

Biologická terapie idiopatických střevních zánětů.

Milan Lukáš, Dana Ďuricová, Martin Bortlík, Pavel Kohout, Michal Konečný, Jana Koželuhová, Aleš Novotný, Vladimír Zbořil, Lucie Prokopová, Tomáš Douda, Jiří Stehlík, Olga Shonová, Karel Mareš, Luděk Hrdlička, Zuzana Šerclová, Miroslava Adamcová, Lenka Nedbalová, Pavel Drastich

Pracovní skupina pro idiopatické střevní záněty ČGS

ÚVOD

Biologická terapie idiopatických střevních zánětů (IBD-inflammatory bowel diseases), mezi které řadíme nemocné s Crohnovou chorobou, ulcerózní kolitidou nebo přechodným typem těchto zánětů („indeterminate colitis“), se stala již klinickou rutinou. Tato léčba je vhodná především pro nemocné s vysokou zánětlivou aktivitou, kteří nereagují na standardní terapii kortikosteroidy, imunosupresivy, antibiotiky a aminosalicyláty. Jde o terapii moderní a vysoce účinnou s rychlým a někdy až dramatickým nástupem protizánětlivých účinků. Během několika desítek hodin od aplikace biologických léků dochází u většiny nemocných k zásadnímu zlepšení stavu. Vysoká účinnost těchto léků představuje největší pokrok v terapii IBD v posledních padesáti letech. Problémy, se kterými je biologická terapie spojena, je možno shrnout do termínů ekonomická náročnost; vysoká avšak limitovaná účinnost; možnost vzniku závažných vedlejších a nežádoucích účinků. Pro biologickou léčbu více než pro jakoukoliv jinou terapii IBD pacientů platí, že by měla být indikována pouze u těch nemocných, kteří z ní budou co nejvíce a dlouhodobě profitovat. Optimální indikace biologické léčby umožní minimalizovat nadbytečné nebo předčasné podávání těchto léků a snížit možné nepříznivé medicínské a ekonomické dopady léčby.

To jsou hlavní důvody proč Pracovní skupina pro idiopatické střevní záněty ČR vypracovala návrh doporučení, který se opírá o výsledky velkých mezinárodních studií, vlastní klinické zkušenosti zainteresovaných odborníků a o ekonomické možnosti našeho zdravotnictví.

Vlastní postup při vzniku níže uvedených doporučení byl založen na stanovení problematiky do deseti okruhů, které byly analyzovány určenými skupinami odborníků, kteří poté vypracovali návrhy jednotlivých doporučení. Takto vytvořená doporučení byla později diskutována na jednodenním zasedání pracovní skupiny, které se uskutečnilo dne 3. září 2007 v penzionu Farma u Pelhřimova. Pouze v případech, že jednotlivá doporučení byla schválena většinou (více než 70% souhlas s uvedeným tvrzením) byla uvedena jako konsensuální stanovisko pracovní skupiny. Nebyl-li získán uvedený konsensus, bylo stanovisko skupiny na daný

problém formulováno tak, že nebyla nalezena jednoznačná odpověď. Nakonec byl výsledný stav doporučení prezentován na XXIII. Česko-slovenském gastroenterologickém kongresu v Brně k diskusi na velkém fóru gastroenterologů v rámci IBD programu, který organizovala Pracovní skupina pro střevní záněty.

Je nutné zdůraznit, že právě biologická terapie se velmi rychle až překotně vyvíjí a některá doporučení nebo názory se mohou v době, kdy čtenář dostane předloženou publikaci, již mírně odlišovat od aktuálního názoru. Přesto se domníváme, že předkládaný článek vytváří ucelený a komplexní přehled o biologické terapii idiopatických střevních zánětů, tak jak byl v posledních dvou letech postupně formulován na velkých světových gastroenterologických konferencích a modifikován na naše podmínky.

DEFINICE

Z širšího pohledu rozumíme biologickou terapií aplikaci látek přirozené povahy, které tlumí specifická místa zánětlivé reakce. V užším významu znamená u IBD podávání protilátek proti TNF a. Pro léčbu Crohnovy nemoci je v České republice registrován infliximab i adalimumab. K léčbě nemocných s ulcerózní kolitidou je povolen jen infliximab, adalimumab není zatím schválen. V současné době probíhají u nás i ve světě rozsáhlé klinické studie fáze III., které ověřují efektivitu a bezpečnost adalimumabu u ulcerózní kolitidy. Zavedení do klinické praxe v této indikaci se očekává v průběhu 2–3 let. Je velmi pravděpodobné, že v blízké budoucnosti se paleta biologických léčiv pro IBD i u nás významně rozšíří o nové protilátky proti TNF a (certolizumab) nebo selektivní inhibitory migrace leukocytů (natalizumab), které jsou v některých zemích světa (USA, Švýcarsko) dostupné již dnes v rutinní klinické praxi [1]. I přesto výzkum na této úrovni pokračuje velmi intenzivně dál a do klinických zkoušek byly zařazeny nové látky, které blokují nejrůznější specifická místa aktivace leukocytů a lymfocytů (abatcept, rituximab, basiliximab, interferon 2a b) [2]. Teprve výsledky klinických zkoušek určí jaké je postavení a klinický význam těchto nových potenciálních léčiv u pacientů s idiopatickými střevními záněty.

INDIKACE K ZAHÁJENÍ BIOLOGICKÉ TERAPIE U CROHNOVY CHOROBY

Střední a vysoká aktivita CN

Základní terapií střední až vysoké aktivity Crohnovy nemoci jsou topické, nebo systémové kortikosteroidy a imunosupresiva. U nemocných, u kterých nedošlo k terapeutické odpovědi na podávanou terapii, nebo u kterých je terapie spojena s nežádoucími účinky nebo intolerancí, je indikováno zahájení biologické léčby [3] [4].

Peri-anální píštěle

Perianální píštěle, které nereagují na antibiotickou a/nebo imunosupresivní terapii v kombinaci s chirurgickou intervencí, jsou indikací k biologické léčbě. Před podáním biologické terapie je nutné vyloučení přítomnosti abscesu [5] [6]. V případě rektovaginálních píštělí je účinnost biologické léčby signifikantně nižší v porovnání s píštělemi perianálními [7]. Biologická léčba je ale velmi vhodná před event. chirurgickým řešením (advancement flap) k dosažení slizničního zhojení při zánětlivé aktivitě v rektu [8].

Kortikodependentní průběh CN

U pacientů s kortikodependentním průběhem nemoci (neumožnost v průběhu 3 měsíců snížit denní dávku kortikosteroidů pod 10 mg prednisonu, nebo ekvipotentní dávku metylprednisolonu, nebo dojde-li k relapsu choroby do 3 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 je snížit nebo zcela vysadit kortikoidy a minimalizovat jejich četné nežádoucí účinky [9].

INDIKACE K ZAHÁJENÍ BIOLOGICKÉ LÉČBY U ULCERÓZNÍ KOLITIDY (UC)

Střední a vysoká aktivita

U pacientů s UC, kteří nereagují na podávání vysokých dávek aminosalicylátů a/nebo adekvátní dávku kortikoidů a/nebo imunosupresiv nebo u kterých je terapie spojena s intolerancí nebo výskytem nežádoucích účinků, je vhodné zvážit biologickou terapii [10].

B2 Záchraná terapie u UC s vysokou aktivitou

Infliximab je možné užít jako záchranou léčbu u nemocných, kteří neodpovídají na několikadenní (3–5ti denní) podávání intravenozních kortikoidů. Jednorázová infuze infliximabu představuje alternativu k intravenóznímu podání cyklosporinu. Výhodou infliximabu je významně vyšší bezpečnost a rychlý nástup účinku. V současné době je infliximab preferován před cyklosporinem v této indikaci. [11]

Kortikodependentní průběh UC

U pacientů s kortikodependentním průběhem, kteří nereagují na terapii azathioprinem nebo u kterých je terapie spojena s výskytem nežádoucích účinků nebo intolerancí, by se mělo zvážit podání biologické terapie [10].

EXTRAIESTINÁLNÍ MANIFESTACE

Mimostřevní projevy vázané na aktivitu střevního zánětu jsou vhodnou indikací

Účinnost infliximabu byla pozorována i v léčbě některých extraintestinálních komplikací [12] [13] [14] [15]. Mimostřevní projevy vázané na vysokou aktivitu nemoci představují velmi vhodné indikace k zavedení biologické terapie. Jde především o projevy kožní (pyoderma gangrenosum, erytéma nodosum, leukocytoklastická vaskulitida); oční (iridocyklitida, recidivující episkleritida) a kloubní (enteropatická artritida I. typu) [16].

U mimostřevních projevů nezávislých na aktivitě nemoci je vhodná ankylozující spondylitida a sakroileitida

Po konzultaci s revmatologem je vhodné zvážit biologickou léčbu také u nemocných s IBD a koincidující ankylozující spondylitidou, sakroileitidou nebo revmatoidní artritidou [16]. Neúčinnost biologické terapie byla prokázána v případě primární sklerozující cholangitidy [17].

KONTRAINDIKACE BIOLOGICKÉ LÉČBY

Těžká alergická reakce

Vznik těžké alergické reakce charakteru anafylaktického šoku, nebo závažné hypotenze je indikací k ukončení terapie biologickým preparátem. V případě infliximabu je možné pacienta převést na terapii adalimumabem.

Chorobné stavy, které jsou absolutní kontraindikací léčby (STOIC)

Sepse, přítomnost abscesu a probíhající těžší bakteriální nebo virová infekce jsou absolutní kontraindikací jakékoliv imunosupresivní léčby, včetně biologické terapie. Nedrénované abscesové ložisko v dutině břišní, v pánvi nebo na perineu představuje vysoké riziko vzniku nezvládnutelné sepse [18]. Biologická terapie je naopak velmi vhodná k řešení závažného průběhu Crohnovy nemoci po zajištění drenáže abscesových ložisek. **Tuberkulózní infekce** aktivní nebo latentní je absolutní kontraindikací léčby. Biologická terapie zvyšuje riziko intracelulárních infekcí (tuberkulóza, histoplazmóza, listerióza) [19], proto je nutné před zahájením léčby provést screening na latentní tuberkulózní infekci (skiagram hrudníku, PPD test (Mantoux II) a Quantiferon test) [53]. Doporučuje se plicní konsilium před zahájením terapie. V případě suspekce nebo potvrzení latentní tuberkulózy, je možné podat biologickou te-

rapii nejdříve za 1 měsíc po zavedení profylaktické léčby antituberkulotiky (nidrazid) [53]. Z důvodu popsané exacerbace pre-existujícího demyelinizačního onemocnění (roztroušená skleróza, **optická neuritída**) je toto onemocnění považované za kontraindikaci léčby biologickou terapií [20] [21]. **Auto-imunitní choroby** jako jsou vaskulitidy, systémový lupus erythematoses a sklerodermie představují vysoké riziko aktivizace [22]. **Carcinom** a ostatní zhoubná neoplastická onemocnění v anamnéze jsou relativní kontraindikací k zavedení biologické léčby. Důvodem je možné riziko recidivy nádorového procesu při potlačení imunitní reaktivity. Biologická léčba by měla být zahájena až po poradě s onkologem [26]. V případě anamnézy kolorektální dysplázie chybí v současné době evidence, která by podporovala nebo zamezovala použití biologické terapie. Proto doporučujeme zvýšené opatrnosti při léčbě biologickými preparáty v této situaci.

Městnavá srdeční slabost pokročilého stupně (NYHA III-IV)

Pokročilé srdeční selhávání, charakterizované jako NYHA III-IV, je absolutní kontraindikací této léčby [23]. U nemocných s mírnými avšak manifestními projevy městnavé srdeční nedostatečnosti (NYHA I-II) je vhodné před event. zahájením biologické léčby konzultovat ošetřujícího kardiologa.

Relativní kontraindikací je infekce virem hepatitidy B a C

Infekce virem hepatitidy B (HBV) je spojena s vysokým rizikem aktivace chronické hepatitidy s možností rozvojem jaterního selhání. V případě přítomnosti HBV infekce a potřebě biologické terapie je nutné současné podávání nukleosidových analogů. Na rozdíl od HBV, infekce virem hepatitidy C (HCV) není spojena s rizikem indukce hepatitidy a proto podání biologické léčby se zdá být relativně bezpečné [24].

Náhlá příhoda břišní

Náhlá příhoda břišní, perforace trávicí trubice, toxické megakolon, masivní krvácení je určeno k chirurgické léčbě a protizánětlivá terapie nemá v těchto případech opodstatnění. Opodstatnění má biologická terapie u mechanické poruchy střevní pasáže vzniklé na podkladě zánětlivé (ne-fibrotické) stenózy v průběhu vysoké aktivity Crohnovy nemoci.

PODÁVÁNÍ INFLIXIMABU U CROHNOVY NEMOCI A ULCERÓZNÍ KOLITIDY

V úvodu indukční terapie třemi infuzemi v intervalu 0., 2. a 6. týden v dávce 5 mg/kg.

Vyšší počet dosažených remisí a vyšší efektivita indukční fáze (třech infuzí) na dosažení slizničního zhojení je jednoznačně preferován před podáním jedné infuze [25].

Zhodnocení efektu léčby po ukončení indukční fáze.

K posouzení efektu biologické terapie se využívá klinického zhodnocení a laboratorních parametrů, optimálně v 10. týdnu od zahájení léčby U nemocných s ulcerózní kolitidou je velmi vhodné provést kontrolní endoskopické vyšetření s event. histologickým vyšetřením biopsických vzorků. Neodpovídavost na indukční terapii tzv. „primární non-response“ je indikací k ukončení léčby. Pro event. převedení primárních non-respondérů na jiný anti-TNFa chybí v současné době evidence. Vhodné je proto zvážit jinou léčebnou strategii, např. chirurgickou léčbu.

Udržovací terapie při pozitivní odpovědi na indukční fázi.

Je-li dosaženo pozitivní klinické odpovědi po indukční fázi léčby, pak je vhodné přejít na dlouhodobou udržovací léčbu v intervalu 8 týdnů. Délka udržovací terapie není přesně stanovena, ale měla by pokračovat nejméně po dobu jednoho roku s následným opětovným zhodnocením stavu. U nemocných s komplikovaným průběhem, při přetrvávající potřebě kortikoidů, při perzistující perianální píštěli nebo známkách nekompletního zhojení na MRI a/nebo endosonografií je vhodné dlouhodobé pokračování v anti-TNF terapii [26] [27]. Pravidelná udržovací terapie v osmítýdenních intervalech je preferována před terapií episodickou (nepravidelnou) [28]. U tzv. imunosupresivně naivních pacientů je možno po úspěšné indukční terapii pokračovat v udržovací terapii thiopuriny [29]. „Top-down“ terapie je intenzivně zkoumána v rámci klinických studií, její postavení v klinické praxi zatím nebylo blíže určeno [30].

Zkrácení intervalu nebo zvýšení dávky udržovací léčby při druhotné ztrátě odpovědi

V případě ztráty odpovědi v průběhu léčby, tzv. sekundární non-response, je vhodné snížit délku intervalu na 6 týdnů nebo zvýšit dávku na 10 mg/kg. Další možností je převedení na jinou anti-TNF-alfa terapii, což je ale spojeno se snížením pozitivní odpovědi [31].

Konkomitantní imunosupresivní terapie vhodná při začátku léčby

Tvorba protilátek proti infliximabu je spojována se zvýšením rizika vzniku alergických reakcí a snížením sérových koncentrací infliximabu s následným zkrácením účinku terapie [32]. Konkomitantní imunosupresivní léčba azathioprinem nebo methotrexatem snižuje tvorbu anti-infliximabových protilátek, a zvyšuje protizánětlivý vliv biologické léčby [33]. Pozitivní efekt imunosupresivní terapie byl potvrzen pouze v prvních šesti měsících terapie [34]. Dlouhodobé podávání imunosupresivní terapie současně s biologickou léčbou může zvyšovat výskyt závažných nežá-

doucích účinků (infekce, lymfoproliferativní efekt), a proto by taková léčba měla být u každého pacienta pečlivě zvážena a monitorována.

Kouření cigaret zhoršuje odpověď na biologickou léčbu

Kouření je odpovědné za celkové snížení odpovědi na biologickou terapii a zkrácení délky účinku [35] [36].

PODÁVÁNÍ ADALIMUMABU U CROHNOVY NEMOCI

Preferován je indukční režim spočívající v dávce 160 mg adalimumabu s.c. v nultém týdnu, s následným podáním 80 mg ve druhém týdnu.

Klinické studie fáze III potvrdily, že nejefektivnějším indukčním režimem je podávání 160mg/80mg s.c., alternativním dávkováním v indukční fázi je 80 mg s.c. v nultém a 40mg s.c. ve druhém týdnu léčby [37].

Adalimumab lze podat u nemocných, kteří ztratili pozitivní odpověď na léčbu infliximabem

U nemocných, kteří ztratili odpověď na léčbu infliximabem (sekundární non-respondéři) je vhodné zvážit převedení na adalimumab. Jednoznačnou indikací k převedení na adalimumab jsou závažné alergické reakce na infliximab [31]. „Primární non-respondéři“ k biologické léčbě, tj. ti nemocní, kteří neodpověděli na první indukční léčbu infliximabem nebo adalimumabem mají jen malou šanci, že změna preparátu povede k příznivému klinickému efektu.

Zhodnocení efektivity léčby (klinicky, laboratorně případně endoskopicky a histologicky) se provádí za 6 týdnů od zahájení léčby

Posouzení pozitivního efektu podávané léčby adalimumabem by se mělo stanovit nejdříve za 6 týdnů od zahájení léčby [38].

Nutné je pokračovat v udržovacím režimu 40mg s.c. 1x za 2 týdny.

Udržovací terapie je nutná u všech nemocných, kteří v šestém týdnu příznivě odpověděli. Doporučováno je podávání 40 mg s.c. 1x za 2 týdny. U nemocných, kteří ztrácejí pozitivní odpověď při udržovací léčbě, je možné zkrátit délku intervalu a podávat léčivo 1x týdně v dávce 40 mg s.c. Délka udržovací léčby není stanovena, nejméně by měla trvat jeden rok [38].

Konkomitantní imunosupresivní terapie nemá na celkový efekt léčby žádný vliv

Výsledky klinických studií potvrdily, že konkomitantní terapie imunosupresivou nemá na výsledek terapie žádný vliv.

Naopak, mohou se nepříznivě projevit imunosupresivní účinky a vést k infekčním komplikacím (CMV infekce, herpes varicela-zoster). Z těchto důvodů je vhodné po provedení indukční fáze adalimumabem, imunosupresivní léčbu vysadit [38].

BIOLOGICKÁ TERAPIE VE SPECIÁLNÍCH SITUACÍCH

U dětských pacientů starších šesti let je povolen infliximab pro léčbu vysoce aktivní Crohnovy nemoci

U dětských pacientů s Crohnovou chorobou starších šesti let je schváleno podávání infliximabu, byla-li předcházející terapie kortikoidy a nebo imunosupresivy inefektivní, nebo byla spojena s významnými nežádoucími účinky. Klinické studie potvrdily vysokou účinnost u dětských pacientů, která se pohybuje kolem 90% léčených z nichž dvě třetiny dosahují remise [39]. U 42%–56% 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 [40] [41]. Pro dětské pacienty s ulcerózní kolitidou nebyl infliximab ještě oficiálně povolen. Použití biologických léků u dětí mladších šesti let je v kompetenci příslušného specialisty na dětskou gastroenterologii.

U pacientek, které otěhotní v průběhu udržovací terapie infliximabem, je vhodné pokračovat s terapií do konce druhého trimestru.

Klinická pozorování ukazují na to, že infliximab i adalimumab jsou bezpečné léky a jejich podávání je možné i v průběhu gravidity [42] [44] [45]. Protože prostupují placentární bariérou doporučuje se ukončit léčbu infliximabem nebo adalimumabem na konci druhého trimestru gravidity [44]. V současné době nejsou dostatečná data prokazující bezpečnost této léčby v laktaci [46].

Předchozí podání infliximabu nezvyšuje pooperační chirurgické komplikace u Crohnovy nemoci.

Předběžná data ukazují na možnost zvýšení pooperačních komplikací (IPAA) u ulcerózní kolitidy

Perioperační podání infliximabu u Crohnovy nemoci nezvyšuje riziko časných (do 30ti dnů) ani pozdních pooperačních komplikací. Předoperační podávání biologické terapie může být výhodné v tom ohledu, že může snížit rozsah infiltrátu, ohraničit zánět na střevě a vést k menšímu rozsahu chirurgického výkonu [47]. Kombinace chirurgické léčby perianálních projevů a komplikací (drenáž, fistulotomie, fistulektomie) a biologické terapie je žádoucí [7]. U nemocných s ulcerózní kolitidou některé retrospektivní studie ukazují na to že, perioperační podávání před vytvořením IPAA mohou zvyšovat frekvenci septických komplikací a mal-

funkci pouče a pouchitidy [48]. Prospektivní sledování potvrzující výše uvedené v současné době však chybí.

Živé atenuované vakcíny jsou kontraindikovány v průběhu léčby biologickou terapií.

Živé atenuované vakcíny představují kontraindikaci v průběhu léčby imunosupresivní terapií včetně biologické léčby. Eventuelní vakcinace by měla být podána v časovém odstupu minimálně 3 týdnů před zahájením imunosupresivní terapie. Neživé vakcíny jsou naopak považovány za bezpečné, imunosupresivní terapie však může způsobit oslabení jejich účinku [54] [55].

Před zahájením a v průběhu imunosupresivní terapie včetně biologické léčby se doporučuje zvážit gynekologický screening karcinomu děložního čípku

Některé recentní práce ukazují na možnost zvýšeného rizika cervikálních dysplázií v souvislosti s užíváním imunosupresivní terapie včetně biologické léčby [56] [57]. Tato data je však nutno ověřit prospektivním sledováním na větších souborech pacientek po dostatečně dlouhou dobu.

PODÁVÁNÍ INFUZÍ INFLIXIMABU A MONITOROVÁNÍ PACIENTŮ

Aplikaci infuzí nebo injekcí provádí speciálně vyškolený středně zdravotnický personál. Před, v průběhu a po aplikaci jsou měřeny základní životní funkce

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 po aplikaci léku.

Místnost pro aplikaci je vybavena pohodlnými křesly nebo lůžky a veškerým vybavením pro zvládnutí těžkých alergických reakcí a pro resuscitaci

Je vhodné, aby léčba probíhala 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.

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 6 měsíců po skončení léčby

Ošetřující lékař kontroluje klinický stav pacienta, efektivitu podávané terapie a výskyt nežádoucích účinků. Rozhoduje

o léčebné strategii a event. předčasném ukončení léčby. V průběhu léčby jsou nutné pravidelné laboratorní kontroly. U nemocných na dlouhodobé terapii je vhodné 1x za 6 měsíců opakovat screening na latentní tuberkulózu provedením Quantiferon testu [53].

PROFYLAXE ALERGICKÝCH REAKCÍ NA INFLIXIMAB A JEJICH LÉČBA

V případě proběhlé infuzní reakce na IFX je doporučeno podat hydrocortizon 250mg i.v. 30 minut před infuzí ; event. 40 mg prednisonu 12 hodin per os před infuzí nebo převést na terapii adalimumabem

Alergické infuzní reakce (anafylaktoidního typu) jsou většinou spojeny se vznikem tzv. anti-infliximabových protilátek. Jejich rutinní stanovení v klinické praxi se zatím nezdá být přínosné [49] [50]. Infuzní alergické reakce jsou nejčastější při epizodickém podávání infliximabu a také při opakování biologické terapie v časovém intervalu delším než 6 měsíců [50]. Bylo potvrzeno, že profylaxe hydrocortisonem před podáním infuze, současná terapie imunosupresivy a dlouhodobá-udržovací léčba infliximabem v pravidelných časových intervalech významně snižují vznik protilátek, zvyšují koncentraci infliximabu v séru a snižují frekvenci alergických reakcí. [51] [52].

V případě alergické reakce opožděného typu je indikované podání prednisonu 40mg denně dva dny před infuzí a 5–7dnů po podané infuzi, preferováno je převedení na terapii adalimumabem

Alergická reakce opožděného typu se dostavuje za 2–10 dnů po aplikaci léčby. Nepříznivé reakci lze zabránit podáním kortikoidů před a po podání infuze, v současné době je preferováno převedení pacienta na kompletně humánní protilátku adalimumab.

V případě alergické reakce nutno okamžitě přerušit infuzi, podat hydrocortison a dithiaden i.v. případně kalcium, kyslík, monitorovat vitální funkce. O dalším postupu rozhoduje ošetřující lékař.

V každém centru, kde se biologická terapie podává musí být erudovaný personál, zahrnující IBD sestry a lékaře, který okamžitě reaguje na vzniklou situaci. Pro případ těžké reakce ohrožující nemocného bezprostředně na životě musí být zajištěna anesteziologicko resuscitační péče.

MONITOROVÁNÍ EFEKTIVITY A BEZPEČNOSTI BIOLOGICKÉ LÉČBY

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

Literatura

1. Lukáš M. Biologická terapie idiopatických střevních zánětů. *Re-media* 2007; 17 (4): 348–355.
2. Peyrin-Biroulet L, Desreumaux P, Sandborn W J, Colombel JF. Crohn's disease: beyond antagonists of tumor necrosis factor. *Lancet* 2008; 372: 67–81.
3. Zbořil V. Biologická terapie v gastroenterologii Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie 2007;61 (6): 287–292.
4. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtstein GR et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359:1541–1549.
5. 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: 1398–1405.
6. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876–885.
7. Parsi MA, Lashner BA, Achkar J-P et al. Type of Fistula Determines Response to Infliximab in Patients with Fistulous Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99(3):445–9.
8. Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: impossible ideal or therapeutic target? *Gut* 2007; 56: 453–455.
9. Travis SPJ, Stange EF, Colombel JF, et al.: ECCO guidelines for treatment of Crohn's disease. *Gut* 2006;55(Suppl 1):i16–i35.
10. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for the induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462–2476.
11. Jarnerot G, Hertervig E, Trios-Liby I et al.: Infliximab therapy as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo controlled study. *Gastroenterology* 2005; 128: 1805–1811.
12. 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;97:2688–2690.
13. Fries W, Giofre MR, Catasano M et al. Treatment of acute uveitis associated with Crohn's disease and sacroileitis with infliximab. *Am J Gastroenterol* 2002;97(2):499–500.
14. Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Gut* 2006;55:505–509.
15. Braun J, Brandt J, Listing J et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002;359(9313):1187–93.
16. Barrie A, Regueiro M. Biologic therapy in the management of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;11:1424–1429.
17. Hommes DW, Erkelens W, Ponsioen C et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized study of infliximab in primary sclerosing cholangitis. *I Clin Gastroenterol.* 2008 May-Jun;42(5): 522–6.
18. Seiderer J, Goke B, Oschenkun T et al. Safety aspects of infliximab therapy in inflammatory bowel disease patients: a retrospective cohort study in 100 patients German University Hospital. *Digestion* 2004;70: 3–9.
19. Keane J, Gershon S, Wise RP et al. Tuberculosis associated with Infliximab tumor necrosis alpha neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345(15):1098–1104.
20. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44(12):2862–9
21. Thomas CW Jr, Weinschenker BG, Sandborn WJ. Demyelination during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2004 Jan;10(1):28–31.
22. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Munoz S, et al. Autoimmune disease induced by TNF-targeted therapies. *Medicine* 2007; 86: 242–251.
23. 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):3133–40.
24. Nathan DM, Angus PW, Gibson PR. Hepatitis B and C virus infections and anti-tumor necrosis factor therapy: guidelines for clinical approach. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006 Sep;21(9):1366–71.
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):2962–72.
26. AGA guidelines for the use of biological therapy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2007; 133: 312–339.
27. Hommes DW, Oldenburg B, van Bodegraven AA et al.: Guidelines for treatment with infliximab for Crohn's disease. *The Netherlands Journal of Medicine* 2006; 64: 219–229.
28. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtstein GR et al: Comparison scheduled and episodic treatment strategies in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126:402–413.
29. Lemann M, Mary J-Y, Duclos B et al: Infliximab plus azathioprine for corticosteroid-dependent patients with Crohn's disease: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2006; 130:1054–1061.
30. D'Haens G, Baert P, Van Assche G et al.: Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an opened randomized trial. *Lancet* 2008, 371: 660–667.
31. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns RA et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007 Jun 19;146(12):829
32. 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;348:601–8.
33. Vermeire S, Noman M, Van Assche. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut* 2007 sep;56(9):1226–31.
34. Van Assche G, 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: 1861–1868.
35. Vermeire S, Louis E, Carnonez 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; 97:2357–2363.
36. Parsi MA, Achkar JP, Richardson S et al. Predictors of response to infliximab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002 Sep;123(3):707–13.
37. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al.: Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody [adalimumab] in Crohn's disease: the CLASSIC-1 trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 323–333.
38. 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; 132:52–65.

39. 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: 863–873.
40. Wewer V, Riis L, Vind I et al.: Infliximab dependency in national cohort of children with Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:40–45.
41. de Ridder L, Rings EH, Damen GM et al. Infliximab Dependency in pediatric Crohn's disease: long-term follow up of an unselected cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2008 Mar;14(3):353–8.
42. O'Donnell S, O'Morain C. Review article: Use of antitumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease during pregnancy and conception. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27:885–894.
43. 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;21:733–738.
44. 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;99:2385–2392.
45. Vesga L, Terdiman, Mahadevan U. Adalimumab use in pregnancy. *Gut* 2005;54:890
46. Stengl JZ, Arnold HL. Is infliximab safe to use while breastfeeding? *World J Gastroenterol* 2008 May 21;14(19):3085–3087.
47. Colombel JF, Loftus EV, Tremaine WJ et al. Early postoperative complications were not increased in patients with Crohn's disease treated perioperatively with infliximab or immunosuppressive therapy. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:878–893.
48. Mor IJ, Vogel JD, da Luz Moreira et al: Infliximab in ulcerative colitis is associated with an increased risk of postoperative complications after restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum* 2008;51:1202–1210.
49. 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: 1248– 1254.
50. Hanuaer SB, Wagner CL, Bala M et al. Incidence and importance of antibody response to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:542–553.
51. Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT et al. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2003;124: 917–924.
52. Vermeire S, Norman M, Van Assche G et al. The effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy to suppress formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut* 2007; 56:1226–1231.
53. Česká pneumologická a ftizeologická společnost: www.pneumologie.cz
54. D'Haens G. 3rd Annual European Conference: Perspectives in IBD. Prague, 6.–7. 6.08
55. Viget N, Vernier_Massouille G, Salmon-Ceron D et al. Opportunistic infectious in patients with inflammatory bowel disease: prevention and diagnosis. *Gut* 2008;57:549–558.
56. Venkatesan T, Beaulieu D, Ferrer V et al. Abnormal PAP smears, cervical dysplasia and immunomodulator therapy in women with inflammatory bowel disease (IBD). *Gastroenterology* 2006;130:A3.
57. Kane S, Khatibi B, Reddy D. Higher Incidence of Abnormal Pap Smears in Women with Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103:631–636.