophages induced by infliximab are involved in healing in vivo and in vitro. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:401-8.
60. von Andrian UH, Mackay CR. T-cell function and migration. Two sides of the same coin. *N Engl J Med* 2000;343:1020-34.
61. Soler D, Chapman T, Yang LL, et al. The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, an anti- α 4 β 7 integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. *J Pharmacol Exp Ther* 2009;330:864-75.
62. Danese S, Panés J. Development of drugs to target interactions between leukocytes and endothelial cells and treatment algorithms for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2014;147:981-9.
63. Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2014;14:329-42.
64. Verstockt B, Van Assche G, Vermeire S, et al. Biological therapy targeting the IL-23/IL-17 axis in inflammatory bowel disease. *Expert Opin Biol Ther* 2017;17:31-47.

65. Lukáš M. Ustekinumab-a new biologic drug for the treatment of Crohn's disease. *Gastroenterologie a Hepatologie* 2017;71:36-39.
66. Derkx B, Taminiau J, Radema S, et al. Tumour-necrosis-factor antibody treatment in Crohn's disease. *Lancet* 1993;342:173-4.
67. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:1029-35.
68. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398-405.
69. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
70. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;350:876-85.
71. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;126:402-13.
72. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462-76.
73. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005;128:1805-11.
74. Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. Biological therapies for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2009;136:1182-97.
75. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006;130:323-33; quiz 591.
76. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007;56:1232-9.
77. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132:52-65.
78. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut* 2011;60:780-7.
79. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012;142:257-65.e1-3.
80. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:228-38.
81. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:239-50.
82. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146:96-109.e1.
83. Shealy DJ, Cai A, Staquet K, et al. Characterization of golimumab, a human monoclonal antibody specific for human tumor necrosis factor α . *MAbs* 2010;2:428-39.
84. Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, et al. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005;353:1912-25.
85. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013;369:699-710.

86. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013;369:711-21.
87. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology* 2014;147:618-627.e3.
88. Entyvio: EPAR - Product Information: European Medicines Agency.
89. Lukáš M. Biologická léčba Crohnovy choroby. In: Pavelka K, ed. Biologická léčba zánětlivých autoimunitních onemocnění v revmatologii, gastroenterologii a dermatologii. Praha: Grada, 2014:277-284.
90. Lukáš M. Perspektivy biologické léčby u idiopatických střevních zánětů. *Gastroent Hepatol* 2014;68:225-229.
91. Bortlík M, Ďuricová D, Kohout P, et al. Guidelines for the administration of biological therapy in patients with inflammatory bowel diseases: Third, updated edition | Doporučení pro podávání biologické terapie u idiopatických střevních zánětů: Třetí, aktualizované vydání. *Gastroenterologie a Hepatologie* 2016;70:11-26.
92. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut* 2009;58:492-500.
93. Peters CP, Eshuis EJ, Toxopeüs FM, et al. Adalimumab for Crohn's disease: long-term sustained benefit in a population-based cohort of 438 patients. *J Crohns Colitis* 2014;8:866-75.
94. Allez M, Karmiris K, Louis E, et al. Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: definitions, frequency and pharmacological aspects. *J Crohns Colitis* 2010;4:355-66.
95. Billiet T, Cleynen I, Ballet V, et al. Prognostic factors for long-term infliximab treatment in Crohn's disease patients: a 20-year single centre experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:673-83.
96. Bortlík M. Současný pohled na léčbu perianálních píštělí u nemocných s Crohnovou chorobou. *Gastroent Hepatol* 2013;67:25-29.
97. Sands BE, Gasink C, Jacobstein D, et al. Fistula Healing in Pivotal Studies of Ustekinumab in Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2017;152:S185.
98. Yarur AJ, Kanagala V, Stein DJ, et al. Higher infliximab trough levels are associated with perianal fistula healing in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:933-940.
99. Bouguen G, Levesque BG, Feagan BG, et al. Treat to target: a proposed new paradigm for the management of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1042-50.e2.
100. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1324-38.
101. Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018;390:2779-2789.
102. Khanna R, Bressler B, Levesque BG, et al. Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): a cluster randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:1825-34.
103. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, et al. Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. *Lancet* 2015;385:1406-17.
104. Ahmed T, Rieder F, Fiocchi C, et al. Pathogenesis of postoperative recurrence in Crohn's disease. *Gut* 2011;60:553-62.
105. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 2009;136:441-50.e1; quiz 716.

106. Herfarth HH. Anti-tumor necrosis factor therapy to prevent Crohn's disease recurrence after surgery. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1503-6.
107. Regueiro M, Feagan BG, Zou B, et al. Infliximab Reduces Endoscopic, but Not Clinical, Recurrence of Crohn's Disease After Ileocolonic Resection. *Gastroenterology* 2016;150:1568-1578.
108. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383-95.
109. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146:392-400.e3.
110. Sokol H, Seksik P, Carrat F, et al. Usefulness of co-treatment with immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease treated with scheduled infliximab maintenance therapy. *Gut* 2010;59:1363-8.
111. Cosnes J, Sokol H, Bourrier A, et al. Adalimumab or infliximab as monotherapy, or in combination with an immunomodulator, in the treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:1102-1113.
112. Kopylov U, Al-Taweel T, Yaghoobi M, et al. Adalimumab monotherapy versus combination therapy with immunomodulators in patients with Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2014;8:1632-41.
113. Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology* 2008;134:1861-8.
114. Filippi J, Laharie D, Michiels C, et al. Efficacy of sustained combination therapy for at least 6 months with thiopurines and infliximab in patients with ulcerative colitis in clinical remission: a retrospective multicenter French experience. *J Crohns Colitis* 2015;9:252-8.
115. Christophorou D, Funakoshi N, Dunny Y, et al. Systematic review with meta-analysis: infliximab and immunosuppressant therapy vs. infliximab alone for active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:603-12.
116. Yarur AJ, Kibiliun MJ, Czul F, et al. Concentrations of 6-thioguanine nucleotide correlate with trough levels of infliximab in patients with inflammatory bowel disease on combination therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1118-24.e3.
117. Drobne D, Bossuyt P, Breynaert C, et al. Withdrawal of immunomodulators after co-treatment does not reduce trough level of infliximab in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:514-521.e4.
118. Bortlík M. Vedolizumab - A novel anti-integrin antibody with high gastrointestinal selectivity. *Gastroenterologie a Hepatologie* 2014;68:481-483.
119. Lukáš M. Vedolizumab in the therapy of Crohn's disease. *Gastroenterologie a Hepatologie* 2015;69:146-150.
120. Engel T, Ungar B, Yung DE, et al. Vedolizumab in IBD-Lessons From Real-world Experience; A Systematic Review and Pooled Analysis. *J Crohns Colitis* 2018;12:245-257.
121. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2016;375:1946-1960.
122. Lukáš M. Current position and future trends of therapy in ulcerative colitis. *Gastroenterologie a Hepatologie* 2013;67:212-218.
123. Bortlík M. Biologická léčba ulcerózní kolitidy. In: Pavelka K, ed. *Biologická léčba zánětlivých autoimunitních onemocnění v revmatologii, gastroenterologii a dermatologii*. Praha: Grada, 2014:265-270.
124. Huang X, Lv B, Jin HF, et al. A meta-analysis of the therapeutic effects of tumor necrosis factor- α blockers on ulcerative colitis. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67:759-66.

125. O'Donnell S, Stempak JM, Steinhart AH, et al. Higher Rates of Dose Optimisation for Infliximab Responders in Ulcerative Colitis than in Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2015;9:830-6.
126. Sparrow MP. Adalimumab in ulcerative colitis - efficacy, safety and optimization in the era of treat-to target. *Expert Opin Biol Ther* 2017;17:613-621.
127. Lukáš M. Vedolizumab v léčbě ulcerózní kolitidy. *Gastroent Hepatol* 2015;69:29-32.
128. Lynch RW, Churchhouse AM, Protheroe A, et al. Predicting outcome in acute severe ulcerative colitis: comparison of the Travis and Ho scores using UK IBD audit data. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:1132-41.
129. Brandse JF, van den Brink GR, Wildenberg ME, et al. Loss of Infliximab Into Feces Is Associated With Lack of Response to Therapy in Patients With Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2015;149:350-355.e2.
130. Fasanmade AA, Adedokun OJ, Olson A, et al. Serum albumin concentration: a predictive factor of infliximab pharmacokinetics and clinical response in patients with ulcerative colitis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010;48:297-308.
131. Malíčková K, Bortlík M, Ďuricová D, et al. Vliv albuminemie na farmakokinetiku infliximabu u nemocných s idiopatickými střevními záněty. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol* 2011;65:70-74.
132. Hindryckx P, Novak G, Vande Casteele N, et al. Review article: dose optimisation of infliximab for acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:617-630.
133. Gibson DJ, Heetun ZS, Redmond CE, et al. An accelerated infliximab induction regimen reduces the need for early colectomy in patients with acute severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:330-335.e1.
134. Herfarth HH, Rogler G, Higgins PD. Pushing the pedal to the metal: should we accelerate infliximab therapy for patients with severe ulcerative colitis? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:336-8.
135. Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:987-95.
136. Adedokun OJ, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Association between serum concentration of infliximab and efficacy in adult patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;147:1296-1307.e5.
137. Levesque BG, Greenberg GR, Zou G, et al. A prospective cohort study to determine the relationship between serum infliximab concentration and efficacy in patients with luminal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1126-35.
138. Bortlík M, Duricova D, Malickova K, et al. Infliximab trough levels may predict sustained response to infliximab in patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2013;7:736-43.
139. Ungar B, Levy I, Yavne Y, et al. Optimizing Anti-TNF- α Therapy: Serum Levels of Infliximab and Adalimumab Are Associated With Mucosal Healing in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:550-557.e2.
140. Ungar B, Mazor Y, Weiss Hof R, et al. Induction infliximab levels among patients with acute severe ulcerative colitis compared with patients with moderately severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:1293-9.
141. Papamichael K, Cheifetz AS. Therapeutic Drug Monitoring in IBD: The New Standard-of-Care for Anti-TNF Therapy. *Am J Gastroenterol* 2017;112:673-676.
142. Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen O, et al. Individualised therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: a randomised, controlled trial. *Gut* 2014;63:919-27.
143. Vande Casteele N, Herfarth H, Katz J, et al. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Role of Therapeutic Drug Monitoring in the Management of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2017;153:835-857.e6.

144. Vaughn BP, Martinez-Vazquez M, Patwardhan VR, et al. Proactive therapeutic concentration monitoring of infliximab may improve outcomes for patients with inflammatory bowel disease: results from a pilot observational study. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1996-2003.
145. Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015;148:1320-9.e3.
146. Pecoraro V, De Santis E, Melegari A, et al. The impact of immunogenicity of TNF α inhibitors in autoimmune inflammatory disease. A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2017;16:564-575.
147. Van Stappen T, Vande Casteele N, Van Assche G, et al. Clinical relevance of detecting anti-infliximab antibodies with a drug-tolerant assay: post hoc analysis of the TAXIT trial. *Gut* 2017.
148. Ungar B, Chowers Y, Yavzori M, et al. The temporal evolution of antidrug antibodies in patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab. *Gut* 2014;63:1258-64.
149. Brandse JF, Mould D, Smeekes O, et al. A Real-life Population Pharmacokinetic Study Reveals Factors Associated with Clearance and Immunogenicity of Infliximab in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:650-660.
150. Dotan I, Ron Y, Yanai H, et al. Patient factors that increase infliximab clearance and shorten half-life in inflammatory bowel disease: a population pharmacokinetic study. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:2247-59.
151. Ungar B, Kopylov U, Engel T, et al. Addition of an immunomodulator can reverse antibody formation and loss of response in patients treated with adalimumab. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:276-282.
152. Papamichael K, Cheifetz AS. Use of anti-TNF drug levels to optimise patient management. *Frontline Gastroenterol* 2016;7:289-300.
153. Cornillie F, Hanauer SB, Diamond RH, et al. Postinduction serum infliximab trough level and decrease of C-reactive protein level are associated with durable sustained response to infliximab: a retrospective analysis of the ACCENT I trial. *Gut* 2014;63:1721-7.
154. Colombel JF, Louis E, Peyrin-Biroulet L, et al. Deep remission: a new concept? *Dig Dis* 2012;30 Suppl 3:107-11.
155. Gisbert JP, Marín AC, Chaparro M. The Risk of Relapse after Anti-TNF Discontinuation in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2016;111:632-47.
156. Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G, et al. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology* 2012;142:63-70.e5; quiz e31.
157. Reenaers C, Mary JY, Nachury M, et al. Outcomes 7 Years After Infliximab Withdrawal for Patients With Crohn's Disease in Sustained Remission. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:234-243.e2.
158. Farkas K, Lakatos PL, Nagy F, et al. Predictors of relapse in patients with ulcerative colitis in remission after one-year of infliximab therapy. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:1394-8.
159. Bortlik M, Duricova D, Machkova N, et al. Discontinuation of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease patients: a prospective observation. *Scand J Gastroenterol* 2016;51:196-202.
160. Gisbert JP, Marín AC, Chaparro M. Systematic review: factors associated with relapse of inflammatory bowel disease after discontinuation of anti-TNF therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:391-405.
161. Casanova MJ, Chaparro M, García-Sánchez V, et al. Evolution After Anti-TNF Discontinuation in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Multicenter Long-Term Follow-Up Study. *Am J Gastroenterol* 2017;112:120-131.

162. Felice C, Pugliese D, Guidi L, et al. P363 Retreatment with infliximab in inflammatory bowel disease: tolerability and effectiveness of different re-induction regimens. *Journal of Crohn's and Colitis* 2014;8:S216-S217.
163. Baert F, Drobne D, Gils A, et al. Early trough levels and antibodies to infliximab predict safety and success of reinitiation of infliximab therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1474-81.e2; quiz e91.
164. van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, et al. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2015;9:107-24.
165. Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, et al. The Toronto Consensus Statements for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy. *Gastroenterology* 2016;150:734-757.e1.
166. Marri SR, Ahn C, Buchman AL. Voluntary childlessness is increased in women with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:591-9.
167. Selinger CP, Eaden J, Selby W, et al. Inflammatory bowel disease and pregnancy: lack of knowledge is associated with negative views. *J Crohns Colitis* 2013;7:e206-13.
168. Bortlík M, Ďuricová D, Lukáš M. Biologická léčba ve zvláštních situacích. In: Pavelka K, ed. *Biologická léčba zánětlivých autoimunitních onemocnění v revmatologii, gastroenterologii a dermatologii*. Praha: Grada, 2014:285-292.
169. Bortlík M, Machkova N, Duricova D, et al. Pregnancy and newborn outcome of mothers with inflammatory bowel diseases exposed to anti-TNF- α therapy during pregnancy: three-center study. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:951-8.
170. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:286-92; quiz e24.
171. Zelinkova Z, de Haar C, de Ridder L, et al. High intra-uterine exposure to infliximab following maternal anti-TNF treatment during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1053-8.
172. Narula N, Al-Dabbagh R, Dhillon A, et al. Anti-TNF α therapies are safe during pregnancy in women with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1862-9.
173. Marchioni RM, Lichtenstein GR. Tumor necrosis factor- α inhibitor therapy and fetal risk: a systematic literature review. *World J Gastroenterol* 2013;19:2591-602.
174. Gisbert JP, Chaparro M. Safety of anti-TNF agents during pregnancy and breastfeeding in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1426-38.
175. Bortlík M, Duricova D, Machkova N, et al. Impact of anti-tumor necrosis factor alpha antibodies administered to pregnant women with inflammatory bowel disease on long-term outcome of exposed children. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:495-501.
176. Mahadevan U, Martin CF, Sandler RS, et al. 865 PIANO: A 1000 Patient Prospective Registry of Pregnancy Outcomes in Women With IBD Exposed to Immunomodulators and Biologic Therapy. *Gastroenterology* 2012;142:S-149.
177. Casanova MJ, Chaparro M, Domènech E, et al. Safety of thiopurines and anti-TNF- α drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:433-40.
178. Seirafi M, de Vroey B, Amiot A, et al. Factors associated with pregnancy outcome in anti-TNF treated women with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:363-73.
179. Zelinkova Z, van der Ent C, Bruin KF, et al. Effects of discontinuing anti-tumor necrosis factor therapy during pregnancy on the course of inflammatory bowel disease and neonatal exposure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:318-21.

180. Mahadevan U, Vermeire S, Lasch K, et al. Vedolizumab exposure in pregnancy: outcomes from clinical studies in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:941-950.
181. Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR): [ClinicalTrials.gov \(NCT00508547\)](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00508547).
182. Ben-Horin S, Yavzori M, Kopylov U, et al. Detection of infliximab in breast milk of nursing mothers with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2011;5:555-8.

13. Přílohy

Příloha č. 1: Infliximab trough levels may predict sustained response to infliximab in patients with Crohn's disease

Příloha č. 2: Discontinuation of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease patients: a prospective observation

Příloha č. 3: Pregnancy and newborn outcome of mothers with inflammatory bowel diseases exposed to anti-TNF- α therapy during pregnancy: three-center study

Příloha č. 4: Impact of anti-tumor necrosis factor alpha antibodies administered to pregnant women with inflammatory bowel disease on long-term outcome of exposed children