



# Doporučení pro podávání biologické léčby pacientům s idiopatickými střevními záněty: čtvrté, aktualizované vydání

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

M. Bortlík<sup>1,2,3</sup>, D. Ďuricová, T. Douda, M. Konečný, J. Koželuhová, A. Novotný, V. Zbořil, L. Prokopová, P. Kohout, J. Stehlík, O. Shonová, K. Mareš, L. Hrdlička, P. Matějková, Z. Šerclová, L. Nedbalová, M. Tomanová, M. Liberda, O. Hradský, K. Mitrová, P. Drastich, P. Falt, J. Březina, T. Vaňásek, M. Volfová, J. Kalvach, B. Pipek, I. Mikoviny Kajzlíková, P. Mináriková, T. Grega, K. Poredská, M. Kolář, M. Lukáš

<sup>1</sup> Klinické a výzkumné centrum pro střevní záněty ISCARE I.V.F. a.s., Praha

<sup>2</sup> Interní klinika 1. LF UK a ÚVN-VFN Praha

<sup>3</sup> Farmakologický ústav, 1. LF UK a VFN v Praze

Pracoviště spoluautorů jsou uvedena na webových stránkách časopisu [www.csgh.info](http://www.csgh.info).

## Úvod

Biologická léčba (BL) idiopatických střevních zánětů (IBD – inflammatory bowel disease), tedy Crohnovy choroby (CN – Crohn's disease) a ulcerózní kolitidy (UC – ulcerative colitis), je v současnosti standardní součástí medikamentózní terapie obou nemocí. 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, snižuje tedy riziko závažné invalidizace spojené s nepříznivým průběhem CD a UC [4–7].

V současné době jsou v ČR k dispozici pro BL střevních zánětů monoklonální protilátky proti tumor nekrotizujícímu faktoru  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) – infliximab (IFX), adalimumab (ADA), golimumab (GOL), protilátka proti integrinovým receptorům  $\alpha 4\beta 7$  – vedolizumab (VDZ) a protilátka proti společné podjednotce interleukinu 12 a interleu-

kinu 23 označované jako p40 – ustekinumab (UST). V případě IFX a ADA jsou k dispozici i biosimilární varianty těchto léčiv.

Současný vývoj je zaměřen nejen na hledání nových biologických léčiv, ale probíhá i v oblasti již zavedených přípravků a jejich využití v klinické praxi. Cílem je nacházení optimálních indikací a terapeutických režimů (dávkování, intervaly, doprovodná medikace) a snižování výskytu nežádoucích účinků – tedy zvyšování efektivity a bezpečnosti BL [8,9]. Pracovní skupina pro idiopatické střevní záněty ČGS ČLS JEP (PS IBD) 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.

## Metody

Předložený materiál je aktualizací posledních doporučení připravených PS IBD z roku 2016 [7]. Při jeho přípravě byl zvolen obvyklý postup: stanovená

problematika byla rozdělena do několika okruhů, které byly zpracovány určenými členy pracovní skupiny. Ti vypracovali návrhy jednotlivých doporučení, které byly posléze diskutovány na zasedání pracovní skupiny v červnu 2018 v Kamenici nad Lipou. Jednotlivé body doporučení byly přijímány jako konsenzuální stanovisko po schválení více než 70 % 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 (OCEBM) z roku 2011 [10].

S ohledem na rozšiřující se počet biologických preparátů byla aktuální doporučení rozšířena o závěrečnou kapitolu věnovanou volbě optimálního preparátu v podmínkách současné klinické praxe v ČR.

V důsledku velmi rychlého vývoje v oblasti BL se mohou některá před-

kládaná stanoviska v době jejich vydání již mírně odlišovat od aktuálního stavu poznání. 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 biologické terapie u CD (infiximab, adalimumab, vedolizumab, ustekinumab)

### Stanovisko A1

BL CD je indikována u nemocných se závažnou formou nemoci 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 (EL2). Vhodnou indikací je také 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 [3,11–17].

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 [18–24]. Konkomitantní terapie thiopuriny zvyšuje dále efekt terapie. Účinnost samotných imunosupresiv (bez anti-TNF) není u perianální cho-

roby dostatečně dokumentována. BL je vhodná před chirurgickým řešením v podobě lalokové plastiky (advance-ment flap) ke zhojení zánětlivých změn v oblasti anorektální [18]. Před podáním BL je nutné vyloučit přítomnost abscesu, event. zajistit jeho drenáž [18,24]. Omezené množství dat z klinických studií s UST a VDZ svědčí pro možný efekt těchto přípravků na hojení perianálních píštělí [25–27]. Nicméně, je potřeba dalších studií k ověření jejich účinnosti v této indikaci.

Při kortikodependentním průběhu nemoci (nemožnost v průběhu 3 měsíců snížit denní dávku kortikosteroidů pod 10 mg prednisonu nebo ekvivalentní dávku metylprednisolonu nebo dojde-li k relapsu choroby do 3 měsíců po vysazení léčby kortikoidy) a neúčinnosti nebo intoleranci imunosupresivní terapie je indikována BL. Cílem BL je snížení a vysazení glukokortikoidů a minimalizace jejich nežádoucích účinků.

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 [7,28]. 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, pacienty s rychlou progresí choroby do stadia penetrujících komplikací v podobě intraabdominálních abscesů nebo píštělí a nemocné s proximální lokalizací CD [29–31]. Vhodnou indikací je rovněž časná rekurence CD po provedeném resekčním výkonu [32–36].

BL (především anti-TNF protilátky) je účinná v léčbě některých extraintestinálních komplikací. Jde především o projevy kožní (pyoderma gangrenosum, erythema nodosum), oční (iridocyklitida, recidivující episkle-

ritida) a kloubní (enteropatická artritida I. typu) [37–41]. 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 [24,42]. UST a VDZ mohou být rovněž účinné v terapii mimostřevních projevů IBD, data o jejich efektivitě v této indikaci jsou zatím limitovaná [43–45].

## B. Indikace k zahájení biologické léčby u UC (infiximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab)

### Stanovisko B1

BL u UC je indikována u pacientů se střední a vysokou aktivitou nemoci při neúčinnosti konvenční terapie (EL1), akutní těžké ataky UC (tzv. záchranná terapie) (EL2), kortikodependence a výskyt některých mimostřevních projevů (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 [11,28,46–55].

Ve standardním dávkovacím režimu je IFX stejně účinný jako cyklosporin v záchranné léčbě u nemocných s vysokou aktivitou UC, kteří neodpovídají na několikadenní (3–5denní) podávání intravenózních glukokortikoidů [56–58]. 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 [59,60]. 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 ne-

byli léčeni thiopuriny. Léčba IFX po kúře cyklosporinu a opačně je zatížena zvýšeným rizikem závažných komplikací [61].

U pacientů s kortikodependentním průběhem, kteří nereagují na terapii thiopuriny nebo u kterých je tato léčba spojena s výskytem nežádoucích účinků nebo intolerancí, je vhodná BL [46].

BL (především anti-TNF protilátky) je účinná v léčbě některých extraintestinálních komplikací u pacientů s UC, podobně jako je tomu v případě CD [37]. U pacientů s koincidující primární sklerozující cholangitidou (PSC) je preferovaným preparátem VDZ z důvodu zvýšeného rizika infekčních komplikací (cholangitid) při léčbě anti-TNF protilátkami (P. Drastich, osobní komunikace).

### C. Kontraindikace biologické léčby

#### Stanovisko C1

Kontraindikací k podání anti-TNF jsou: předchozí těžká alergická reakce, aktivní infekční onemocnění, přítomnost nedrénovaného abscesu, demyelinizační onemocnění, závažná kardiální insuficience a vznik náhlé příhody bříšní (EL3). Relativní kontraindikací je nádorové a autoimunitní onemocnění v anamnéze (EL3). Kontraindikací léčby VDZ a UST je alergická reakce a aktivní těžká infekce (EL4).

Vznik těžké alergické reakce nebo anafylaktického šoku je indikací k ukončení terapie anti-TNF protilátkou. V takovém případě je možné pacienta převést na jiný anti-TNF preparát, VDZ nebo UST [62,63].

Probíhající těžká infekce či dokonce sepse je absolutní kontraindikací jakékoli imunosupresivní léčby, vč. BL [64,65]. Terapie anti-TNF protilátkami zvyšuje riziko intracelulárních infekcí (tuberkulóza (TBC), histoplasmóza, listerióza), proto je nutné

před jejím zahájením provést screening latentní TBC. BL je při pozitivním nálezů možno podat až po dohodě s pneumologem, zpravidla po zavedení profylaktické léčby antituberkulotiky (isoniazid) [64–66].

Podávání anti-TNF protilátek 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) [67–69]. Na rozdíl od HBV, biologická (anti-TNF) a imunosupresivní terapie neovlivňuje průběh infekce virem hepatitidy C (HCV), a proto se zdá být podání BL bezpečné, a to i u aktivní chronické HCV infekce.

Nedrénované abscesové ložisko, zejména v dutině bříšní, v pánvi nebo v perianální oblasti, představuje vysoké riziko vzniku těžkého septického stavu. Podání anti-TNF preparátů je možné až po zajištění drenáže abscesu [18].

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 erythematoses (SLE) a sklerodermie) jsou ve vysokém riziku aktivizace onemocnění po podání této léčby [70–72]. U těchto pacientů je preferována terapie VDZ nebo UST.

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 [73].

Maligní onemocnění v anamnéze je relativní kontraindikací k zavedení terapie anti-TNF protilátkami. Důvodem

je možné riziko recidivy nádorového procesu při potlačení imunitní reaktivity. Léčba 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 [74].

Kontraindikací léčby VDZ a UST jsou alergické projevy na uvedené preparáty, těžká aktivní infekce, vč. nedrénovaného abscesu, a náhlá příhoda bříšní. Vzhledem k odlišnému mechanismu účinku ve srovnání s anti-TNF protilátkami a s ohledem na skutečnost, že výskyt nežádoucích účinků je při léčbě VDZ a UST srovnatelný s placebo, jsou oba léky použitelné u většiny pacientů s kontraindikacemi léčby anti-TNF protilátkou.

### D. Screeningová vyšetření před zahájením biologické léčby a prevence infekčních komplikací

#### D1. Screeningová vyšetření

##### Stanovisko D1

Před zahájením BL je nutno provést screening latentní TBC zahrnující RTG plic ve 2 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* a cytomegalovirem (EL5).

Protilátky proti TNF potlačují tvorbu granulomů a ohraničení mykobakteriální infekce. U pacientů se skrytou (latentní) TBC hrozí proto riziko její reaktivace [75]. V případě reaktivace jsou častěji pozorovány formy extrapulmonální a diseminované [64,75]. Před zahájením BL je nutno provést screening latentní TBC, který zahrnuje RTG plic ve dvou projekcích (předozadní a boční

snímek), Quantiferon test a/nebo TB-Spot test a/nebo kožní test Mantoux II [64,65]. Ačkoli zavedení screeningu vedlo ke snížení výskytu TBC mezi pacienty s IBD léčenými BL, anti-TNF terapii je stále nutno považovat za rizikový faktor tuberkulózní infekce, zejména v geograficky rizikových oblastech [76]. Přestože podávání VDZ a UST není spojeno s teoretickým rizikem reaktivace TBC, je uvedený postup doporučen i před podáním těchto léčiv [77].

Pacienti s chronickou HBV infekcí léčení imunosupresivní a/nebo biologickou léčbou (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 [64,65,67–69]. Séronegativita je indikací k vakcinaci, pozitivní výsledek HBsAg nebo anti-HBc je vhodné konzultovat s hepatologem. Izolovaná pozitivita anti-HBc ( $\pm$  anti-HBs) vyžaduje stanovení viremie (metodou polymerázové řetězové reakce (PCR – polymerase chain reaction)), negativní výsledek obvykle nevylučuje možnost BL. U chronických nosičů HBsAg je vhodná antivirová profylaxe podávaná po konzultaci s hepatologem.

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 [64]. Diagnostika se opírá o průkaz CMV infekce z biotických vzorků sliznice střeva pomocí imunohistochemického vyšetření nebo metodou PCR. Pacienti s UC a CD kolitidou, 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 [78–80]. Vzhledem k tomu, že

projevy infekce *Clostridium difficile* klinicky napodobují relaps onemocnění (UC), měli by mít všichni pacienti s UC a CD kolitidou před zahájením BL vyloučenu klostridiovou superinfekci.

## 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 (EL5).

Přestože výsledky většiny kontrolovaných studií neprokazují významně zvýšené riziko infekčních komplikací u pacientů léčených anti-TNF preparáty, kohortové studie a registry nárůst rizika potvrzují [81]. Výskyt infekčních komplikací není při léčbě VDZ zvýšen oproti placebo, nejčastější komplikací ve studiích GEMINI byla nazofaryngitida a infekce horních cest dýchacích [16]. Dosavadní data taktéž neprokazují nárůst infekčních komplikací při léčbě UST [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 [64,65]. 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;

- golimumab (pouze UC) (s.c.) v dávce 200 mg v týdně 0 a 100 mg v týdně 2;
- vedolizumab (i.v. infuze) v dávce 300 mg v týdně 0, 2 a 6; u nemocných s CD lze při nedostatečném efektu zvážit další aplikaci v týdně 10
- ustekinumab (pouze CD) (i.v. infuze) v dávce 260 mg při váze pacienta do 55 kg, 390 mg při váze pacienta 56–85 kg a 520 mg při váze pacienta > 85 kg.

Cílem indukční léčby je navození odpovědi nebo remise onemocnění. Optimálně se účinnost indukční fáze hodnotí v 10.–14. týdnu od zahájení terapie [9,11]. V případě VDZ a UST dochází u části pacientů k pozdnímu nástupu efektu léčby v období 4.–6. měsíce [82–84].

K posouzení efektu BL u CD a UC lze v závislosti na prvotní indikaci, lokalizaci a celkovém stavu pacienta použít klinické vyšetření, laboratorní vyšetření krve a/nebo stolice, endoskopické 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 nevhodnějším postupem pokračování v dlouhodobé udržovací terapii příslušným preparátem [7,9,11,12,46]. Není-li dosaženo žádné odpovědi v indukční fázi terapie, není vhodné pokračovat v terapii daným lékem a je vhodné zvážit převedení pacienta na přípravek s jiným mechanismem účinku. Některé práce ukazují na možnost úspěšného převedení primárních anti-TNF non-responderů na jiný anti-TNF $\alpha$  preparát [63].

### E2. Záchraná terapie UC

#### Stanovisko E2

U nemocných s těžkou atakou UC je v indikaci tzv. záchrané terapie

efektivnější intenzifikovaný režim podávání IFX od počátku léčby ve srovnání se standardním indukčním režimem, který je spojen s vyšším rizikem kolektomie u takto léčených pacientů (EL3). Za intenzifikovaný režim v tomto smyslu je považována aplikace vyšší dávky IFX (10 mg/kg) od počátku léčby a/nebo zkrácení intervalu mezi aplikacemi na 1–2 týdny mezi první a druhou, popř. druhou a třetí infuzí. 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 [56,60]. 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 [59,60,85–89]. 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 8 týdnů;
- adalimumab (s.c.) v dávce 40 mg každé 2 týdny;
- golimumab (s.c.) v dávce 50 mg každé 4 týdny, u nemocných s tělesnou váhou  $\geq 80$  kg by tato dávka měla být 100 mg;
- vedolizumab (i.v. infuze) v dávce 300 mg v intervalu 8 týdnů;
- ustekinumab (s.c.) v dávce 90 mg v 8. týdnu a poté v intervalu 8 nebo 12 týdnů.

Délka udržovací terapie není předem stanovena, cílem léčby je dosažení a udržení kompletní (hluboké) remise. Ta je definována jako absence klinických, laboratorních i endoskopických známek aktivity střevního zánětu. U nemocných s komplikovaným průběhem onemocnění, při přetrvávající potřebě kortikoidů, při perzistující endoskopické aktivitě nemoci a přítomnosti perianální píštěle nebo známek jejího nekompletního zhojení na MR a/nebo endosonografií je vhodné dlouhodobé pokračování v BL [9,12,90]. Pravidelná udržovací léčba je preferována před terapií epizodickou (nepravidelnou) z důvodu vyšší efektivity a bezpečnosti [12,46]. Tzv. bridging terapie (ukončení BL po úspěšné indukci a pokračování v léčbě samotnými imunopresivami) není u nemocných s CD a UC efektivní [12,46].

### E4. Konkomitantní imunopresivní terapie

#### Stanovisko E4

Konkomitantní terapie thiopuriny a IFX je vhodná nejméně po dobu 6–12 měsíců (EL1). V současné době nejsou jednoznačná data o vyšší efektivitě kombinované terapie thiopuriny s ADA (EL1). O délce trvání konkomitantní terapie musí rozhodnout ošetřující lékař na základě posouzení poměru rizika a pří-

nosu této léčby. V případě VDZ a UST nebyl prokázán benefit kombinované léčby s imunopresivou (EL 4).

Konkomitantní imunopresivní terapie thiopuriny zvyšuje nejméně po dobu 6–12 měsíců účinnost léčby IFX u pacientů s CD i UC, kteří v minulosti nebyli léčeni imunopresivou a anti-TNF protilátkami [91,92]. Konkomitantní terapie má příznivý vliv na farmakokinetiku IFX – zvyšuje sérové koncentrace léku a snižuje tvorbu protilátek proti IFX [93–95]. Příznivý vliv na farmakokinetiku IFX má i konkomitantní terapie metotrexátem, přestože klinický benefit této kombinace nebyl spolehlivě prokázán [96]. Kombinace s metotrexátem je proto vhodnou alternativou při intoleranci či kontraindikaci léčby thiopuriny.

Klinický benefit konkomitantní terapie u nemocných již léčených imunopresivou je otazný a výsledky studií nejsou jednoznačné [97,98]. Ukončení konkomitantní imunopresivní léčby u nemocných se současnou léčbou IFX může zvýšit riziko selhání terapie [99,100].

Ačkoli nejsou spolehlivá data potvrzující vliv konkomitantní imunopresivní terapie na léčbu ADA, v klinické praxi se jeví kombinovaná léčba účinnější oproti monoterapii ADA, zejména v indukční fázi terapie [101]. Dvě rozsáhlé metaanalýzy z posledních let dospěly k různým výsledkům; zatímco práce Kopylovova et al svědčí pro možný benefit kombinované terapie v indukční fázi léčby [102], studie Chalhoub et al neprokázala benefit kombinované léčby v žádné fázi terapie ADA [103]. Podobně jako při terapii IFX je zvýšené riziko infekčních komplikací při kombinované léčbě.

Konkomitantní imunopresivní terapie snižuje imunogenicitu VDZ, vliv na účinnost léčby VDZ však prokázán nebyl [16,53]. Nebyl prokázán pozitivní vliv imunopresiv na léčbu UST [17].

## E5. Ztráta odpovědi

### Stanovisko E5

Při ztrátě odpovědi je nutno vyloučit komplikace onemocnění a zvážit možnost intenzifikace léčby některým z následujících způsobů:

- infliximab: zkrácením intervalu až na 4 týdny nebo navýšení dávky až na 10 mg/kg nebo kombinace obou postupů;
- adalimumab: zkrácením intervalu mezi aplikacemi na 1 týden;
- vedolizumab: zkrácením intervalu mezi aplikacemi na 4 týdny;
- ustekinumab: zkrácením intervalu na 8 týdnů, resp. 4 týdny v závislosti na aktuálním intervalu v době ztráty odpovědi.

Ztráta odpovědi (tzv. sekundární non-response) postihuje 25–30 % pacientů v průběhu prvního roku léčby anti-TNF protilátkami, v dalších letech ztrácí odpověď 10–15 % takto léčených pacientů ročně [90,104,105]. V případě VDZ ukazují data z klinických studií i klinické praxe, že podíl nemocných v remisi v průběhu prvního roku léčby narůstal [16,53,106] a zůstává stabilní po dobu až 3 let [107]. Efekt UST se zdá být setrvalý nejméně po dobu prvních 2 let léčby [108].

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 biologickou léčbu navýšením dávky nebo zkrácením intervalu, popř. oběma způsoby dle použitého preparátu [7,11,12].

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 po-

stupovat individuálně [90]. V případě anti-TNF protilátek je vhodné v této situaci k úpravě dávkování využít monitorace farmakokinetických parametrů tak, aby byla zachována terapeutická hladina léčiva [109,110].

## E6. Farmakokinetické monitorování při ztrátě odpovědi nebo nedostatečném efektu

### Stanovisko E6

Při léčbě protilátkami proti TNF je využití reaktivního monitoringu farmakokinetických parametrů standardní součástí léčby. Využívá měření tzv. údolních koncentrací léku (na konci dávkovacího intervalu, „trough level“) a protilátek proti léčivu při sekundární ztrátě odpovědi nebo při nedostatečné primární odpovědi (EL1). Při léčbě IFX je cílová hladina 5 µg/ml, při léčbě ADA 7,5 µg/ml. Pacienti s perianální formou CD mohou profitovat z vyšších hladin IFX (nad 10 µg/ml) (EL3). Při léčbě anti-TNF protilátkami je proaktivní monitoring farmakokinetických parametrů spojen s potenciálně vyšším efektem léčby, jednoznačné důkazy pro jeho rutinní zařazení do klinické praxe však chybí (EL2). Předběžná data ukazují, že vyšší hladina VDZ a UST je spojena s lepším efektem terapie (EL3). V současné době však není k dispozici dostatek informací k využití farmakokinetického monitoringu VDZ a UST v klinické praxi.

Příčiny primární neúčinnosti i sekundární ztráty efektu anti-TNF protilátek mohou být farmakokinetické nebo farmakodynamické. Z hlediska farmakokinetiky se může jednat o nedostatečnou koncentraci léčiva v krvi v důsledku tvorby protilátek proti léku (ADA), 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 [59,85–88]. V případě farmakodynamických příčin hraje roli pravděpodobně primární dominance mechanismu zánětu nezávislého na TNF nebo jeho změna v průběhu léčby [111]. V současné době není jednoznačně stanovena optimální terapeutická hladina anti-TNF preparátů v udržovací fázi terapie, je pravděpodobné, že se tato hladina může lišit u pacientů s CD a UC. Při využití reaktivního monitoringu (stanovení hladin léku a event. protilékových protilátek při sekundární ztrátě efektu) je cílem dosažení hladiny 5 µg/ml IFX a 7,5 µg/ml ADA, vyšší hladiny nevedou u většiny pacientů s lumenální formou nemoci ke zlepšení efektu léčby [112]. Pacienti s perianální formou CD mohou profitovat z vyšší hladiny IFX (nad 10 µg/ml) [113].

Při reaktivním farmakokinetickém monitoringu je v závislosti na výsledku měření vhodný následující postup:

1. intenzifikace léčby při nízké hladině léku a absenci nebo nízké hladině protilátek proti léku;
2. změna léčby na jinou anti-TNF protilátku nebo lék s jiným mechanismem účinku při nízké hladině léku a vysoké hladině protilátek;
3. změna léčby na lék s jiným mechanismem účinku při dostatečně vysoké (terapeutické) hladině léku.

Některé práce ukazují na možný 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 [110]. Podávání VDZ i UST je pravděpodobně spojeno s nízkým rizikem vzniku protilátek proti oběma lékům, v kontrolovaných studiích byly zjištěny max. u 2–4 % pacientů [17,53]. Jejich klinický význam není zatím objasněn. Předběžná data rovněž ukazují, že vyšší hladina VDZ a UST je spojena s lepším efektem terapie [114].

V současné době však není k dispozici dostatek informací k využití farmakokinetického monitoringu VDZ a UST v klinické praxi.

## E7. Ukončení biologické léčby

### Stanovisko E7

Ukončení efektivní BL anti-TNF preparáty je spojeno se zvýšením rizika relapsu střevního zánětu ve srovnání se stavem, kdy BL pokračuje. K relapsu dochází přibližně u poloviny nemocných do 2 let od ukončení anti-TNF terapie (EL1). Dosažení hluboké remise proto není automatickou indikací k ukončení BL u 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 [115–119]. K relapsu dochází až u poloviny pacientů do 2 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 u CD a UC [120]. 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 [120,121]. 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 měli být po ukončení BL nadále sledováni klinicky a laboratorně, dle předchozího průběhu onemocnění je pak vhodné sledování i endoskopické a pomocí dalších zobrazovacích metod. Vhodné je měření hladiny 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 [116,118].

## 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) (EL3). 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). Limitovaná data o léčbě VDZ a UST v době těhotenství neprokazují zvýšené riziko pro průběh gravidity, vývoj plodu ani stav novorozence (EL4). Při léčbě VDZ a UST v graviditě je nutné sledování stavu matky, novorozence a dalšího vývoje dítěte obdobně, jako při terapii anti-TNF preparáty.

Dosavadní klinická pozorování prokazují bezpečnost podávání IFX i ADA v průběhu gravidity [122,123]. 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 [122,124]. V indikovaných případech je možno BL podat i ve třetím trimestru. Dosavadní, i když limitovaná data ukazují, že anti-TNF $\alpha$  preparáty procházejí do mateřského mléka jen v minimálním množství [122]. 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 [125,126].

Informace o léčbě VDZ a UST v graviditě jsou limitované. Stejně jako v případě IFX a ADA jde o IgG1 (imunoglobulin G1) protilátky, které ve druhé polovině gravidity aktivně prostupují placentární bariérou. Podle Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv (FDA – Food and Drug Administration) patří do kategorie B a nebylo u nich prokázáno zvýšené riziko poškození plodu. V souborech čítajících několik desítek pacientek exponovaných v graviditě nebyl zjištěn negativní vliv obou léků na vývoj plodu nebo stav novorozenců [127,128]. Je potřeba dalších dat k ověření bezpečnosti této léčby v graviditě.

V závislosti na gestačním týdně 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 6 měsíců života [125,129,130]. Stanovení hladiny anti-TNF v oběhu dítěte se doporučuje před případným očkovaním 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 minimálně do věku 6 měsíců [122,124].

VDZ i UST byly rovněž detekovány v séru novorozenců exponovaných těmito léky intrauterinně [131,132]. Vzhledem k omezenému množství informací je vhodné u dětí exponovaných intrauterinně VDZ nebo UST postupovat obdobně jako při expozici anti-TNF protilátkám.

## F2. Perioperační podání biologické terapie

### Stanovisko F2

Jednoznačné posouzení rizika perioperačních a pooperačních komplikací v závislosti na předoperační aplikaci anti-TNF je obtížné, zvýšené riziko komplikací je možné u pacientů s CD i UC (EL1). Toto riziko může souviset především s hladinou anti-TNF v séru v době operačního výkonu a typem chirurgického výkonu (EL1). Dosavadní informace (znalosti) neukazují na zvýšení rizika při předoperačním podání VDZ (EL1) nebo UST (EL3).

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 farmakodynamika anti-TNF léčiv u IBD pacientů [133]. V případě UC převládá v současné době názor, že zvýšenému riziku mohou být vystaveni pacienti podstupující proktokolektomii a konstrukci ileopouch-anální anastomózy (IPAA) v jedné době, zatímco provedení subtotalní kolektomie nebo proktokolektomie bez IPAA riziko komplikací nezvyšuje [134–135].

Ani u pacientů s CD nejsou současné výsledky jednoznačné. Recentní prospektivní studie neprokázala souvislost pooperačních komplikací s předchozí expozicí anti-TNF protilátkám ani hladinou léčiva v době operace [136]. Naproti tomu, dvě ze tří dřívějších metaanalýz ukazují na možnost zvýšení rizika

pooperačních komplikací (zejména infekčních) v případě předoperační aplikace anti-TNF terapie [135,137,138], přičemž se zdá, že toto riziko může souviset se sérovou hladinou anti-TNF v době operace [139]. Zvýšené riziko nebylo sice prokázáno v případě elektivních výkonů CD [140], rozsáhlá retrospektivní studie však svědčí pro přibližně dvojnásobný nárůst rizika pooperačních komplikací [141]. Aktuální stanovisko Evropské společnosti pro Crohnovu nemoc a ulcerózní kolitidu (ECCO – European Crohn's and Colitis Organisation) potvrzuje zvýšené riziko septických pooperačních komplikací u pacientů s CD exponovaných předoperačně anti-TNF protilátkám [142]. Problematika pooperačních komplikací souvisejících s BL byla podrobně diskutována v první části Doporučených postupů chirurgické léčby u nemocných s IBD [133], k definitivnímu objasnění vztahu mezi předoperační aplikací biologické terapie a rizikem pooperačních komplikací budou nutné další studie.

Předoperační podávání anti-TNF terapie může být v indikovaných případech výhodné z důvodu snížení rozsahu zánětlivého infiltrátu a omezení následné chirurgické resekce. Kombinace chirurgické léčby (incize, drenáž, advancement flap) a anti-TNF preparátů je základem léčby komplexních perianálních píštělí u pacientů s CD [18,19]. V případě VDZ nebylo prokázáno zvýšené riziko pooperačních komplikací [143,144]. Dosavadní informace (znalosti) nespovídají ani pro negativní vliv UST na vznik pooperačních komplikací u pacientů s CD [145].

## F3. Pouchitida

### Stanovisko F3

IFX je účinný v léčbě chronické refrakterní pouchitidy (EL1). Dosavadní informace (znalosti) svědčí i pro efektivitu VDZ v léčbě chronické pouchitidy (EL4). Pro potvrzení účinnosti ostatních biologik (ADA, GOL, UST) není v současnosti dostatek důkazů.

Chronická pouchitida může být příčinou selhání IPAA s nutností trvalé ileostomie. Kumulativní pravděpodobnost nejméně jedné ataky pouchitidy se udává mezi 15 a 50 % [146]. Přibližně 10–20 % pacientů vyvine chronickou pouchitidu, která nereaguje na protražovanou a/nebo kombinovanou terapii antibiotiky, případně imunosupresivy nebo kortikoidy [147]. Dle metaanalýzy dosahuje krátkodobá účinnost IFX 80 % a dlouhodobě odpovídá přibližně polovina léčených [148]. Informace o efektivitě ADA jsou ojedinelé a neumožňují posouzení efektu v této indikaci. IFX a ADA jsou účinné v léčbě zánětlivých změn pouche připomínajících CD [149].

Některé práce svědčí rovněž pro dobrý efekt VDZ v léčbě chronické a refrakterní pouchitidy [150,151]. Efekt UST zatím dokládají pouze jednotlivé kazuistiky [152,153]. Nejsou k dispozici žádná data o efektivitě GOL v terapii pouchitidy [148].

## 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. Klinická zkušenost svědčí pro zvýšené riziko komplikací PSC u pacientů léčených anti-TNF preparáty (EL5).

Hodnocení efektu BL u pacientů s IBD a konkomitantní PSC je obtížné pro nedostatek dat. Dosavadní informace (znalosti) neprokazují vliv IFX, ADA či VDZ na vývoj PSC [154,155]. Klinická zkušenost transplantačního centra IKEM však svědčí pro zvýšené riziko infekčních komplikací PSC (cholangitid) u pacientů léčených anti-TNF protilátkami (P. Drastich, osobní komunikace). Preferovaným lékem v této situaci je proto VDZ.

Nedostatečný efekt BL u nemocného s PSC je důvodem k časné in-



dikaci 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 [156]. 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 [64,65]. V případě dostupnosti je vhodné efekt ověřit sérologickým vyšetřením. Podrobnosti týkající se očkování jsou uvedeny v Doporučeních pro prevenci oportunních infekcí a vakcinaci pacientů s IBD publikovaných PS IBD v roce 2010 [65].

## F6. Biologická léčba v dětském věku

### Stanovisko F6

U dětských pacientů starších 6 let je IFX povolen pro léčbu vysoce aktivní CD a UC, ADA lze použít u nemocných s vysoce aktivní CD (EL2).

U dětských pacientů s CD starších 6 let je schváleno podávání ADA nebo IFX, pokud byla předcházející konvenční terapie výlučnou enterální výživou (event. 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 [157,158].

U dětských pacientů s UC starších 6 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 [159]. IFX může být použit i jako záchranná terapie u těžké akutní formy UC [160].

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 [161–163]. 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 [164].

UST nebo VDZ lze použít u dětských pacientů s CD v režimu off-label jako biologikum další linie po selhání anti-TNF léčby [165,166]. Jsou vhodnou variantou při primární inefektivitě anti-TNF. U pacientů s UC lze VDZ použít v režimu off-label jako biologikum druhé linie po selhání anti-TNF léčby. Dle recentních mezinárodních doporučení lze terapii GOL zvážit u sekundárních non-responderů k IFX nebo u pacientů, kteří tuto terapii netolerují [167].

BL by měla být dětským pacientům podávána výhradně v centrech BL pro děti – viz seznam na [www.gastroped.cz](http://www.gastroped.cz). Použití BL u dětí mladších 6 let je v kompetenci příslušného specialisty na dětskou gastroenterologii. Podrobná doporučení pro léčbu dětských pacientů jsou k dispozici na [www.gastroped.cz](http://www.gastroped.cz).

## G. Profylaxe a léčba alergických reakcí na infliximab

### G1. Akutní alergická reakce a premedikace před podáním infuze

#### Stanovisko G1

Nejvýznamnějším rizikovým faktorem pro vznik akutní (infuzní) alergické reakce je epizodická terapie a opakovaná léčba po přerušení delším než 6 měsíců (EL3). Nebyl prokázán efekt premedikace kor-

tikoidy 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 O<sub>2</sub>).

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) [90,168]. Rutinní stanovení ATI v klinické praxi zatím není přínosné pro predikci alergických reakcí. Infuzní alergické reakce jsou častější při epizodickém podávání IFX a opakování BL v časovém intervalu delším než 6 měsíců od předchozí aplikace, nejvyšší riziko je pak při podání druhé infuze po obnovení léčby [168]. Udržovací léčba IFX v pravidelných časových intervalech a konkomitantní terapie imunosupresivy významně snižují vznik ATI a frekvenci alergických reakcí [93–95].

Základem léčby akutní reakce je okamžitě přerušit infuzi 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 ze stejné nebo jiné skupiny. U mírnějších reakcí je po jejich úplném odeznění možno se pokusit pokračovat v terapii IFX, o pokračování musí rozhodnout lékař po zvážení celkového stavu pacienta. V případě pokračující

terapie se doporučuje před další infuzí podat hydrokortison 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 IFX a převedení pacienta na jiný biologický preparát (EL5). Léčba opožděné alergické reakce spočívá v podání systémových kortikoidů.

Alergické reakce opožděného typu se vyskytují u 2–3 % léčených pacientů. Objevují se 1–14 dní po aplikaci infuze a projevují se bolestmi a ztuhlostí kloubů, svalů, horečkou a únavou [62]. Při vzniku opožděné reakce je preferováno ukončení terapie IFX a převedení pacienta na léčbu jiným biologikem (jiný anti-TNF preparát, VDZ nebo UST). Pokračování v léčbě IFX obvykle vede ke zhoršení klinických projevů opožděné alergické reakce. Nejeftektivnější terapií opožděné reakce je podání systémových kortikoidů perorálně nebo intravenózně [62].

## H. Nežádoucí účinky biologické léčby

### H1. Infekční komplikace biologické terapie

#### Stanovisko H1

BL anti-TNF preparáty je rizikovým faktorem infekčních komplikací, především oportunních infekcí (EL3). Léčba VDZ a UST není spojena s vyšším výskytem infekčních komplikací (EL2).

Prospektivní sledování pacientů s CD léčených IFX po dobu více než 5 let ukázalo signifikantní nárůst závažných infekčních komplikací [169]. Riziko infekce stoupá v případě kombinované terapie (anti-TNF, imunosupresivum, kortikoid) [170]. Kombinace dvou uvedených léků zvyšuje riziko infekce trojnásobně, při aplikaci všech tří lékových skupin současně stoupá riziko oportunní infekce až 17× [170]. Další rizikové faktory představují věk (nad 50 let), malnutrice a závažná přidružená onemocnění [170–172]. 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 pacientů je doporučeno provést před zahájením BL očkování proti infekci *Streptococcus pneumoniae*. Pacienti s imunosupresivní léčbou mají zvýšené riziko onemocnění sezónní chřipkou [64,65]. Je doporučeno pravidelné preventivní očkování polyvalentní (trivalentní) subjednotkovou vakcínou jednou ročně.

### H2. Kožní nežádoucí účinky

#### Stanovisko H2

Kožní nežádoucí účinky jsou při léčbě anti-TNF protilátkami 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. U pacientů s CD a psoriázou nebo psoriaziformními projevy indukovanými anti-TNF léčbou je vhodnou alternativou léčby UST, který je lékem volby i u pacientů s preexistující psoriázou (EL4).

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 [171,173]. 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 psoriaziformní léze až po *de novo* vzniklou psoriázu (tzv. paradoxní reakce na BL) [173,174]. Rizikovým faktorem se zdá být pozitivní „dermatologická“ anamnéza – tj. výskyt kožních chorob (např. psoriázy, atopického ekzému apod.) v minulosti [175]. Je-li nutno BL z důvodu kožních komplikací přerušit, je po opětovném podání anti-TNF protilátky vysoká pravděpodobnost relapsu kožních změn.

### H3. Tvorba autoprotiáték a autoimunitní onemocnění

#### Stanovisko H3

Indukce tvorby autoprotiáték (ANA, anti-dsDNA) v průběhu léčby anti-TNF protilátkami je relativně častá, avšak jenom u malé části léčených pacientů vede ke klinicky manifestnímu polékovému systémovému lupusu erythematodes (SLE). Vznik SLE je důvodem k ukončení anti-TNF terapie a k převedení na VDZ nebo UST (EL3). V současné době nejsou relevantní data o podobném efektu VDZ a UST (EL2).

Indukce tvorby autoprotiáték (ANA, anti-dsDNA) v průběhu anti-TNF léčby je častým jevem (až 50 % pacientů) [176,177]. 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 [177,178]. Závažné klinické projevy polékového

SLE vyžadují ukončení BL, po kterém dochází zpravidla k ústupu obtíží [72,75]. Opětovné podání anti-TNF preparátu, který indukoval vznik SLE, vede obvykle k recidivě klinických projevů [75]. Nejsou dostatečná data týkající se bezpečného převedení na jiný biologický lék. Vzácně je u nemocných léčených anti-TNF protilátkami popisován vznik jiných autoimunitních chorob (např. leukocytoklastické vaskulitidy) [72].

#### H4. Nádorové komplikace biologické terapie

##### Stanovisko H4

Terapie anti-TNF protilátkami je spojena s mírným zvýšením rizika vzniku maligního melanomu a lymfomu (EL3). Nelze vyloučit podíl anti-TNF preparátů na zvýšení rizika vzniku hepatosplenického T-lymfomu (EL4).

Většina starších studií neprokazovala zvýšené riziko vzniku solidních nádorů při podávání anti-TNF terapie [75,171,179], výjimkou je mírně zvýšené riziko maligního melanomu [180]. Mírně zvýšené riziko melanomu ovšem bylo zjištěno i v populaci IBD pacientů bez souvislosti s jakoukoli léčbou [181]. 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 [182]. Rozsáhlá populační studie (téměř 190 tisíc pacientů s IBD) ovšem potvrdila mírný nárůst rizika lymfomu u pacientů léčených anti-TNF preparáty [183].

Velmi vzácnou, ale vysoce maligní komplikací popsanou u pacientů s IBD na BL je vznik hepatosplenického T-lymfomu (HSTCL) [184]. Zvýšenému riziku jsou vystaveni především mladí muži, u nichž je současně podáváno thiopurinové imunosupresivum [185].

Navíc byl vznik HSTCL 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 I

Biosimilární preparáty (biosimilars) jsou biologické látky podobné originálním biologikům, jejichž biologické vlastnosti nevykazují klinicky významné odlišnosti od produktů originálních. V ČR je schváleno užívání biosimilárního IFX a ADA v indikacích shodných s přípravky originálními. Dostupné informace v současné době potvrzují shodnou efektivitu a bezpečnost obou biosimilárních a originálních preparátů (EL2). Rozhodnutí o typu použitého léčiva je 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 [186,187]. 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 struktury) 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 [186].

Způsob uvedení biosimilárních biologik do klinické praxe se liší od běž-

ného postupu při vývoji nových léků i od postupu používaného u generických léčiv [188]. V souladu s aktuálním doporučením ECCO lze problematiku biosimilárních biologik shrnout do následujících bodů [189]:

1. Zavedení biosimilárních biologik vyžaduje ověření biosimilarity (*in vitro*), bioekvivalence (v referenční indikaci, zpravidla revmatologické) a následnou extrapolaci výsledků na populaci pacientů s IBD.
2. Dlouhodobá bezpečnost biosimilárních léčiv vyžaduje sledování velkých kohort léčených pacientů, ideálně v rámci registrů podporovaných výrobcí léčiv, plátcí zdravotní péče, odbornými společnostmi a patientskými organizacemi. V ČR jsou IBD pacienti léčení biologiky a inovativními preparáty sledováni v registru CREdit.
3. Změna z originálního na biosimilární preparát (tzv. switch) je akceptovatelná a bezpečná. Změna léčiva není vhodná jako řešení ztráty efektu nebo vzniku nežádoucích účinků původního preparátu. V současnosti není dostatek informací o návratu z biosimilárního na originální preparát (tzv. reverzní switch) nebo mnohočetných záměnách originálních a biosimilárních preparátů.
4. Změna preparátu vyžaduje adekvátní diskuzi mezi lékařem, pacientem a IBD sestrou.

## 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 proškolený zdravotnický personál (IBD se-

stry), který je seznámen s nežádoucími účinky terapie vč. alergických reakcí, které se mohou objevit v průběhu aplikace léku a bezprostředně po aplikaci. Pacienta lze zaškolit ve správné a bezpečné aplikaci injekcí ADA a GOL, kterou může následně provádět sám v domácím prostředí.

## 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, efektivity 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 a inovativními preparáty v rámci registru CREdit. Hlavním cílem je průběžné monitorování účinnosti léčby a výskytu nežádoucích účinků.

## K. Volba biologického preparátu

V současné době, po rozšíření portfolia biologických léčiv, nabývá otázka optimální volby biologika velké náležitosti. Je pochopitelnou snahou všech specialistů, kteří se léčbou IBD zabývají, podávat konkrétnímu pacientovi nejvhodnější lék s nejvyšší šancí dosáhnout dlouhodobé remise. Úvaha o vhodném preparátu je spojena s řadou hledisek, z nichž některé jsou nemedicínské povahy. Jde přede-

vším o ekonomickou nákladnost příslušné terapie. Z pochopitelných důvodů se do první linie zařazují léčiva nejlevnější a teprve při jejich neúčinnosti nebo zvýšenému riziku vedlejších a nežádoucích účinků přicházejí na řadu léky nákladnější. Rozhodnutí managementu zdravotnického zařízení, jaká terapie bude preferována, ochota plátců zdravotní péče podanou léčbu uhradit a také osobní zkušenosti lékaře jsou významnými okolnostmi při rozhodování. Druhou nemedicínskou, avšak významnou oblastí je přání pacienta, zda preferuje léčbu i.v. nebo s.c., a také jeho schopnost a ochota aplikovat si léčbu sám nebo docházet pravidelně do zdravotnického zařízení. Třetím a rozhodujícím hlediskem jsou medicínské aspekty vyplývající z farmakokinetického a farmakodynamického chování podávaného léčiva, aktivity a lokalizace nemoci, přecházející terapie, věku pacienta, komorbidit a další konkomitantní terapie. V dalším textu budou zmíněny pouze medicínské aspekty, které je nutno při volbě biologického preparátu analyzovat. Pečlivé zvážení příslušných kritérií je pak předpokladem pro zavedení tzv. terapie na míru (tailored therapy). Bohužel v současné době nejsou v klinické praxi využitelné žádné genetické, biochemické ani histologické prediktory, které by umožnily terapii kauzální nebo alespoň takovou, která blokuje převládající patofyziologický mechanismus zánětu. Princip tzv. precise medicíny zůstává i v současné době nedostižným ideálem a v klinické praxi se musíme řídit výhradně empirickými zkušenostmi. Proto je volba biologického preparátu a léčebné strategie kompromisem založeným na zhodnocení několika faktorů. V klinické praxi se ukázalo, že správný „medicínský“ výběr léčby je současně také nejefektivnější strategií ekonomickou. Terapie preparátem sice nejlevnějším, avšak u konkrétního pacienta nevýhodným pro vyšší riziko vedlejších účinků nebo nižší klinické účinnosti, bývá spojena s dal-

šími náklady na léčbu při řešení komplikací nemoci nebo vedlejších účinků léčby a je navýšena o náklady po nutném převedení na vyšší, zpravidla dražší linii léčby. V terapii IBD platí, že léčba, která byla zavedena jako první u nemocných, kteří ještě nebyli exponováni biologikem, je zdaleka nejefektivnější, a to bez ohledu na mechanismus protizánětlivého účinku. Je-li nemocný léčen méně vhodným preparátem v první linii, pak převedení na druhou nebo třetí linii BL může být spojeno s významně nižší efektivitou. Jinými slovy nesprávné „předlčení“ v první linii BL snižuje vyhlídky na dlouhodobou efektivitu po převedení na jiné preparáty.

## K1. Účinnost

U všech tří skupin preparátů byla v registračních studiích prokázána účinnost v indukční i udržovací fázi léčby středně těžké až těžké formy IBD v porovnání s placebem [3,14,15,17,47,50–53]. V současné době chybí výsledky tzv. head to head studií, které by přímo porovnály efektivitu jednotlivých preparátů v terapii IBD. Určité doplnění této mezery představují tzv. network meta-analýzy, které prostřednictvím složitých matematických a statistických modelů umožňují nepřímé srovnání efektivity několika preparátů nebo intervencí v případě absence přímého srovnání. Jejich velkou limitací však je to, že srovnávají studie s různým typem designu a odlišnou populací pacientů. Závěry těchto studií proto nelze spolehlivě uplatnit v klinické praxi a je nutno vyčkat na výsledky probíhajících head to head studií. Při výběru optimálního biologického preparátu je možné se orientovat podle specifických vlastností jednotlivých léčiv, které představují určité výhody, ale i limitace v konkrétních klinických situacích [190]. Určitou nevýhodou anti-TNF terapie, a to zvláště IFX, je jejich klinicky významná imunogenicita s tvorbou protilátkových protilátek (IFX 0–83 %; ADA 0–54 % a GOL 0–19 %) [9]. Ty mohou

být zodpovědné za ztrátu odpovědi na léčbu nebo vznik nežádoucích účinků. Právě snížením tvorby protilékových protilátek se vysvětluje vyšší účinnost dnes doporučené kombinované terapie IFX s imunosupresivou oproti monoterapii IFX [91]. Přínos imunosupresivní terapie v léčbě ADA je s ohledem na rozporuplné výsledky studií nejednoznačný. Výhodou VDZ i UST je jejich výrazně nižší imunogenicitu, s výskytem protilékových protilátek u méně než 5 % léčených pacientů [108]. Nižší imunogenicitu inovativních léků dává předpoklad pro dostatečný efekt monoterapie, bez potřeby kombinované imunosupresivní léčby.

## K2. Aktivita nemoci a věk

U pacientů s vysokou aktivitou IBD, u kterých je cílem terapie dosáhnout rychlého efektu nebo zabránit hrozícím komplikacím a urgentnímu chirurgickému výkonu, je preferována terapie IFX. Pacienti s vysokou aktivitou choroby mají zvýšenou clearance biologika, a proto zpravidla vyžadují k dosažení efektu vyšší expozici IFX. U mladších pacientů (< 50 let), u kterých je spíše problém kortikodependence a chronické aktivity IBD a kteří nemají závažnější komorbidity, je možno zvážit jakýkoli anti-TNF preparát (ADA, GOL, IFX). U nemocných, kteří selhali na konvenční terapii a mají věk nad 65 let, nebo u mladších pacientů s významnou komorbiditou zahrnující autoimunitní nebo nádorová onemocnění, přichází v úvahu zavedení selektivní BL bez systémového efektu VDZ.

## K3. Koincidující choroby

Asi u 5–7 % nemocných s UC, především mladších mužů, se objevuje PSC. Podávání anti-TNF léků u některých pacientů s UC může zhoršit průběh PSC nebo iniciovat nebo zhoršit cholestázu a usplížit potřebu jaterní transplantace (stanovisko transplantčního centra IKEM). Z těchto důvodů je terapie anti-TNF léčiv relativně kontraindikována

a jako biologický lék první volby je v současnosti preferován VDZ. Demyelinizační nemoci a roztroušená skleróza se objevují asi u 3–5 % nemocných s CD. Rovněž u těchto pacientů je podávání anti-TNF léčiv považováno za relativní kontraindikaci pro možnost zhoršení demyelinizačního procesu. Léčiva první volby jsou VDZ nebo UST. Rovněž u jiných autoimunitně zprostředkovaných chorob, jako je SLE disseminatus nebo imunokomplexové vaskulitidy, je preferována BL se selektivním gastrointestinálním působením (VDZ). Pacienti s anamnézou neoplastického onemocnění, zejména s maligním melanomem, lymfoproliferativními a myeloproliferativními chorobami nebo některými solidními nádory, jako jsou karcinom ledviny, močového měchýře a prsu, mohou být podávány anti-TNF léčbou destabilizováni, resp. jejich silný systémový imunosupresivní efekt může potencovat relaps předtím dobře kontrolovaného onkologického onemocnění. Lékem první volby je v těchto případech VDZ. U pacientů s prokázanými dysplastickými změnami ve sliznici tlustého nebo tenkého střeva je podávání jakékoli BL spojeno s vysokým rizikem akcelerace nádorové transformace.

## K4. Pooperační profylaxe a perioperační podávání biologik

V současné době existuje evidence pouze o efektivitě anti-TNF terapie v profylaxi pooperační rekurence u vysoce rizikových pacientů s CD a údaje o účinnosti nových biologických preparátů v této indikaci zatím zcela chybí [191]. V klinické praxi je relativně častá situace, že u nemocných na dlouhodobé terapii biologickými léčivými dojde ke ztrátě klinické odpovědi nebo vzniku komplikace a pacient je indikován k akutnímu nebo elektivnímu chirurgickému výkonu. Vyšší výskyt časných, hnisavých pooperačních komplikací u nemocných s UC léčených IFX vedl k doporučení, aby u těchto ne-

mocných byl prováděn dvoj- nebo trojdobý operační výkon (proktokolektomie a ileopouch-anální anastomóza) s přechodnou ileostomií. Zda je hlavním důvodem pro vyšší výskyt komplikací nepříznivý metabolický stav pacienta v důsledku vysoké aktivity choroby nebo se větší měrou na jejich vzniku podílí efekt BL, nebylo jednoznačně objasněno. U nemocných s CD není v současné době zcela jasné, zda předoperační podání anti-TNF léčby ovlivňuje výskyt časných pooperačních komplikací. I když pro novou inovativní BL chybí definitivní evidence, krátké zkušenosti s ní spíše podporují bezpečnost perioperativního podávání VDZ nebo UST.

## K5. Perianální forma CD

V případě komplexních perianálních píštělí jsou lékem první volby anti-TNF preparáty (IFX, event. ADA), pro které jsou dostatečná data i zkušenosti podporující efektivitu této léčby. Existují-li kontraindikace k zavedení anti-TNF terapie, je vhodným léčivem UST.

## K6. Mimostřevní projevy

U mimostřevních projevů, které jsou spojeny s aktivitou nemoci (kloubní, kožní, oční), je výhodné použít anti-TNF preparáty, které mají silný systémový efekt, případně UST u CD.

## K7. Gravidita

Všechny biologické preparáty (anti-TNF, VDZ, UST) jsou IgG1 protilátky, které od konce druhého trimestru přecházejí transplacentárně aktivním transportem do oběhu plodu, podobně jako jiné mateřské protilátky. Důsledkem toho jsou vyšší koncentrace léčiva v pupečnickové krvi oproti hladinám léčiva v krvi matky v době porodu. Na základě výsledků dosavadních studií je anti-TNF terapie považována za bezpečnou s ohledem na průběh těhotenství a na vývoj plodu. Navíc přibývají zkušenosti, které prokazují bezpečnost prenatální expozice této terapie i pro další postnatální

vývoj intrauterinně exponovaných dětí [123]. Dosud publikované údaje o nové BL (VDZ, UST) neprokazují jejich negativní vliv na průběh gravidity a vývoj plodu [192,193]. Nicméně z důvodu celkově malého počtu studovaných pacientek zatím chybí spolehlivá evidence o bezpečnosti této léčby v těhotenství.

#### K8. Předcházející terapie

U pacientů, u kterých nedošlo k primární odpovědi na anti-TNF léčbu v týdnu 8–12 od jejího zahájení, nemá smysl v ní pokračovat nebo ji nahrazovat léčivem ze stejné lékové skupiny. Vhodným postupem je podávat lék s jiným mechanismem účinku (VDZ, UST). U nemocných, u kterých došlo k druhotnému selhání léčby, tj. dobře zareagovali na zahájení léčby anti-TNF preparáty, je vhodné vyšetřit farmakokinetiku biologika a v případě neimunitního selhání při nízké hladině léčiva intenzifikovat léčbu zvýšením dávky biologika či zkrácením aplikačního intervalu, případně kombinovat oba

postupy [194]. Pokud je hladina dostatečná, jedná se o tzv. farmakodynamické selhání a je vhodné převedení na lék s jiným mechanismem účinku (VDZ, UST). Průkaz imunitně navozeného selhání vyvolaného tvorbou neutralizačních protilátek je indikací k převedení (switch) na jiný preparát ze stejné lékové skupiny (anti-TNF). V současné době nejsou ještě dostupná data dokládající efektivitu anti-TNF léčiv po selhání VDZ nebo UST.

#### K9. Výsledky pomocných vyšetřovacích metod

U pacientů s velmi vysokou hodnotou zánětlivých ukazatelů, zvláště CRP, je efektivita biologických léčiv vč. nových inovativních přípravků snížena v porovnání s pacienty s méně vystupňovanými projevy zánětu. V tomto ohledu je dobré při zahájení terapie zvážit podání IFX nebo ADA s vyšším dávkováním léčiva. Podobně je tomu u nemocných s prokázaným pokročilým endoskopickým nálezem, jako jsou hluboké a rozsáhlé vředy.

Literatura je dostupná u článku v elektronické podobě na [www.csgh.cz](http://www.csgh.cz).

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/Sublitted: 20. 2. 2019*

*Přijato/Accepted: 25. 2. 2019*

*MUDr. Martin Bortlík, Ph.D.*

*Klinické a výzkumné centrum*

*pro střevní záněty*

*ISCARE I.V.F. a.s.*

*Jankovcova 1569/2c*

*170 00 Praha 7*

*mbortlik@seznam.cz*

# ESGE Days 2019

Prague, Czech Republic • April 4 - 6, 2019

[www.esgedays.org](http://www.esgedays.org)

