



Doporučení pro podávání biologické terapie u idiopatických střevních zánětů: třetí, aktualizované vydání

Guidelines for the administration of biological therapy in patients with inflammatory bowel diseases: third, updated edition

M. Bortlík^{1,2}, D. Ďuricová, P. Kohout, M. Konečný, J. Koželuhová, A. Novotný, V. Zbořil, L. Prokopová, T. Douda, J. Stehlík, O. Shonová, K. Mareš, L. Hrdlička, P. Matějková, Z. Šerclová, L. Nedbalová, M. Tomanová, M. Liberda, J. Bronský, K. Mitrová, P. Drastich, O. Ryska, P. Falt, J. Březina, T. Vaňásek, J. Kalvach, M. Kolář a M. Lukáš

¹ *Klinické a výzkumné centrum pro střevní záněty ISCARE I.V.F. a.s., Praha*

² *Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha*

Seznam autorů vč. pracovišť je uveden na konci tohoto článku.

Článek lze
stáhnout zde:



Informace o stahování
QR kódů naleznete na:
www.qr-kody.cz/qr-ctecka



Úvod

Biologická léčba (BL) idiopatických střevních zánětů (IBD – inflammatory bowel disease), tedy Crohnovy choroby (CD – Crohn's disease) a ulcerózní kolitidy (UC – ulcerative colitis), představuje v současnosti nejúčinnější způsob medikamentózní léčby těchto onemocnění. Její podávání je spojeno s vyšší kvalitou života nemocných, nižší potřebou kortikoterapie, nižším počtem relapsů a s tím související redukcí pracovní neschopnosti pacientů [1–3]. BL snižuje potřebu chirurgické léčby střevních zánětů a jejich dlouhodobých následků, vč. syndromu krátkého střeva, kolektomie a nutnosti střevní derivace cestou stomie, snižuje tedy riziko závažné invalidizace spojené s nepříznivým průběhem CD a UC [4–6]. Je vhodná pro nemocné se střední a vysokou zánětlivou aktivitou, kteří ne reagují na konvenční protizánětlivou terapii (zahrnující podávání glukokortikoidů a imunosupresiv) nebo kteří tuto léčbu netolerují, dále pro pacienty s komplikovaným průběhem střevního zánětu a pro nemocné s vysokým rizikem invalidizace a těžkých strukturálních změn v trávicí trubici [7].

Z širšího pohledu můžeme do skupiny biologických léčiv zařadit všechny látky přirozené povahy nebo molekuly odvozené od přirozeně se vyskytujících látek, které tlumí specifická místa zánětlivé reakce. V současné době jsou v ČR k dispozici pro BL střevních zánětů monoklonální protilátky proti tumor nekrotizujícímu faktoru α (TNF- α) – infliximab (IFX), adalimumab (ADA), golimumab (GOL) – a protilátka proti integrinovým receptorům $\alpha 4\beta 7$, vedolizumab (VDZ). Díky rychlému vývoji nových biologických přípravků lze v nejbližších letech očekávat zavedení nových molekul patřících do skupiny biologických preparátů.

Intenzivní vývoj je zaměřen nejen na hledání nových biologických léčiv, ale probíhá i v oblasti již zavedených přípravků a jejich využití v klinické praxi. Směřuje k nacházení optimálních indikací a terapeutických režimů (dávkování, intervaly, doprovodná medikace) a ke snižování výskytu nežádoucích účinků, tedy zvyšování efektivity a bezpečnosti BL [8,9]. Pracovní skupina pro idiopatické střevní záněty ČGS ČLS JEP (PS IBD) proto připravuje pravidelné aktualizace doporučení k podávání BL nemocným s CD a UC, která vycházejí

z posledních poznatků v tomto oboru a ze zkušeností odborníků podílejících se na jejich přípravě.

Předložený materiál je aktualizací Doporučení připravených PS IBD v roce 2008 a 2012 [7,10]. Při jeho přípravě byl zvolen stejný postup jako u předchozích verzí: stanovená problematika byla rozdělena do několika okruhů, které byly zpracovány určenými členy PS IBD. Ti vypracovali návrhy jednotlivých doporučení, které byly posléze diskutovány na zasedání PS IBD v červnu 2015 v Čechticích. Jednotlivé body doporučení byly přijímány jako konsenzuální stanovisko po schválení více než 70% většinou účastníků. V případě nedostatečného souhlasu pokračovala diskuse a příslušné stanovisko bylo upraveno tak, aby bylo dosaženo alespoň 70% shody. Při zpracování finální verze textu byla úroveň důkazů (EL – evidence level) v jednotlivých stanoviscích posouzena podle aktuální verze oxfordského Centra pro Evidence-Based Medicine z roku 2011 [11].

Je potřeba zdůraznit, že v důsledku velmi rychlého vývoje v oblasti BL se mohou některá předkládaná stanoviska v době jejich vydání již mírně od-

lišovat od aktuálního názoru. Věříme, že tato doporučení vytváří ucelený přehled o BL IBD, který je v souladu s doporučeními publikovanými a prezentovanými v posledních letech na mezinárodních i domácích odborných fórech.

A. Indikace k zahájení BL u CD (infiximab, adalimumab, vedolizumab)

Stanovisko A1

BL CD je indikována u nemocných se střední a vysokou aktivitou při nedostatečném efektu konvenční léčby, u pacientů s perianálními píštělemi, při kortikodependentním průběhu onemocnění (EL1), u nemocných ve vysokém riziku nepříznivého (invalidizujícího) průběhu onemocnění (EL5) a při výskytu některých mimostřevních projevů souvisejících s aktivitou zánětu (EL2). Vhodnou indikací je časná rekurence CD po resekčním výkonu (EL2).

Základní terapií střední a vysoké aktivity CD jsou topické nebo systémové glukokortikoidy a imunosupresiva (thiopuriny, event. metotrexát). U nemocných, u kterých nedošlo k remisi při terapii podávané v doporučených dávkách po dostatečnou dobu (kortikorezistence), nebo u nemocných, u kterých je léčba spojena s nežádoucími účinky nebo projevy intolerance, je indikováno zahájení BL [3,12–18].

Perianální projevy CD, zejména komplexní píštěle, jsou projevem těžké formy CD bez ohledu na přítomnost a aktivitu lumenálního postižení. U nemocných se složitými (komplexními) perianálními píštělemi je nejúčinnější terapií kombinace chirurgické léčby a anti-TNF protilátek (IFX nebo ADA), nejlépe je dokumentována účinnost IFX [19–25]. Konkomitantní terapie thiopuriny zvyšuje dále efekt terapie. Účinnost samotných imunosupresiv (bez anti-TNF) není u perianální choroby dostatečně dokumen-

tována [20,21,25]. BL je vhodná před chirurgickým řešením v podobě lalokové plastiky (advancement flap) ke zhojení zánětlivých změn v oblasti anorektální [19]. Před podáním BL je nutné vyloučit přítomnost abscesu, event. zajistit jeho drenáž [19,25].

Při kortikodependentním průběhu nemoci (nemožnost v průběhu tří měsíců snížit denní dávku kortikosteroidů pod 10 mg prednisonu nebo ekvipotentní dávku metylprednisolonu, nebo dojde-li k relapsu choroby do tří měsíců po vysazení léčby kortikoidy) a neúčinnosti imunosupresivní terapie nebo u pacientů, u kterých je imunosupresivní terapie spojena s nežádoucími účinky nebo intolerancí, je indikována BL. Jejím cílem je snížení nebo vysazení glukokortikoidů a minimalizace jejich nežádoucích účinků [12,13].

Za akcelerovanou step-up (též časně akcelerovanou) léčbu se považuje zahájení BL (obvykle v kombinaci s imunosupresivou) v krátkém odstupu od stanovení diagnózy u pacientů, kteří mají prognosticky nepříznivé známky průběhu onemocnění [7,26]. Jde především o nemocné ve věku nižším než 17 let v době diagnózy, nemocné s perianálním postižením, s postižením anorektální oblasti, s extenzivním nebo plurisegmentálním postižením tenkého střeva, pacienti s rychlou progresí choroby do stadia penetrujících komplikací v podobě intraabdominálních abscesů nebo píštělí a nemocné s proximální lokalizací CD [27–29]. Vhodnou indikací je rovněž časná rekurence CD po provedeném resekčním výkonu [30–34].

BL (především anti-TNF protilátky) je účinná v léčbě některých extraintestinálních komplikací. Mimostřevní projevy, které jsou známkou vysoké aktivity onemocnění, představují velmi vhodné indikace k zavedení BL. Jde především o projevy kožní (pyoderma gangrenosum, erythema nodosum), oční (iridocyklitida, recidivující episkleritida I. typu) [25,35–39]. Podání BL je v těchto situacích vhodné při neúčinnosti

nebo intoleranci konvenční terapie. Po konzultaci s revmatologem je vhodné zvážit BL u nemocných s IBD a koincidující ankylozující spondylitidou, sakroileitidou nebo revmatoidní artritidou [25,40].

B. Indikace k zahájení BL u UC (infiximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab)

Stanovisko B1

Indikací k zahájení BL u pacientů s UC je střední a vysoká aktivita nemoci při neúčinnosti konvenční terapie (EL1), akutní těžká ataka UC (tzv. záchranná terapie) (EL1), kortikodependence a výskyt některých mimostřevních projevů souvisejících s aktivitou střevního zánětu (EL1).

U pacientů s UC, kteří nereagují na adekvátní dávku glukokortikoidů a/nebo imunosupresiv nebo je u nich terapie spojena s intolerancí nebo výskytem nežádoucích účinků těchto léčiv, je indikována BL [12,26,41–50].

IFX ve standardním dávkovacím režimu je stejně účinný jako cyklosporin v záchranné léčbě u nemocných s vysokou aktivitou UC, kteří neodpovídají na několikadenní (3–5denní) podávání intravenózních glukokortikoidů [51–54]. Podání IFX v tzv. intenzifikovaném režimu významně zvyšuje účinnost terapie a je v současné době považováno za nejúčinnější formu medikamentózní terapie akutní těžké ataky UC [55,56]. Intenzifikovaným režimem rozumíme podání zvýšené dávky (10 mg/kg) na počátku terapie nebo zkrácení intervalu mezi aplikacemi první a druhé, resp. druhé a třetí infuze na 1–2 týdny. Cyklosporin je alternativou v této indikaci u nemocných, kteří dosud nebyli léčeni thiopuriny. Léčba IFX po kúře cyklosporinu a opačně je zatížena zvýšeným rizikem závažných komplikací [57].

U pacientů s kortikodependentním průběhem, kteří nereagují na tera-

pii thiopuriny, nebo u kterých je tato léčba spojena s výskytem nežádoucích účinků nebo intolerancí, je vhodná BL [12,41–43].

BL (především anti-TNF protilátky) je účinná v léčbě některých extraintestinálních komplikací u pacientů s UC podobně, jako je tomu v případě CD [35–38,40].

C. Kontraindikace biologické léčby

Stanovisko C1

Absolutní kontraindikací k podání anti-TNF preparátů je předchozí těžká alergická reakce, aktivní infekční onemocnění, přítomnost nedrénovaného abscesu, demyelinizační onemocnění, závažná kardiální insuficience a vznik náhlé příhody břicha (EL3). Relativní kontraindikací je nádorové onemocnění v anamnéze (EL3). Kontraindikací léčby vedolizumabem je alergická reakce a aktivní těžší infekce (EL4).

Vznik těžké alergické reakce nebo anafylaktického šoku je indikací ukončení terapie daným biologickým preparátem. V takovém případě je možné pacienta převést na jiný anti-TNF preparát nebo VDZ [26,49,58,59].

Probíhající těžší bakteriální nebo virová infekce či dokonce sepse je absolutní kontraindikací jakékoli imunosupresivní léčby vč. BL [12,60,61]. BL (anti-TNF protilátky) zvyšuje riziko intracelulárních infekcí (tuberkulóza (TBC), histoplazmóza, listerióza), proto je nutné před jejím zahájením provést screening latentní TBC. BL je při pozitivním nálezu možno podat až po dohodě s pneumologem, zpravidla po zavedení profylaktické léčby antituberkulotiky (izoniazid) [60–62].

Podávání biologické (anti-TNF) a imunosupresivní terapie u pacientů s infekcí virem hepatitidy B (HBV) je spojeno s vysokým rizikem reaktivace HBV a možností rozvoje jaterního selhání.

Před zahájením terapie anti-TNF protilátkami je nutno provést vyšetření infekce HBV a dle výsledku rozhodnout o dalších opatřeních (vakcinace, terapie antivirotiky, sledování) [61–65]. Na rozdíl od HBV neovlivňuje biologická (anti-TNF) a imunosupresivní terapie průběh infekce virem hepatitidy C (HCV), a proto se podání BL zdá být bezpečné, a to i u aktivní chronické HCV infekce [60,61,63,64].

Nedrénované abscesové ložisko, zejména v dutině břicha, v páni nebo v perianální oblasti, představuje vysoké riziko vzniku těžkého septického stavu. Podání BL je možné až po zajištění drenáže abscesu [12,19,22].

Z důvodu rizika exacerbace preexistujícího demyelinizačního onemocnění (roztroušená skleróza, optická neuritida) je takové onemocnění považováno za kontraindikaci léčby anti-TNF protilátkami. Rovněž nemocní s autoimunitními chorobami (např. vaskulitidy, systémový lupus erythematosus a sklerodermie) jsou ve vysokém riziku aktivizace onemocnění po podání této léčby [66–68].

Pokročilé srdeční selhávání NYHA III–IV je absolutní kontraindikací anti-TNF terapie. U nemocných s mírnými, avšak manifestními projevy srdeční nedostatečnosti (NYHA I–II), je vhodné před eventuálním zahájením BL konzultovat ošetřujícího kardiologa [69].

Maligní onemocnění v anamnéze je relativní kontraindikací k zavedení BL anti-TNF protilátkami. Důvodem je možné riziko recidivy nádorového procesu při potlačení imunitní reaktivity. BL by proto měla být zahájena až po poradě s onkologem. V případě anamnézy kolorektální dysplazie chybí v současné době důkazy, které by podporovaly, nebo bránily použití BL [70].

Náhlá příhoda břicha (perforace trávicí trubice, toxické megakolon, masivní krvácení) je indikována k chirurgické léčbě a BL nemá v těchto případech podstatné.

D. Screeningová vyšetření před zahájením BL a prevence infekčních komplikací

D1. Screeningová vyšetření

Stanovisko D1

Před zahájením BL je nutno provést screening latentní TBC zahrnující RTG plic ve dvou projekcích, Quantiferon test a/nebo TBSpot test a/nebo kožní test Mantoux II (EL5). Před podáním anti-TNF protilátek je navíc indikováno vyšetření infekce HBV (EL2). K vyšetření HBV je třeba stanovit HBsAg, anti-HBs a anti-HBc. Dále se před BL doporučuje vyloučit nasedající střevní infekci bakterií *Clostridium difficile* (EL5).

Protilátky proti TNF potlačují tvorbu granulomů a ohraničení mykobakteriální infekce. U pacientů se skrytou (latentní) TBC hrozí proto riziko její reaktivace [60,62,71]. V případě reaktivace jsou častěji pozorovány formy extrapulmonální a diseminované [60,71]. Před zahájením BL je nutno provést screening latentní TBC, který zahrnuje RTG plic ve dvou projekcích (předozadní a boční snímek), Quantiferon test a/nebo TBSpot test a/nebo kožní test Mantoux II [60,61]. Ačkoli zavedení screeningu vedlo ke snížení výskytu TBC mezi pacienty s IBD léčenými BL, anti-TNF terapií je stále nutno považovat za rizikový faktor tuberkulózní infekce, zejména v geograficky rizikových oblastech [72]. Přestože podávání antiintegrinových protilátek není spojeno s teoretickým rizikem reaktivace TBC, je uvedený postup doporučen i před podáním VDZ [73].

Pacienti s chronickou HBV infekcí léčení imunosupresivní a/nebo BL (anti-TNF protilátkami) mají zvýšené riziko reaktivace HBV replikace s následnou hepatitidou a možným jaterním selháním. Před zahájením léčby anti-TNF preparáty je nutno provést

vyšetření infekce HBV, screeningová vyšetření zahrnují stanovení HBsAg, anti-HBs a anti-HBc [60,61,63–65]. Séronegativita je indikací k vakcinaci, pozitivní výsledek HBsAg nebo anti-HBc je vhodné konzultovat s hepatologem nebo infektologem. Pozitivita anti-HBc (\pm anti-HBs) vyžaduje stanovení viremie (metodou polymerázové řetězové reakce – PCR). U chronických nosičů HBsAg je vhodná antivirová profylaxe podávaná po konzultaci s hepatologem nebo infektologem [60,61,63–65].

Vznik cytomegalovirové (CMV) kolitidy v rámci reaktivace CMV infekce je poměrně častou infekční komplikací u pacientů s UC nebo CD kolitidou, kteří jsou léčeni imunosupresivou a/nebo glukokortikoidy [59]. Diagnostika se opírá o průkaz CMV infekce z bioptických vzorků sliznice střeva pomocí imunohistochemického vyšetření nebo metodou PCR. Pacienti s UC a CD mají zvýšené riziko infekce *Clostridium difficile* ve srovnání s non-IBD populací. Dalšími rizikovými faktory pro rozvoj infekce je kromě antibiotické terapie a vyššího věku také terapie imunosupresivou a kortikoidy [74–76]. Vzhledem k tomu, že projevy infekce *Clostridium difficile* klinicky napodobují relaps onemocnění (UC), měli by mít všichni pacienti s UC a CD před zahájením BL vyloučenu klostridiovou superinfekci. Diagnostika je založena na průkazu klostridiového toxinu A i B ve vzorku stolice [60,61].

D2. Prevence infekčních komplikací

Stanovisko D2

Před zahájením BL je doporučena aplikace vakcíny proti infekci *Streptococcus pneumoniae* (EL5) a v případě potřeby (séronegativita) vakcíny proti HBV infekci (EL1). Vhodná je každoroční vakcinace proti viru chřipky polyvalentní subjednotkovou vakcínou.

Přestože výsledky většiny kontrolovaných studií neprokazují významně zvýšené riziko infekčních komplikací u pacientů léčených anti-TNF preparáty, kohortové studie a registry nárůst rizika potvrzují [77]. V případě VDZ je popisován zvýšený výskyt nazofaryngitidy a infekcí horních cest dýchacích [17]. V klinické praxi je vhodné před zahájením BL provést očkování proti infekci *Streptococcus pneumoniae*, provádět každoroční očkování proti chřipce a u séronegativních pacientů provést vakcinaci proti HBV infekci [60,61]. Další podrobnosti o infekčních komplikacích BL jsou uvedeny v kapitole H1.

E. Podávání biologické terapie

E1. Indukční fáze léčby

Stanovisko E1

Základní schéma indukční fáze BL je shodné u nemocných s CD a UC a pro jednotlivé preparáty jsou obvyklé následující režimy:

- infliximab (i.v. infuze) v dávce 5 mg/kg v týdnech 0, 2 a 6;
- adalimumab (s.c.) v dávce 160 mg v týdně 0, 80 mg v týdně 2 a dále 40 mg každé dva týdny;
- golimumab (s.c.) v dávce 200 mg v týdně 0 a 100 mg v týdně 2 a dále v dávce 50 mg každé čtyři týdny, u nemocných s tělesnou váhou \geq 80 kg by tato dávka měla být 100 mg;
- vedolizumab (i.v.) v dávce 300 mg v týdně 0, 2 a 6; u nemocných s CD lze při nedostatečném efektu zvážit další aplikaci v týdně 10.

Cílem indukční léčby je navození odpovědi nebo remise onemocnění. Optimálně se účinnost indukční fáze hodnotí v 10.–14. týdnu od zahájení terapie [9,12]. K posouzení efektu BL CD a UC lze v závislosti na prvotní indikaci, lokalizaci a celkovém stavu pacienta použít klinické vyšetření, laboratorní vyšetření krve a/nebo stolice, endo-

skopické vyšetření a/nebo další zobrazovací vyšetření, zejména transabdominální sonografii, CT nebo MR enterografii, MR malé pánve a/nebo anorektální endosonografii. U nemocných s UC je vhodné provést endoskopické vyšetření před rozhodnutím o dlouhodobém podávání BL. Za pozitivní odpověď je považováno zlepšení výsledku kteréhokoli z výše uvedených vyšetření. V případě pozitivní odpovědi je nejvhodnějším postupem pokračování v dlouhodobé udržovací terapii příslušným preparátem [8,9,12,13,41]. Není-li dosaženo žádné odpovědi v indukční fázi terapie, není vhodné pokračovat v terapii daným lékem, je vhodné zvážit převedení pacienta na přípravek s jiným mechanismem účinku (anti-TNF – antiintegrinová protilátka a naopak). Některé práce ukazují na možnost úspěšného převedení primárních anti-TNF nonrespondérů na jiný anti-TNF preparát [59].

E2. Záchranná terapie UC

Stanovisko E2

U nemocných s akutní těžkou atakou UC je nejefektivnější záchrannou terapií intenzifikovaná léčba infliximabem (EL3). Tato terapie je účinnější než standardní indukční léčba. Za intenzifikovanou léčbu je považováno podání infliximabu v dávce 10 mg/kg od počátku terapie a/nebo zkrácení intervalu mezi aplikacemi. Konkrétní režim (dávka, interval) volí ošetřující lékař na základě posouzení stavu pacienta a efektu podávané léčby.

Tzv. záchranná terapie představuje specifickou situaci u nemocných s UC (popř. neklasifikovatelnou formou IBD, IBD-U), při níž nemocný s vysokou aktivitou zánětu v tlustém střevě nereaguje dostatečně na intenzivní konvenční terapii (plná dávka i.v. kortikoidů) v průběhu 3–5 dnů a je vystaven vysokému riziku kolektomie (viz též kapitola B).

Podání IFX je u většiny takových pacientů léčbou volby [51,52]. Z důvodu vysoké aktivity zánětu spojené s vysokou koncentrací TNF a následnou nadměrnou konzumpcí anti-TNF protilátek, nepříznivého katabolického stavu vedoucího k degradaci bílkovin (hypoalbuminémie) nebo v důsledku vysokých ztrát anti-TNF proteinů do lumen střeva při těžkém střevním zánětu je v této indikaci efektivnější intenzifikovaný režim podávání IFX ve srovnání se standardním režimem [55,56,78–82]. Tento režim může spočívat v podání zvýšené dávky (10 mg/kg) na počátku terapie a/nebo ve zkrácení intervalu mezi aplikacemi první a druhé, resp. druhé a třetí infuze na 1–2 týdny.

E3. Udržovací léčba

Stanovisko E3

Při dosažení pozitivní odpovědi indukční terapie je vhodné pokračovat dlouhodobou udržovací léčbou daným preparátem. Jednotlivé přípravky jsou standardně v udržovací terapii podávány následovně:

- infliximab (i.v. infuze) v dávce 5 mg/kg v intervalu osm týdnů;
- adalimumab (s.c.) v dávce 40 mg každé dva týdny;
- golimumab (s.c.) v dávce 50 mg každé čtyři týdny, u nemocných s tělesnou váhou \geq 80 kg by tato dávka měla být 100 mg;
- vedolizumab (i.v.) v dávce 300 mg v intervalu osm týdnů.

Délka udržovací terapie není předem stanovena, cílem léčby je dosažení a udržení kompletní (hluboké) remise. U nemocných s komplikovaným průběhem onemocnění, při přetrvávající potřebě kortikoidů, při perzistující endoskopické aktivitě nemoci a přítomnosti perianální píštěle nebo známkách nekompletního zhojení na MR a/nebo endosonografii je vhodné dlouhodobé pokračování v BL [9,12,83]. Pra-

videlná udržovací léčba je preferována před terapií epizodickou (nepravidelnou) z důvodu vyšší efektivity [12,41]. Tzv. bridging terapie (ukončení BL po úspěšné indukci a pokračování v léčbě samotnými immunosupresivy) není u nemocných s CD a UC efektivní [12].

E4. Konkomitantní immunosupresivní terapie

Stanovisko E4

Konkomitantní terapie immunosupresivy a infliximabem nebo adalimumabem je vhodná nejméně po dobu 6–12 měsíců (EL1). O délce trvání konkomitantní terapie musí rozhodnout ošetřující lékař na základě posouzení poměru rizika a přínosu této léčby.

Konkomitantní immunosupresivní terapie thiopuriny podávána nejméně po dobu 6–12 měsíců zvyšuje účinnost léčby IFX u pacientů s CD i UC, kteří v minulosti nebyli léčeni immunosupresivy a anti-TNF protilátkami [84,85]. Konkomitantní terapie má příznivý vliv na farmakokinetiku IFX – zvyšuje sérové koncentrace léku a snižuje tvorbu protilátek proti IFX [86,88]. Příznivý vliv na farmakokinetiku IFX má i konkomitantní terapie metotrexátem, přestože klinický benefit této kombinace nebyl spolehlivě prokázán [89].

Nejvyšší stupeň důkazů o účinnosti konkomitantní immunosupresivní terapie přinášejí dvě prospektivní, randomizované kontrolované studie SONIC (CD) a SUCCESS (UC) [84,85]. V obou případech byla potvrzena vyšší účinnost kombinované léčby IFX a thiopurinovým immunosupresivem ve srovnání s monoterapií IFX. Také retrospektivní analýza souboru IBD pacientů léčených v podmínkách klinické praxe svědčí pro vyšší efektivitu kombinované terapie [90].

Klinický benefit konkomitantní terapie u nemocných již léčených immunosupresivy je otazný a výsledky

studií nejsou jednoznačné [90,91]. Ukončení konkomitantní immunosupresivní léčby u nemocných se současnou léčbou IFX může zvýšit riziko selhání terapie [92,93].

Ačkoli nejsou spolehlivá data potvrzující vliv konkomitantní immunosupresivní terapie na léčbu ADA, v klinické praxi se jeví kombinovaná léčba účinnější oproti monoterapii ADA [94]. Podobně jako při terapii IFX je zvýšené riziko infekčních komplikací při kombinované léčbě.

Konkomitantní immunosupresivní terapie snižuje imunogenicitu VDZ, podrobnější data o tomto efektu však nejsou k dispozici [17,49].

E5. Ztráta odpovědi

Stanovisko E5

Při ztrátě odpovědi na BL je nutno vyloučit komplikace nemoci, nasedající oportunní infekci a poté zvážit možnost intenzifikace léčby. Provádíme ji navýšením dávky (infliximab), zkrácením intervalu mezi aplikacemi (infliximab, adalimumab, vedolizumab), nebo kombinací obou postupů (infliximab). Cílem je obnova terapeutického efektu léčby.

Ztráta odpovědi (tzv. sekundární non-response) postihuje 25–30 % pacientů v průběhu prvního roku léčby anti-TNF protilátkami, v dalších letech ztrácí ročně odpověď 10–15 % takto léčených pacientů [83,95,96]. V případě vedolizumabu zatím nejsou k dispozici dlouhodobá data z klinické praxe, ve studiích Gemini I a Gemini II však podíl nemocných v remisi v průběhu prvního roku léčby narůstal [17,49].

Při ztrátě odpovědi na BL je doporučeno ověřit aktivitu střevního zánětu a vyloučit komplikaci onemocnění (stenóza, absces) nebo jeho léčby (zejména infekční komplikace). V případě vyloučení komplikací se doporučuje intenzifikovat BL navýšením dávky nebo

zkrácením intervalu, popř. oběma způsoby [8,12,14]. Při léčbě IFX lze navýšit dávku až na 10 mg/kg a/nebo zkrátit interval až na čtyři týdny. Při léčbě ADA zkracujeme interval na jeden týden, při terapii VDZ na čtyři týdny.

Délka podávání léčby v intenzifikovaném režimu není jasně stanovena. V případě obnovení efektu léčby intenzifikovaným režimem je vhodné zvážit návrat ke standardnímu režimu; tento postup je však spojen s rizikem relapsu onemocnění, zejména u pacientů, u nichž byla intenzifikace nutná v minulosti, proto je potřeba postupovat individuálně [83]. Je vhodné v této situaci k úpravě dávkování využít monitorace farmakokinetických parametrů tak, aby byla dosažena a udržena terapeutická hladina léčiva [97,98].

E6. Farmakokinetické monitorování při ztrátě odpovědi nebo nedostatečném efektu

Stanovisko E6

Stanovení hladin anti-TNF preparátů a protilátek proti anti-TNF je možno využít k rozhodnutí o dalším způsobu léčby zejména u nemocných se ztrátou odpovědi nebo nedostatečnou primární odpovědí. Intenzifikace léčby je vhodná při nízkých hladinách léku a absenci (nebo nízkém titru) protilátek proti léku, převedení na jiný anti-TNF preparát nebo vedolizumab je vhodné při nízké hladině léku a současné pozitivitě protilátek (EL2). Při dostatečné hladině léku a nepřítomnosti protilátek je vhodná změna na lék s jiným než anti-TNF mechanismem účinku (vedolizumab) (EL5).

Příčiny primární neúčinnosti i sekundární ztráty efektu BL mohou být farmakokinetické nebo farmakodynamické. Z hlediska farmakokinetiky se může jednat o nedostatečnou kon-

centraci léčiva v krvi v důsledku tvorby protilátek proti léku, vysoké aktivity zánětu spojené s vysokou koncentrací TNF a následnou nadměrnou konzumpcí anti-TNF protilátek nebo nepříznivého katabolického stavu vedoucího k degradaci bílkovin. Příčinou mohou být i vysoké ztráty anti-TNF proteinů do lumen střeva při těžkém střevním zánětu [55,78–81]. V případě farmakodynamických příčin hraje roli pravděpodobně primární dominance mechanismu zánětu nezávislého na TNF- α nebo jeho změna v průběhu léčby [99]. V současné době není jednoznačně stanovena optimální terapeutická hladina anti-TNF preparátů; v závislosti na detekční metodě se pohybuje v rozmezí 0,5–5,5 $\mu\text{g/ml}$ pro IFX a 2,8–5,9 $\mu\text{g/ml}$ pro ADA [94,97,98,100–104]. Studie zkoumající efekt intenzifikace anti-TNF terapie u pacientů s nedostatečnou odpovědí nebo sekundárním selháním léčby prokázaly praktický přínos farmakokinetického monitorování v běžné klinické praxi [25,44,48]. Tyto práce ukázaly, že: 1. intenzifikace léčby stávajícím preparátem je nejúčinnější u pacientů s nízkou hladinou anti-TNF a negativitou protilátek proti léku; 2. pacienti s nízkou hladinou léku, avšak s přítomností protilátek, nejvíce profitují ze změny anti-TNF preparátu, případně z převedení na léčbu s jiným mechanismem účinku; 3. změna terapie na lék s jiným mechanismem účinku je nejúčinnější v případě dostatečných/terapeutických hladin léku [102,105,106].

Některé práce ukazují na benefit proaktivního měření farmakokinetiky anti-TNF s následnou úpravou dávkování. Definitivní přínos tohoto postupu pro klinickou praxi bude však nutno ověřit v dalších klinických studiích [98].

Podávání VDZ je pravděpodobně spojeno s nízkým rizikem vzniku protilátek proti tomuto léku, v kontrolovaných studiích byly zjištěny max. u 4 % pacientů [17,49]. Jejich klinický význam není zatím objasněn.

E7. Ukončení biologické léčby

Stanovisko E7

Ukončení efektivní BL anti-TNF preparáty je spojeno se zvýšením rizika relapsu střevního zánětu. K relapsu dochází přibližně u poloviny nemocných do dvou let od ukončení anti-TNF terapie (EL1). Dosažení hluboké remise proto není automatickou indikací k ukončení BL CD a UC. Rozhodnutí o případném ukončení léčby by mělo vycházet z celkového zhodnocení průběhu nemoci, předchozí účinnosti medikamentózní léčby, přítomnosti rizikových faktorů a mělo by být diskutováno s pacientem (EL5).

Ukončení anti-TNF terapie, která je efektivní a je pacientem dobře tolerována, je spojeno se zvýšením rizika relapsu střevního zánětu ve srovnání se stavem, kdy BL pokračuje [107–110]. K relapsu dochází až u poloviny pacientů do dvou let od ukončení anti-TNF terapie, a to i u pacientů, kteří dosáhli hluboké remise nemoci (klinická + biologická + endoskopická remise). Dosažení hluboké remise proto není automatickou indikací k ukončení BL CD a UC [111]. V současné době nejsou známy přesné a spolehlivé prediktory relapsu po ukončení BL. Mezi prediktory identifikované v dosavadních studiích patří: absence hluboké remise, předchozí podávání BL, nutnost intenzifikace BL v minulosti, jiná než kolická lokalizace CD, nemožnost pokračovat v léčbě imunosupresivy (thiopuriny nebo metotrexátem) po ukončení BL, terapeutická hladina anti-TNF protilátky v krvi [111,112]. Rozhodnutí o případném ukončení léčby by mělo vycházet z celkového zhodnocení průběhu nemoci, předchozí účinnosti medikamentózní léčby, přítomnosti rizikových faktorů a mělo by být diskutováno s pacientem.

Nemocní by po ukončení BL měli být nadále sledováni klinicky a laboratorně, dle předchozího průběhu one-

mocnění je pak vhodné i sledování endoskopické a pomocí dalších zobrazovacích metod. V případě dostupnosti vyšetření je vhodné zařadit mezi použité metody stanovení fekálního kalprotektinu, jehož opakovaná elevace je prediktorem relapsu střevního zánětu.

Při relapsu CD a UC po předchozím ukončení BL je u většiny pacientů optimálním postupem obnovení léčby dříve používaným preparátem. Alternativou je použití jiného biologika, léčba kortikoidy nebo chirurgická léčba [108,110–112].

F. Biologická terapie ve speciálních situacích

F1. Gravidita, kojení a vakcinace novorozenců

Stanovisko F1

Pacientky, které otěhotní v průběhu terapie anti-TNF preparáty, mohou pokračovat v této terapii do konce druhého trimestru (v případě plné remise střevního zánětu), event. po celou dobu gravidity (v případě trvající aktivity nebo při vysokém riziku relapsu). BL anti-TNF protilátkami je možná v laktaci (EL4). Vakcinace živými vakcínami u novorozenců exponovaných BL intrauterinně musí být odložena do doby vymizení léku z jejich oběhu; očkování neživými vakcínami není omezeno (EL4). V době porodu je proto vhodné stanovení hladiny biologika v oběhu novorozence (pupečnicková krev). Relevantní data o léčbě vedolizumabem v době těhotenství nejsou zatím k dispozici.

Dosavadní klinická pozorování prokazují bezpečnost podávání IFX i ADA v průběhu gravidity. Protože se jedná o monoklonální protilátky, které aktivně prostupují placentární bariérou od konce druhého trimestru, doporučuje se ukončit léčbu IFX nebo ADA na konci druhého trimestru gravidity [113,114]. V indikovaných případech je možno BL podat i ve třetím trimestru. Dosa-

vadní, i když limitovaná data ukazují, že anti-TNF- α preparáty neprocházejí vůbec nebo jen v minimálním množství do mateřského mléka. Laktace proto není v průběhu BL omezena. Ojedinelé klinické zkušenosti ukazují na to, že je možné BL zahájit také u pacientek, u nichž dojde ke zhoršení stavu (relapsu IBD) v průběhu gravidity [115,116].

BL v graviditě je další oblastí, kde lze v současné době doporučit měření hladiny anti-TNF protilátek. V závislosti na gestačním týdnů v době poslední aplikace léku, dávce a zralosti retikuloendoteliálního systému dítěte, mohou anti-TNF protilátky přetrvávat v jeho oběhu až do 12. měsíce po narození, i když obvykle mizí během prvních šesti měsíců života [115,117,118]. Stanovení hladiny anti-TNF v oběhu dítěte se doporučuje před případným očkováním živými vakcínami v průběhu prvního půl roku až roku života dítěte (rotavirus, TBC). Pokud toto měření není k dispozici, doporučuje se odložit očkování živými vakcínami min. do věku šesti měsíců [113,114].

F2. Perioperační podání BL

Stanovisko F2

Jednoznačné posouzení rizika perioperačních a pooperačních komplikací v závislosti na předoperační aplikaci anti-TNF není možné, zvýšené riziko komplikací nelze vyloučit zejména u pacientů s CD (EL1). Toto riziko může souviset především s hladinou anti-TNF v séru v době operačního výkonu. Kombinace chirurgické léčby (incize, drenáž, advancement flap) a anti-TNF preparátů je základem léčby komplexních perianálních píštělí u pacientů s CD (EL2).

Výsledky studií zabývajících se otázkou perioperačních a pooperačních komplikací u nemocných exponovaných před operací anti-TNF preparátům se liší, hlavními důvody jsou pravděpodobně metodologické odlišnosti studií a variabilní farmakokinetika a farmakodyna-

mika anti-TNF léčiv u IBD pacientů [119]. V případě UC převládá v současné době názor, že zvýšenému riziku mohou být vystaveni nemocní podstupující konstrukci ileopouch-anální anastomózy (IPAA) v první době, zatímco provedení subtotální kolektomie nebo proktokolektomie bez IPAA riziko komplikací nezvyšuje [120,121]. Ani u nemocných s CD nejsou současné výsledky jednoznačné. Dvě ze tří recentních metaanalýz však ukazují na možnost zvýšení rizika pooperačních komplikací (zejména infekčních) v případě předoperační aplikace anti-TNF terapie [121–123]. Nebyl sice prokázán rozdíl ve výskytu komplikací v závislosti na intervalu mezi poslední dávkou a operací (≤ 2 týdny vs. > 2 týdny), u nemocných s CD se nicméně zdá, že riziko komplikací souvisí se sérovou hladinou anti-TNF a stoupá při hladině převyšující 3 $\mu\text{g/ml}$ [124]. Problematika pooperačních komplikací souvisejících s BL byla podrobně diskutována v první části Doporučených postupů chirurgické léčby u nemocných s IBD [119].

Předoperační podávání anti-TNF terapie může být v indikovaných případech výhodné z důvodu snížení rozsahu zánětlivého infiltrátu a omezení následné chirurgické resekcce. Kombinace chirurgické léčby (incize, drenáž, advancement flap) a anti-TNF preparátů je základem léčby komplexních perianálních píštělí u pacientů s CD [19]. V případě VDZ a GOL nemáme zatím dostatek informací k posouzení jejich vlivu na výskyt pooperačních komplikací.

F3. Pouchitida

Stanovisko F3

Infliximab je účinný v léčbě chronické refrakterní pouchitidy (EL1). Pro účinnost ostatních biologik chybí v současné době důkazy.

Chronická pouchitida může být příčinou selhání IPAA s nutností trvalé ileostomie. Kumulativní pravděpodobnost

nejméně jedné ataky pouchitidy se udává mezi 15 a 50 % [125]. Přibližně 10–20 % pacientů vyvine chronickou pouchitidu, která nereaguje na protra-hovanou a/nebo kombinovanou terapii antibiotiky, případně imunosupresivy nebo kortikoidy [126]. Dle recentní metaanalýzy dosahuje krátkodobá účinnost IFX 80 % a dlouhodobě odpoví přibližně polovina léčených [127]. Informace o efektivitě ADA jsou ojedinělé a neumožňují posouzení efektu v této indikaci. Nejsou k dispozici žádná data o efektivitě GOL nebo antiintegrinových protilátek (VDZ) v terapii pouchitidy [127].

F4. Idiopatický střevní zánět asociovaný s primární sklerozující cholangitidou (PSC)

Stanovisko F4

V současné době není známo, zda koincidující PSC ovlivňuje účinnost BL u nemocných s IBD, rovněž není znám efekt biologik na průběh cholangitidy.

Hodnocení efektu BL u pacientů s IBD a konkomitantní PSC je obtížné pro nedostatek dat [128]. Nedosta-tečný efekt BL u nemocného s PSC je důvodem k časně indikaci kolektomie z důvodu vysokého rizika kolorektálního karcinomu u těchto nemocných. V indikovaných případech, po zvážení všech potenciálních rizik, je BL možná i po transplantaci jater. V takové situaci je však vždy nutno zvážit možnost chirurgické léčby před podáním BL.

F5. Vakcinace

Stanovisko F5

Živé atenuované vakcíny jsou v průběhu BL kontraindikovány, neživé vakcíny jsou bezpečné (EL5).

Aplikace BL může způsobit oslabení účinku vakcinace [60,61]. V případě dostupnosti je vhodné efekt ověřit sé-

rologickým vyšetřením. Podrobnosti týkající se očkování jsou uvedeny v Doporučeních pro prevenci oportunních infekcí a vakcinaci pacientů s IBD publikovaných PS IBD v roce 2010 [61].

F6. Biologická léčba v dětském věku

Stanovisko F6

U dětských pacientů starších šesti let je infliximab povolen pro léčbu vysoce aktivní CD a UC, adalimumab lze použít u nemocných s vysoce aktivní CD (EL2).

U dětských pacientů s CD starších šesti let je schváleno podávání ADA nebo IFX, pokud byla předcházející terapie kortikoidy a/nebo imunosupresivy inefektivní nebo byla spojena s významnými nežádoucími účinky. BL je indikována zejména u pacientů s CD, kteří mají perianální formu onemocnění, poruchu růstu či extraintestinální příznaky. Klinické studie potvrdily vysokou účinnost ADA i IFX u dětských pacientů s CD [129,130]. U dětských pacientů s UC starších šesti let je schváleno podávání IFX, pokud byla předcházející konvenční terapie inefektivní nebo byla spojena s významnými nežádoucími účinky. Klinické studie potvrdily vysokou účinnost IFX u dětských pacientů s UC [131]. IFX může být použit i jako záchranná terapie u těžké akutní formy UC [132].

U 42–66 % dětí léčených IFX byl popsán vznik závislosti na IFX, tzv. IFX-dependence charakterizovaný časným relapsem nemoci při vysazení terapie s nutností opakovaného a dlouhodobého podávání terapie [133–135]. Z tohoto důvodu není obecně doporučováno přerušení efektivní BL před ukončením růstu a puberty.

ADA není doposud pro dětské pacienty s UC oficiálně povoleno, nicméně některá data dokladují jeho efektivitu a bezpečnost u pacientů s UC [136].

BL by měla být dětským pacientům podávána výhradně v centrech BL pro děti – viz seznam na www.gastroped.cz.

Použití BL u dětí mladších šesti let je v kompetenci příslušného specialisty – dětského gastroenterologa. Podrobná doporučení pro léčbu dětských pacientů jsou k dispozici na www.gastroped.cz.

G. Profylaxe a léčba alergických reakcí na IFX

G1. Akutní alergická reakce a premedikace před podáním infuze

Stanovisko G1

Nejvýznamnějším rizikovým faktorem pro vznik akutní (infuzní) alergické reakce je epizodická terapie infliximabem a opakovaná léčba po přerušení delším než šest měsíců (EL3). Nebyl prokázán efekt premedikace kortikoidy a/nebo antihistaminiky v primární prevenci infuzních alergických reakcí (EL3). V případě vzniku infuzní alergické reakce je nutno okamžitě přerušit infuzi, následnou léčbu alergické reakce řídí ošetřující lékař. Podávají se systémově působící glukokortikoidy a antihistaminika, případně kalcium, kyslík a infuzní roztoky, a to v závislosti na závažnosti a charakteru reakce. Je nutno monitorovat vitální funkce pacienta (krevní tlak, srdeční frekvence, saturace O₂).

Infuzní alergické reakce (obvykle anafylaktoidního typu, non-IgE) jsou popisovány u 10–40 % léčených pacientů a jsou častěji spojeny se vznikem protilátek proti IFX (ATI – antibodies to IFX) [83,137]. Rutinní stanovení ATI v klinické praxi zatím není přínosné pro predikci alergických reakcí. Infuzní alergické reakce jsou častější při epizodickém podávání IFX a opakovaném podání IFX v časovém intervalu delším než šest měsíců od předchozí aplikace, nejvyšší riziko je pak při podání druhé infuze po obnovení léčby [137]. Udržovací léčba IFX v pravidelných časových intervalech a konkomitantní terapie imunosupresivy významně snižují vznik ATI a frekvenci alergických reakcí [86–88].

Základem léčby akutní reakce je okamžité přerušení infuze a podání systémových kortikoidů. Léčbu řídí ošetřující lékař v závislosti na závažnosti klinického stavu. Nezbytné je po celou dobu monitorovat vitální funkce pacienta. V případě těžké reakce ohrožující nemocného bezprostředně na životě musí být zajištěna anesteziologicko-resuscitační péče. Těžká alergická reakce je indikací k ukončení léčby IFX s eventuálním převedením na terapii jiným biologickým preparátem. U mírnějších reakcí je po jejich úplném odeznění možno pokusit se pokračovat v terapii IFX, o pokračování musí rozhodnout lékař po zvážení celkového stavu pacienta. V případě pokračující terapie se doporučuje před další infuzí podat hydrokortizon 200 mg i.v. nebo metylprednisolon 40 mg i.v., s terapií antihistaminiky, nebo bez ní. Důležitým opatřením je zpomalení infuze na polovinu až třetinu původní rychlosti. Toto doporučení je založeno převážně na klinických zkušenostech, dostupná data týkající se sekundární prevence alergických reakcí jsou omezená.

G2. Opožděná alergická reakce

Stanovisko G2

Nebyl prokázán efekt premedikace kortikoidy a/nebo antihistaminiky v primární prevenci alergické reakce opožděného typu (EL3). Při jejím vzniku je doporučeno ukončení léčby infliximabem a převedení pacienta na jiný biologický preparát (EL5). Léčba opožděné alergické reakce spočívá v podání systémových kortikoidů.

Alergické reakce opožděného typu se objevují 1–14 dnů po aplikaci infuze a projevují se bolestmi a ztuhlostí kloubů, svalů, horečkou a únavou [58]. Při vzniku opožděné reakce je preferováno ukončení terapie IFX a převedení pacienta na léčbu jiným biologikem (jiný anti-TNF preparát nebo VDZ). Pokračo-

vání v léčbě IFX obvykle vede ke zhoršení klinických projevů opožděné alergické reakce. Z klinického hlediska je důležité, že v některých případech nejsou bolesti kloubů a svalů projevem opožděné alergické reakce, ale imunopatologickým stavem jiného typu, např. polékové lupusu nebo jiné formy polékové arthropatie. Nejeftektivnější terapií opožděné reakce je podání systémových kortikoidů perorálně nebo intravenózně [58].

H. Nežádoucí účinky biologické terapie

H1. Infekční komplikace biologické terapie

Stanovisko H1

BL anti-TNF preparáty je rizikovým faktorem infekčních komplikací, především oportunních infekcí (EL3). Při léčbě vedolizumabem byl pozorován vyšší výskyt infekcí horních cest dýchacích (EL2). Při vzniku infekční komplikace je nutná adekvátní terapie a dle závažnosti stavu i přerušení nebo ukončení BL.

Prospektivní sledování pacientů s CD léčených IFX po dobu více než pěti let ukázalo signifikantní nárůst závažných infekčních komplikací [138]. Riziko infekce navíc pravděpodobně stoupá v případě kombinované terapie (anti-TNF, imunosupresivum, kortikoid) [139]. Kombinace dvou uvedených léků zvyšuje riziko infekce trojnásobně, při aplikaci všech tří lékových skupin současně stoupá riziko oportunní infekce až 17× [139]. Další rizikové faktory představují věk (nad 50 let), malnutrice a závažná přidružená onemocnění [60,139–141]. Přestože je anti-TNF terapie spojována zejména s vyšším rizikem intracelulárních infekcí (např. TBC), v běžné klinické praxi se v důsledku prováděného screeningu na TBC setkáváme častěji s jinými bakteriálními (pneumokok), virovými (herpetické

viry) nebo i mykotickými infekcemi. Kožní, respirační a močové infekce jsou při anti-TNF terapii relativně časté. U všech nemocných je doporučeno provést před zahájením BL očkování proti infekci *Streptococcus pneumoniae*. Pacienti s imunosupresivní léčbou mají zvýšené riziko onemocnění sezónní chřipkou [61]. Je doporučeno pravidelné preventivní očkování polyvalentní (trivalentní) subjednotkovou vakcínou jednou ročně. Podrobnosti týkající se prevence infekčních komplikací jsou uvedeny v doporučeních pro prevenci oportunních infekcí a vakcinaci pacientů s IBD publikovaných PS pro IBD v roce 2010 [61].

H2. Kožní nežádoucí účinky

Stanovisko H2

Kožní nežádoucí účinky v průběhu BL jsou časté (EL2). Ve většině případů jde jen o mírné projevy, které dobře reagují na lokální nebo celkovou terapii. Při diagnostice a léčbě kožních komplikací BL je vhodná spolupráce s erudovaným dermatologem.

Kožní komplikace jsou při anti-TNF terapii relativně častým problémem. Kromě kožních infekcí (virové, bakteriální pyodermie nebo mykotické infekce) se u 15–20 % léčených pacientů objevují různé neinfekční kožní projevy [140,142]. Většinou jsou mírné anebo dobře reagují na lokální terapii, výjimečně jsou důvodem k ukončení BL. Klinický obraz kožních komplikací je různorodý, od suché kůže přes ekzematózní a psoriáziformní léze až po *de novo* vzniklou psoriázu (tzv. paradoxní reakce na BL) [142,143]. Rizikovým faktorem se zdá být pozitivní „dermatologická“ anamnéza – tj. výskyt kožních chorob (např. psoriázy, atopického ekzému apod.) v minulosti [144]. Je-li nutno BL z důvodu kožních komplikací přerušit, je po opětovném podání anti-TNF protilátky vysoká

pravděpodobnost relapsu kožních změn.

H3. Tvorba autoprotilátek a autoimunitní onemocnění

Stanovisko H3

Indukce tvorby autoprotilátek (ANA, anti-dsDNA) v průběhu BL je relativně častá, avšak jenom u malé části léčených pacientů vede ke klinicky manifestnímu polékovému systémovému lupusu (SLE). Vznik SLE ve většině případů vede k nutnosti ukončit BL (EL3). Aplikace anti-TNF léčiv může indukovat vznik nového autoimunitního onemocnění v rámci tzv. paradoxní autoimunitní reakce.

Indukce tvorby autoprotilátek (ANA, anti-dsDNA) v průběhu BL je častým jevem (až 50 % pacientů) [145,146]. U malé části těchto pacientů (2–3 %) se vyvine i klinický obraz polékového SLE, který se projevuje bolestmi, případně otoky kloubů, svalů, kožním exantémem, vzácněji serozitidou a výjimečně orgánovým postižením [68,146,147]. Závažné klinické projevy polékového SLE vyžadují ukončení BL, po kterém dochází zpravidla k ústupu obtíží [68,71]. Opětné podání anti-TNF preparátu, který indukoval vznik SLE, vede obvykle k recidivě klinických projevů [71]. Nejsou dostatečná data týkající se „bezpečného“ převedení na jiný biologický lék. Vzácnou komplikací BL anti-TNF léčivy je indukce nového imunitně zprostředkovaného onemocnění, které je samo indikací léčby anti-TNF (např. psoriáza). Jedná se o "class effect" anti-TNF preparátů, je znám např. v revmatologii, kde podávání anti-TNF protilátek (např. etanercept) vzácně indukují vznik CD. Vedle indukce psoriázy, revmatoidní artritidy, nebo různých typů vaskulitid je nutno též pamatovat na možnost indukce demyelinizačních chorob [68].

H4. Nádorové komplikace biologické léčby

Stanovisko H4

Dosud nebyla potvrzena jednoznačná souvislost mezi podáváním BL a zvýšeným rizikem nádorových onemocnění. Nelze vyloučit podíl anti-TNF preparátů na zvýšení rizika vzniku maligního melanomu a hepatosplenického T-lymfomu (HSTCL) (EL4).

Většina dosavadních studií neprokazuje zvýšené riziko vzniku solidních nádorů při podávání anti-TNF terapie [71,77,96,140,148], ačkoli recentní práce ukazuje možnost zvýšeného rizika maligního melanomu u pacientů léčených anti-TNF [149]. Mírně zvýšené riziko melanomu ovšem bylo zjištěno i v populaci IBD pacientů bez souvislosti s jakoukoli léčbou [150], skutečný vliv anti-TNF terapie na vznik této malignity proto zůstává nejasný. Metaanalýza 26 studií rovněž ukázala, že pacienti léčení anti-TNF preparáty měli trojnásobně zvýšené riziko non-hodgkinského lymfomu (NHL) oproti běžné populaci, není však jasné, zda je toto riziko možno přičítat samotné anti-TNF terapii [151]. Většina pacientů s NHL byla totiž současně léčena thiopuriny, které jsou spojeny se zvýšeným rizikem NHL [151]. Velmi vzácnou, ale vysoce maligní komplikací popsanou u pacientů s IBD na BL, je vznik HSTCL [152]. Dosud bylo publikováno několik desítek případů této fatální komplikace. Šlo převážně o mladé jedince mužského pohlaví a všichni dostávali konkomitantní terapii thiopuriny [153]. Navíc vznik HSTCL byl popsán i v několika případech monoterapie thiopuriny. Absolutní riziko vzniku HSTCL je velmi nízké, nicméně je potřeba na něj myslet hlavně u mladých pacientů mužského pohlaví léčených kombinovanou léčbou.

I. Biosimilární biologika

Stanovisko I1

Biosimilární preparáty (biosimilars) jsou biologické látky velmi podobné originálním biologikům, jejichž biologické vlastnosti nevykazují klinicky významné odlišnosti od produktů originálních. V ČR je schváleno užívání biosimilárního infliximabu v indikacích shodných s infliximabem originálním. Dostupné informace v současné době potvrzují shodnou efektivitu a bezpečnost biosimilárního a originálního infliximabu (EL2). Rozhodnutí o typu použitého léčiva by mělo být v kompetenci ošetřujícího lékaře.

Jako biosimilární preparáty jsou označovány nové verze biologických léčiv, které jsou originálním (referenčním) biologikům podobné a současně u nich testováním nelze prokázat klinicky významné odchylky ve smyslu kvality, fyzikálně-chemických vlastností, biologické aktivity, bezpečnosti a terapeutické účinnosti [154,155]. Výrobní postup biosimilárních preparátů je založen na stejném principu, jako je tomu u referenčního produktu, vč. využití živých buněčných linií k syntéze proteinové molekuly. Její komplexní charakter (vč. terciární a kvartérní skruktury) může být hlavním důvodem potenciálních rozdílů mezi referenčním a biosimilárním produktem. Průběžné úpravy výrobního procesu zaváděné při produkci referenčního (originálního) léčiva mohou rovněž vést k drobným odchylkám mezi jednotlivými verzemi původního léku [154].

Biosimilární IFX (kódové označení CT-P13) je prvním biosimilárním preparátem uvedeným do klinické praxe pro léčbu IBD. Způsob jeho uvedení do klinické praxe se liší od běžného postupu při vývoji nových léků i od postupu používaného u generických léčiv. Na základě analýz molekulárních vlastností a testováním farmakokinetiky, farmakodynamiky a toxicity biosimilárního IFX byla potvrzena vysoká míra podobnosti s IFX

originálním [156]. Dvě rozsáhlé kontrolované studie u pacientů s revmatoidní artritidou a ankylozující spondylitidou prokázaly bioekvivalenci biosimilárního a originálního IFX v referenčních indikacích [157,158] a umožnily následnou extrapolaci těchto výsledků na všechny indikace, v nichž je v současné době používán IFX originální. Evropská léková agentura schválila použití biosimilárního IFX v klinické praxi v září roku 2013 [159], od prosince 2013 je tento lék k dispozici i v ČR [160].

V současné době existuje řada informací o efektivitě a bezpečnosti biosimilárního IFX u pacientů s IBD. Většina těchto informací se týká pacientů naivních (dříve neléčených anti-TNF preparáty) a potvrzuje klinickou účinnost a bezpečnost CT-P13 odpovídající zkušenostem s originálním IFX [161–165]. Dosavadní výsledky rovněž svědčí pro srovnatelnou imunogenicitu biosimilárního a referenčního IFX, tato skutečnost je považována za jeden z hlavních faktorů ovlivňujících možnost záměny biosimilárního a originálního IFX [166,167]. Limitovaná klinická data neprokazují zvýšený výskyt komplikací u pacientů po záměně biosimilárního IFX za IFX referenční (originální) [163,168–170].

Dostupné informace v současné době potvrzují shodnou efektivitu a bezpečnost biosimilárního a originálního IFX a rozhodnutí o typu použitého léčiva by mělo být v kompetenci ošetřujícího lékaře.

J. Podávání biologické terapie a monitorování pacientů

J1. Aplikace infuzí nebo injekcí

Stanovisko J1

Aplikaci infuzí nebo injekcí provádí lékař nebo speciálně vyškolený střední zdravotnický personál. Po náležitém zaškolení může aplikaci subkutánních preparátů provádět pacient v domácím prostředí.

Aplikace infuzí s IFX nebo VDZ nebo injekcí s ADA nebo GOL provádí proško-

lený zdravotnický personál (IBD sestry), který je seznámen s nežádoucími účinky terapie včetně alergických reakcí, které se mohou objevit v průběhu aplikace léku a bezprostředně ní. Pacienta lze zaškolit ve správné a bezpečné aplikaci injekcí ADA a GOL, kterou může následně provádět sám v domácím prostředí [7,57]. Vzhledem k rozšiřujícímu se spektru biologických léčiv je nutná trvalá edukace zdravotnických pracovníků, vč. sester, které BL aplikují.

J2. Vybavení aplikačních místností

Stanovisko J2

Podávání intravenózních infuzí by mělo probíhat ve speciálně vybavených a k tomuto účelu určených místnostech, kde je přístrojové a medikamentózní vybavení pro řešení alergických reakcí.

J3. Monitorování efektivity léčby a výskytu nežádoucích účinků

Stanovisko J3

Ošetřující lékař kontroluje klinický stav pacienta, efektivitu podávané terapie a výskyt nežádoucích účinků. Rozhoduje o léčebné strategii a eventuálním ukončení léčby.

J4. Databáze léčených pacientů

Stanovisko J4

V každém centru pro BL je doporučeno vést databázi pacientů léčených biologickými preparáty pro možnost průběžného monitorování účinnosti léčby a výskytu nežádoucích účinků.

Literatura

1. Holdam AS, Bager P, Dahlerup JF. Biological therapy increases the health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease in a clinical setting. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51(6): 706–711. doi: 10.3109/00365521.2015.1136352.

2. Armuzzi A, Pugliese D, Danese S et al. Infliximab in steroid-dependent ulcerative colitis: effectiveness and predictors of clinical and endoscopic remission. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19(5): 1065–1072. doi: 10.1097/MIB.0b013e3182802909.

3. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9317): 1541–1549.

4. Rungoe C, Langholz E, Andersson M et al. Changes in medical treatment and surgery rates in inflammatory bowel disease: a nationwide cohort study 1979–2011. *Gut* 2014; 63(10): 1607–1616. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305607.

5. Frolkis AD, Dykeman J, Negrón ME et al. Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology* 2013; 145(5): 996–1006. doi: 10.1053/j.gastro.2013.07.041.

6. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M et al. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 128(4): 862–869.

7. Bortlík M, Ďuricová D, Kohout P et al. Doporučení pro podávání biologické terapie u idiopatických střevních zánětů: 2. vydání. *Gastroent Hepatol* 2012; 66(1): 12–22.

8. Bortlík M. Vývoj léčby idiopatických střevních zánětů v posledních 20 letech. *Gastroent Hepatol* 2015; 69(4): 341–350.

9. Lukáš M. Obecné principy biologické léčby u IBD. In: Pavelka K et al (eds). *Biologická léčba zánětlivých autoimunitních onemocnění*. Praha: Grada 2014: 253–264.

10. Lukáš M, Ďuricová D, Bortlík M. Doporučení pro podávání biologické terapie u idiopatických střevních zánětů. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol* 2008; 62(5): 285–291.

11. OCEMB Levels of Evidence Working Group. The Oxford 2011 Levels of Evidence: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. [online]. Available from www.cemb.net/index.aspx?o=5653, 2011.

12. D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD et al. The London position statement of the World congress of gastroenterology on biological therapy for IBD with the European Crohn's and colitis organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol* 2011; 106(2): 199–212; quiz 213. doi: 10.1038/ajg.2010.392.

13. 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(1): 28–62. doi: 10.1016/j.crohns.2009.12.002.

14. Mowat C, Cole A, Windsor A et al. Guidelines for the management of inflamma-

- tory bowel disease in adults. *Gut* 2011; 60(5): 571–607. doi: 10.1136/gut.2010.224154.
15. 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(2): 323–333; quiz 591.
 16. 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(1): 52–65.
 17. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013; 369(8): 711–721. doi: 10.1056/NEJMoa1215739.
 18. 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(3): 618–627. doi: 10.1053/j.gastro.2014.05.008.
 19. Šerclová Z, Ryska O, Bortlík M et al. Doporučené postupy chirurgické léčby pacientů s nespecifickými střevními záněty – 2. část: Crohnova nemoc. *Gastroent Hepatol* 2015; 69(3): 223–238. doi: 10.14735/amgh2015223.
 20. Yassin NA, Askari A, Warusavitarne J et al. Systematic review: the combined surgical and medical treatment of fistulising perianal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40(7): 741–749. doi: 10.1111/apt.12906.
 21. Gecse KB, Bemelman W, Kamm MA et al. A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's disease. *Gut* 2014; 63(9): 1381–1392. doi: 10.1136/gutjnl-2013-306709.
 22. Bortlík M. Současný pohled na léčbu perianálních píštělí u nemocných s Crohnovou chorobou. *Gastroent Hepatol* 2013; 67(1): 25–29.
 23. Sands BE, Blank MA, Patel K et al. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2(10): 912–920.
 24. Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut* 2009; 58(7): 940–948. doi: 10.1136/gut.2008.159251.
 25. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 63–101. doi: 10.1016/j.crohns.2009.09.009.
 26. Lukáš M. Perspektivy biologické léčby u idiopatických střevních zánětů. *Gastroent Hepatol* 2014; 68(3): 225–229.
 27. Lakatos L, Kiss LS, David G et al. Incidence, disease phenotype at diagnosis, and early disease course in inflammatory bowel diseases in Western Hungary, 2002–2006. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(12): 2558–2565. doi: 10.1002/ibd.21607.
 28. Peyrin-Biroulet L, Harmsen WS, Tremaine WJ et al. Surgery in a population-based cohort of Crohn's disease from Olmsted County, Minnesota (1970–2004). *Am J Gastroenterol* 2012; 107(11): 1693–1701. doi: 10.1038/ajg.2012.298.
 29. Galandiuk S, Kimberling J, Al-Mishlab TG et al. Perianal Crohn disease: predictors of need for permanent diversion. *Ann Surg* 2005; 241(5): 796–801; discussion 801–802.
 30. Danese S, Colombel JF, Reinisch W et al. Review article: infliximab for Crohn's disease treatment-shifting therapeutic strategies after 10 years of clinical experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33(8): 857–869. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04598.x.
 31. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 2009; 136(2): 441–450.e1; quiz 716. doi: 10.1053/j.gastro.2008.10.051.
 32. Govani SM, Stidham RW, Higgins PD. How early to take arms against a sea of troubles? The case for aggressive early therapy in Crohn's disease to prevent fibrotic intestinal strictures. *J Crohns Colitis* 2013; 7(11): 923–927. doi: 10.1016/j.crohns.2013.06.011.
 33. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL et al. Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. *Lancet* 2015; 385(9976): 1406–1417. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61908-5.
 34. Herfarth HH. Anti-tumor necrosis factor therapy to prevent Crohn's disease recurrence after surgery. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12(9): 1503–1506. doi: 10.1016/j.cgh.2014.02.014.
 35. Barrie A, Regueiro M. Biologic therapy in the management of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13(11): 1424–1429.
 36. Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut* 2006; 55(4): 505–509.
 37. Fries W, Giofré MR, Catanoso M et al. Treatment of acute uveitis associated with Crohn's disease and sacroileitis with infliximab. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(2): 499–500.
 38. Herfarth H, Obermeier F, Andus T et al. Improvement of arthritis and arthralgia after treatment with infliximab (Remicade) in a German prospective, open-label, multicenter trial in refractory Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(10): 2688–2690.
 39. Löfberg R, Louis EV, Reinisch W et al. Adalimumab produces clinical remission and reduces extraintestinal manifestations in Crohn's disease: results from CARE. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18(1): 1–9. doi: 10.1002/ibd.21663.
 40. Braun J, Brandt J, Listing J et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002; 359(9313): 1187–1193.
 41. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis* 2012; 6(10): 991–1030. doi: 10.1016/j.crohns.2012.09.002.
 42. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353(23): 2462–2476.
 43. Lukáš M. Biologická léčba u nemocných s ulcerózní kolitidou. *Postgrad Med* 2011; 13: 993–997.
 44. Reinisch W, Sandborn WJ, Panaccione R et al. 52-week efficacy of adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis who failed corticosteroids and/or immunosuppressants. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19(8): 1700–1709. doi: 10.1097/MIB.0b013e318281f2b7.
 45. Sandborn WJ, Colombel JF, D'Haens G et al. One-year maintenance outcomes among patients with moderately-to-severely active ulcerative colitis who responded to induction therapy with adalimumab: subgroup analyses from ULTRA 2. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37(2): 204–243. doi: 10.1111/apt.12145.
 46. 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(2): 257–265.e1–e3. doi: 10.1053/j.gastro.2011.10.032.
 47. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146(1): 85–95; quiz e14–e15. doi: 10.1053/j.gastro.2013.05.048.
 48. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146(1): 96–109.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2013.06.010.

49. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013; 369(8): 699–710. doi: 10.1056/NEJMoa1215734.
50. Lukáš M. Vedolizumab v léčbě ulcerózní kolitidy. *Gastroent Hepatol* 2015; 69(1): 29–32.
51. Järnerot G, Hertvig 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(7): 1805–1811.
52. Monterubbianesi R, Aratari A, Armuzzi A et al. Infliximab three-dose induction regimen in severe corticosteroid-refractory ulcerative colitis: early and late outcome and predictors of colectomy. *J Crohns Colitis* 2014; 8(8): 852–858. doi: 10.1016/j.crohns.2014.01.006.
53. Laharie D, Bourreille A, Branche J et al. Cyclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380(9857): 1909–1915 doi: 10.1016/S0140-6736(12)61084-8.
54. Chang KH, Burke JP, Coffey JC. Infliximab versus cyclosporine as rescue therapy in acute severe steroid-refractory ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28(3): 287–293. doi: 10.1007/s00384-012-1602-8.
55. Rosen MJ, Minar P, Vinks AA. Review article: applying pharmacokinetics to optimise dosing of anti-TNF biologics in acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41(11): 1094–1103. doi: 10.1111/apt.13175.
56. 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.
57. Narula N, Fine M, Colombel JF et al. Systematic Review: Sequential Rescue Therapy in Severe Ulcerative Colitis: Do the Benefits Outweigh the Risks? *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21(7): 1683–1694. doi: 10.1097/MIB.0000000000000350.
58. Sandborn WJ, Hanauer SB. Infliximab in the treatment of Crohn's disease: a user's guide for clinicians. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(12): 2962–2972.
59. Gisbert JP, Marín AC, McNicholl AG et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41(7): 613–623. doi: 10.1111/apt.13083.
60. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y et al. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2009; 3(2): 47–91. doi: 10.1016/j.crohns.2009.02.010.
61. Stehlík J, Mareš K, Lukáš M et al. Doporučení pro vakcinaci nemocných s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou na imunosupresivní a biologické léčbě. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol* 2010; 64(1): 40–48.
62. Keane J, Gershon S, Wise RP et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345(15): 1098–1104.
63. Nathan DM, Angus PW, Gibson PR. Hepatitis B and C virus infections and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy: guidelines for clinical approach. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21(9): 1366–1371.
64. Šperl J, Špičák J, Lukáš M. Hepatologický dodatek ke článku: Doporučení pro vakcinaci a profylaxi infekčních chorob u nemocných s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou léčených imunosupresivou a biologickou léčbou. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol*; 64(2): 37–38.
65. Husa P, Šperl J, Urbánek P et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby chronické hepatitidy B. *Gastroent Hepatol* 2014; 68(6): 514–526.
66. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* 2001; 44(12): 2862–2869.
67. Thomas CW, Weinschenker BG, Sandborn WJ. Demyelination during anti-tumor necrosis factor alpha therapy with infliximab for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10(1): 28–31.
68. Cleynen I, Vermeire S. Paradoxical inflammation induced by anti-TNF agents in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9(9): 496–503. doi: 10.1038/nrgastro.2012.125.
69. Chung ES, Packer M, Lo KH et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003; 107(25): 3133–3140.
70. Kalman RS, Hartshorn K, Farraye FA. Does a personal or family history of malignancy preclude the use of immunomodulators and biologics in IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21(2): 428–435. doi: 10.1097/MIB.0000000000000211.
71. Van Assche G, Lewis JD, Lichtenstein GR et al. The London position statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: safety. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(9): 1594–1602; quiz 1593, 1603. doi: 10.1038/ajg.2011.211.
72. Jauregui-Amezaga A, Turon F, Ordás I et al. Risk of developing tuberculosis under anti-TNF treatment despite latent infection screening. *J Crohns Colitis* 2013; 7(3): 208–212. doi: 10.1016/j.crohns.2012.05.012.
73. European Medicines Agency. EPAR – Product Information. Entyvio. EMA: Volume 2016, 2016.
74. Goodhand JR, Alazawi W, Rampton DS. Systematic review: Clostridium difficile and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33(4): 428–441. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04548.x.
75. Sinh P, Barrett TA, Yun L. Clostridium difficile infection and inflammatory bowel disease: a review. *Gastroenterol Res Pract* 2011; 2011: 136064. doi: 10.1155/2011/136064.
76. Issa M, Vijayapal A, Graham MB et al. Impact of Clostridium difficile on inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5(3): 345–351.
77. Annese V, Duricova D, Gower-Rousseau C et al. Impact of new treatments on hospitalisation, surgery, infection, and mortality in IBD: a focus paper by the epidemiology committee of ECCO. *J Crohns Colitis* 2016; 10(2): 216–225. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv190.
78. 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(2): 350–355. e2. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.016.
79. 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(5): 297–308.
80. Malíčková K, Bortlík M, Ďuricová D et al. Vliv albuminémie na farmakokinetiku infliximabu u nemocných s idiopatickými střevními záněty. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol* 2011; 65(2): 7–74.
81. Yarur AJ, Jain A, Sussman DA et al. The association of tissue anti-TNF drug levels with serological and endoscopic disease activity in inflammatory bowel disease: the ATLAS study. *Gut* 2016; 65(2): 249–255. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308099.
82. Oussalah A, Evesque L, Laharie D et al. A multicenter experience with infliximab for ulcerative colitis: outcomes and predictors of response, optimization, colectomy, and hospitalization. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(12): 2617–2625. doi: 10.1038/ajg.2010.345.

83. Schnitzler F, Fidler 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(4): 492–500. doi: 10.1136/gut.2008.155812.
84. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 362(15): 1383–1395. doi: 10.1056/NEJMoa0904492.
85. 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(2): 392–400.
86. Nanda KS, Cheifetz AS, Moss AC. Impact of antibodies to infliximab on clinical outcomes and serum infliximab levels in patients with inflammatory bowel disease (IBD): a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(1): 40–47; quiz 48. doi: 10.1038/ajg.2012.363.
87. Yarur AJ, Deshpande AR, Sussman DA et al. Serum adalimumab levels and antibodies correlate with endoscopic intestinal inflammation and inflammatory markers in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013; 144(5): S774–S775.
88. Vermeire S, Noman M, Van Assche G et al. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut* 2007; 56(9): 1226–1231.
89. Feagan BG, McDonald JW, Panaccione R et al. Methotrexate in combination with infliximab is no more effective than infliximab alone in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014; 146(3): 681–688. doi: 10.1053/j.gastro.2013.11.024.
90. 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(10): 1363–1368. doi: 10.1136/gut.2010.212712.
91. Osterman MT, Haynes K, Delzell E et al. Effectiveness and safety of immunomodulators with anti-tumor necrosis factor therapy in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13(7): 1293–1301; quiz e70, e72. doi: 10.1016/j.cgh.2015.02.017.
92. Oussalah A, Chevaux JB, Fay R et al. Predictors of infliximab failure after azathioprine withdrawal in Crohn's disease treated with combination therapy. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(5): 1142–1149. doi: 10.1038/ajg.2010.158.
93. 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(3): 514–521. doi: 10.1016/j.cgh.2014.07.027.
94. Paul S, Moreau AC, Del Tedesco E et al. Pharmacokinetics of adalimumab in inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20(7): 1288–1295. doi: 10.1097/MIB.0000000000000037.
95. Gisbert JP, Panés J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(3): 760–767. doi: 10.1038/ajg.2008.88.
96. Caspersen S, Elkjaer M, Riis L et al. Infliximab for inflammatory bowel disease in Denmark 1999–2005: clinical outcome and follow-up evaluation of malignancy and mortality. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6(11): 1212–1217; quiz 1176. doi: 10.1016/j.cgh.2008.05.010.
97. Bortlik 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(9): 736–743. doi: 10.1016/j.crohns.2012.10.019.
98. 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(7): 1320–1329. doi: 10.1053/j.gastro.2015.02.031.
99. Brandse JF, Mathôt RA, van der Kleij D et al. Pharmacokinetic features and presence of antidrug antibodies associate with response to infliximab induction therapy in patients with moderate to severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 14(2): 251–258. doi: 10.1016/j.cgh.2015.10.029.
100. 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(6): 1296–1307. doi: 10.1053/j.gastro.2014.08.035.
101. Mazor Y, Almog R, Kopylov U et al. Adalimumab drug and antibody levels as predictors of clinical and laboratory response in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40(6): 620–628. doi: 10.1111/apt.12869.
102. 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(6): 919–927. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305279.
103. Roblin X, Marotte H, Rinaudo M et al. Association between pharmacokinetics of adalimumab and mucosal healing in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12(1): 80–84. doi: 10.1016/j.cgh.2013.07.010.
104. 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(11): 1996–2003. doi: 10.1097/MIB.0000000000000156.
105. Afif W, Loftus EV, Faubion WA et al. Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(5): 1133–1139. doi: 10.1038/ajg.2010.9.
106. Roblin X, Rinaudo M, Del Tedesco E et al. Development of an algorithm incorporating pharmacokinetics of adalimumab in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 2014; 109(8): 1250–1256. doi: 10.1038/ajg.2014.146.
107. Steenholdt C, Molazahi A, Ainsworth MA et al. Outcome after discontinuation of infliximab in patients with inflammatory bowel disease in clinical remission: an observational Danish single center study. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47(5): 518–527. doi: 10.3109/00365521.2012.660541.
108. 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; quiz e31. doi: 10.1053/j.gastro.2011.09.034.
109. Molander P, Färkkilä M, Salmiinen K et al. Outcome after discontinuation of TNF α -blocking therapy in patients with inflammatory bowel disease in deep remission. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20(6): 1021–1028. doi: 10.1097/MIB.0000000000000052.
110. 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(2): 196–202. doi: 10.3109/00365521.2015.1079924.
111. Torres J, Boyapati RK, Kennedy NA et al. Systematic review of effects of withdrawal of immunomodulators or biologic agents from patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015; 149(7): 1716–1730. doi: 10.1053/j.gastro.2015.08.055.
112. Pariente B, Laharie D. Review article: why, when and how to de-escalate therapy in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40(4): 338–353. doi: 10.1111/apt.12838.
113. van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtsson MB et al. The second European evidenced-based consensus on reproduction and

- pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2015; 9(2): 107–124.
- 114.** Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C et al. The Toronto Consensus Statements for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy. *Gastroenterology* 2015. S0016–5085(15)01773–4. doi: 10.1053/j.gastro.2015.12.003.
- 115.** Bortlik 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(8): 951–958. doi: 10.3109/00365521.2013.812141.
- 116.** Bortlik 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(3): 495–501. doi: 10.1097/01.MIB.0000440984.86659.4f.
- 117.** 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(3): 286–292; quiz e24. doi: 10.1016/j.cgh.2012.11.011.
- 118.** 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(3): 318–321. doi: 10.1016/j.cgh.2012.10.024.
- 119.** Šerclová Z, Ryska O, Bortlik M et al. Doporučené postupy chirurgické léčby pacientů s nespecifickými střevními záněty – 1. část: předoperační příprava. *Gastroent Hepatol* 2015; 69(1): 12–24. doi: 10.14735/amgh201512.
- 120.** Panés J, Bouzas R, Chaparro M et al. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34(2): 125–145. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04710.x.
- 121.** Narula N, Charleton D, Marshall JK. Meta-analysis: peri-operative anti-TNF α treatment and post-operative complications in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37(11): 1057–1064. doi: 10.1111/apt.12313.
- 122.** Kopylov U, Ben-Horin S, Zmora O et al. Anti-tumor necrosis factor and postoperative complications in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18(12): 2404–2413. doi: 10.1002/ibd.22954.
- 123.** Rosenfeld G, Qian H, Bressler B. The risks of post-operative complications following pre-operative infliximab therapy for Crohn's disease in patients undergoing abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2013; 7(11): 868–877. doi: 10.1016/j.crohns.2013.01.019.
- 124.** Lau C, Dubinsky M, Melmed G et al. The impact of preoperative serum anti-TNF α therapy levels on early postoperative outcomes in inflammatory bowel disease surgery. *Ann Surg* 2015; 261(3): 487–496. doi: 10.1097/SLA.0000000000000757.
- 125.** Liu Z, Song H, Shen B. Pouchitis: prevention and treatment. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014; 17(5): 489–495. doi: 10.1097/MCO.0000000000000094.
- 126.** Pardi DS, D'Haens G, Shen B et al. Clinical guidelines for the management of pouchitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15(9): 1424–1431. doi: 10.1002/ibd.21039.
- 127.** Herfarth HH, Long MD, Isaacs KL. Use of biologics in pouchitis: a systematic review. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49(8): 647–654. doi: 10.1097/MCG.0000000000000367.
- 128.** Bajer L, Kamenář D, Sticová E et al. Idiopatický střevní zánět u pacientů s primární sklerozující cholangitidou – samostatný fenotyp IBD. *Gastroent Hepatol* 2014; 68(1): 24–35.
- 129.** Hyams J, Crandall W, Kugathasan S et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007; 132(3): 863–873.
- 130.** Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J et al. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2012; 143(2): 365–374. doi: 10.1053/j.gastro.2012.04.046.
- 131.** Hyams J, Damaraju L, Blank M et al. Induction and maintenance therapy with infliximab for children with moderate to severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10(4): 391–399. doi: 10.1016/j.cgh.2011.11.026.
- 132.** Turner D, Travis SP, Griffiths AM et al. Consensus for managing acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review and joint statement from ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group of ESPGHAN. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(4): 574–588. doi: 10.1038/ajg.2010.481.
- 133.** De Ridder L, Rings EH, Damen GM et al. Infliximab dependency in pediatric Crohn's disease: long-term follow-up of an unselected cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14(3): 353–358.
- 134.** Duricova D, Pedersen N, Lenicek M et al. Infliximab dependency in children with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29(7): 792–799. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.03926.x.
- 135.** Wewer V, Riis L, Vind I et al. Infliximab dependency in a national cohort of children with Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42(1): 40–45.
- 136.** Volonaki E, Mutalib M, Kiparissi F et al. Adalimumab as a second-line biological therapy in children with refractory ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27(12): 1425–1428. doi: 10.1097/MEG.0000000000000470.
- 137.** Steenholdt C, Svenson M, Bendtzen K et al. Severe infusion reactions to infliximab: aetiology, immunogenicity and risk factors in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34(1): 51–58. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04682.x.
- 138.** Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT™ registry. *Am J Gastroenterol* 2012; 107(9): 1409–1422. doi: 10.1038/ajg.2012.218.
- 139.** Toruner M, Loftus EV, Harmsen WS et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008; 134(4): 929–936. doi: 10.1053/j.gastro.2008.01.012.
- 140.** Fidder H, Schnitzler F, Ferrante M et al. Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-centre cohort study. *Gut* 2009; 58(4): 501–508. doi: 10.1136/gut.2008.163642.
- 141.** Schneeweiss S, Korzenik J, Solomon DH et al. Infliximab and other immunomodulating drugs in patients with inflammatory bowel disease and the risk of serious bacterial infections. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30(3): 253–264. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04037.x.
- 142.** Duricova D, Bortlik M, Komarek V et al. W1906 skin complications during therapy with anti-TNF preparations: experience of a single centre. *Gastroenterology* 2010; 138: S763.
- 143.** Fiorino G, Allez M, Malesci A et al. Review article: anti TNF-alpha induced psoriasis in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29(9): 921–927. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.03955.x.
- 144.** Rahier JF, Buche S, Peyrin-Biroulet L et al. Severe skin lesions cause patients with inflammatory bowel disease to discontinue anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8(12): 1048–1055. doi: 10.1016/j.cgh.2010.07.022.
- 145.** Beigel F, Schnitzler F, Paul Laubender R et al. Formation of antinuclear and dou-

- ble-strand DNA antibodies and frequency of lupus-like syndrome in anti-TNF- α antibody-treated patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(1): 91–98. doi: 10.1002/ibd.21362.
- 146.** Vermeire S, Noman M, Van Assche G et al. Autoimmunity associated with anti-tumor necrosis factor alpha treatment in Crohn's disease: a prospective cohort study. *Gastroenterology* 2003; 125(1): 32–39.
- 147.** Subramanian S, Yajnik V, Sands BE et al. Characterization of patients with infliximab-induced lupus erythematosus and outcomes after retreatment with a second anti-TNF agent. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(1): 99–104. doi: 10.1002/ibd.21370.
- 148.** Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N et al. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6(6): 644–653. doi: 10.1016/j.cgh.2008.03.014.
- 149.** Long MD, Martin CF, Pipkin CA et al. Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2012; 143(2): 390–399. doi: 10.1053/j.gastro.2012.05.004.
- 150.** Singh S, Nagpal SJ, Murad MH et al. Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12(2): 210–218. doi: 10.1016/j.cgh.2013.04.033.
- 151.** Siegel CA, Marden SM, Persing SM et al. Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7(8): 874–881. doi: 10.1016/j.cgh.2009.01.004.
- 152.** Mackey AC, Green L, Leptak C et al. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease: update. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48(3): 386–388.
- 153.** Magro F, Peyrin-Biroulet L, Sokol H et al. Extra-intestinal malignancies in inflammatory bowel disease: results of the 3rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop (III). *J Crohns Colitis* 2014; 8(1): 31–44. doi: 10.1016/j.crohns.2013.04.006.
- 154.** Schreiber S, Panés J, Kwon B et al. Biosimilar infliximab for inflammatory bowel disease: from concepts to clinical practice. Case study illustrated with CT-P13. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 9 (Suppl 1): 5–15. doi: 10.1586/17474124.2015.1091304.
- 155.** European Medicines Agency. Questions and answers on biological medicines (similar biological medicinal products). EMA: Volume 2016, 2012.
- 156.** Reinisch W, Louis E, Danese S. The scientific and regulatory rationale for indication extrapolation: a case study based on the infliximab biosimilar CT-P13. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 9 (Suppl 1): 17–26. doi: 10.1586/17474124.2015.1091306.
- 157.** Park W, Hrycaj P, Jeka S et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1605–1612.
- 158.** Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(10): 1613–1620. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203090.
- 159.** Hlavaty T, Letkovsky J. Biosimilars in the therapy of inflammatory bowel diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26(6): 581–587. doi: 10.1097/MEG.000000000000098.
- 160.** Lukáš M. Remsima™ – první biosimilární infliximab. *Gastroent Hepatol* 2014; 68(2): 178–179.
- 161.** Jung YS, Park DI, Kim YH et al. Efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of infliximab, in patients with inflammatory bowel disease: a retrospective multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30(12): 1705–1712. doi: 10.1111/jgh.12997.
- 162.** Farkas K, Rutka M, Bálint A et al. Efficacy of the new infliximab biosimilar CT-P13 induction therapy in Crohn's disease and ulcerative colitis – experiences from a single center. *Expert Opin Biol Ther* 2015; 15(9): 1257–1262. doi: 10.1517/14712598.2015.1064893.
- 163.** Gecse KB, Lovász BD, Farkas K et al. Efficacy and safety of the biosimilar infliximab CT-P13 treatment in inflammatory bowel diseases: a prospective, multicentre, nationwide cohort. *J Crohns Colitis* 2016; 10(2): 133–140. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv220.
- 164.** Konečný M. Naše zkušenosti s podáváním biosimilárního infliximabu nemocným s IBD. *Gastroent Hepatol* 2014; 68 (Suppl 2): 2513.
- 165.** Jahnsen J, Detlie TE, Vatn S et al. Biosimilar infliximab (CT-P13) in the treatment of inflammatory bowel disease: A Norwegian observational study. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 9 (Suppl 1): 45–52. doi: 10.1586/17474124.2015.1091308.
- 166.** Ben-Horin S, Yavzori M, Benhar I et al. Cross-immunogenicity: antibodies to infliximab in Remicade-treated patients with IBD similarly recognise the biosimilar Remsima. *Gut* 2015; pii: gutjnl-2015-309290. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309290.
- 167.** Malíčková K, Ďuricová D, Bortlík M et al. Serum trough infliximab levels: a comparison of three different immunoassays for the monitoring of CT-P13 (infliximab) treatment in patients with inflammatory bowel disease. *Biologicals* 2016; 44(1): 33–36. doi: 10.1016/j.biologics.2015.09.005.
- 168.** Sieczkowska J, Jarzębicka D, Banaszekiewicz A et al. Switching between infliximab originator and biosimilar in paediatric patients with inflammatory bowel disease. Preliminary observations. *J Crohns Colitis* 2016; 10(2): 127–132. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv233.
- 169.** Nikiphorou E, Kautiainen H, Hanonon P et al. Clinical effectiveness of CT-P13 (Infliximab biosimilar) used as a switch from Remicade (infliximab) in patients with established rheumatic disease. Report of clinical experience based on prospective observational data. *Expert Opin Biol Ther* 2015; 15(12): 1677–1683. doi: 10.1517/14712598.2015.1103733.
- 170.** Park SH, Kim YH, Lee JH et al. Post-marketing study of biosimilar infliximab (CT-P13) to evaluate its safety and efficacy in Korea. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 9 (Suppl 1): 35–44. doi: 10.1586/17474124.2015.1091309.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy. The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů. The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE „uniform requirements“ for biomedical papers.

Doručeno/Submitted: 22. 1. 2016
Přijato/Accepted: 8. 2. 2016

MUDr. Martin Bortlík, Ph.D.
Klinické a výzkumné centrum
pro střevní záněty
ISCARE I.V.F. a.s.
a I. LF UK a ÚVN Praha
Jankovcova 1569/2c
170 00 Praha 7
mbortlik@seznam.cz

Autoři a pracoviště

M. Bortlík^{1,2}, D. Ďuricová^{1,3}, P. Kohout⁴, M. Konečný⁵, J. Koželuhová⁶, A. Novotný⁷, V. Zbořil⁸, L. Prokopová⁸, T. Douda⁹, J. Stehlík¹⁰, O. Shonová¹¹, K. Mareš¹², L. Hrdlička^{13,14}, P. Matějková¹⁵, Z. Šerclová¹⁴, L. Nedbalová¹⁶, M. Tomanová¹⁷, M. Liberda¹⁸, J. Bronský¹⁹, K. Mitrová^{1,19}, P. Drastich²⁰, O. Ryska¹⁴, P. Falt²¹, J. Březina²⁰, T. Vaňásek²², J. Kalvach²³, M. Kolář²¹ a M. Lukáš^{1,24}

¹ *Klinické a výzkumné centrum pro střevní záněty ISCARE I.V.F. a.s., Praha*

² *Interní klinika 1. LFUK a ÚVN Praha*

³ *Farmakologický ústav, 1. LFUK a VFN v Praze*

⁴ *Interní oddělení, Thomayerova nemocnice, Praha*

⁵ *II. interní klinika – gastroenterologická a hepatologická LFUP a FN Olomouc*

⁶ *I. Interní klinika LFUK a FN Plzeň*

⁷ *IV. interní klinika – klinika gastroenterologie a hepatologie 1. LFUK a VFN v Praze*

⁸ *Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno*

⁹ *II. Interní gastroenterologická klinika LFUK a FN Hradec Králové*

¹⁰ *Gastroenterologické oddělení, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, Krajská zdravotní a. s., Ústí nad Labem*

¹¹ *Gastroenterologické oddělení, Nemocnice České Budějovice, a. s.*

¹² *Interní oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha*

¹³ *Gastroenterologická ambulance, Poliklinika Budějovická, Praha*

¹⁴ *Chirurgické oddělení, Nemocnice Hořovice, a. s.*

¹⁵ *Gastroenterologie EGK s.r.o., Sanatorium sv. Anny, Praha*

¹⁶ *Gastroenterologie, Krajská nemocnice Liberec, a. s.*

¹⁷ *Interní oddělení, Nemocnice Jihlava, p. o.*

¹⁸ *Gastroenterologické oddělení, Nemocnice Valašské Meziříčí a.s.*

¹⁹ *Oddělení dětské gastroenterologie, Pediatrická klinika 2. LFUK a FN v Motole, Praha*

²⁰ *Klinika hepatogastroenterologie, Transplantcentrum, IKEM, Praha*

²¹ *Centrum péče o zažívací trakt, Vítkovická nemocnice a. s., Ostrava*

²² *Hepato-Gastroenterologie HK, s.r.o., Hradec Králové*

²³ *Chirurgická klinika 2. LFUK a ÚVN Praha*

²⁴ *Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky, 1. LFUK a VFN v Praze*