

Doporučení pro podávání biologické terapie u idiopatických střevních zánětů: 2. vydání



Guidelines for the administration of biological therapy in patients with inflammatory bowel diseases: 2nd edition

M. Bortlík¹, 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 a M. Lukáš za Pracovní skupinu IBD ČGS

¹Klinické a výzkumné centrum pro střevní záněty, IS CARE Lighthouse a Interní klinika 1. LFUK a ÚVN Praha
Pracoviště spoluautorů jsou uvedena na webové stránce časopisu www.csgh.info.

Idiopatické střevní záněty (IBD), mezi které řadíme Crohnovu nemoc (CN), ulcerózní kolitidu (UC) a neklasifikovatelnou kolitidu (IBDU), jsou chronická imunitně zprostředkovaná, závažná onemocnění trávicího traktu neznámé etiologie, která nejsou medikamentózně vyléčitelná. Biologická léčba představuje v současnosti nejúčinnější způsob léčby těchto onemocnění. Jde o protizánětlivou terapii s promptním nástupem účinku, která je obvykle dobře tolerována. Je vhodná především pro nemocné s vysokou zánětlivou aktivitou, kteří nereagují na konvenční protizánětlivou terapii zahrnující podávání glukokortikoidů a imunosupresiv nebo kteří jsou k této léčbě intolerantní.

Z širšího pohledu do skupiny biologických léčiv můžeme zařadit všechny látky přirozené povahy nebo molekuly odvozené od přirozeně se vyskytujících látek, které tlumí specifická místa zánětlivé reakce. V užším významu u IBD rozumíme biologickou léčbou podávání monoklonálních protilátek namířených proti prozánětlivě působícímu glykoproteinu – tumor nekrozujícímu faktoru α (TNF- α), který je uvolňován z aktivovaných imunokompetentních

buněk po stimulaci antigenem. Bylo potvrzeno, že TNF- α je jedním z klíčových mediátorů v patogenezi CN a UC. Pro léčbu CN jsou v zemích Evropské unie registrovány dvě monoklonální antiTNF- α protilátky. Jde o infliximab (chimérická protilátka) a adalimumab (plně humánní protilátka). K léčbě nemocných s UC je zatím povolen jen infliximab, nicméně očekává se schválení adalimumabu také pro tuto indikaci.

V USA a Švýcarsku jsou k léčbě IBD schváleny další dva biologické léky: pegylovaný humanizovaný Fab' fragment monoklonální protilátky proti TNF- α – certolizumab pegol a selektivní inhibitor migrace leukocytů – natalizumab.

Biologická léčba je předmětem intenzivního zájmu základního a klinického výzkumu. Kromě studia již zmíněných preparátů zaměřeného na optimalizaci jejich použití nebo využití v nových indikacích je dalším cílem výzkumu vývoj nových látek, které zasahují na různých stupních zánětlivé kaskády uplatňující se v patogenezi IBD. Velmi slibným novým preparátem pro léčbu IBD se jeví monoklonální protilátka proti integrinovému receptoru $\alpha 4\beta 7$ – vedolizumab, který je v současné době v pokročilé fázi klinického testování u nemocných s CN

a UC. V tomto roce jsou očekávány definitivní výsledky, které by měly naznačit, zda tato látka bude v krátké době akceptována pro klinickou praxi.

Kromě nesporného přínosu biologických preparátů v terapii IBD je tato léčba spojena i s určitými problémy, mezi něž patří zejména ekonomická náročnost léčby a potenciální riziko závažných nežádoucích účinků. Dlouhodobá účinnost biologické terapie je limitována sekundární ztrátou odpovědi u značného počtu pacientů v průběhu udržovací fáze léčby. Pro biologickou léčbu více než pro jakoukoli jinou terapii IBD pacientů platí, že by měla být indikována pouze u těch nemocných, kteří z ní budou co nejvíce profitovat. Doporučení pro podávání biologické léčby u nemocných se střevními záněty by mělo pomoci dosáhnout maximální léčebné a ekonomické efektivity a minimalizace potenciálního rizika nežádoucích účinků této terapie.

Metody

V roce 2008 Pracovní skupina pro idiopatické střevní záněty České republiky vypracovala první doporučení pro podávání biologické léčby u pacientů s IBD [1]. Toto je druhé a přepracované

vydání, které bylo doplněno a upraveno o nové poznatky prezentované v uplynulých čtyřech letech. Podobně jako předchozí doporučení se opírá o výsledky mezinárodních studií, vlastní klinické zkušenosti zainteresovaných domácích odborníků a současně zohledňuje možnosti našeho zdravotnictví.

Postup při vzniku níže uvedených doporučení byl založen na stejném principu jako v případě jejich první verze. Stanovená problematika byla rozdělena do několika okruhů, které byly zpracovány určenými členy pracovní skupiny, kteří poté vypracovali návrhy jednotlivých doporučení. Vytvořená doporučení byla později diskutována na zasedání pracovní skupiny, které se uskutečnilo 2. 6. 2011 v penzionu Tři Věžičky u Jihlavy. Jednotlivé body doporučení byly přijímány jako konsenzuální stanovisko po schválení většinou (více než 70% souhlas s uvedeným tvrzením) účastníků. V případě nedostatečného souhlasu pokračovala diskuze a příslušné stanovisko bylo upraveno tak, aby bylo dosaženo alespoň 70% shody. Je potřeba mít na zřeteli, že v důsledku velmi rychlého vývoje v oblasti biologické terapie se mohou některá předkládaná stanoviska nebo názory v době jejich vydání již mírně odlišovat od aktuálního názoru. Věříme, že tato doporučení vytváří ucelený přehled o biologické terapii IBD, který je v souladu s doporučeními publikovanými a prezentovanými v posledních letech na mezinárodních i domácích odborných fórech.

Doporučení

A. Indikace k zahájení biologické terapie u CN

- A1.** Střední a vysoká aktivita.
- A2.** Perianální píštěle.
- A3.** Kortikodependentní průběh.
- A4.** Vysoké riziko nepříznivého průběhu onemocnění (tzv. akcelerovaná step-up léčba, též časně akcelerovaná léčba).

A1. Základní terapií střední až vysoké aktivity CN jsou glukokortikoidy se systémovým účinkem a podávání imuno-

supresiv (thiopuriny, event. metotrexát). U nemocných, u kterých nedošlo k odpovědi na terapii vedenou v doporučených dávkách a podávanou po dostatečnou dobu, nebo u nemocných, u kterých je léčba spojena s nežádoucími účinky nebo projevy intolerance, je indikováno zahájení biologické terapie [2–5].

A2. Složitě (komplexně) perianální píštěle, které nereagují na antibiotickou a/nebo imunosupresivní terapii v kombinaci s chirurgickou intervencí, jsou indikací k biologické léčbě [2,3,5–7]. Před podáním biologické terapie je nutné vyložit přítomnosti abscesu, resp. zajistit jeho drenáž [2]. V případě rektovaginálních píštělí je účinnost biologické léčby nižší v porovnání s píštělemi perianálními [8]. Biologická léčba je vhodná před chirurgickým řešením v podobě lalokové plastiky (advancement flap) k dosažení slizničního zhojení při zánětlivé aktivitě v rektu [9,10].

A3. U pacientů s kortikodependentním průběhem nemoci (nemožnost v průběhu tří měsíců snížit denní dávku kortikosteroidů pod 10 mg prednisonu nebo ekvipotentní dávku metylprednisonu nebo dojde-li k relapsu choroby do tří měsíců po vysazení léčby kortikoidy) a neúčinností imunosupresivní terapie nebo u pacientů, u kterých je imunosupresivní terapie spojena s nežádoucími účinky nebo intolerancí, by měla být zvážena biologická terapie. Cílem biologické léčby je snížení nebo vysazení glukokortikoidů a minimalizace jejich četných nežádoucích účinků [2,3].

A4. Za akcelerovanou step-up (též časně akcelerovanou) léčbu se považuje zahájení biologické terapie (obvykle v kombinaci s imunosupresivou) v krátkém odstupu od stanovení diagnózy u pacientů, kteří mají prognosticky nepříznivé známky průběhu onemocnění [3,11]. Jde především o nemocné ve věku nižším než 17 let v době diagnózy, s perianálním postižením, s extenzivním postižením tenkého střeva a s rychlou progresí choroby do stadia penetrujících komplikací v podobě intraabdominálních abscesů

nebo píštělí [3,11]. Potenciální indikací biologické léčby u vysoce rizikových pacientů s CN může být v budoucnu také pooperační profylaxe recidivy CN [12,13]. V současné době probíhají klinické studie zaměřené na posouzení efektu antiTNF- α v této indikaci.

B. Indikace k zahájení biologické léčby u UC

- B1.** Střední a vysoká aktivita nemoci.
- B2.** Záchranná terapie u nemocných s vysokou aktivitou nemoci.
- B3.** Kortikodependentní průběh.

B1. 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 na místě zvážit biologickou terapii [2,3,14,15].

B2. Infliximab je možné užít jako záchrannou léčbu u nemocných s vysokou aktivitou UC, kteří neodpovídají na několikadenní (3–5denní) podávání intravenózních glukokortikoidů [16]. Jednorázová infuze infliximabu představuje alternativu k intravenóznímu podání cyklosporinu [5,17,18]. Výhodou infliximabu je vyšší bezpečnost a možnost dlouhodobé udržovací terapie při pozitivní odpovědi (cyklosporin představuje krátkodobou, tzv. přemosťující terapii k dalšímu dlouhodobému podávání thiopurinů) [15,17]. V současné době je infliximab v této indikaci preferován před cyklosporinem.

B3. 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 biologická terapie [17].

C. Extraintestinální manifestace

- C1.** Mimostřevní projevy vázané na aktivitu IBD.
- C2.** Některé mimostřevní projevy nebo koincidující nemoci nezávislé na aktivitě IBD.

C1. Účinnost biologické terapie byla pozorována i v léčbě některých extra-intestinálních komplikací [19]. Mimo-střevní projevy vázané na vysokou aktivitu nemoci představují velmi vhodné indikace k zavedení biologické terapie. Jde především o projevy kožní (pyoderma gangrenosum, erythema nodosum), oční (iridocyklitida, recidivující episkleritida) a kloubní (enteropatická artritida I. typu) [19–22].

C2. Po konzultaci s revmatologem je vhodné zvážit biologickou léčbu u nemocných s IBD a koincidující ankylózující spondylitidou, sakroileitidou nebo revmatoidní artritidou [19,23]. Biologická terapie nemá vliv na průběh primární sklerózující cholangitidy [24].

D. Kontraindikace biologické léčby

- D1.** Těžká alergická reakce.
- D2.** Aktivní infekce, sepse.
- D3.** Absces bez předchozí sanace.
- D4.** Demyelinizační onemocnění.
- D5.** Srdeční insuficience NYHA III–IV.
- D6.** Malignita v posledních pěti letech.
- D7.** Náhlá příhoda břšní.

D1. Vznik těžké alergické reakce nebo anafylaktického šoku je indikací k ukončení terapie daným biologickým preparátem. V takovém případě je možné pacienta převést na jiný antiTNF- α preparát [25].

D2. Probíhající těžší bakteriální nebo virová infekce či dokonce sepse je absolutní kontraindikací jakékoli imunosupresivní léčby včetně biologické terapie [2]. Biologická terapie zvyšuje riziko intracelulárních infekcí (tuberkulóza, histoplazmóza, listerióza) [26,27], proto je nutné před jejím zahájením provést screening na latentní tuberkulózu. Biologickou léčbu je v tomto případě možno podat až po dohodě s pneumologem, zpravidla po zavedení profylaktické léčby anti-tuberkulotiky (izoniazid).

Podávání biologické a imunosupresivní terapie u pacientů s infekcí virem hepatitidy B (HBV) je spojeno s vysokým rizikem reaktivace HBV a možností rozvoje jaterního selhání [28,29].

V případě přítomnosti HBV infekce a potřebě biologické terapie je nutné současné podávání nukleosidových analogů [28,29]. Na rozdíl od HBV neovlivňuje biologická a imunosupresivní terapie průběh infekce virem hepatitidy C (HCV), a proto se zdá být podání biologické léčby bezpečné, a to i u aktivní chronické HCV infekce [28,29].

D3. Nedrenované abscesové ložisko v dutině břšní, v pánvi nebo v perianální oblasti představuje vysoké riziko vzniku těžkého septického stavu [30]. Podání biologické léčby je možné až po zajištění drenáže abscesu [2].

D4. Z důvodu popsané exacerbace preexistujícího demyelinizačního onemocnění (roztrošená skleróza, optická neuritida) je toto onemocnění považováno za kontraindikaci léčby biologickou terapií [31,32]. Autoimunitní choroby, jako jsou vaskulitidy, systémový lupus erytematos a sklerodermie, představují vysoké riziko aktivizace [33].

D5. Pokročilé srdeční selhávání NYHA III–IV je absolutní kontraindikací této léčby [34]. U nemocných s mírnými, avšak manifestními projevy srdeční nedostatečnosti (NYHA I–II), je vhodné před eventuálním zahájením biologické léčby konzultovat ošetřujícího kardiologa.

D6. Maligní onemocnění v anamnéze je relativní kontraindikací k zavedení biologické léčby. Důvodem je možné riziko recidivy nádorového procesu při potlačení imunitní reaktivity. Biologická léčba by proto měla být zahájena až po poradě s onkologem [35]. V případě anamnézy kolorektální dysplazie chybí v současné době důkazy, které by podporovaly nebo bránily použití biologické terapie. U nemocných s kolorektální dysplazií vzniklou v souvislosti s IBD nelze biologickou léčbu doporučit, vhodná je chirurgická léčba – kolektomie.

D7. Náhlá příhoda břšní (perforace trávicí trubice, toxické megakolon, masivní krvácení) je indikována k chirurgické léčbě a biologická léčba nemá v těchto případech podstatnění.

E. Podávání infliximabu

E1. Screeningová vyšetření na latentní tuberkulózu a HBV infekci a vyloučení střevní superinfekce.

E2. Indukční terapie třemi infuzemi v 0., 2. a 6. týdnu v dávce 5 mg/kg.

E3. Zhodnocení efektu léčby po ukončení indukční fáze.

E4. Udržovací terapie 5 mg/kg v intervalu osmi týdnů při pozitivní odpovědi na indukční fázi.

E5. Cílené ukončení léčby.

E6. Intenzifikace léčby při druhotné ztrátě odpovědi.

E7. Farmakokinetika infliximabu.

E8. Konkomitantní imunosupresivní terapie thiopuriny v indukční i udržovací fázi léčby.

E9. Ukončení kouření cigaret.

E1. Protilátky proti TNF- α potlačují tvorbu granulomů a ohraničení mykobakteriální infekce. U pacientů se skrytou (latentní) TBC hrozí proto riziko její reaktivity [26,27,36]. V případě reaktivity jsou častěji pozorovány formy extrapulmonální a diseminované [27,36]. Před zahájením biologické terapie je nutno provést screening na latentní TBC, který zahrnuje RTG plic ve dvou projekcích, Quantiferon test a/nebo kožní test Mantoux II. Rutinní zavedení screeningu vedlo ke snížení výskytu TBC mezi pacienty s IBD léčenými biologickou léčbou na úroveň běžné populace.

Pacienti s chronickou HBV infekcí léčení imunosupresivní a/nebo biologickou léčbou mají vysoké riziko reaktivity HBV replikace s následnou hepatitidou a možným jaterním selháním [27,29]. Proto by všichni pacienti před zahájením biologické léčby měli být sérologicky vyšetřeni na přítomnost HBV infekce.

Vznik CMV kolitidy v rámci reaktivity CMV infekce je poměrně častou infekční komplikací u pacientů s UC nebo CN kolitidou, kteří jsou léčení imunosupresivou a(nebo) glukokortikoidy [27]. Diagnostika se opírá o průkaz CMV infekce z biotických vzorků sliznice střeva pomocí imuno-

histochemického vyšetření nebo metodou PCR [27].

Pacienti s UC a CN kolitidou mají zvýšené riziko infekce *Clostridium difficile* ve srovnání s non-IBD populací [37,38]. Dalšími rizikovými faktory pro rozvoj infekce je kromě antibiotické terapie a vyššího věku také terapie imunosupresivy a kortikoidy [37–39]. Vzhledem k tomu, že projevy infekce *Clostridium difficile* klinicky napodobují relaps onemocnění (UC), měli by mít všichni pacienti s UC a CN kolitidou před zahájením biologické terapie vyloučenou klostridiovou superinfekci. Diagnostika je založena na průkazu klostridiového toxinu A i B ve vzorku stolice [27].

E2. V indukční fázi je jednoznačně preferováno podání tří infuzí infliximabu ve standardní dávce 5 mg/kg v týdnech 0, 2 a 6 před podáním pouze jedné infuze z důvodu vyššího počtu dosažených klinických i endoskopických remisí [25]. V současnosti chybí důkazy pro vyšší efektivitu infliximabu v dávce 10 mg/kg v indukční léčbě.

E3. K posouzení efektu biologické léčby se využívá klinické zhodnocení stavu pacienta a posouzení laboratorních parametrů. Optimálně se účinnost léčby hodnotí v 10.–14. týdnu od zahájení léčby. U nemocných s UC je velmi vhodné provést kontrolní endoskopické vyšetření. Neodpovídavost na indukční terapii (tzv. „primární non-response“) je indikací k ukončení léčby. Pro efekt navýšení dávky infliximabu u primárních non-responderů na 10 mg/kg chybí důkazy. Některé práce ukazují na možnost úspěšného převedení primárních non-responderů na jiný antiTNF- α preparát, nicméně je potřeba dalších studií k ověření této indikace [40,41]. Vždy je nutné u pacientů s primární neodpovídavostí zvážit jinou léčebnou medikamentózní strategii nebo chirurgickou léčbu.

E4. Je-li dosaženo pozitivní klinické odpovědi po indukční fázi léčby, pak je doporučeno přejít na dlouhodobou udržovací léčbu infliximabem v intervalu osmi týdnů. Délka udržovací terapie není

přesně stanovena, ale měla by pokračovat nejméně po dobu jednoho roku s následným opětovným zhodnocením stavu. Změna terapie z infliximabu na adalimumab u nemocného s CN a setrvalou odpovědí není vhodná a zvyšuje riziko selhání léčby [42]. U nemocných s komplikovaným průběhem onemocnění, při přetrvávající potřebě kortikoidů, při perzistující endoskopické aktivitě nemoci a přítomnosti perianální píštěle nebo známkách nekompletního zhojení na MRI a/nebo endosonografii je vhodné dlouhodobé pokračování v antiTNF- α terapii [2,35,43,44]. Pravidelná udržovací léčba v osmítýdenních intervalech je preferována před terapií epizodickou (nepravidelnou) z důvodu vyšší efektivity [45]. Tzv. bridging terapie (ukončení infliximabu po úspěšné indukci a pokračování v léčbě imunosupresivy) není u nemocných s CN efektivní [2]. Někteří pacienti s UC refrakterní na intravenózní podání kortikoidů, kteří odpověděli na jednorázovou infuzi infliximabu, mohou profitovat z dlouhodobé léčby thiopuriny i bez opakované aplikace infliximabu [2,46]. Tento způsob léčby však bude vyžadovat ověření v dalších studiích.

E5. Cílené ukončení biologické léčby je možné u části nemocných s CN, kteří jsou v kompletní (hluboké) remisi, tj. bez klinických, laboratorních a endoskopických známek aktivity zánětu [44]. Vždy je vhodné v těchto případech pokračovat v udržovací terapii imunosupresivem. V případě relapsu po předchozím ukončení antiTNF- α terapie z důvodu remise je možno znovu podat biologickou léčbu s vysokou pravděpodobností příznivé odpovědi [44]. Je pravděpodobné, že podobný postup lze uplatnit i u nemocných s UC, ačkoli spolehlivá data z klinických studií nejsou k dispozici. Spolehlivé prognostické ukazatele bezpečného ukončení dlouhodobé biologické léčby u nemocných s IBD nejsou v současné době známy.

E6. Ztráta odpovědi (tzv. sekundární non-response) postihuje až 30 % pa-

cientů v průběhu prvního roku, v dalších letech ztrácí odpověď nejméně 10–15 % nemocných ročně [47,48]. V případě nedostupnosti farmakokinetického monitorování je v takovém případě metodou volby intenzifikace stávající léčby infliximabem, a to zkrácením délky infuzního intervalu na 6–4 týdnů a/nebo navýšením dávky na 10 mg/kg. Další možností je převedení na jinou antiTNF- α terapii. Nicméně změna antiTNF- α preparátu z důvodu selhání primární léčby bývá spojena s celkově nižší účinností následné antiTNF- α terapie [49–51].

E7. Vysoká (terapeutická) hladina infliximabu zvyšuje pravděpodobnost dlouhodobé odpovědi na léčbu a snižuje riziko sekundární neodpovídavosti [52–54]. Tvorba protilátek proti infliximabu (ATI) může být jedním z faktorů vedoucích ke snížení sérových koncentrací infliximabu s následnou ztrátou odpovědi [55–57]. Stanovení hladin infliximabu a ATI může přispět k rozhodnutí o další léčbě při sekundární ztrátě odpovědi: primárně je vhodná intenzifikace léčby při nízkých hladinách infliximabu a negativitě ATI; převedení na jiný antiTNF- α preparát je vhodné při pozitivitě ATI nebo vysokých hladinách infliximabu [49,58]. Klinický význam monitorování farmakokinetiky infliximabu bude nutno ověřit v dalších klinických studiích, proto nelze toto vyšetření v současné době doporučit pro běžnou klinickou praxi.

E8. Recentní studie, na rozdíl od předchozích převážně post-hoc nebo retrospektivních analýz, naznačují přínos konkomitantní imunosupresivní terapie thiopuriny v léčbě infliximabem u pacientů s CN i UC [59–62]. Nejvyšší stupeň důkazů o účinnosti konkomitantní imunosupresivní terapie přináší poslední dvě prospektivní, randomizované, kontrolované studie SONIC (CN) a SUCCESS (UC) [59,60]. V obou případech byla potvrzena vyšší účinnost kombinované léčby infliximabem a thiopurinovým imunosupresivem ve srovnání s monoterapií infliximabem. Také

retrospektivní analýza souboru IBD pacientů léčených v podmínkách klinické praxe svědčí pro vyšší efektivitu kombinované terapie [61].

I když klinické studie neprokazují zvýšené riziko infekčních komplikací u kombinované léčby ve srovnání s monoterapií infliximabem, některé práce a zejména dosavadní klinické zkušenosti poukazují na zvýšené riziko zejména oportunních infekčních komplikací u pacientů na kombinované terapii biologiky a imunosupresivy včetně kortikoidů [59,63,64]. Proto by kombinovaná imunosupresivní léčba měla být u každého pacienta, a zvláště u starších jedinců (nad 50 let), pečlivě zvážena a monitorována.

E9. Kouření je odpovědné u pacientů s CN za celkové snížení odpovědi na biologickou terapii a zkrácení délky účinku [65,66]. Je rovněž rizikovým faktorem infekčních komplikací v oblasti respiračního traktu.

F. Podávání adalimumabu u CN

F1. Screeningová vyšetření před zahájením terapie adalimumabem jsou stejná jako v případě léčby infliximabem.

F2. Indukční režim spočívající v dávce 160 mg adalimumabu s.c. v nulovém týdnu, s následným podáním 80 mg ve druhém týdnu.

F3. Zhodnocení efektu léčby za 6–12 týdnů od zahájení léčby.

F4. Udržovací terapie 40 mg s.c. v intervalu dvou týdnů v případě pozitivní odpovědi.

F5. Intenzifikace léčby při druhotné ztrátě odpovědi.

F6. Konkomitantní imunosupresivní terapie v dlouhodobé terapii může být efektivnější oproti monoterapii adalimumabem.

F1. Doporučená screeningová vyšetření před zahájením terapie adalimumabem jsou stejná jako v případě infliximabu a jsou podrobně popsána v bodě E1.

F2. Nejeftivnějším indukčním režimem je podávání 160 mg v nul-

tém a 80 mg s.c. ve druhém týdnu léčby, s následnou aplikací 40 mg s.c. ve dvoutýdenních intervalech. Indukční dávkování 80/40 mg s.c. v nulovém a druhém týdnu je spojeno s nižší účinností a bylo identifikováno jako rizikový faktor sekundární ztráty odpovědi a potřeby intenzifikace léčby [67].

F3. Posouzení efektu léčby adalimumabem pomocí klinických a laboratorních parametrů by mělo být provedeno za 6–12 týdnů od zahájení léčby [2,68]. Z důvodu opožděného nástupu účinku je proto u části nemocných nutná aplikace dalších dávek adalimumabu (40 mg v intervalu dvou týdnů) po úvodních dvou indukčních dávkách předtím, než zhodnotíme efekt indukční léčby [2].

F4. Udržovací terapie je vhodná a je indikována u nemocných, kteří odpověděli příznivě na úvodní léčbu. Doporučené dávkování je 40 mg s.c. ve dvoutýdenních intervalech. Délka udržovací léčby není stanovena, vhodné je pokračovat nejméně po dobu jednoho roku s následným zhodnocením stavu a individuálním rozhodnutím o dalším pokračování [68].

F5. Potřeba intenzifikace léčby adalimumabem z důvodu sekundární ztráty odpovědi se pohybuje kolem 25 % v průběhu jednoho roku léčby [47]. Doporučeným způsobem intenzifikace je zkrácení délky intervalu na jednou týdně v dávce 40 mg s.c. [2]. V současné době nemáme spolehlivá data o účinnosti infliximabu u pacientů se sekundární ztrátou odpovědi na adalimumab, nicméně v klinické praxi část těchto nemocných odpovídá příznivě na indukční léčbu infliximabem.

F6. Ačkoli nejsou spolehlivá data potvrzující vliv konkomitantní imunosupresivní terapie na léčbu adalimumabem, v klinické praxi se jeví kombinovaná léčba účinnější oproti monoterapii adalimumabem. Podobně jako při terapii infliximabem je zvýšené riziko infekčních komplikací při kombinované léčbě.

G. Biologická terapie ve speciálních situacích

G1. Gravidita, kojení a vakcinace novorozenců. Dosavadní klinická pozorování prokazují bezpečnost podávání infliximabu i adalimumabu v průběhu gravidity [69–74]. Protože se jedná o monoklonální protilátky, které aktivně prostupují placentární bariérou od konce 2. trimestru, doporučuje se ukončit léčbu infliximabem nebo adalimumabem na konci 2. trimestru gravidity [70,75–77].

G2. Perioperační podání biologické terapie. Předoperační podání biologické terapie nezvyšuje pooperační komplikace u pacientů s CN. Některá data ukazují na možnost zvýšení infekčních pooperačních komplikací u pacientů s UC.

G3. Pouchitida. Infliximab je účinný v léčbě chronické refrakterní pouchitidy. Pro účinnost adalimumabu chybí v současné době důkazy.

G4. UC asociovaná s primární sklerozující cholangitidou (PSC). V současné době není známo, zda koincidující PSC ovlivňuje účinnost biologické léčby u nemocných s UC. Před podáním biologické léčby by mělo být zváženo také provedení kolektomie.

G5. Vakcinace. Živé atenuované vakcíny jsou v průběhu biologické terapie kontraindikovány, neživé vakcíny jsou bezpečné.

G6. Biologická léčba v dětském věku. U dětských pacientů starších šesti let je infliximab povolen pro léčbu vysoce aktivní CN a UC.

G1. V indikovaných případech je možno biologickou léčbu podat i ve 3. trimestru. Dosavadní, i když limitovaná data ukazují, že antiTNF- α preparáty neprocházejí vůbec nebo jen v minimálním množství do mateřského mléka [75,78]. Laktace proto není v průběhu biologické léčby omezena. Ojedinelé klinické zkušenosti ukazují na to, že je možné biologickou léčbu výjimečně zahájit také u pacientek, u nichž dojde ke zhoršení stavu (relapsu IBD) v průběhu gravidity. V současné době však nejsou do-

statečná data potvrzující jednoznačnou bezpečnost tohoto postupu.

G2. Perioperační podání infliximabu a pravděpodobně i adalimumabu u pacientů s CN nezvyšuje riziko časných ani pozdních pooperačních komplikací [79,80]. Předoperační podávání biologické terapie je v indikovaných případech výhodné z důvodu snížení rozsahu zánětlivého infiltrátu a omezení následné chirurgické resekce. Kombinace chirurgické léčby (incize, drenáž, advancement flap) a biologické terapie je základem léčby komplexních perianálních píštělí u pacientů s CN [2]. U nemocných s UC některé retrospektivní studie ukázaly, že perioperační podávání infliximabu před vytvořením ileopouch-anální anastomózy (IPAA) může zvyšovat frekvenci infekčních komplikací [81–83]. Prospektivní sledování potvrzující uvedené riziko v současné době chybí.

G3. Chronická pouchitida je jednou z vedoucích příčin selhání IPAA s nutností trvalé ileostomie. Kumulativní pravděpodobnost nejméně jedné ataky pouchitidy se udává mezi 15 a 50 % [84–86]. Přibližně 10–20 % pacientů vyvine chronickou pouchitidu, která nereaguje na protražovanou a/nebo kombinovanou terapii antibiotiky, případně imunosupresivou nebo kortikoidy [87]. Dle dosavadních retrospektivních a malých prospektivních nekontrolovaných studií se léčba infliximabem ukazuje jako účinná krátkodobá i dlouhodobá léčebná strategie u pacientů s refrakterní chronickou pouchitidou [88–90]. K přesnému ověření efektivity infliximabu v této indikaci bude nutné vyčkat výsledků randomizovaných kontrolovaných studií.

G4. Hodnocení efektu biologické léčby u pacientů s IBD a konkomitantní PSC je obtížné pro nedostatek dat. Nedostatečný efekt biologické léčby je důvodem k časně indikaci kolektomie z důvodu vysokého rizika kolorektálního karcinomu u těchto nemocných. V indikovaných případech, po zvážení všech potenciálních rizik, je biologická léčba možná i po transplantaci jater. V ta-

kové situaci je však vždy nutno zvážit možnost chirurgické léčby před podáním biologické léčby.

G5. Živé atenuované vakcíny jsou v průběhu imunosupresivní terapie včetně biologické léčby kontraindikovány. Neživé vakcíny jsou považovány za bezpečné, imunosupresivní terapie však může způsobit oslabení jejich účinku [28,91]. Podrobnosti týkající se očkování jsou uvedeny v doporučeních pro prevenci oportunních infekcí a vakcinaci pacientů s IBD publikovaných Pracovní skupinou pro IBD v roce 2010 [28].

G6. U dětských pacientů s CN a UC* starších šesti let je schváleno podávání infliximabu, pokud byla předcházející terapie kortikoidy a/nebo imunosupresivou inefektivní nebo byla spojena s významnými nežádoucími účinky. Biologická terapie je indikována zejména u pacientů s CN, kteří mají perianální formu onemocnění, poruchu růstu či extraintestinální příznaky. Klinické studie potvrdily vysokou účinnost u dětských pacientů s CN (odpověď na indukční léčbu v 88 %, z nichž dvě třetiny dosahují remise v jednom roce léčby) i s UC (odpověď na indukční léčbu v 73 %, z nichž polovina dosahuje remise v jednom roce léčby) [92,93]. Infliximab může být použit i jako záchranná terapie u těžké akutní formy UC [94]. U 42–66 % dětí léčených infliximabem byl popsán vznik závislosti na infliximabu, tzv. infliximab-dependence charakterizovaný časným relapsem nemoci při vysazení terapie s nutností opakovaného a dlouhodobého podávání terapie [95–97]. Adalimumab není doposud pro dětské pacienty s CN a UC oficiálně povolen, nicméně recentní data dokladují jeho efektivitu a bezpečnost u vysoce aktivní formy CN [98]. Z infliximab-naivních pacientů odpovědělo 63 % na indukční terapii adalimumabem a 57 % dosáhlo remise v týdnu 26 [98]. U vysoce aktivní formy nemoci lze použít biologickou léčbu u dětí v režimu „top-down“ [9]. U dětských pacientů má být biologická terapie

dlouhodobá z důvodu udržení optimálního růstu a vývoje organismu. Použití biologických léků u dětí mladších šesti let je v kompetenci příslušného specialisty na dětskou gastroenterologii.

* Remicade pro léčbu ulcerózní kolitidy u dětí v době tisku časopisu nebyl ještě schválen, předpokládaný termín schválení v první polovině roku 2012. Blíže na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000240/WC500120676.pdf.

H. Podávání biologické terapie a monitorování pacientů

H1. Aplikaci infuzí nebo injekcí provádí lékař nebo speciálně vyškolený střední zdravotnický personál. Po náležitém zaškolení může aplikaci adalimumabu provádět pacient v domácím prostředí.

H2. Aplikáční místnost musí obsahovat veškeré vybavení pro léčbu alergických reakcí a resuscitaci.

H3. Klinické monitorování efektivity léčby a výskytu nežádoucích účinků terapie je v rukou ošetřujícího lékaře. Je doporučeno pečlivě monitorovat pacienty včetně oportunních infekcí v průběhu podávání léku a v období šesti měsíců po skončení léčby.

H4. Je doporučeno vést prospektivní databázi k monitorování efektivity a bezpečnosti biologické léčby.

H1. Aplikace infuzí s infliximabem nebo injekcí s adalimumabem provádí proškolený zdravotnický personál (IBD sestry), který je seznámen s nežádoucími účinky terapie včetně alergických reakcí, které se mohou objevit v průběhu a bezprostředně po aplikaci léku. Pacienta lze zaškolit ve správné a bezpečné aplikaci injekcí adalimumabu, kterou může následně provádět sám v domácím prostředí.

H2. Podávání infliximabu by mělo probíhat ve speciálně vybavených a k tomuto účelu určených místnostech, kde je veškeré přístrojové a medikamentózní vybavení pro řešení závažných alergických reakcí. Musí být zajištěna

dostupnost anesteziologa a lůžka na jednotce intenzivní péče včetně možnosti umělé plicní ventilace.

H3. Ošetřující lékař kontroluje klinický stav pacienta, efektivitu podávané terapie a výskyt nežádoucích účinků. Rozhoduje o léčebné strategii a eventuálním ukončení léčby.

H4. V každém centru pro biologickou léčbu je doporučeno vést databázi pacientů léčených biologickými preparáty pro možnost průběžného monitorování účinnosti léčby a výskytu nežádoucích účinků.

CH. Profylaxe a léčba alergických reakcí na infliximab

CH1. *Nebyl prokázán efekt premedikace kortikoidy a/nebo antihistaminiky v primární prevenci infuzních alergických reakcí. V případě již prodělané infuzní reakce a při pokračování v terapii infliximabem je doporučeno před každou další aplikací podat hydrokortizon 200 mg i.v. nebo metylprednizolon 40 mg i.v., s terapií antihistaminiky, nebo bez ní a zpomalit rychlost infuze na polovinu až třetinu původní rychlosti.*

CH2. *Nebyl prokázán efekt premedikace kortikoidy a/nebo antihistaminiky v primární prevenci alergické reakce opožděného typu. Při jejím vzniku je doporučeno ukončení léčby infliximabem a převedení pacienta na terapii adalimumabem.*

CH3. *V případě infuzní alergické reakce je nutno okamžitě přerušit infuzi. Následnou léčbu alergické reakce řídí ošetřující lékař podle tíže a charakteru reakce. Těžká alergická reakce je indikací k ukončení léčby infliximabem s převedením na terapii adalimumabem. U mírnějších reakcí je možno pokusit se pokračovat v léčbě infliximabem, doporučuje se podat protialergickou premedikaci. Alternativou je převedení pacienta na adalimumab. Léčba opožděné alergické reakce spočívá v podání systémových kortikoidů.*

CH1. Infuzní alergické reakce (obvykle anafylaktoidního typu, non-IgE mediované) jsou popisovány u 10–40 % léčených pacientů a jsou častěji spojeny se vznikem ATI [99–101]. Rutinní stanovení ATI v klinické praxi zatím není přínosné pro predikci alergických reakcí. Infuzní alergické reakce jsou častější při epizodickém podávání infliximabu a opakování biologické terapie v časovém intervalu delším než šest měsíců od předchozí aplikace, nejvyšší riziko je pak při podání druhé infuze [99,101]. Udržovací léčba infliximabem v pravidelných časových intervalech a konkomitantní terapie imunosupresivou významně snižují vznik ATI a frekvenci alergických reakcí [55–57,99].

V případě prodělané mírné alergické reakce se při pokračování terapie infliximabem doporučuje před další infuzí podat hydrokortizon 200 mg i.v. nebo metylprednizolon 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.

CH2. Alergické reakce opožděného typu se objevují 1–14 dní po aplikaci infuze a projevují se bolestmi a ztuhlostí kloubů, svalů, horečkou a únavou [25]. Při vzniku opožděné reakce je preferováno ukončení terapie infliximabem a převedení pacienta na léčbu adalimumabem. Pokračování v léčbě infliximabem 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, například polékového lupusu nebo jiné formy polékové artropatie.

CH3. V každém centru, kde je podávána biologická terapie, musí být erudovaný personál zahrnující IBD sestry a lékaře, který okamžitě reaguje na vzniklou alergickou reakci. V případě

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. 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 infliximabem s eventuálním převedením na terapii adalimumabem. U mírnějších reakcí je možno pokusit se pokračovat v terapii infliximabem při aplikaci opatření sekundární prevence popsané v bodě **CH1**. Alternativou je okamžité převedení na terapii adalimumabem.

Léčba opožděné alergické reakce spočívá v podání systémových kortikoidů v dávce a délce závislé na charakteru a intenzitě obtíží.

I. Nežádoucí účinky

I1. *Biologická léčba je rizikovým faktorem infekčních komplikací (především oportunních infekcí).*

I2. *Kožní nežádoucí účinky v průběhu biologické léčby jsou časté. Ve většině případů jde jen o mírné projevy, které dobře reagují na lokální nebo celkovou terapii.*

I3. *Indukce tvorby autoantilát (ANA, anti-dsDNA) v průběhu biologické léčby 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 biologickou léčbu.*

I4. *Nebylo prokázáno zvýšené riziko vzniku solidních nádorů při léčbě antiTNF- α preparáty. Některá data ukazují na možnost zvýšeného rizika vzniku non-Hodgkinských lymfomů a kožních nemelanomových nádorů.*

I1. Pacienti s IBD bez imunosupresivní léčby nemají zvýšený výskyt imuno-

deficience v porovnání se zdravou populací [27]. Imunosupresivní léčba, včetně biologické terapie, je rizikovým faktorem infekčních komplikací, zejména oportunních infekcí [27,63,91]. Randomizované kontrolované studie, bezpečnostní registry, kohortové studie i metaanalýza neprokazují jednoznačně zvýšený výskyt závažných infekčních komplikací při biologické léčbě ve srovnání s konvenční imunosupresivní terapií [4,67,102–104]. Riziko infekce ovšem významně stoupá v případě kombinované terapie (biologikum, imunosupresivum, kortikoid) [63]. Kombinace dvou uvedených léků zvyšuje riziko infekce trojnásobně, při aplikaci všech tří lékových skupin současně stoupá riziko oportunní infekce až 17× [63]. Další rizikové faktory představují věk (nad 50 let), malnutrice a závažná přidružená onemocnění [27,63,102,103,105]. Přestože je antiTNF- α 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 a respirační infekce jsou při biologické terapii relativně časté. U všech nemocných je doporučeno provést před zahájením biologické léčby očkování proti infekci *Streptococcus pneumoniae*. Podrobnosti týkající se prevence infekčních komplikací jsou uvedeny v doporučeních pro prevenci oportunních infekcí a vakcinaci pacientů s IBD publikovaných Pracovní skupinou pro IBD v roce 2010 [28].

12. Kožní komplikace při biologické terapii jsou relativně častým problémem. Kromě kožních infekcí (virové, bakteriální pyodermie nebo mykotické infekce) se u 15–20 % léčených pacientů objevují různé neinfekční kožní projevy [102,106]. Většinou jsou mírné anebo dobře reagují na lokální terapii, výjimečně jsou důvodem k ukončení biologické léčby. Klinický obraz kožních komplikací je různorodý, od suché kůže, přes ekzematózní a psoriazi-

formní léze až po „de novo“ vzniklou psoriázu (tzv. paradoxní reakce na biologickou léčbu) [102,106,107]. Rizikovým faktorem se zdá být pozitivní „dermatologická“ anamnéza – tj. výskyt kožních chorob (např. psoriázy, atopického ekzému apod.) v minulosti [108]. Je-li nutno biologickou léčbu z důvodu kožních komplikací přerušit, je po opětovném podání antiTNF- α protilátky vysoká pravděpodobnost relapsu kožních změn.

13. Indukce tvorby autoprotilátek (ANA, anti-dsDNA) v průběhu biologické léčby je častým jevem (až 50 % pacientů) [109,110]. U malé části těchto pacientů se vyvine i klinický obraz polékového systémového lupusu (SLE) projevující se bolestmi, případně otoky kloubů, svalů, kožním exantémem, vzácněji se rozvitou a výjimečně orgánovým postižením [33,109–111]. Klinické projevy polékového SLE vyžadují ukončení biologické léčby, po kterém dochází zpravidla k ústupu obtíží [33,36]. Opětovné podání antiTNF- α preparátu, který indukoval vznik SLE, vede obvykle k recidivě klinických projevů [36]. Nejsou dostatečná data týkající se „bezpečného“ převedení na jiný biologický lék. Vzácně je u nemocných léčených antiTNF- α protilátkami popisován vznik jiných autoimunitních chorob (např. leukocytoklastické vaskulitidy) [33].

14. Dle dosavadních studií nebylo prokázáno zvýšené riziko vzniku solidních nádorů při podávání antiTNF- α terapie [36,102,104,112]. Metaanalýza 26 studií sice ukázala, že pacienti léčení antiTNF- α preparáty měli trojnásobně zvýšené riziko non-Hodgkinského lymfomu (NHL) oproti běžné populaci, není však jasné, zda je toto riziko možno přičítat samotné antiTNF- α terapii [113]. Většina pacientů s NHL byla totiž současně léčena thiopuriny, které jsou spojené se zvýšeným rizikem NHL [113]. Otázka rizika NHL při biologické léčbě je proto diskutabilní a je potřeba dalších prací, které by toto ověřily.

Velmi vzácnou, ale vysoce maligní komplikací popsanou u pacientů s IBD

na biologické léčbě, je vznik hepatosplenického T-lymfomu (HSTCL) [114]. Dosud bylo publikováno několik desítek případů této fatální komplikace. Šlo převážně o mladé jedince mužského pohlaví a všichni dostávali konkomitantní terapii thiopuriny [114]. Navíc byl vznik HSTCL popsán i v několika případech monoterapie thiopuriny [115]. Absolutní riziko vzniku HSTCL je velmi nízké, nicméně je potřeba na něj myslet hlavně u mladých pacientů mužského pohlaví léčených kombinovanou léčbou.

Recentní metaanalýza ukazuje na mírné zvýšení rizika vzniku kožních nemelanomových nádorů (basaliomy a spinaliomy) u nemocných na biologické terapii [116]. U těchto osob se proto doporučuje provádět jednoročně screeningové vyšetření dermatologem.

Literatura

1. Lukáš M, Ďuricová D, Bortlík M et al. Doporučení pro podávání biologické terapie u idiopatických střevních zánětů. Čes a Slov Gastroent a Hepatol 2008; 62: 285–291.
2. 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.
3. Dignass A, Van AG, 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.
4. 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.
5. Mowat C, Cole A, Windsor A et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut 2011; 60(5): 571–607.
6. Present DH, Rutgeerts P, Targan S et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. N Engl J Med 1999; 340(18): 1398–1405.
7. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. N Engl J Med 2004; 350(9): 876–885.
8. Parsi MA, Lashner BA, Achkar JP et al. Type of fistula determines response to infliximab in patients with fistulous Crohn's disease. Am J Gastroenterol 2004; 99(3): 445–449.

9. D'Haens G, Baert F, Van AG et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008; 371(9613): 660–667.
10. Van AG, 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(1): 63–101.
11. 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.
12. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 2009; 136(2): 441–450.
13. Sorrentino D, Paviotti A, Terrosu G et al. Low-dose maintenance therapy with infliximab prevents postsurgical recurrence of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8(7): 591–599.
14. 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.
15. Lukáš M. Biologická léčba u nemocných s ulcerózní kolitidou. *Postgraduální medicína* 2011; 13: 993–997.
16. Jarnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005; 128(7): 1805–1811.
17. Travis SP, Stange EF, Lemann M et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis* 2008; 2(1): 24–62.
18. Laharie D, Bourreille A, Branche J et al. Cyclosporin Versus Infliximab in Severe Ulcerative Colitis Refractory to Intravenous Steroids: A Randomized Trial. *Gastroenterology* 2011; 140: P S-112.
19. Barrie A, Requeiro M. Biologic therapy in the management of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 13(11): 1424–1429.
20. 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.
21. Fries W, Giofre 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.
22. 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.
23. 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.
24. Hommes DW, Erkelens W, Ponsioen C et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized study of infliximab in primary sclerosing cholangitis. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42(5): 522–526.
25. 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.
26. 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.
27. Rahier J, 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.
28. 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: 40–48.
29. 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.
30. Seiderer J, Goke B, Ochsenuhn T. Safety aspects of infliximab in inflammatory bowel disease patients. A retrospective cohort study in 100 patients of a German University Hospital. *Digestion* 2004; 70(1): 3–9.
31. 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.
32. Thomas CW Jr., 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.
33. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Munoz S et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86(4): 242–251.
34. 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.
35. Clark M, Colombel JF, Feagan BC et al. American gastroenterological association consensus development conference on the use of biologics in the treatment of inflammatory bowel disease, June 21–23, 2006. *Gastroenterology* 2007; 133(1): 312–339.
36. Van AG, 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.
37. Goodhand JR, Alazawi W, Rampton DS. Systematic review: Clostridium difficile and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33(4): 428–441.
38. Sinh P, Barrett TA, Yun L. Clostridium difficile Infection and Inflammatory Bowel Disease: A Review. *Gastroenterol Res Pract* 2011; 2011: 136064.
39. Issa M, Vijayapal A, Graham MB et al. Impact of Clostridium difficile on inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5(3): 345–351.
40. Allez M, Vermeire S, Mozziconacci N et al. The efficacy and safety of a third anti-TNF monoclonal antibody in Crohn's disease after failure of two other anti-TNF antibodies. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31(1): 92–101.
41. Lofberg 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.
42. Van AG, Vermeire S, Ballet V et al. Switch to adalimumab in patients with Crohn's disease controlled by maintenance infliximab: prospective randomised SWITCH trial. *Gut* 2012; 61(2): 229–234.
43. Hommes DW, Oldenburg B, van Bodegraven AA et al. Guidelines for treatment with infliximab for Crohn's disease. *Neth J Med* 2006; 64(7): 219–229.
44. 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(1): 63–70.
45. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126(2): 402–413.
46. Gustavsson E, Janerot G, Hetevig E. Hospitalized steroid refractory ulcerative colitis treated with infliximab: a 2 year follow-up. *Gastroenterology* 2007; 132: A146–147.
47. Billioud V, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Loss of response and need for ada-

- limumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(4): 674–684.
48. Gisbert JP, Panes J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(3): 760–767.
49. Yanai H, Hanauer SB. Assessing Response and Loss of Response to Biological Therapies in IBD. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(4): 685–698.
50. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146(12): 829–838.
51. Lukáš M. Jak postupovat při ztrátě odpovědi na biologickou léčbu u nemocných s idiopatickými střevními záněty? *Gastroent Hepatol* 2011; 65(1): 36–39.
52. Maser EA, Vilella R, Silverberg MS et al. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(10): 1248–1254.
53. Seow CH, Newman A, Irwin SP et al. Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut* 2010; 59(1): 49–54.
54. Duricova D, Malickova K, Bortlik M et al. Predictors of Sustained Response to Infliximab in Patients with Crohn's Disease: A Single Cohort Study. *Gastroenterology* 2011; 140: P S-593.
55. Baert F, Noman M, Vermeire S et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003; 348(7): 601–608.
56. Cassinotti A, Travis S. Incidence and clinical significance of immunogenicity to infliximab in Crohn's disease: a critical systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15(8): 1264–1275.
57. Vermeire S, Noman M, Van AG 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.
58. Aff W, Loftus EV Jr., 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.
59. 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.
60. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S et al. Infliximab, Azathioprine, or Infliximab + Azathioprine for Treatment of Moderate to Severe Ulcerative Colitis: The UC Success Trial. *Gastroenterology* 2011; 140: S-134.
61. 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.
62. Van AG, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology* 2008; 134(7): 1861–1868.
63. Toruner M, Loftus EV Jr., Harmsen WS et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008; 134(4): 929–936.
64. Lichtenstein GR, Diamond RH, Wagner CL et al. Clinical trial: benefits and risks of immunomodulators and maintenance infliximab for IBD-subgroup analyses across four randomized trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30(3): 210–226.
65. Parsi MA, Achkar JP, Richardson S et al. Predictors of response to infliximab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 123(3): 707–713.
66. Vermeire S, Louis E, Carbonez A et al. Demographic and clinical parameters influencing the short-term outcome of anti-tumor necrosis factor (infliximab) treatment in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(9): 2357–2363.
67. 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.
68. 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.
69. Johnson DL, Jones KL, Chambers CD et al. Pregnancy Outcomes in Women Exposed to Adalimumab: the OTIS Auto-immune Diseases in Pregnancy Project. *Gastroenterology* 2009; 136: A-27.
70. Katz JA, Antoni C, Keenan GF et al. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(12): 2385–2392.
71. Mahadevan U, Kane S, Sandborn WJ et al. Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21(6): 733–738.
72. Mahadevan U, Martin CF, Sandler RS et al. One Year Newborn Outcomes Among Offspring of Women With Inflammatory Bowel Disease: The PIANO Registry. *Gastroenterology* 2010; 138: P S-106.
73. Vesga L, Terdiman JP, Mahadevan U. Adalimumab use in pregnancy. *Gut* 2005; 54(6): 890.
74. Mahadevan U, Kane SV, Church JA et al. The Effect of Maternal Peripartum Infliximab Use On Neonatal Immune Response. *Gastroenterology* 2008; 138: A-69.
75. Vasiliauskas EA, Church JA, Silverman N et al. Case report: evidence for transplacental transfer of maternally administered infliximab to the newborn. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(10): 1255–1258.
76. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M et al. Outcome of pregnancy in women with inflammatory bowel disease treated with antitumor necrosis factor therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(9): 1846–1854.
77. Mahadevan U, Miller J, Wolf D. Adalimumab Levels Detected in Cord Blood and Infants Exposed in Utero. *Gastroenterology* 2011; 138: P S-106.
78. Kane S, Ford J, Cohen R et al. Absence of infliximab in infants and breast milk from nursing mothers receiving therapy for Crohn's disease before and after delivery. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43(7): 613–616.
79. Colombel JF, Loftus EV Jr., Tremaine WJ et al. Early postoperative complications are not increased in patients with Crohn's disease treated perioperatively with infliximab or immunosuppressive therapy. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(5): 878–883.
80. Nasir BS, Dozois EJ, Cima RR et al. Perioperative anti-tumor necrosis factor therapy does not increase the rate of early postoperative complications in Crohn's disease. *J Gastrointest Surg* 2010; 14(12): 1859–1865.
81. Mor IJ, Vogel JD, da Luz MA et al. Infliximab in ulcerative colitis is associated with an increased risk of postoperative complications after restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum* 2008; 51(8): 1202–1207.
82. Selvasekar CR, Cima RR, Larson DW et al. Effect of infliximab on short-term complications in patients undergoing operation for chronic ulcerative colitis. *J Am Coll Surg* 2007; 204(5): 956–962.
83. Yang Z, Wu Q, Wu K et al. Meta-analysis: pre-operative infliximab treatment and short-term post-operative complications in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31(4): 486–492.
84. Hurst RD, Molinari M, Chung TP et al. Prospective study of the incidence, timing and treatment of pouchitis in 104 consecutive patients after restorative proctocolectomy. *Arch Surg* 1996; 131(5): 497–500.
85. Penna C, Dozois R, Tremaine W et al. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis occurs with increa-

- sed frequency in patients with associated primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996; 38(2): 234–239.
- 86.** Stahlberg D, Gullberg K, Liljeqvist L et al. Pouchitis following pelvic pouch operation for ulcerative colitis. Incidence, cumulative risk, and risk factors. *Dis Colon Rectum* 1996; 39(9): 1012–1018.
- 87.** Pardi DS, D'Haens G, Shen B et al. Clinical guidelines for the management of pouchitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15(9): 1424–1431.
- 88.** Acosta MB, Garcia-Bosch O, Souto R et al. Efficacy of infliximab rescue therapy in patients with chronic refractory pouchitis: A multicenter study. *Inflamm Bowel Dis* 2011 [Epub ahead of print].
- 89.** Calabrese C, Gionchetti P, Rizzello F et al. Short-term treatment with infliximab in chronic refractory pouchitis and ileitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27(9): 759–764.
- 90.** Ferrante M, D'Haens G, Dewit O et al. Efficacy of infliximab in refractory pouchitis and Crohn's disease-related complications of the pouch: a Belgian case series. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16(2): 243–249.
- 91.** Viget N, Vernier-Massouille G, Salmon-Ceron D et al. Opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease: prevention and diagnosis. *Gut* 2008; 57(4): 549–558.
- 92.** 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.
- 93.** 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* 2011 [Epub ahead of print].
- 94.** 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.
- 95.** de Riddler 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.
- 96.** Duricova D, Pedersen N, Lenicek M et al. Infliximab dependency in children with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29(7): 792–799.
- 97.** 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.
- 98.** Hyams J, Griffiths AM, Markowitz J et al. Induction and maintenance adalimumab therapy for the treatment of moderate to severe Crohn's disease in children. *J Crohn Colitis* 2011; 5: S5–7.
- 99.** Hanauer SB, Wagner CL, Bala M et al. Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2(7): 542–553.
- 100.** 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.
- 101.** 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.
- 102.** Fidler 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.
- 103.** Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(5): 621–630.
- 104.** Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de SN 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.
- 105.** 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.
- 106.** Duricova D, Bortlik M, Komarek V et al. Skin Complications During Therapy With Anti-TNF α Preparations: Experience of a Single Centre. *Gastroenterology* 2010; 138: P S-763.
- 107.** 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.
- 108.** 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.
- 109.** Beigel F, Schnitzler F, Paul LR et al. Formation of antinuclear and double-strand DNA antibodies and frequency of lupus-like syndrome in anti-TNF-alpha antibody-treated patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(1): 91–98.
- 110.** Vermeire S, Noman M, Van AG 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.
- 111.** Subramanian S, Jainik 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.
- 112.** 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.
- 113.** 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.
- 114.** 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.
- 115.** Rosh JR, Gross T, Mamula P et al. Hepatosplenic T-cell lymphoma in adolescents and young adults with Crohn's disease: a cautionary tale? *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13(8): 1024–1030.
- 116.** Asking J, Fahrback K, Nordstrom B et al. Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20(2): 119–130.

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: 29. 1. 2012

Přijato/Accepted: 10. 2. 2012

MUDr. Martin Bortlík, Ph.D.

*Klinické a výzkumné centrum pro střevní záněty, ISCARE a 1. LF UK v Praze
Jankovcova 1569/2c, 170 00 Praha 7
mbortlik@seznam.cz*