

Biologická léčba Crohnovy nemoci

prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc.

Klinické a výzkumné centrum pro střevní záněty, ISCARE Lighthouse a 1. LF UK, Praha

Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky, 1. LF UK, Praha

Biologická terapie Crohnovy nemoci představuje v současné době nejúčinnější formu medikamentózní terapie u této choroby. Je vyhrazena pro pacienty se střední a vysokou aktivitou nemoci, kteří neodpovídají na konvenční medikamentózní léčbu. V klinické praxi se v této indikaci používají imunoglobuliny namířené proti tumor nekrotizujícímu faktoru alfa (anti TNF- α). Infliximab je monoklonální, chimérická protilátka a adalimumab je kompletní humánní protilátka. Efektivita biologické terapie je v klinické praxi relativně vysoká. Asi 80–90 % nemocných odpovídá na podávanou léčbu. Problémem je sekundární ztráta odpovědi, která vyžaduje intenzifikaci terapie. Vedlejší účinky nejsou časté, ale mohou být potenciálně závažné. Jde především o vznik oportunních infekcí. Trvalá a pečlivá monitorace všech nemocných na biologické léčbě je samozřejmou nutností.

Klíčová slova: biologická léčba, infliximab, adalimumab, Crohnova nemoc.

Biological therapy of Crohn's disease

Biologic therapy is the most effective treatment modality in patients with Crohn's disease. Indications for biological therapy start is moderate or severe Crohn's disease activity despite of intensive standard therapy. In clinical practice we used immunoglobulins targeted against tumor necrosis factor alpha (TNF- α). Infliximab is a monoclonal, chimeric antibody and adalimumab is a complete human antibody against TNF- α . Biological therapy effectivity is relatively high, more than 80–90 % patients respond due to induction treatment period. Unsolved problem is the secondary treatment failure, which requires a therapy intensification. The side effects are not frequent, but potentially severe. The most important is a risk for opportunistic infections. The precise patients monitoring for whole time therapy with biologics is needed.

Key words: biological therapy, infliximab, adalimumab, Crohn's disease.

Med. praxi 2012; 9(2): 53–56

Crohnova nemoc (CN) je granulomatózní a transmúrální zánět neznámé etiologie, který postihuje segmentárně nebo plurisegmentárně kteroukoliv část trávicí trubice, nejčastěji oblast terminálního ilea a céka. Onemocnění probíhá chronicky a je medikamentózně i chirurgicky nevyléčitelné. Společně s ulcerózní kolitidou je CN řazena do skupiny onemocnění, která označujeme jako idiopatické střevní záněty (inflammatory bowel diseases – IBD). Jedná se o civilizační nemoci imunitně zprostředkované, které byly podrobněji popsány až ve druhé polovině dvacátého století. Jejich zvýšený výskyt pravděpodobně souvisí se změnami ve stravování a složení diety, při uchovávání potravin a přípravě jídel, širokým používáním konzervačních látek a barvidel v potravinářství. Rovněž široké užívání antibiotik v humánní a veterinární medicíně, vysoký hygienický standard a kouření cigaret se velmi pravděpodobně negativně odrazily ve zvýšeném výskytu řady autoimunitních onemocnění (IBD, diabetes mellitus I. typu, roztroušená skleróza, revmatoidní artritida, psoriáza). Nejčastější věk v době diagnózy CN je mezi 20. až 30. rokem života. Vedoucími klinickými projevy tohoto onemocnění jsou bolesti břicha, průjem a hubnutí. Asi u 30 % postižených se v průběhu choroby mohou objevit i vzdálené

tzv. mimostřevní projevy jako je enteropatická artritida, episkleritida nebo nodózní erytém. Více než 70 % pacientů s CN je v průběhu života nejméně jedenkrát operováno. Vedoucí příčinou chirurgického řešení jsou strukturální změny trávicí trubice, nejčastěji stenóza tenkého střeva, která vede ke klinickým projevům střevní neprůchodnosti (1).

Medikamentózní terapie

CN je značně heterogenní klinická jednotka, co do rozsahu nemoci, klinických projevů, závažnosti průběhu a odpovědi na konzervativní a chirurgickou léčbu. Základ medikamentózní terapie tvoří dlouhodobé, nebo opakované podávání aminosalicylátů, antibiotik, glukokortikoidů a imunosupresiv. Ve většině případů se terapie zahajuje postupným navyšováním dávek a rozšiřováním počtu protizánětlivých léků z uvedených lékových skupin. Jestliže není dosažený kýžený klinický efekt, pak je zahájena biologická terapie. Taková léčebná strategie je označována jako „step-up“. V poslední době se diskutuje, zda zavedení biologické léčby časné od doby, kdy byla stanovena diagnóza této nemoci, bude její průběh ovlivněn s ohledem na četnost komplikací a nutnost opakovaných chirurgických výkonů. Tento nový přístup je označován jako

„top-down“ strategie. Hlavním omezením pro tento postup je problém, jak selektovat nejrizikovější pacienty ihned od počátku nemoci. V posledních letech se potvrdilo, že lokalizace CN se v průběhu života pacienta většinou nemění a zůstává od počátku nemoci více méně stejná, kdežto chování choroby a morfologické projevy se však zásadně mění s délkou trvání nemoci. Většina pacientů s CN začíná jako zánětlivá forma, avšak v průběhu několika let se objevují hrubé strukturální změny jako jsou stenózy střeva nebo dochází k perforaci trávicí trubice se vznikem abscesů nebo píštělí, které vyžadují chirurgickou léčbu. Faktory spojené s nepříznivým průběhem CN mohou být určité fenotypické projevy choroby v době diagnózy. Jde o časný začátek onemocnění, před 18 rokem života nebo dokonce v dětském věku; extenzivní postižení tenkého střeva; přítomnost perianální formy nemoci (píštěle, nebo abscesu); pozitivita protilátek proti některým mikrobiálním antigenům (ASCA, anti-OmpC, anti-CBir1). U těchto nemocných by se mělo zvážit zahájení kombinované imunosupresivní a biologické terapie od okamžiku stanovení diagnózy. V současné době se častěji využívá tzv. „časné akcelerované terapie“, která spočívá v zavedení biologické léčby během několika měsíců od stanovení dia-

gnózy, není-li zjevná odpověď na terapii glukokortikoidy (2).

Biologická léčba

Biologická terapie byla zavedena do terapie IBD koncem devadesátých let minulého století a velmi rychle dosáhla širokého uplatnění v klinické praxi. Jde o podávání látek odvozených ze živých „biologických“ zdrojů. V případě IBD se jedná o aplikaci imunoglobulinů proti tumor nekrotizujícímu faktoru alfa (TNF- α), což je glykoprotein, který produkují makrofágy, lymfocyty, epiteliální a dendritické buňky po stimulaci antigenem. Excesivní tvorba TNF α charakterizuje průběh zánětlivé reakce u většiny IBD pacientů.

Infliximab je chimérická, monoklonální protilátka IgG1 obsahující 75 % lidské a 25 % myší bílkoviny a je namířena proti solubilním nebo membránově vázaným receptorům pro TNF- α léčivo je podáváno intravenózně během 2 hodinové infuze. V Evropské Unii a také u nás je infliximab povolen k léčbě dospělých pacientů s ulcerózní kolitidou, Crohnovou chorobou a u dětských pacientů s CN starších šesti let. Adalimumab je kompletně humánní protilátka IgG1 zaměřená proti TNF- α je aplikován formou subkutánní injekce. V Evropské Unii je povolen k léčbě Crohnovy nemoci u dospělých pacientů.

Výhody a přednosti biologické léčby

Biologická léčba se rychle zařadila mezi nejúčinnější léčebné modalit v „terapeutickém armamentariu“ IBD a je oprávněně zařazována na vrchol pomyslné terapeutické pyramidy u střevních zánětů. Účinek infliximabu a adalimumabu nastupuje promptně, a to během několika desítek hodin. Tento fakt je o to významnější, že biologika jsou podávána zpravidla při selhání ostatních konvenčních medikamentů (kortikoidů a imunosupresiv). Infliximab přinesl rovněž zásadní změnu ve strategii léčby komplikovaných perianálních píštěl u nemocných s CN. Biologická léčba je dnes hlavním nástrojem pro léčbu kortikodependentních forem CN, především, ale představuje v současnosti nejnadějnější (a dost možná jediný) typ léčby s „chorobu modifikujícím účinkem“. Velmi významný je také promptní efekt biologické terapie na některé mimostřední projevy choroby, zvláště ty, které jsou spojeny s vysokou aktivitou střevního zánětu (erytéma nodózum, enteropatická artritida I. typu a episkleritidy). Potvrdí-li blízká budoucnost tento zásadní přínos biologické léčby, nepochybně dojde k dalšímu posunu

v jejím podání v časnějších stádiích střevních zánětů (3). Novou výzvou do budoucnosti je aplikace biologické léčby jako profylaktické terapie u pacientů s vysokým rizikem pooperační recidivy CN. Základní indikace a kontraindikace k zahájení biologické léčby u Crohnovy choroby podle aktualizovaných národních doporučení jsou uvedeny v tabulkách 1 a 2 (4).

Výhodou adalimumabu je, že většina pacientů si může lék aplikovat sama. Výhodovou infliximabu je promptní nástup účinků, dlouhodobá zkušenost s jeho aplikací a prokázaný efekt v léčbě perianálních píštěl. Nevýhodou jsou častější alergické reakce. Biologická léčba je dostupná v centrech pro biologickou léčbu střevních zánětů, kterých je v současné době v ČR 25. V roce 2011 bylo léčeno na území ČR více než 1 500 nemocných s IBD. Cena na jeden rok léčby pro jednoho pacienta s CN se pohybuje kolem 400 000,-Kč.

Základní terminologie a strategie léčby

Termínem „**remise**“ rozumíme nepřítomnost klinických a biologických známek aktivity nemoci (CRP, fekální kalprotektin). Jako „**hlubokou remisi**“ označujeme stav, kdy došlo k úpravě nejen klinické symptomatologie a biologických projevů choroby, ale také normalizaci nálezů na střevě při endoskopickém nebo zobrazovacím vyšetření (CT; MR). Termínem „**odpověď na biologickou léčbu**“ vyjadřujeme snížení nebo normalizaci jen některých parametrů aktivity střevního zánětu (klinických, biologických a endoskopických). „**Primární selhání**“ na biologickou léčbu znamená nepřítomnost jakýchkoliv známek příznivé odpovědi po dokončení indukční fáze léčby u nemocných, kteří nikdy před tím biologickou terapii nedostávali. Primární selhání na biologickou léčbu u CN není časté a pohybuje se kolem 10 %. „**Sekundární selhání**“ je stav, kdy nemocný po indukční léčbě dosáhl remise, nebo příznivé odpovědi, ale i přes pokračování biologické terapie došlo po určité době ke klinickým, laboratorním a endoskopickým projevům aktivizace nemoci. Jde o relativně častou situaci, kterou zaznamenáváme u 15–30 % nemocných během jednoho roku léčby. „**Intenzifikace léčby**“ je založena na zvýšení expozice biologickými léčivy navýšením jejich dávky nebo zkrácením intervalu mezi jednotlivými aplikacemi. V případě infliximabu jde o navýšení na dávku 10 mg/kg, nebo zkrácením intervalu mezi infuzemi z osmi na šest, resp. čtyři týdny. U pacientů léčených adalimumabem je intenzifikace dosažena zkrácením intervalu na 1 týden ve stejné dávce 40 mg s.c. Na některých

pracovištích se s výhodou užívá také intenzifikace adalimumabem na 80 mg s.c. 1x za 2 týdny (MUDr. Páv – osobní sdělení).

Podávání biologické léčby u CN se skládá ze dvou částí. První je indukční fáze léčby, ve které je pacient exponován vyšší dávce léku; v případě infliximabu (5 mg/kg váhy) je to aplikace infuze v nultém, druhém a šestém týdnu. U adalimumabu je zvýšená expozice v indukční fázi léčby dosahována podáváním vyšších dávek léčiva: první subkutánní injekce zahrnuje dávku 160 mg, druhá po dvou týdnech dávku 80 mg adalimumabu a třetí za další dva týdny 40 mg s.c. Indukční fáze léčby je ukončena v 6. týdnu od zahájení léčby. V období mezi 6.–10. týdnem je nutné zhodnotit efekt podávané terapie. V případě, že byl dosažen příznivý efekt (remise choroby, nebo zlepšení stavu) je nutné pokračovat v dlouhodobé léčbě. Infliximab se v udržovací léčbě podává v intervalech 1x za 8 týdnů, adalimumab v dávce 40 mg s.c. 1x za 2 týdny. Cílem dlouhodobé, udržovací terapie je udržet dosažené zlepšení stavu nebo remise a zabránit vzniku strukturálních změn na trávicí trubici (stenóza, absces, píštěl) a tím snížit počet hospitalizací, chirurgických výkonů a významně zlepšit kvalitu života pacientů.

Efektivita biologické terapie u CN

Infliximab v klinických studiích

První informace o účinnosti infliximabu v terapii aktivní CN se objevily v polovině 90. let minulého století. V roce 1997 prokázal Targan, že infliximab v dávce 5 mg/kg je účinný v indukci odpovědi a remise středně a vysoce aktivní lumenální formy CN. Present o dva roky později potvrdil, že podání infliximabu vede ke snížení sekrece a akceleraci hojení perianálních píštěl. Infliximab byl poté zaveden do klinické praxe pro léčbu lumenální a fistulující formy CN v USA a v EU v roce 1998, resp. 1999. Většina pacientů byla v prvních letech léčena tzv. epizodickou aplikací, při které byl infliximab podáván pouze jednorázově, jak vyžadoval stav pacienta. Až ve studiích ACCENT I a II bylo potvrzeno, že tento přístup není vhodný a výsledky těchto zkoušek vedly k zásadní změně léčebné strategie. Léčba epizodická byla nahrazena dlouhodobou a pravidelnou udržovací terapií (v anglosaské literatuře označované jako „scheduled therapy“). Pravidelná udržovací terapie snížila významně počet hospitalizací i frekvenci chirurgických výkonů (3). Pro současnou strategii léčby infliximabem měla velký význam studie SONIC, publikovaná v roce 2010. Cílem této randomizované studie bylo porovnat

účinnost kombinované léčby infliximabem s tiopurinovým imunosupresivem (azatioprin nebo 6-merkaptopurin) oproti léčbě samotným infliximabem nebo samotným tiopurinem. Studie potvrdila, že současná kombinace azatioprinu a infliximabu u nemocných s CN, kteří nikdy neuzívali infliximab ani azatioprin, je neefektivnější léčebnou modalitou, s ohledem na dosažení remise a frekvenci slizničního zhojení vředů. Největší efekt byl dosažen u pacientů, kteří měli klinické, biologické a endoskopické známky vysoké aktivity CN (5). Významné pro klinickou praxi bylo také to, že frekvence nežádoucích účinků, především výskyt oportunních infekcí byla při kombinované terapii stejná, jako při monoterapii jednotlivými léky samostatně (6).

Infliximab v klinické praxi

Informace z klinické praxe přinesla Schnitzlerova analýza kohorty pacientů sledovaných z belgického Leuven zahrnující 614 pacientů s CN sledovaných po dobu 55 měsíců. Efektivita biologické terapie byla velmi vysoká a téměř dvojnásobná, než tomu bylo ve výše uvedených klinických studiích. Klinická odpověď nebo remise byla zjištěna u 90 % nemocných. Setrvalé odpovědi, za kterou bylo považováno zlepšení nebo udržení remise déle než ve 26. týdnu od počátku léčby byla zajištěna u 60 % nemocných. Přes 20 % nemocných mohlo po určité době dlouhodobou terapii infliximabem zcela vysadit a pokračovat pouze v monoterapii azatioprinem. Okolo 20 %, resp. 13 % pacientů muselo terapii předčasně ukončit pro ztrátu účinnosti (navzdory intenzifikačnímu režimu), nebo pro závažné nežádoucí účinky (7).

Adalimumab v klinických studiích

Rovněž uvedení adalimumabu do klinické praxe předcházely významné klinické studie, které potvrdily účinnost a bezpečnost léku v terapii středně a vysoce aktivní CN. Mezi nejdůležitější studie patří CLASSIC-I a CLASSIC-II, studie CHARM a studie GAIN. První z nich CLASSIC I ukázala, že optimální indukční schéma s nejvyšším počtem dosažených klinických odpovědí a remisí je aplikace adalimumabu v dávkách 160 mg s.c. v nultém a 80 mg s.c. za 2 týdny poté. Ve studii CLASSIC-II prokázal Sandborn, že roční aplikace adalimumabu v dávce 40 mg a v intervalu 2 týdnů je významně účinnější v porovnání s placebem v udržení remise. Definitivním potvrzením efektu dlouhodobé terapie adalimumabem byl výsledek studie CHARM, do které bylo zahrnuto přes 770 nemocných. Studie GAIN byla krátkodobá zkouška zaměřená na pacienty, kteří již byli v minulosti léčeni infliximabem a vyvinuli sekundární selhání

na léčbu, nebo se stali intolerantními. Výsledek studie GAIN byl, že přibližně pětina pacientů, u nichž došlo ke ztrátě odpovědi na infliximab, nebo se projevila jeho nesnášenlivost, odpovídá během 4 týdnů na podání indukčních dávek adalimumabu (8). Projekt EXTEND představuje první velkou, randomizovanou a placebem kontrolovanou studii s adalimumabem, ve které bylo slizniční hojení (slizniční restituce) určeno jako primární cíl. Za slizniční restituci bylo ve studii považováno zhojení velkých nebo hlubokých vředů. Perzistence aftoidních defektů, menších erozí a erytému, které jsou také známkami aktivity CN, nebylo hodnoceno jako neúspěch léčby. Důvodem je, že pouze hluboké slizniční defekty vedou k následným strukturálním a nevratným změnám na trávící trubici, které je často nutné v následujícím průběhu choroby řešit chirurgicky. Nejčastěji se jedná o vznik stenózy tenkého střeva, nebo ileokolické anastomózy, které jsou podkladem pro vznik porušené střevní průchodnosti. Počet nemocných, kteří dosáhli slizničního zhojení ve 12. týdnu bylo 27,4 % a v 52. týdnu 19 %. V porovnání se skupinou, která prodělala pouze indukční fázi léčby adalimumabem a dále dostávala jen placebo, byly rozdíly jednoznačné (13,1 %, resp. 0 %). Podobně jako u ostatních biologických léčiv (infliximab, certolizumab pegol), také pro adalimumab platí, že podání krátkodobé terapie v podobě izolované indukční léčby je k dosažení slizniční restituce většinou nedostatečné. Léčba biologiky musí po úspěšné indukci pokračovat v dlouhodobé udržovací léčbě (9).

Adalimumab v klinické praxi

Je třeba si uvědomit, že v klinické praxi byl zpočátku adalimumab používán především jako biologikum druhé volby u pacientů, u nichž byla z důvodu selhání nebo intolerance ukončena léčba infliximabem. Tato situace se sice zásadně mění, nicméně dlouhodobé výsledky observačních studií stále popisují především efekt adalimumabu po předchozí léčbě infliximabem. Karmiris na souboru 168 pacientů zjistil, že ke zlepšení dochází přibližně u 2/3 pacientů po indukční léčbě adalimumabem. U těchto „respondérů“ přetrvává příznivá odpověď asi v 60 % po dobu následujících 2 let terapie. U většiny z nich (65 %) ovšem bylo nutno z důvodu ztráty efektu léčbu intenzifikovat (10, 11).

Plánované ukončení biologické léčby u nemocných s dosaženou remisí CN

Nejčastějšími důvody pro plánované ukončení biologické terapie u pacientů, kteří dosáhli

kompletní remise nemoci jsou tři. Vedoucí indikací k ukončení léčby je vysoká ekonomická náročnost terapie a omezené finanční prostředky ve zdravotním systému a narůstající počet pacientů, kteří by z biologické léčby profitovali. Druhou příčinou, která je méně častá, jsou nežádoucí účinky podané léčby. Třetím důvodem je předpoklad, že nemocný zůstane dlouhodobě nebo trvale v remisi i bez biologické terapie. V tomto ohledu byly provedeny v minulosti klinické zkoušky, které přinesly zajímavá zjištění. Louis sledoval 115 pacientů na léčbě infliximabem a azatioprinem, kteří byli v remisi nejméně 6 měsíců. Po ukončení léčby infliximabem a při monoterapii azatioprinem u 39 % z nich pozoroval relaps CN během dalších 18 měsíců. Nicméně po znovuzavedení terapie infliximabem bylo u 36 ze 37 nemocných dosaženo terapeutické odpovědi (12). Schnitzlerova analýza pacientů léčených v Leuven zahrnovala celkem 110 pacientů, z nichž 84 % bylo léčeno kombinovaně infliximabem a imunosupresivy. Po vysazení infliximabu pokračovala léčba imunosupresivy. Medián doby do relapsu choroby byl 47,3 měsíce (20–66 měsíců) a 84 % z nich relabovalo do pěti let po vysazení léčby (7). Waugh sledoval celkem 48 nemocných s CN, kteří byli nejméně jeden rok v klinické remisi a u kterých byla vysazena terapie infliximabem. 50 % nemocných mělo známky aktivity CN po vysazení infliximabu do 15 měsíců. Celkem 65 % nemocných relabovalo do 7 let po vysazení léčby a 35 % nemocných bylo dlouhodobě po vysazení v remisi (13). Souhrnná data ukázala, že průměrný počet relapsů po vysazení infliximabu je 45 % (39–50 %) během jednoho roku a 75 % nemocných relabuje v pěti letech po vysazení léčby. Vysoký počet relapsů po vysazení biologické léčby je potřeba mít na zřeteli a před vysazením terapie podrobně zvážit u každého pacienta předcházející průběh nemoci a prodělané komplikace. Ossalah prezentoval své zkušenosti u nemocných s CN, kteří byli v klinické a endoskopické remisi na kombinované terapii azathioprinem a infliximabem. U těchto nemocných byla vysazena terapie azatioprinem a pokračovalo se v monoterapii infliximabem. V prvním roce po vysazení azatioprinu vykazovalo známky aktivity 15 % pacientů, avšak za 2 roky byl počet nemocných s aktivitou CN významně vyšší (59 %) (14). Faktory spojené s rizikem relapsu po vysazení biologické terapie zahrnují: a) klinické, biologické a endoskopické známky „doutnající“ aktivity nemoci; b) monoterapie biologikem bez imunosupresiva; c) krátce trvající remise (< 2 roky). Je potřeba zdůraznit, že určitý počet nemocných může profitovat z vysazení biologické terapie. Jde však o pacienty, kteří jsou v dlouhodobé remisi

Tabulka 1. Indikace k zahájení biologické terapie u CN

1. Střední a vysoká aktivita nereagující na léčbu kortikoidy a imunosupresiv
2. Komplexní perianální píštěle
3. Kortikodependentní průběh
4. Vysoké riziko nepříznivého průběhu onemocnění (tzv. akcelerovaná step-up léčba, též časně akcelerovaná léčba)
5. Mimostřevní projevy vázané na aktivitu IBD (enteropatická artritida I. typu, nodózní erytém, iridocyklitida)
6. Některé mimostřevní projevy nebo koincidující nemoci nezávislé na aktivitě IBD (sakroilitida, ankylozující spondylitida)

a měli krátkou dobu mezi stanovením diagnózy a zahájením biologické terapie.

Nežádoucí účinky biologické léčby

Biologická léčba, jako každá imunosupresivní terapie, může být spojena se zvýšeným rizikem vzniku infekcí. Jde především o infekce herpetickými viry, zvláště cytomegalovirovou infekcí, oportunními bakteriálními infekcemi střevními (*Clostridium difficile*) a infekce vyvolané streptokoky (*Streptococcus pneumoniae*). Až po zavedení „biologik“ do klinické praxe, byly v roce 2001 pozorovány případy miliární tuberkulózy a extrapulmonálních mykobakterií. Od této doby se provádí u každého pacienty podrobný screening a terapii je možné zahájit pouze u těch nemocných, u kterých je vyloučena tuberkulóza včetně její latentní formy. V průběhu léčby musí být všichni pacienti pravidelně pečlivě monitorováni a v případě zhoršení klinického stavu a celkové symptomatologie (teploty, hubnutí) je nutné celkové a podrobné přezkoušení s cílem vyloučení komplikujících infekcí.

U některých nemocných se mohou objevit laboratorní autoimunitní projevy (tzv. paradoxní autoimunitní reakce), vzácněji klinicky symptomatické v podobě kožních „psoriatických“ a kloubních změn. Vznik klinicky vyjádřeného lupus erythematoses je vysloveně vzácný. Podání biologické terapie u probíhajícího septického stavu nebo u nemocného s nedrénovaným abscesem je absolutně kontraindikováno.

Často je diskutována možnost indukce nádorového bujení, především vysoce maligního Non-Hodgkinského hepatosplenického T lymfomu. V klinické praxi je však toto riziko pouze teoretické, vyjádřené čísly se jedná cca o 1 případ na 10 000 léčených pacientů během jednoho roku. Do současné doby však nebylo potvrzeno, že biologická terapie je spojena se zvýšeným rizikem lymfoproliferativních onemocnění nebo s rizikem vzniku solidních nádorů.

Alergické reakce při opakovaném podávání infuzí infliximabu postihují asi 10–15 % nemocných, v drtivé většině případů se jedná o dobře zvládnutelné reakce. Alergická reakce opožděného typu je v současné době vzácná a je indikací k převedení na terapii adalimumabem (15).

Literatura

1. Lukáš M. Výhody a limity biologické léčby idiopatických střevních zánětů. *Gastroenterologia pre prax* 2010; 9(3): 133–136.
2. Lukáš M. Existuje racionální terapie idiopatických střevních zánětů? *Vnitřní lékařství* 2011; 57(12): 1029–1033.
3. Lukáš M, Bortlík M, Duricová D, et al. Doporučení pro podávání biologické léčby u nemocných s idiopatickými střevními záněty. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol* 2008; 62: 285–291.
4. Bortlík M, Duricová D, Kohout P, et al. Doporučení pro podávání biologické terapie u idiopatických střevních zánětů. 2. a přepracované vydání. *Gastroent Hepatol* 2012; 66(1): v tisku.
5. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *New England Journal Medicine* 2010; 362: 1383–1395.
6. Lukáš M, Bortlík M. Infliximab a nebo azathioprin u nemocných s Crohnovou chorobou. Komentovaný referát ke studii SONIC. *Remedia* 2009; 5: 381–384.
7. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab: results from a single-centre cohort in 614 patients with Crohn's disease. *Gut* 2009; 58: 492–500.

Tabulka 2. Kontraindikace biologické léčby

1. Těžká alergická reakce
2. Aktivní infekce, seps
3. Absces bez předchozí sanace
4. Demyelinizační onemocnění
5. Srdeční insuficience NYHA III–IV
6. Malignita v posledních 5 letech
7. Náhlá příhoda břišní

8. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn's disease previously treated with infliximab. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 829–838.

9. Colombel JF, Rutgeerts P, Sandborn WJ, et al. Deep remission for adalimumab-treated patients with moderate to severe ileocolonic Crohn's disease: Results from EXTEND. 5th ECCO Congress, Prague 25–27 February, 2010.

10. Karmiris K, Painsaud G, Noman M, et al. Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2009; 137: 1628–1640.

11. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Jb Crohn's Colitis* 2010; 4: 28–62.

12. Louis E, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, et al. Infliximab discontinuation in Crohn's disease patients in stable remission on combined therapy with immunosuppressors. A prospective ongoing cohort study. *Gastroenterology*. 2009; 136: A-146.

13. Waugh AW, Garg S, Matic K, et al. Maintenance of clinical benefit in Crohn's disease patients after discontinuation of infliximab: long-term follow-up of a single centre cohort. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010; 32: 1129–1134.

14. Oussalah A, Chevaux JB, Fay R, et al. Predictors of infliximab failure after azathioprine withdrawal in Crohn's disease treated with combination therapy. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105: 1142–1149.

15. Lukáš M. Biologická léčba u nemocných s ulcerózní kolitidou. *Postgraduální Medicína* 2011; 13(9): 993–997.

Článek přijat redakcí: 9. 1. 2012

Článek přijat k publikaci: 3. 2. 2012

prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc.

Klinické a výzkumné centrum pro střevní záněty, ISCAR Lighthouse a 1. LF UK Jankovcova 1 569/2c, 170 00 Praha 7 milan.lukas@email.cz

