

**BIOLOGICKÁ TERAPIE V LÉČBĚ
IDIOPATICKÝCH STŘEVNÍCH ZÁNĚTŮ**

Kniha byla vydána za laskavé podpory společností:



**Doc. MUDr. Vladimír Zbořil, CSc.,
a kolektiv**

BIOLOGICKÁ TERAPIE V LÉČBĚ IDIOPATICKÝCH STŘEVNÍCH ZÁNĚTŮ

3., přepracované a doplněné vydání

Vladimír Zbořil a kolektiv
BIOLOGICKÁ TERAPIE V LÉČBĚ IDIOPATICKÝCH STŘEVNÍCH ZÁNĚTŮ,
3., přepracované a doplněné vydání

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Autoři i nakladatel vynaložili velkou péči a úsilí, aby všechny informace v knize obsažené týkající se dávkování léků a forem jejich aplikace odpovídaly stavu vědy v okamžiku vydání. Nakladatel však za údaje o použití léků, zejména o jejich indikacích, kontraindikacích, dávkování a aplikačních formách, nenese žádnou odpovědnost, a vylučuje proto jakékoli přímé či nepřímé nároky na úhradu eventuálních škod, které by v souvislosti s aplikací uvedených léků vznikly. Každý uživatel je povinen důsledně se řídit informacemi výrobců léčiv, zejména informací přiloženou ke každému balení léku, který chce aplikovat.

Ochranné obchodní známky (chráněné názvy) léků ani dalších výrobků nejsou v knize zvlášť zdůrazňovány. Z absence označení ochranné známky proto nelze vyvozovat, že v konkrétním případě jde o název nechráněný.

Toto dílo, včetně všech svých částí, je zákonem chráněno. Každé jeho užití mimo úzké hranice zákona je nepřipustné a je trestné. To se týká zejména reprodukování či rozšiřování jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, fotografického či elektronického), ale také ukládání v elektronické formě pro účely rešeršní i jiné. K jakémukoli využití díla je proto nutný písemný souhlas nakladatele, který také stanoví přesné podmínky využití díla. Písemný souhlas je nutný i pro případy, ve kterých může být udělen bezplatně.

1. vydání, Praha 2012

2. vydání, Praha 2016

Edice MEDICA

Šéfredaktorka: Mgr. Šárka Mašková

© Vladimír Zbořil, 2012, 2016, 2022

© Maxdorf, 2022

Illustrations © Maxdorf, 2022

Cover layout © Maxdorf, 2022

Obraz na titulní obálce: Vítězslav Rubert, Pohybové artefakty, 2009

Vydal Maxdorf s. r. o., nakladatelství odborné literatury, Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4
e-mail: info@maxdorf.cz, internet: www.maxdorf.cz

Jessenius® je chráněná značka [No. 267113] označující publikace určené odborné zdravotnické veřejnosti

Odpovědný redaktor: Ing. Veronika Pátková

Ilustrace: Ing. Jaroslav Nachtigall, Ph.D.

Sazba: Denisa Honzalová

Tisk: Books Print s.r.o.

Printed in the Czech Republic

ISBN 978-80-7345-718-1

HLAVNÍ AUTOR A EDITOR

- **Doc. MUDr. Vladimír Zbořil, CSc.**, Interní gastroenterologická klinika FN Brno a LF Masarykovy univerzity v Brně

SPOLUAUTOŘI

- **MUDr. Milan Dastych**, Interní gastroenterologická klinika FN Brno a LF Masarykovy univerzity v Brně
- **MUDr. Hana Dujsíková, Ph.D.**, privátní gastroenterolog
- **Doc. MUDr. Pavel Kohout, Ph.D.**, Interní oddělení, Thomayerova nemocnice Praha
- **MUDr. Lenka Kučerová**, Interní gastroenterologická klinika FN Brno a LF Masarykovy univerzity v Brně
- **MUDr. Karolina Poredská**, Interní gastroenterologická klinika FN Brno a LF Masarykovy univerzity v Brně
- **MUDr. Lucie Prokopová, Ph.D.**, Interní gastroenterologická klinika FN Brno a LF Masarykovy univerzity v Brně

RECENZENT 2. VYDÁNÍ

- **MUDr. Karel Lukáš, CSc.**, IV. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

PŘEDMLUVA KE 3. VYDÁNÍ

Pohledem do historie léčby idiopatických střevních zánětů zjistíme, že skutečně přelomové léky se objevují v průběhu čtvrt století. Z tohoto hlediska je aktualizované vydání naší monografie po pěti letech velmi krátký časový úsek, a je tedy namístě položit si otázku, zda a co nového nám tato doba přinesla. Podle očekávání nejmladší biologické preparáty, ustekinumab a vedolizumab, doplnily naše znalosti o výsledky nových studií. Na obzoru se objevila nová, perspektivní biologika zaměřená především na blokádu interleukinu 23. Starší biologická terapie, stejně jako dlouhodobě léčebně zakotvená imunopresiva, již nebývají předmětem nových klinických studií. Jejich postavení se modeluje a upevňuje cestou rostoucí klinické praxe. Právě ona pak prověřuje naše předpoklady a teoretická očekávání a tím určuje, nezřídka dokonce i mění, směr léčebného vývoje. Cítíme nedostatky současných strategií, vnímáme, že uvádění dalších, nových biologik do klinické praxe není jediným východiskem z limitací jejich efektivity. Tak se zrodily nové koncepce managementu terapie idiopatických střevních zánětů jako „treat to target“, „tailored therapy“ nebo „dynamic targeted therapy“ či praktická potřeba kombinované biologické léčby. Není chyba ptát se a zkoumat v klinické praxi, zda tradiční imunopresiva neskrývají další potenciální možnosti, které nám dosud unikaly. V neposlední řadě sama doba posledních let s koronavirovou epidemií před nás postavila neočekávané problémy a otázky. Přáli bychom si, aby třetí aktualizované vydání naší monografie nebylo pouze o nových studiích a perspektivních léčivech, ale zejména o nových pohledech a postupech, které nám umožní optimálně využívat současné léčebné možnosti idiopatických střevních zánětů.

V Brně 12. 2. 2022

Za kolektiv autorů Vladimír Zbořil

OBSAH

Předmluva ke 3. vydání	6
Předmluva k 2. vydání	7
1 Základní principy biologické léčby	12
1.1 Historie, definice a klasifikace biologické léčby	12
1.2 Mechanismy účinků biologické léčby	18
2 Idiopatické střevní záněty – klasifikace	25
3 Základní přehled léčby idiopatických střevních zánětů	36
3.1 Strategické principy – relaps, remise, komplikace, mimostřevní manifestace	36
3.2 Farmakoterapie	52
3.3 Nutriční intervence	63
3.4 Hodnocení nutričního stavu pacienta s idiopatickými střevními záněty	69
3.5 Souvislosti s chirurgickou léčbou	77
3.6 Psychologické a sociální aspekty léčby	81
4 Hodnocení efektivity léčby idiopatických střevních zánětů	91
5 Biologická léčba idiopatických střevních zánětů	100
5.1 Infliximab	100
5.2 Adalimumab	106
5.3 Golimumab	112
5.4 Vedolizumab	114
5.5 Ustekinumab	127
5.6 Jiná biologická terapie	133
5.7 Biosimilární přípravky a biobetters	136
6 Malé molekuly – tofacitinib	140
7 Crohnova nemoc – biologická terapie	143
7.1 Indikace a kontraindikace	143
7.2 Efektivita biologické léčby	150
7.3 Kombinace s jinými léčebnými postupy	173

8	Ulcerózní kolitida – biologická terapie	180
8.1	Indikace a kontraindikace.	180
8.2	Efektivita biologické léčby	182
8.3	Kombinace s jinými léčebnými postupy	200
9	Specifické situace biologické terapie idiopatických střevních zánětů	205
9.1	Fertilita, těhotenství a kojení.	205
9.2	Problematika mimostřevních manifestací	234
9.3	Selhání biologické terapie	241
9.4	Ukončení biologické terapie	253
9.5	Biologická terapie a očkování	258
10	Nežádoucí účinky biologické terapie v léčbě idiopatických střevních zánětů	272
11	Perspektivy biologické terapie	281
11.1	Současné poznatky o patofyziologii idiopatických střevních zánětů	282
11.2	Nová biologická terapie.	285
11.3	Duální biologická terapie.	296
	Přehled použitých zkratk	300
	Závěr	303
	Summary	304
	Slovo o autorech	305
	Rejstřík	308

1 ZÁKLADNÍ PRINCIPY BIOLOGICKÉ LÉČBY

Vladimír Zbořil

1.1 HISTORIE, DEFINICE A KLASIFIKACE BIOLOGICKÉ LÉČBY

Pokroky v biologii, zejména molekulární biologii, genetice a humánním i veterinárním lékařství vytvořily podmínky pro takovou racionální farmakoterapii, která bude maximálně individualizovaná s nejvyšší možnou specificitou k poškozené tkáni či orgánu. Stanovit počátek éry biologické terapie není snadné, nicméně za něj můžeme považovat rok 1970, kdy na základě prací Milsteina a spol. [1] se datuje první použití antithymocytárního globulinu k odvrácení rejekce transplantované ledviny u pokusných zvířat. Milsteinova skupina použila transformované B buňky (myelomové) k vytváření hybridních buněk secernujících různé protilátky. V roce 1973 Kohler použil Milsteinův hybridní systém z B buněk pro detekování specifických protilátek. Průkaz, že usmrcené B buňky produkují jednoduchý typ specifických protilátek dal zrod termínu, který razili Milstein a Kohler – monoklonální protilátky. Oba autoři spolu s Jernem obdrželi v roce 1984 Nobelovu cenu za objev principů produkce monoklonálních protilátek. Počátky potenciálního léčebného využití monoklonálních protilátek vedly přes úvahu o tvorbě lidských protilátek proti myším proteinům [2]. Prvním reálným krokem byly chimérické monoklonální protilátky vytvořené kombinací myších z jejich variabilních regionů s konstantními regiony lidských protilátek. Zatímco tyto chimérické protilátky mají v klasické podobě 30–35 % myších komponent, tzv. humanizované jich obsahují méně než 10 %. Vznikají zabudováním hypervariabilních myších monoklonálních protilátek do zbytkových částí lidské IgG molekuly. Pokroky v molekulární biologii, odhalení variabilních částí lidského genomu, možnost exprese

na bakteriích *Escherichia coli* a rozvoj biotechnologie dnes umožňují tvorbu plně humánních monoklonálních protilátek. V současné době je známo již více než 200 protilátek, které jsou testovány v klinických studiích širokého medicínského okruhu.

Jak roste porozumění patofyziologii a imunologii autoimunitních, alergických a nádorových chorob, rozvíjí se také širší látek, které směřují v biologické terapii na různé cílové skupiny: mediátory lymfocytární adheze a migrace, cytokiny zapojené v tkáňovém poškození, molekuly důležité v interakci mezi T a B lymfocyty či antigen-prezentujícími buňkami [3].

Definice

Podstatou biologické léčby je cílený regulační zásah do biologických procesů, probíhajících v poškozeném nebo nemocném organismu. Uskutečňuje se pomocí vysoce účinných látek biologické povahy, které jsou shodné či velmi podobné s látkami produkovanými v samotném organismu: Mohou být také jejich funkčními agonisty, antagonisty nebo blokátory [4].

Podle FDA (Food and Drug Administration) náleží do skupiny biologické terapie tyto produkty: terapeutická séra, toxiny, antitoxiny, produkty virů, bakterií a kvasinek nebo jiných usmrcených či živých mikroorganismů. Biologická terapie v užším smyslu slova spočívá v podání látek, které specificky inhibují translaci mRNA určité molekuly proteinu, angažovaného v zánětlivé reakci [5]. Tato léčba zahrnuje:

- nativní biologické přípravky a izoláty (např. hyperimunní gamaglobulin, koagulační faktory)
- rekombinantní peptidy a proteiny (např. rekombinantní cytokiny, antagonisty cytokinových receptorů)
- monoklonální protilátky proti cytokinům (např. anti-TNF- α)
- syntetické oligonukleotidy
- genovou terapii

Na rozdíl od základní definice v dělení existují určité odlišnosti, jak vidíme např. u Ardizzona [6], který navrhuje rozlišovat:

- buněčnou a genovou terapii (včetně alterace autologních a donorových buněčných populací)
- nativní biologické preparáty a izoláty (imunoglobuliny, vakcíny)
- rekombinantní peptidy a proteiny (monoklonální protilátky)
- terapii na bázi nukleových kyselin (protilátkové oligonukleotidy)

Významnou perspektivu jistě představuje genová terapie, která v experimentu může probíhat *in vivo* a *ex vivo*. Při metodice *ex vivo* dochází ke zpracování cílové buňky cytokiny nebo jinými faktory, poté jsou vloženy nebo deletovány cílové geny v izolovaných cílových buňkách a ty, takto zpracované, jsou vráceny hostiteli. Při technice *in vivo* je pomocí virového nebo plazmidového vektoru vložena informace do cílových buněk, což vede k vzniku produkce anti-mRNA.

Klasifikace biologické terapie

S bouřlivým rozvojem celé lékové skupiny se názory na klasifikaci biologické léčby mění [7], nicméně některé základní pojmy zůstávají definovány podle shody, která vznikla na základě guidelines USA Adopted Name Council [8] pro nomenklaturu monoklonálních protilátek.

Tato nomenklatura doporučuje několik rozlišovacích znaků, shrnutých v následující tabulce (tab. 1.1).

Zatímco myší monoklonální protilátky obsahují 0 % lidských komponent, chimérické jich mají 65 %, humanizované >90 % lidských komponent a humánní již 100 %. S vyšším podílem lidských složek monoklonální protilátky klesá její imunogenní potenciál. Jako imunogenicitu označujeme schopnost antigenu vyvolat v organismu imunitní reakci.

Podle cílové tkáně resp. orgánu lze biologická léčiva pro určitou patofyziologickou přehlednost rozdělit do několika skupin.

1. zaměřené na povrchové buněčné determinanty k destrukci specifických imunitních buněk

Prvním zástupcem této skupiny byl rituximab – chimérická monoklonální protilátka, která je cílena na CD20 povrchový antigen a jeho exprese na povrchové membráně pre-B a maturovaných B lymfocytů. Edwards [9] nebo Liossis [10] popsali efektivitu anti-CD20 monoklonální protilátkou u pacientů s autoimunitními chorobami.

2. zaměřené na IgE

Do oblasti alergologie vstoupil jako zástupce biologické terapie efektivní v terapii bronchiálního astmatu omalizumab – humanizovaná monoklonální protilátka, která blokuje vazbu IgE na buňky membránových receptorů, a tím inhibuje uvolnění mediátorů z mastocytů a bazofilů [11].

3. zaměřené na proinflatorní cytokiny

Zástupci této skupiny jsou známí z revmatologie a gastroenterologie jako monoklonální protilátky proti TNF- α (infliximab, adalimumab, golimu-

■ **Tabulka 1.1** Monoklonální protilátky: nomenklaturní guidelines

Identifikace názvosloví protilátek podle biotechnologie vzniku
<ul style="list-style-type: none"> • -umab (humánní) • -omab (myší) • -ximab (chimérická) • -zumab (humanizovaná)
Identifikace protilátek podle původu
<ul style="list-style-type: none"> • u (humánní) • o (myš) • a (krysa) • e (křeček) • i (primát) • xi (chimérická)
Onemocnění nebo cílová skupina
<ul style="list-style-type: none"> • - vir – (virové) • - bac – (bakteriální) • - lim – (imunitní) • - les – (infekční) • - cir – (kardiovaskulární) • - col – (nádory tračníku) • - mel – (melanom) • - mar – (mamární nádory) • - got – (testikulární nádory) • - gov – (ovariální nádory) • - pr(o) – (prostatické nádory) • - tum – (další nádory)

mab), rekombinantní TNF receptor-IgG (etanercept) a rekombinantní humánní IL-1 receptorový antagonist (anakinra). Dalším biologikem této skupiny je použití anti-IL-12 rekombinantních protilátek např. v terapii Crohnovy nemoci (CN) [12].

4. zaměřené na imunomodulační cytokiny

Biologická terapie v této skupině je zaměřena především na IL-2, 4, 5, 12. Jednou z prvních použitých látek této skupiny byl humánní rekombinantní solubilní IL-4 receptor v terapii středně závažného bronchiálního astmatu. Keliximab – chimérickou monoklonální protilátku proti CD4 lymfocytům – použil Kon [13] v terapii astmatu v roce 1998, mepolizumab – humanizovanou monoklonální anti-IL-5 protilátku Leckie [14]. Dactalizumab – humanizovaná monoklonální protilátka proti IL-2 receptorovému α řetězci (CD25) se vedle terapie bronchiálního astmatu uplatňuje v transplantologii [15].

5. zaměřené na koreceptory k inhibici aktivace T buněk

Aktivace T lymfocytů probíhá dvěma základními signálními cestami. První signál je antigen-specifický – cestou obsazení T buněčných receptorů s MHC-peptidovým komplexem na antigen-prezentujících buňkách. Druhý signál je předáván vazbou kostimulačních receptorů T buněk k jejich ligandu na antigen-prezentujících buňkách. Klíč kostimulačního signálu probíhá interakcí mezi CD28 na T buňky s CD58 (B7-1) nebo CD86 (B7-2) na antigen-prezentujících buňkách. Vazba spouští proliferaci T buněk s produkcí cytokinů, které následně aktivují buněčné populace účastné na zánětlivých procesech jako makrofágy a dendritické buňky. Další kostimulační molekula exprimovaná na T buňkách, totiž cytotoxický s T lymfocyty asociovaný antigen 4 (CTLA4), je spouštěna pomaleji cestou aktivace T buněk s vysokou vazbou k receptorům CD80 a CD56. Do této skupiny biologické terapie patří CTLA4, který vznikl fúzí lidského CTLA4 proteinu a těžkého řetězce lidského imunoglobulinu IgG. Kremer [16] terapii použil v léčbě revmatoidní artritidy. Další biologikum se zaměřilo na CD40-ligand, důležitý kostimulační receptor T buněk, který vede v konečném důsledku k růstu a diferenciaci B buněk. Anti-CD40L léčba byla testována u animálních modelů autoimunitních a alergických chorob.

6. zaměřené na aktivitu efektorových buněk

Biologické léky této skupiny jsou zaměřené na blokování migrace různých typů buněk do zánětlivé oblasti. Výzkum a klinická praxe se zaměřily od počátku na dva α -4-integriny a to $\alpha 4\beta 1$ a $\alpha 4\beta 7$, které se účastní migrace řady buněk do regionu zánětu a systémového oběhu, jako eozinofilů, monocytů, bazofilů a lymfocytů. Natalizumab – humanizovaná monoklonální protilátka vázající se na $\alpha 4$ řetězec integrinové molekuly

na jiné diagnostické jednotky automaticky. Např. při psoriatické artritidě dochází ke zvýšení sérových hladin pouze při dávce 50 mg, zatímco při dávce 100 mg golimumabu zůstává hladina beze změn.

Certolizumab (pegol) je humanizovaná monoklonální protilátka proti TNF- α , která neobsahuje Fc fragment imunoglobulinu zodpovědný za aktivaci komplementu (nýbrž pouze Fab část). Tato skutečnost modifikuje jeho farmakokinetiku a mechanismus účinku, takže certolizumab nezpůsobuje protilátkami nebo buňkami zprostředkovanou cytotoxicitu ani apoptózu aktivovaných imunitních buněk. Biologický poločas je kolem 14 dnů. Prodlužuje ho vyšší tělesná hmotnost pacienta stejně jako tvorba protilátek. Rovněž kovalentní vazba na polyethylenglykol prodlužuje eliminaci certolizumabu.

INHIBITORY ADHEZIVNÍCH MOLEKUL

Tato skupina představuje blokátory integrinů, které jsou nutné k migraci leukocytů z kapilárního řečiště do tkáně.

Natalizumab je humanizovaná monoklonální protilátka IgG proti adhezivní molekule $\alpha 4\beta 1$ a $\alpha 4\beta 7$ integrinům. Zatímco $\alpha 4\beta 7$ receptory jsou přítomny výhradně v trávicím traktu, $\alpha 4\beta 1$ se vyskytují také v centrálním nervovém systému. Látka byla použita ve čtyřech randomizovaných studiích, které potvrdily pozitivní vliv infuzí v dávce 3–4 mg/kg/den v opakovaném podání u aktivní Crohnovy nemoci. Protože u tří nemocných léčených natalizumabem (dva s roztroušenou sklerózou, jeden s Crohnovou nemocí) došlo ke vzniku progresivní multifokální leukoencefalopatie (u dvou nemocných s úmrtím), byl natalizumab zatím schválen pouze pro léčbu sclerosis multiplex, nikoli pro Crohnovu chorobu.

Vedolizumab je humanizovaná monoklonální protilátka IgG₁, která se váže na humánní integrin $\alpha 4\beta 7$. Integrin $\alpha 4\beta 7$ je preferenčně exprimován na pomocných T lymfocytech, které pocházejí z lymfatických střevních folikulů. Tím, že se vedolizumab váže k $\alpha 4\beta 7$ exprimovaným na určité lymfocyty, blokuje interakci těchto buněk s mukozální adresinovou buněčnou adhezivní molekulou-1 (MAdCAM-1, Mucosal Addressin-Cell Adhesion Molecule), nikoli však s vaskulární buněčnou adhezivní molekulou-1 (VCAM-1). MAdCAM-1 je hlavně exprimována na střevních endoteliálních buňkách a hraje kritickou úlohu při homingu T lymfocytů do tkání v gastrointestinálním traktu (GIT). Vedolizumab se neváže na integriny $\alpha 4\beta 1$ a $\alpha E\beta 7$

ani neblokuje jejich funkci. V klinických studiích vedolizumab v dávkách 2–10 mg/kg došlo k $\geq 95\%$ saturaci receptorů $\alpha 4\beta 7$ na podmožninách cirkulujících lymfocytů zapojených do imunitního dohledu ve střevě. Míra imunogenicity je hodnocena na úrovni 4 %, když kdykoli v průběhu léčby se vyskytly protilátky proti vedolizumabu u 56 z 1434 léčených ve studiích GEMINI 1, 2. Frekvence výskytu detekovaných protilátek proti vedolizumabu u pacientů za 16 týdnů od poslední dávky vedolizumabu (přibližně pět poločasů od poslední dávky) byla v těchto studiích přibližně 10 %. Sérový poločas vedolizumabu je 25 dnů, cesta eliminace z organismu není popsána. Na rozdíl od natalizumabu působí vedolizumab pouze na $\alpha 4\beta 7$ receptory, které se vyskytují jenom v trávicím traktu. Tato selektivita je podkladem jeho vyšší bezpečnosti, neboť odpadá riziko nežádoucích neurologických účinků přítomných u natalizumabu [8].

MODULACE IL-12/23

Ustekinumab

Nadprodukce IL-23 je jedním z hnacích mechanismů v patogenezi IBD, ale také ankylozující spondylitidy a psoriázy. IL-12 a IL-23 se podílí na aktivaci NK buněk a diferenciaci Th lymfocytů do skupin Th1 a Th17. Ustekinumab je plně humánní monoklonální protilátka IgG1 κ se specifickou afinitou ke společné podjednotce p40 cytokinů IL-12 a IL-23. Brání v jejich navázání na povrchové receptory IL-12R β 1, IL-12R β 2 a IL-23R β 1 imunkompetentních buněk. Tím se blokují efekty IL-12, IL-23 spolu s aktivací a diferenciací příslušných Th lymfocytů [9]. Biologický poločas ustekinumabu se pohybuje od 15–32 dnů. Po intravenózní aplikaci nejvyšší hladina léku byla registrována v 8 týdnu (průměrně 125,2 μ g/ml), při cyklickém podávání 90 mg subkutánně po 8 týdnech nedocházelo ke kumulaci sérové koncentrace, která se ustálila na průměrné sérové hladině 2,51 μ g/ml [1]. Klinická efektivita v terapii IBD korelovala se sérovými koncentracemi $\geq 4,5$ μ g/ml. Imunogenicitá léčiva byla nízká, ve studiích dosahovala nejvyšší 3,9 % [9,10,11].

MODULACE JANUSOVÝCH KINÁZ

Tofacitinib

Janusovy kinázy (JAK) jsou nitrobuněčné tyrosinkinázy, které slouží jako signál pro zánětlivé působky (např. IL-17, IL-23) aktivující diferenciaci

T lymfocytů. Tofacitinib snižuje expresi receptoru pro IL-23, a tím ovlivňuje diferenciaci Th 17 lymfocytů. Zároveň interferuje se signálními drahami pro IL-6 a IFN- γ [12].

LITERATURA

1. Glasa J. Biologická léčba a racionální farmakoterapie. *Klin Farmakol Farm.* 2008;22(2):51–52.
2. Sands BE. Biologic therapy for inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel disease.* 1997;3:95–113.
3. Ardizzone S, Bianchi Porro G. Inflammatory bowel disease: new insights into pathogenesis and treatment. *J Intern Med.* 2002;252:475–96.
4. Maini RN, Taylor PC, Paley E, et al. Anti-tumor necrosis factor specific antibody (infliximab) treatment provides insights into the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1999;58(Suppl 1): A56–160.
5. Olejárová M. Biologická léčba v revmatologii. Praha: Mladá Fronta. 2010; p. 13–89.
6. Terr AI. Mechanismy zánětu. In: Stites DP, Terr AI. *Základní a klinická imunologie.* Praha: Victoria Publishing. 1991:122–29.
7. Pavelka K, Olejárová M, Štolfa J, Ciferská H. Biologická léčba zánětlivých autoimunitních onemocnění. Praha: Grada Publishing. 2014; p. 23–58.
8. Raine T. Vedolizumab for inflammatory bowel disease: Changing the game, or more of the same? *United European Gastroenterol J.* 2014;2(5):333–34.
9. Verstockt B, Van Assche G, Vermeire S, et al. Biological therapy targeting the IL-23/IL-17 axis in inflammatory bowel disease. *Expert Opin Biol Ther.* 2017;17(1):31–47.
10. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2016;375(20):1946–60.
11. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, et al. A randomized trial of ustekinumab a human interleukin 12/23 monoclonal antibody in patients with moderate to severe Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2008;135(4):1130–41.
12. Ghoresli K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol Rev.* 2009;228(1):273–87.

2 IDIOPATICKÉ STŘEVNÍ ZÁNĚTY – KLASIFIKACE

Vladimír Zbořil

Klasifikace Crohnovy nemoci

Historie zná několik základních klasifikací Crohnovy nemoci, které na sebe do jisté míry navazují. Počínaje De Dombalovou z roku 1971, přes Greensteinovu (1984) až ke dvěma současným: vídeňské z roku 1998 a montreal-ské z roku 2006 [1,2]. De Dombalova rozlišovala dva základní typy nemoci – perforující a fibrostenozující, Greensteinova k nim přidala typ zánětlivý. Poslední klasifikace nazvané podle míst svého zrodu rozlišují tři základní hodnocené parametry: věk při vzniku nemoci, lokalizaci a chování nemoci. V tabulce 2.1 je uvedeno základní srovnání klasifikací vídeňské a montreal-ské, které se liší pouze v určitých detailech.

■ Tabulka 2.1 Klasifikace Crohnovy nemoci

	Vídeňská klasifikace	Montrealská klasifikace
Věk při stanovení diagnózy	A1 = věk < 40 let A2 = věk > 40 let	A1 = věk < 16 let A2 = věk 17–40 let A3 > 40 let
Lokalizace	L1 = terminální ileum L2 = kolon L3 = ileokolon L4 = horní GIT	L1 = terminální ileum L2 = kolon L3 = ileokolon L4 = horní GIT
Charakteristika nemoci	B1 = nestenozující, neperforující – zánětlivý typ B2 = stenozující typ B3 = perforující typ	B1 = nestenozující, neperforující – zánětlivý typ B2 = stenozující typ B3 = perforující typ B4 = perianální postižení

V průběhu posledních desetiletí se objevila také snaha vytvořit klasifikace, které by výrazně akcentovaly současné etiologické znalosti o Crohnově chorobě, nicméně do klinické praxe nepronikly. Takovou klasifikací byla např. Ahmadova z roku 2002 [3], kterou ilustruje tabulka 2.2.

Klasifikace ulcerózní kolitidy

V případech ulcerózní kolitidy je většina klasifikací ve shodě při rozlišení podle rozsahu postižení na tzv. distální tvar, při němž je zánět omezen na rektum, event. rektum a colon sigmoideum, dále levostranné postižení a větší rozsah až do totálního tvaru – pankolitidy. Sumárně tyto principy vyjadřuje montrealská klasifikace ulcerózní kolitidy [4] uvedená v tabulce 2.3.

Důležitou součástí klasifikačního popisu idiopatických střevních zánětů je posuzování morfologických změn v obraze endoskopických metod. Někdy je součástí indexů aktivity, jako je Mayo index, také hodnocení endoskopického obrazu jejich součástí, obvyklejší je však samostatné hodnocení. Přitom význam hodnocení slizničních změn narůstá zejména v souvislosti s biologickou terapií, a proto považujeme za vhodné zde uvést vybraná hodnotící kritéria [5,6].

Endoskopie Crohnovy nemoci

Pro hodnocení slizničních změn při Crohnově nemoci lze v běžné klinické praxi s výhodou jednoduché aplikace použít klasifikaci podle Blackstona, kterou zobrazuje tabulka 2.4. K exaktnímu popisu změn slouží pak CDEIS (Crohn's Endoscopic Index of Severity) [18] (tab. 2.5).

Poměrně často užívaným indexem, který hodnotí slizniční změny při Crohnově nemoci a je využíván hlavně ve studiích s biologickou terapií, je SES – Simple Endoscopic Score [7], který proto uvádíme v tabulce 2.6.

Po resekčních výkonech u luminální Crohnovy nemoci dochází k recidivám v anastomóze a orálně od ní. Tyto recidivy je doporučováno hodnotit endoskopicky podle Rutgeertsova skóre [8], které dokumentuje tabulka 2.7.

■ **Tabulka 2.6** SES – Simple Endoscopic Score pro Crohnovu chorobu; viz též tab. 4.6

	Score 0	Score 1	Score 2	Score 3
Rozměr ulcerací	ne	0,1–0,5 cm	0,5–2,0 cm	> 2,0 cm
% ulcerací	ne	< 10	10–30	> 30
% postižení	ne	< 50	50–75	> 75
Charakter ulcerací	ne	jednotlivé, mohou být přechodné	mnohočetné, mohou být přechodné	mnohočetné, trvalé

■ **Tabulka 2.7** Rutgeerstovo skóre endoskopické rekurence v anastomózách po resekci při Crohnově chorobě

Slizniční změny	Skóre
bez lézí	0
≤ 5 aftózních lézí	1
> 5 aftózních lézí – skip léze nebo dlouhé léze – léze < 1 cm v linii anastomózy	2
difuzní aftózní ileitida	3
difuzní ileální vředy, noduly	4

Endoskopie ulcerózní kolitidy

Tradiční hodnocení morfologických slizničních změn nabízí klasifikace podle Mařatky (tab. 2.8), podle Blackstona (tab. 2.9) nebo podle Mayo endoskopického subskóre (tab. 2.10), které je podrobněji zmíněno v kapitole 4.

Perianální Crohnova choroba

V řadě klasifikačních kritérií idiopatických střevních zánětů nelze opomenout specifika dětského věku [9], a zejména pak klasifikaci, která se týká perianální Crohnovy nemoci a jejích komplikací – píštělí [10]. K jejich morfologickému popisu se používá klasifikace podle Parkse (obr. 2.1) z roku 1976.

■ **Tabulka 2.8** Mařatkova klasifikace endoskopického obrazu ulcerózní kolitidy

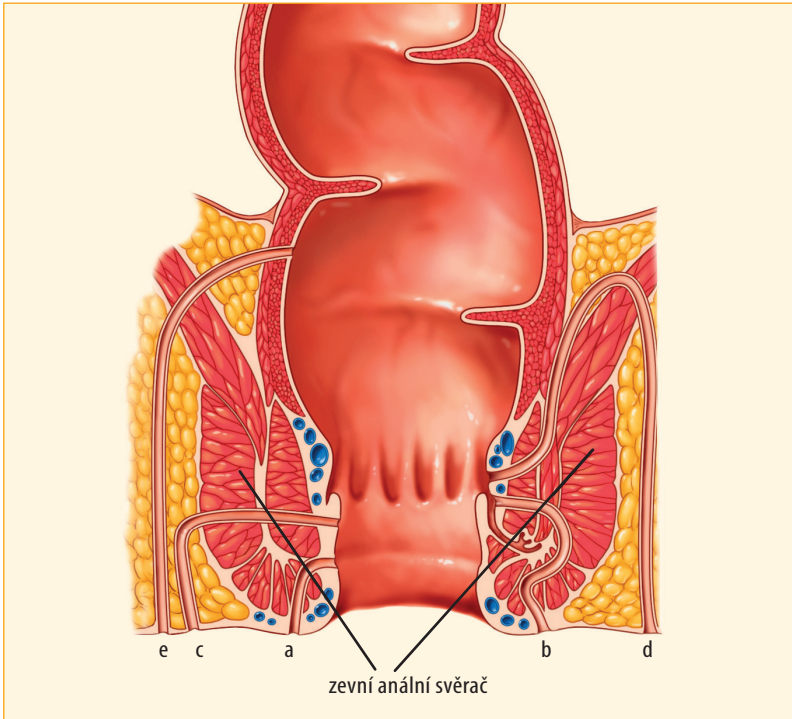
A. stadium floridní	
1. stadium krvácivé	prosáklá, zduřelá sliznice s krevními výrony, fibrinové nálety
2. stadium hnisavé	stadium krvácivé + žlutý hustý hnis
3. stadium vředové	mnohočetné mapovité vředy, zachovaná sliznice mezi nimi vytváří ostrůvky nebo můstky
4. stadium ulcerózo-polypózní	ze zbytků sliznice se tvoří pseudopolypy, které mohou napodobovat stopkaté i přisedlé polypy
B. stadium klidové	
5. stadium granulované	sliznice jemně zrnitá, křehká, dotykem krvácí, chybí cévní kresba
6. stadium úpravy	sliznice makroskopicky takřka či zcela normálního vzhledu
7. stadium polypózní	po zhojení vředů na terénu stadia úpravy polypy
8. stadium jiných následných změn	zúžení, deformace, výhřezy, jizvy, fisury, hemoroidy

■ **Tabulka 2.9** Blackstoneova klasifikace endoskopického obrazu ulcerózní kolitidy

a) Klidová kolitida	vymizelá slizniční cévní kresba, granularita
b) Lehce aktivní kolitida	erytém, křehkost, krvácení dotykem
c) Středně aktivní kolitida	mukopurulentní exsudát, ojedinělé nebo mnohočetné vředy o průměru do 5 mm < 10/10cm segment
d) Těžká kolitida	velké vředy o průměru > 5 mm, > 10/10cm segment, spontánní krvácení

■ **Tabulka 2.10** Mayo endoskopické subskóre ulcerózní kolitidy

Mayo endoskopické subskóre	Stupeň
fyzilogický nález	0
mírný zánět (erytém, mírně setřelá vaskularizace, mírná fragilita)	1
střední zánět (erytém, setřelá vaskularizace, fragilita, eroze)	2
silný zánět (spontánní krvácení, ulcerace)	3



Obr. 2.1 Parksova klasifikace perianálních píštělí u Crohnovy nemoci. Píštěl simplexní: nízká, jednoústí, Parks a, b. Píštěl komplexní: vysoká, větvená, absces, penetrace, Parks c, d, e

Tato klasifikace vychází ze dvou základních parametrů:

- Vztahu k linea dentata, podle kterého lze rozdělit píštěle na nízké a vysoké
- Vztahu ke sfinkterům, podle něhož lze pak rozlišit:
 - a) subkutánní, pod sfinktery
 - b) intersfinkterické
 - c) transsfinkterické
 - d) suprasfinkterické
 - e) extrasfinkterické

kuřáctví, aktivní perianální chorobou a těžkou aktivitou CD byla zjištěna nižší pravděpodobnost dosažení klinické remise. Předchozí expozice anti-TNF a těžká aktivita CD vedly také k nižší pravděpodobnosti dosažení slizničního zhojení. Přestože se jedná o studii retrospektivní s kumulativními výsledky, jsou její výsledky srovnatelné s prospektivními sledováními.

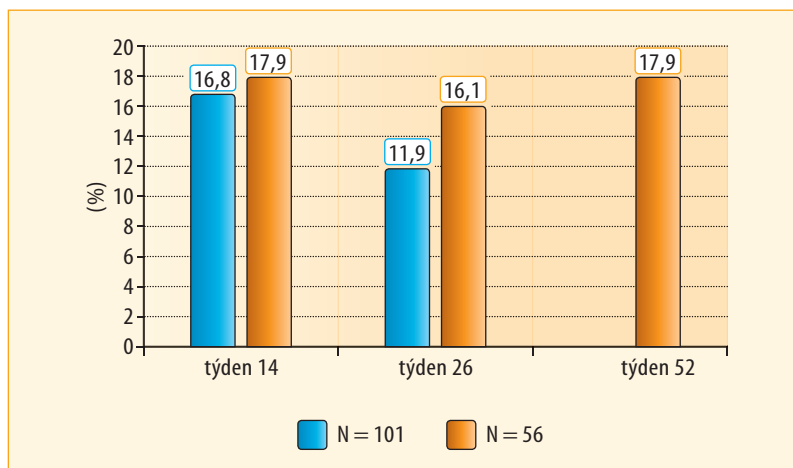
■ Studie VERSIFY

Studie VERSIFY [9,10] byla koncipována jako prospektivní open-label studie za účelem prokázání endoskopického, radiologického a histologického hojení v léčbě CD. Do studie bylo původně randomizováno 101 pacientů ke sledování po dobu 26 týdnů. Ve svém průběhu byla pak rozšířena o podskupinu 56 pacientů sledovaných 52 týdnů, přičemž obě skupiny byly hodnoceny zvlášť. Vstupní kritéria představovala aktivní CD s CDAI 220–450, SES-CD ≥ 7 s nálezem ≥ 1 ulcerací. 54,5 % pacientů bylo selhaných na 1 nebo více anti-TNF preparátů (31,7 % v původní studii selhalo na 2 nebo více anti-TNF preparátech), 44,6 % mělo těžkou endoskopickou aktivitu (SES-CD > 15). Ileokoloskopie byly provedeny v týdnech 0, 14 a 26 v primární skupině a v týdnu 52 u podskupiny. Pacienti dostávali v klasickém režimu VDZ 300 mg i.v. v indukci 0,2,6 a dále po 8 týdnech, podání dávky v týdnu 10 nebylo možné.

Primárním cílem byla endoskopická remise, definována jako SES-CD ≤ 4 v týdnu 26. *Sekundární cíle* byly rozděleny na endoskopické a klinické. Endoskopickým cílem byl podíl pacientů v endoskopické remisi v týdnu 14 a 52. Komplettní slizniční zhojení bylo registrováno jako absence ulcerací a také aftózních lézí. Endoskopická odpověď byla definována jako $\leq 50\%$ snížení v SES-CD skóre od vstupních hodnot v týdnu 14, 26 a 52. Sekundárními klinickými cílovými ukazateli byly podíl pacientů v klinické remisi (definované jako CDAI ≤ 150), podíl pacientů v klinické odpovědi (definovaná jako minimálně > 100 bodové snížení od vstupní hodnoty v týdnu 10, 26 a 52) a konečně podíl trvalé klinické remise současně v týdnu 26 a 52. Jako explorativní cíle vystupovaly radiologické a histologické ukazatele.

Výsledky prokázaly efektivitu VDZ na endoskopické hojení u CD populace pacientů s vysokou endoskopickou (střední SES-CD skóre 16,0) a klinickou aktivitou (se středním CDAI skóre 324,2) a vysokým podílem (54,5 %) pacientů s anti-TNF předchozím selháním.

Po 26 týdnech terapie v primární studii bylo dosaženo endoskopické remise u 11,9 % pacientů, komplettní slizniční zhojení ve 14,9 % a endoskopické



Obr. 5.1 Slizniční hojení studie VERSIFY: endoskopická remise v týdnech u primární skupiny (N = 101 pacientů) a podskupiny (N = 56 pacientů)

odpovědi v 24,8%. V týdnu 52 v populaci podskupiny hladiny korespondovaly: 17,9% pro endoskopickou remisi, 17,9% pro kompletní slizniční zhojení a 53,6% pro endoskopickou odpověď.

Studie VERSIFY prokázala kompletní slizniční zhojení 23,1% (6/26) v týdnu 14 a 30,8% (8/26) v týdnu 26, u subpopulace anti-TNF naivních pacientů se středně těžkou základní endoskopickou aktivitou (SES-CD 7–15). Vybrané ukazatele slizničního hojení v primární skupině a podskupině léčebných dokumentuje obrázek 5.1. Pokud bychom se pokusili srovnat výsledky slizničního zhojení podle použitých definic s jinými studiemi (EXTEND pro adalimumab [11] IM-UNITI/UNITI pro ustekinumab [12]) pak je efektivita VDZ při slizničním hojení/zhojení CD velmi vysoká.

V obou hodnocených skupinách platilo, že lepších výsledků dosáhli pacienti anti-TNF naivní, se středně těžkou endoskopickou aktivitou na počátku (na rozdíl od těžké) a pacienti s kratší dobou trvání nemoci. Zvlášť nápadné je při srovnání výsledků skupiny anti-TNF naivních a exponovaných, jak to dokumentuje tabulka 5.10. V souladu s jinými studiemi bylo nejlepších výsledků dosaženo v segmentech kolon oproti ileu.