

## Úvod

Pravdepodobne prvá zmienka o pacientovi s Crohnovou chorobou pochádza z r. 870 a týka sa wessexského kráľa Alfréda Veľkého, nazývaného aj „miláčik Anglicka“. Narodil sa r. 849 a vo veku 19 rokov ochorel „na črevné a perianálne ochorenie, ktoré mu spôsobovalo hnačky, bolesti a abdominálny diskomfort po jedle“. V tom čase sa jeho stav považoval za dôsledok pôsobenia nečistých síl alebo za boží trest za kráľovské hriechy. Ďalší písomný dôkaz pochádza až z r. 1612, keď boli u mladého muža opísané autoptické nálezy na čreve pripomínajúce lézie typické pre dnešnú Crohnovu chorobu. G. B. Morgagni pripisoval smrť mladého muža perforáciám tenkého čreva pri granulomatóznej enterokolitíde. Smrť nastala po proťahovanom ochorení s kolikovitými bolesťami brucha a s krvavými hnačkami. Známy klasický prípad pacientky Isabely Bankesovej, ktorý neskorší prezident Kráľovského lekárskeho kolégia v Londýne S. Wilks opísal r. 1859 najprv ako ulceróznu kolitídu, bol neskôr preklasifikovaný na Crohnovu chorobu:

„Ileum bolo zapálené tri stopy od ileocekalnej chlopne, inak vyzeralo tenké črevo úplne normálne. Celé hrubé črevo bolo posiate rôzne veľkými vredmi, ktoré boli najčastejšie izolované, ale niektoré splývali... zápal bol najviac vyjadrený v proximálnom kolone, perforácia céka podmienila vznik peritonitídy.“

V posledných rokoch 19. storočia a začiatkom 20. storočia sa objavilo o novej chorobe viac podobných správ z Anglicka a Švédska (Moore, 1892, Fenwick a Berg, 1898), z Holandska i Poľska (De Groot a Lesniowski, 1904). Fenwick zaznamenal jej fistulujúci priebeh s písťalami medzi tenkým črevom a cékom, ale aj medzi sigmoidom a rektom a stenózu Bauhinskej chlopne s dilatáciou terminálneho ilea.

Autorom opisu prvého dobre dokumentovaného súboru pacientov bol r. 1913 škótsky chirurg T. K. Dalziel, ktorý referoval o liečbe deviatich chorých s chronickou enteritídou, ktorá viedla k črevnej obštrukcii. Pri autopsii našiel u všetkých diskontinuálny a transmuralný zápal tenkého i hrubého čreva, ktorý sa veľmi podobal tuberkulóze. Črevná tuberkulóza sa vtedy volala Johneova choroba. Keďže chýbala prítomnosť typických baktérií, Dalziel veril, že našiel novú chorobu – i napriek podobným ďalším histologickým charakteristikám. Na jeho správu sa časom zabudlo a Crohnova choroba sa považovala za hyperplastickú formu črevnej tuberkulózy, aj keď často chýbali nálezy tuberkulov, obrovských buniek, typických nekroz alebo mykobaktérií. Z Európy i z USA však stále pribúdali hlásenia o ďalších prípadoch nešpecifického granulomatózneho ochorenia. V 20. rokoch minulého storočia bola Dalzielova choroba premenovaná na nešpecifickú granulomatóznú enteritídu. Pojem nešpecifické črevné zápaly, ktorý sa dodnes používa v slovenskej medicínskej nomenklatúre, pochádza z tohto obdobia.

Dňa 2. mája 1932 na stretnutí Americkej gastroenterologickej spoločnosti predniesli L. Ginzburg a G. Oppenheimer, chirurgovia z Mt Sinai Hospital v New Yorku, spolu s B. B. Crohnom prednášku „Nešpecifické črevné granulómy“. O jedenásť dní neskôr, 13. mája 1932, mal dr. Crohn zásadnú prednášku „Terminálna ileitída: nová klinická entita“ na mítingu Americkej lekárskej spoločnosti v New Orleanse. Táto prednáška sumarizovala výsledky spoločnej práce všetkých troch autorov, v ktorej prezentovali skúsenosti so súborom 14 pacientov s nešpecifickým črevným zápalom postihujúcim distálne ileum. Počas diskusie navrhol dr. Bargen z Mayo kliniky vhodnejší eponym regionálna ileitída, keďže slovíčko terminálna implikovalo letálny koniec. K takémuto koncu však nedochádzalo u pacientov, ktorí prežívali po ileocekalnej resekcii. Tento návrh bol akceptovaný a finálny rukopis bol publikovaný pod titulom „Regionálna ileitída: patologická a klinická entita“ v časopise JAMA (1932). Táto prelomová práca viedla k vzniku novej klinickej jednotky, ktorá bola napokon pomenovaná ako Crohnova choroba podľa mena prvého autora tejto publikácie.

Prvá zmienka o hnačkovitom ochorení, ktoré mohlo byť ulceróznou kolitídou, pochádza z r. 130 n. l. a jej autorom je grécky pôrodník pôsobiaci v Ríme Soranus z Efezu, ktorý sa zaujímal aj o ochorenia tráviaceho traktu. Termín „bloody flux“ použil koncom 17. storočia Thomas Sydenham, pričom opísal niektoré príznaky ulceróznej kolitídy.

Až do polovice 19. storočia boli však všetky prípady hnačkovitých ochorení s prímiesou krvi v stolici považované väčšinou za infekčné. S objavom novej chorobnej jednotky sa tradične spája meno Samuela Wilksa, ktorý r. 1859 v The Medical Times and Gazette uverejnil prvý prípad opisu posmrtných zmien čreva u Isabely Bankesovej. Mladá žena zomrela po tri týždne trvajúcej chorobe. Bola správkynou domu dr. Thomasa Smethursta, ktorý bol obžalovaný z jej vraždy podaním jedu s úmyslom vyvolať potrat. Kontroverzný prípad vyvolal škandál. Niektorí lekárski konzultanti sa domnievali, že Isabela zomrela na dyzentériu, iní sa prikláňali k otrave. Dr. Smethurst bol najprv uznaný vinným - napriek početným listom adresovaným lokálnym novinám, ktoré mu vyjadrovali podporu v presvedčení o jeho nevine. Možno práve kvôli týmto listom bol napokon zbavený viny, inak mu hrozil trest smrti. Sir Samuel Wilks spolu s dr. Moxom prví rozoznali neinfekčný pôvod tohto nového ochorenia (1).

Krátke dejiny biologickej liečby IBD sa začali písať r. 1999, keď bol v Európskej únii do liečby Crohnovej choroby zavedený infliximab. R. 2006 bol schválený aj pre liečbu ulceróznej kolitídy. R. 2007 pribudol do biologickej liečby CD adalimumab, ktorý bol r. 2012 schválený aj pre UC pacientov. Už r. 2007 prekročil počet pacientov užívajúcich infliximab 1 milión, pričom väčšina z nich ho užívala pre reumatoidnú artritídu.

V tom čase sa podával adalimumab asi 370 000 pacientom (2). V súčasnosti sú k dispozícii ďalšie tri anti-TNF-alfa molekuly, ktoré sa využívajú v klinickej praxi. Etanercept, ktorý je najrozšírenejším preparátom v reumatológii, sa ukázal ako neúčinný v terapii CD a ďalej sa neštudoval v indikáciách liečby IBD. Certolizumab pegol je zavedený do liečby CD v USA, Švajčiarsku, Rusku a Srbsku, v krajinách Európskej únie zatiaľ nebol povolený. Golimumab je najmladším členom rodiny monoklonálnych anti-TNF-alfa protilátok a hľadá si svoje miesto najmä v biologickej liečbe UC.

## I. Biologická liečba Crohnovej choroby (CD)

Podľa v súčasnosti platného Metodického listu Ministerstva zdravotníctva SR o racionálnej liečbe chronických nešpecifických zápalov čreva (3) sú pre biologickú liečbu CD v Slovenskej republike registrované dva preparáty s aktivitou zameranou proti tumor nekrotizujúcemu faktoru alfa (anti-TNF) infliximab (IFX) a adalimumab (ADA).

### 1. Indikácie biologickej liečby CD

Na biologickú liečbu je indikovaný pacient, ktorý má CD s nasledujúcimi charakteristikami:

#### 1.1 Stredná a ťažká zápalová aktivita

Ezofágová a gastroduodenálna lokalizácia

Anti-TNF liečba sa podáva pri ťažkom a refraktérnom priebehu. V prípade obštrukcie je indikovaná endoskopická alebo chirurgická liečba.

#### CD lokalizovaná v ileocekálnnej oblasti

Stredná aktivita. Podávanie anti-TNF liečby možno zvážiť ako alternatívu v prípade, že má pacient objektívne dokázanú aktívnu CD, alebo mal v minulosti na kortikosteroidy refraktérnu, prípadne dependentnú formu ochorenia alebo kortikosteroidy netoleroval, keďže sa u týchto pacientov ukázalo, že skoré pridanie anti-TNF do liečby môže viesť k väčšiemu úžitku. Po dosiahnutí remisie bez nutnosti podávania kortikosteroidov je prospešnejšia kombinovaná liečba anti-TNF a azatioprínom (AZA) v porovnaní s podávaním IFX samostatne. Benefit konkomitantnej orálnej imunosupresívnej liečby AZA s IFX bol potvrdený r. 2010 v štúdiu SONIC (4), zatiaľ čo pivotná registračná štúdia s ADA s názvom CHARM ešte r. 2009 nanašla žiadne priaznivé účinky vyplývajúce z kombinácie ADA s imunosupresívami (5). Až o tri roky neskôr sa v reprezentatívnej belgickej štúdiu potvrdilo, že kombinovaná liečba síce mala rovnaký indukčný efekt ako monoterapia ADA (85 vs 82 %,  $p = 0,50$ ), avšak úspešne zredukovala frekvenciu zlyhania ADA v prvom polroku liečby (5 vs 10 %,  $p = 0,004$ ,  $OR = 0,48$ ). V dlhodobejšom časovom intervale bola spojená s nižším výskytom relapsov CD (14 vs 36 %,  $p = 0,02$ ,  $OR = 0,31$ ) (6).

Ťažká aktivita. Ak pacient neodpovedá na liečbu kortikosteroidmi, alebo má relaps ochorenia, treba podať biologickú liečbu s pridaním alebo bez pridania imunomodulátora. Chirurgickú liečbu treba zvážiť v prípade, že medikamentózna liečba nie je účinná v priebehu 2 – 6 týždňov.

## **Rozsiahle postihnutie tenkého čreva**

Ak dôjde k relapsu u pacientov so strednou a ťažkou aktivitou, je voľbou anti-TNF liečba s alebo bez pridania imunomodulátorov. Skoré začatie anti-TNF liečby je vhodné u pacientov so zlou prognózou (anamnéza opakovaného podávania kortikosteroidov, predchádzajúca hospitalizácia, vek < 40 rokov, perianálne ochorenie). Chirurgické riešenie prináša so sebou riziko vzniku syndrómu krátkeho čreva.

## **CD lokalizovaná v hrubom čreve**

Anti-TNF liečba s alebo bez imunomodulátora je indikovaná v prípade, že pacient so strednou a ťažkou aktivitou relapsuje, alebo neodpovedá na liečbu kortikosteroidmi (s alebo bez imunomodulačnej liečby). Ak pacient neodpovedá na liečbu anti-TNF, je indikované chirurgické riešenie.

## **Perianálne fistuly**

Do skupiny pacientov s fistulujúcou formou CD patria pacienti s fistulami v perianálnej oblasti, ako aj s fistulami komunikujúcimi medzi črevom a orgánmi alebo brušnou stenou. Pri plánovaní liečebnej stratégie je vždy potrebné lokalizovať pôvod fistuly a jej anatomický priebeh, vyšetriť časť čreva, odkiaľ vychádza (určiť prítomnosť zápalu a/alebo stenózy), pátrať po prítomnom abscese, zhodnotiť orgánové postihnutie a určiť nutričný status pacienta.

## **Liečba perianálnej fistuly**

Perianálne fistuly postihujú viac ako tretinu CD pacientov (17 – 43 %). Predispozíciou prestupu zápalu do okolia anorekta je anatomická štruktúra panvového dna s početnými preformovanými priestormi vyplnenými riedkym väzivom, v ktorých relatívne ľahko dochádza k vzniku chronických hnisavých ložísk. Medzi hlavné rizikové faktory vzniku perianálnych fistúl patrí postihnutie rekta, mladý vek a mužské pohlavie. Avšak perianálne prejavy CD sa objavujú aj u každého šiesteho pacienta s ileocekálnou formou CD. Liečba perianálnych fistúl vyžaduje komplexný prístup s koordináciou medikamentóznej a chirurgickej terapie. Je ideálne, ak sa táto liečba poskytuje na špecializovanom pracovisku a v tesnej spolupráci s chirurgami erudovanými v liečbe tohto typu ochorenia.

Odporúča sa podanie AZA a antibiotík v kombinácii s chirurgickým riešením ako terapia prvej voľby. IFX alebo ADA by mali byť použité ako terapia druhej voľby. Hranica pre včasné začatie biologickej liečby sa však stále posúva a anti-TNF liečba stojí stále častejšie na samom počiatku medikamentóznej terapie perianálnych fistúl. Táto forma CD patrí od začiatku biologickej éry medzi hlavné indikácie IFX. Stalo sa tak vďaka dvom zásadným štúdiám, ktoré dokázali rýchly nástup účinku u vyše 2/3 liečených pacientov a súčasne dokumentovali aj

schopnosť IFX udržať remisiu pri ročnom podávaní približne u tretiny postihnutých (7, 8). Neskôr sa však ukázalo, že IFX síce vedie k rýchlemu uzatvoreniu vonkajších ústí fistúl, ale vlastný trakt píšťaľy dlhodobo perzistuje. Po ukončení liečby IFX je recidíva ešte častejšia ako pri lumenálnej forme CD. Potvrdenie nevyhnutnosti spolupráce gastroenterológa s chirurgom priniesla aj retrospektívna analýza 156 pacientov s mediánom sledovania 5 rokov, počas ktorých došlo k uzatvoreniu píšťaľ u 2/3 CD pacientov. Súčasnú drenážnu operáciu podstúpilo 62 % z nich. Najlepšie výsledky sa dosiahli pri kombinovanej liečbe IFX s imunosupresívami, pričom liečba trvala aspoň 118 týždňov, a pri drenáži, ktorá bola zavedená menej ako 34 týždňov. V štúdií ADHERE došlo po roku liečby ADA k uzatvoreniu perianálnych fistúl u 63 % pacientov. 90 % z nich malo fistulu uzatvorenú aj po jednom roku a 60 % ešte aj po dvoch rokoch (9).

Dosiaľ nie je k dispozícii všeobecne prijatá klasifikácia perianálnych fistúl pri CD. V súčasnosti je najviac akceptovaná jednoduchá klasifikácia podľa Americkej gastroenterologickej asociácie, ktorá rozdeľuje perianálne píšťaľy na jednoduché a komplexné. Jednoduché píšťaľy sú nízke, majú iba jedno vonkajšie ústie, bez prítomnosti abscesu, ano(rekto)-vaginálnej fistuly alebo stenózy anorektálnej oblasti. Komplexná fistula je vysoká inter- či trans- alebo suprasfinkterická, môže sa zistiť viac ústí, absces, ano(rekto)-vaginálna fistula alebo stenóza anorekta.

Súčasný manažment perianálnych fistúl pozostáva z týchto krokov:

1. Ako prvé je potrebné vylúčiť prítomnosť abscesového ložiska a v pozitívnom prípade realizovať čím skôr drenáž. Liečba (fistulotómia a „non-cutting Seton“) je indikovaná podľa aktuálneho lokálneho nálezu a iba pri symptomatických fistulách.
2. Prvolíniovou liečbou sú antibiotiká – metronidazol v dávke 750 – 1500 mg/deň v kombinácii s ciprofloxacínom v dávke 1000 mg/deň.
3. Antibiotická liečba sa podáva aj v prípade neprítomnosti abscesu, pričom je nutné doplniť MR vyšetrenie malej panvy alebo endorektálnu EUS. Ich účelom je poskytnutie doplňujúcich informácií o charaktere fistuly.
4. V prípade jednoduchej perianálnej píšťaľy s dobrou odpoveďou na antibiotickú liečbu možno v krátkej dobe zahájiť podávanie AZA. Čas do nástupu jeho plného imunosupresívneho účinku treba preklenúť trojmesačnou terapiou antibiotikami.
5. Prítomnosť komplexnej fistuly vyžaduje nielen opakované chirurgické výkony (incízie, drenáže a redrenáže, discízie sekundárnych píšťaľových traktov), ale aj zahájenie biologickej liečby.
6. IFX a ADA sa podávajú v obvyklom indukčnom dávkovaní a režime. Pomerne často sa dosahuje rýchla odpoveď: o 2 – 4 týždne dochádza u 60 % pacientov k redukcii, resp. až k uzavretiu fistuly. CD pacientom so zavedenou drenážou možno po priaznivej reakcii na indukčnú aplikáciu biologickej liečby odstrániť drenáž.
7. V závislosti od stavu anorektálnej oblasti, t. j. po zhojení vredov a upokojení sliznicového zápalu možno pristúpiť k chirurgickej liečbe spočívajúcej v uzatvorení vnútorného ústia fistuly sliznicovým lalokom (advancement flap). Po takomto postupe sa do dvoch rokov zahojí 90 % fistúl.

8. Udržiavacia liečba IFX alebo ADA+AZA trvá mesiace až roky a pokračuje aj po uzatvorení perianálnej fistuly. Aj po prerušení biologickej liečby by mal pacient pokračovať v užívaní AZA. Príčinou takéhoto intenzifikovaného udržiavacieho režimu je vysoké riziko recidív perianálnych píštal (9).

Neúspech takéhoto štandardného postupu vedie v niektorých prípadoch k úvahám o alternatívnych postupoch, ktoré by však mali prebiehať iba v rámci klinických experimentov za prísne stanovených podmienok: lokálna aplikácia IFX, kolagénových zátok a fibrínových lepidiel do píšťalového traktu, podávanie takrolimu, talidomidu, cyklosporínu A alebo metotrexátu, využitie hyperbarickej oxygenoterapie alebo aplikácia autológnych kmeňových buniek z tukového tkaniva alebo z kostnej drene pacienta.

### ***Liečba fistúl v inej ako perianálnej lokalite***

Aktívny zápal čreva je potrebné najprv liečiť konzervatívne pred definitívnym chirurgickým riešením.

Fistula v oblasti tenkého čreva alebo sigmoideo-gynekologická fistula sa zvyčajne rieši resekciou postihnutého segmentu čreva. Enterovezikálna fistula si väčšinou vyžaduje chirurgickú intervenciu. Enterokutánná fistula vzniknutá po chirurgickom výkone by sa mala liečiť konzervatívne, nutričnou podporou a anatomickým vymedzením príslušnej časti čreva. Ak je rektovaginálna fistula symptomatická, je indikované chirurgické riešenie.

## **1.3 Kortikosteroid-dependentný alebo kortikosteroid-rezistentný priebeh ochorenia**

### **Liečba kortikosteroid-dependentnej formy CD**

Pacienti s CD „závislou“ od podávania kortikosteroidov by mali byť liečení AZA alebo metotrexátom (MTX) s alebo bez použitia anti-TNF terapie. Pri neúčinnosti imunomodulačnej liečby alebo u pacientov, u ktorých je imunomodulačná terapia spojená s nežiaducimi účinkami alebo intoleranciou, je indikovaná biologická liečba. Cieľom je zníženie alebo vysadenie kortikosteroidov a minimalizácia ich častých nežiaducich účinkov. U týchto pacientov prichádza do úvahy aj chirurgické riešenie.

### **Liečba CD refraktérnej na kortikosteroidy**

V prvom rade je potrebné vylúčiť lokálne komplikácie (absces) a iné príčiny zodpovedné za perzistujúce symptómy. Pacienti s objektívnym dôkazom aktívneho ochorenia refraktérneho na podanie kortikosteroidov majú dostávať terapiu anti-TNF s alebo bez podania tiopurínov alebo MTX. V skorom štádiu je možné tiež zvážiť a prediskutovať chirurgické možnosti riešenia.

## **2. Vysoké riziko nepriaznivého priebehu ochorenia**

V posledných rokoch boli indikácie začatia biologickej liečby CD obohatené o tieto nezávislé prediktory vysokého rizika nepriaznivého priebehu choroby:

- vek < 17 rokov v čase stanovenia diagnózy,
- perianálne postihnutie v podobe abscesov a komplexných fistúl,
- extenzívne postihnutie tenkého čreva,
- postihnutie hornej časti tráviacej trubice,
- rýchla progresia choroby do štádia penetrujúcich komplikácií v podobe intraabdominálnych abscesov alebo fistúl alebo do štádia rýchlo sa tvoriacich striktúr.

Za akcelerovanú “ step-up“ liečbu sa považuje zahájenie biologickej terapie obvykle v kombinácii s imunosupresívami v krátkom časovom odstupe od stanovenia diagnózy u pacientov, ktorí vykazujú uvedené prognosticky nepriaznivé znaky priebehu ochorenia.

Potenciálnou indikáciou biologickej liečby u vysokorizikových pacientov s CD môže byť v budúcnosti aj pooperačná profylaxia recidívy CD (10). Jedným z výstupov štúdie STORI (11) bolo aj upresnenie rozsahu extenzie postihnutia tenkého čreva na viac ako 60 cm a nález hlbokých vredov pri endoskopickom vyšetrení, ktorý sa v tejto štúdii ukázal ako ďalší z faktorov nepriaznivého vývoja CD.

### **3. Extraintestinálne manifestácie viazané alebo neviazané na aktivitu črevného zápalu**

Mimočrevné prejavy viazané na vysokú aktivitu CD sú veľmi vhodnou indikáciou na začatie biologickej terapie. Sú to predovšetkým kožné prejavy – pyoderma gangrenosum, erythema nodosum, očné – iridocyklitída, recidivujúca episkleritída a kĺbové – enteropatická artritída I. typu.

Po konzultácii s reumatológom sa odporúča zahájenie biologickej liečby u chorých s IBD a s koincidujúcou ankylozujúcou spondylitídou, sakroileitídou alebo reumatoidnou artritídou, ktoré nemusia byť viazané na aktivitu črevného zápalu. Biologická liečba nemá vplyv na priebeh primárnej sklerotizujúcej cholangitídy (10).

### **Preparáty biologickej liečby CD**

Oba v súčasnosti na Slovensku registrované lieky (IFX a ADA) majú porovnateľnú účinnosť a bezpečnostný profil. Výber lieku závisí od dostupnosti, spôsobu podávania, preferencie pacienta, compliance a ceny.

#### **Infliximab**

Je chimérická monoklonálna protilátka proti tumor nekrotizujúcemu faktoru, ktorá má protizápalový účinok – spôsobuje apoptózu zápalových buniek. IFX je účinný v udržaní remisie u pacientov s lúminálnym ochorením, ktorí majú klinickú odpoveď na indukčnú terapiu. Indikácie sú podľa SPC nasledovné:

***Crohnova choroba u dospelých:***

- liečba stredne ťažkej až ťažkej aktívnej Crohnovej choroby u dospelých pacientov, ktorí neodpovedali napriek úplnej a primeranej liečebnej kúre kortikosteroidom a/alebo imunosupresívom, alebo u pacientov, ktorí takéto liečby netolerujú alebo sú u nich kontraindikované;
- liečba fistulizujúcej, aktívnej Crohnovej choroby u dospelých pacientov, ktorí neodpovedali napriek úplnej a primeranej liečebnej kúre konvenčnou terapiou (vrátane antibiotík, drenáže a imunosupresívnej liečby).

***Crohnova choroba u detí a dospievajúcich:***

- liečba ťažkej, aktívnej Crohnovej choroby u detí a dospievajúcich vo veku 6 až 17 rokov, ktorí neodpovedali na konvenčnú liečbu, vrátane kortikosteroidov, imunomodulátorov a primárnej nutričnej terapie, alebo ktorí takúto liečbu netolerujú, alebo je u nich kontraindikovaná.

***Kontraindikácie sú podľa SPC nasledovné:***

- precitlivosť na infliximab v anamnéze, na iné myšie proteíny alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok;
- pacienti s TBC alebo inými ťažkými infekciami, ako sú sepsa, abscesy a oportúnne infekcie;
- stredne ťažké alebo ťažké srdcové zlyhanie (NYHA III/IV).

***Dávkovanie***

Režim indukcie remisie pozostáva z podávania infúzií (počas 2 hodín) v dávke 5 mg/kg i. v. (infúzia v 0., 2., 6. týždni). Účinnosť indukčnej liečby by sa mala hodnotiť v 12. až 14. týždni. Režim na udržanie remisie spočíva v podávaní infúzií IFX v dávke 5 mg/kg v intervale 8 týždňov. U starostlivo vybraných dospelých pacientov, ktorí dobre tolerovali najmenej tri úvodné 2-hodinové infúzie IFX (indukčná fáza) a ktorí dostávajú udržiavaciu liečbu, možno zväziť podávanie ďalších infúzií počas doby nie kratšej ako 1 hodina. Ak sa vyskytne reakcia na infúziu v spojení so skrátením doby infúzie, možno pre ďalšie infúzie zväziť nižšiu rýchlosť. Intenzifikovaný režim IFX spočíva v podávaní zvýšenej dávky IFX (10 mg/kg) alebo v skrátení intervalu podávania (na 4 – 6 týždňov). Liečba sa podáva na špecializovanom pracovisku. Sledovanie pacienta po ukončení infúzie by malo trvať minimálne 1 hodinu. Nežiaduce účinky sú včasná postinfúzna reakcia, ktorá sa prejavuje počas alebo do 2 hodín od začatia podávania IFX sťaženým dýchaním, bolesťou na hrudníku, palpitáciami, začervenaním kože (flush), zvýšenou teplotou, bolesťou hlavy, urtikou, hypotenziou.

***Profylaxia alergických reakcií na infliximab a ich liečba***

V prípade reakcie na IFX sa odporúča podať hydrokortizón v dávke 250 mg i. v. 30 minút pred infúziou, eventuálne 40 mg prednizón 12 hodín p. o. pred infúziou, alebo je indikovaná zámena za terapiu ADA. V prípade alergickej reakcie oneskoreného typu treba podať prednizón 40 mg denne dva dni pred infúziou a 5 – 7 dní po podanej infúzii. Preferuje sa zámena za ADA. V prípade alergickej reakcie je nutné okamžite prerušiť infúziu, podať hydrokortizón a dithiaden i. v., prípadne kalcium, kyslík a monitorovať vitálne funkcie. O ďalšom postupe rozhoduje ošetrojúci lekár. Oneskorená hypersenzitivita sa vyskytuje na 5. až 9. deň po infúzii IFX. Charakterizujú ju artralgie (môže postihovať atypicky aj temporomandibulárne spojenie), bolesti chrbta, myalgie, zvýšená teplota, rash, leukocytóza. Podáva sa prednizón v dávke 40 až 60



mg/deň.

## **Adalimumab**

ADA je plne humánna monoklonálna protilátka proti TNF. Podáva sa subkutánne. ADA je účinný v udržaní remisie u pacientov s lúminálnym ochorením, ktorí majú klinickú odpoveď na indukčnú terapiu.

### ***Indikácie ADA u pacientov s CD sú podľa SPC:***

- stredne ťažká až ťažká aktívna CD u pacientov, ktorí napriek úplnej a primeranej liečbe kortikosteroidom a/alebo imunosupresívom na túto liečbu neodpovedali, alebo ktorí túto liečbu netolerujú, alebo je u nich táto liečba kontraindikovaná,
- fistulujúca forma Crohnovej choroby.

### ***Kontraindikácie liečby podľa SCP sú:***

- precitlivenosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok,
- aktívna TBC alebo iné závažné infekcie (napr. sepsa, oportúnne infekcie),
- stredne ťažké až ťažké srdcové zlyhanie (NYHA III/IV).

## ***Dávkovanie***

V indukčnom režime sa ADA podáva v dávke 80 mg v týždni 0, následne 40 mg v týždni 2. V prípade potreby dosiahnutia rýchlejšej odpovede na liečbu možno (s vedomím vyššieho rizika výskytu nežiaducich účinkov) použiť vyššie dávkovanie, t. j. 160 mg v 0. týždni, následne 80 mg v 2. týždni. Najefektívnejší indukčný režim je podávanie ADA 160 mg v 0. týž-dni, 80 mg v 2. týždni liečby, s následnou aplikáciou 40 mg s. c. každý druhý týždeň. Dávkovanie 80/40 mg je spojené s rizikom potreby intenzifikácie liečby.

V udržiavacom režime sa podáva 40 mg každý druhý týždeň. U pacientov so zníženou odpoveďou na liečbu možno dávkovanie zvýšiť na 40 mg ADA jedenkrát týždenne. Počas udržiavacej liečby sa majú kortikosteroidy postupne znižovať v súlade s postupmi zavedenými v klinickej praxi. Niektorí pacienti, u ktorých došlo k poklesu odpovede na liečbu, môžu mať taktiež prínos zo zvýšenia frekvencie podávania na 40 mg ADA každý týždeň. Niektorí pacienti, ktorí neodpovedali na liečbu do 4. týždňa, môžu mať prínos z udržiavacej liečby pokračujúcej až do 12. týždňa.

## **Biologická liečba CD v remisii**

Cieľom je udržať remisiu CD čo najdlhšie a zabrániť komplikáciám.

Pacientov v klinickej remisii je potrebné pravidelne sledovať a zároveň monitorovať hladiny CRP, fekálneho kalprotektínu a prípadne ďalších laboratórnych ukazovateľov. Spôsob a voľba liečby závisí od priebehu ochorenia (úvodný stav, častosť a závažnosť atakov zhoršenia), rozsahu CD (lokalizovaná alebo rozsiahla choroba), účinnosti a tolerancie používanej liečby. Ak sa dosiahne remisia podávaním kortikosteroidov, je potrebné čím skôr u pacienta začať podávanie AZA. Kortikosteroidy by nemali byť používané s cieľom udržať remisiu.

V snahe o udržanie remisie sa najčastejšie odporúča AZA. Neexistujú dôkazy o účinnosti 5-ASA v udržaní remisie CD. Taktiež chýba dôkaz podporujúci úlohu antibiotík v udržaní remisie pacientov s CD. Ak bola remisia dosiahnutá anti-TNF, odporúča sa v udržiavacej liečbe pokračovať v podávaní anti-TNF. V snahe o udržanie remisie možno voľiť aj kombináciu AZA a anti-TNF.

Otázka dĺžky trvania udržiavacej biologickej liečby najlepšie v kombinácii s AZA je v súčasnosti azda najväčšou výzvou pre všetkých gastroenterológov zaoberajúcich sa biologickou liečbou v každodennej klinickej praxi. Odporúčanie Svetového gastroenterologického kongresu je v tomto smere opatrne formulované v zmysle zváženia prerušenia biologickej liečby u pacientov, ktorí dosiahli kompletne sliznicové zhojenie a nemajú prítomné znaky biologickej aktivity zápalu (úroveň dôkazu 2b).

Aj aktuálne platný Metodický list MZd SR o Racionálnej liečbe IBD z r. 2012 uvádza, že kým neexistujú jednoznačné odporúčania o dĺžke trvania anti-TNF liečby, možno zvážiť dlhodobé používanie týchto liečiv pri predchádzajúcom určení rizika takéhoto postupu a pravidelnom sledovaní pacienta (3).

V priebehu dlhodobej biologickej liečby je často potrebná jej optimalizácia (12). Pod ňou treba rozumieť úpravu východiskovej liečebnej stratégie, ktorá zodpovedá aktuálnemu stavu pacienta a jeho doterajšej odpovedi na biologickú terapiu. V zásade sú k dispozícii dva varianty:

- Intenzifikácia biologickej liečby, ktorá sa uplatňuje predovšetkým pri riešení sekundárnej straty odpovede na biologickú liečbu v rámci dlhodobej udržiavacej liečby IBD a spočíva vo

zvýšení dávky biologika alebo v skrátaní intervalu medzi jednotlivými aplikáciami. Do rámca tohto variantu patrí v širšom slova zmysle aj zámena za iný anti-TNF preparát.

- Ukončenie biologickej liečby alebo zníženie expozície biologikom (deeskalácia), ktoré sa v súčasnosti stali azda najdiskutovanejšími otázkami tejto problematiky. Tento variant optimalizácie biologickej liečby prichádza do úvahy v okamžiku, keď sa dosiahol želaný cieľ biologickej liečby t. j. kompletná hlboká remisia.

Z hľadiska ukončenia alebo deeskalácie biologickej liečby sa zvláštna pozornosť venuje vymedzeniu pojmu hlboká remisia. Pod ňou sa rozumie:

- klinická remisia, počas ktorej je pacient asymptomatický,
- laboratórna (biochemická a hematologická) remisia, keď má pacient normálne hodnoty najmä zápalových parametrov (CRP) a fekálneho kalprotektínu, ako aj hemoglobínu,
- sliznicové zhojenie, ktoré znamená negatívny endoskopický nález či už na hrubom alebo na tenkom čreve pri kolonoskopii s terminálnou ileoskopiou, ako aj pri balónikovej alebo kapsulovej enteroskopii.

Odporúčané trvanie hlbkej remisie nie je presne časovo ohraničené – obyčajne je v rozmedzí medzi 1 – 2 rokmi. Pretrvávajúca hlboká remisia sa prakticky rovná pretrvávajúcej práceschopnosti. Recentná nórska štúdia (13), ktorá sledovala 518 IBD pacientov počas 10 rokov z hľadiska práceschopnosti a invalidity, zaznamenala celkové zvýšenie rizika práceschopnosti IBD pacientov na úrovni 18,8 %, v iných štúdiách varírovalo toto percento v rozmedzí 1,3 – 34 %. Riziko pracovnej neschopnosti (RR) pre CD pacientov dosiahlo hodnotu 2,0 (95 % CI 1,4 – 2,7). Ako nezávislý faktor zvýšeného RR bola identifikovaná kortikosteroidná liečba v prvom roku trvania ochorenia. RR pre invaliditu bolo vyššie u CD pacientov, u ktorých ochorenie začalo vo veku do 40 rokov, po 60. roku sa už nezvyšovalo.

Všetky tieto typy remisie možno zhrnúť pod nový termín biologická remisia. CD pacienti v biologickej remisii sú menej často hospitalizovaní, stačia im redukované dávky liekov a vyznačujú sa zlepšenou kvalitou života.

Sliznicové zhojenie sa považuje za významný prognostický faktor zlepšenia dlhodobého priebehu CD. Populačná prospektívna nórska štúdia potvrdila, že slizničné zhojenie vedie k nižšiemu výskytu ťažkých štruktúrnych zmien a je spojené s nižším počtom komplikácií a chirurgických intervencií. Podobná holandská štúdia dokázala, že dosiahnutie kompletného sliznicového hojenia pri včasnej CD je v priebehu nasledujúcich 4 rokov spojené so signifikantne nižšou potrebou kortikosteroidoterapie. Práca belgických autorov poukázala na účinnosť IFX v indukcii sliznicového hojenia s následnou redukciou chirurgických výkonov (14,1 % v porovnaní s 38,4 % u pacientov bez dosiahnutia kompletného sliznicového zhojenia). Účinnosť ADA na slizničné zhojenie hodnotila štúdia EXTEND, v ktorej sa zúčastnilo 135 CD pacientov, pričom polovica z nich dostávala placebo. Kompletné sliznicové zhojenie dosiahlo v 54. týždni sledovania 24 % pacientov liečených ADA oproti 0 % liečených placebom (14). Efektivita anti-TNF liečby pri kolonickej lokalizácii ochorenia bola potvrdená predovšetkým

kolonoskopickými nálezmi v hrubom čreve. Účinnosť tejto terapie v snahe o dosiahnutie sliznicového hojenia v tenkom čreve je menej dôkladne overená kvôli sťaženej detekcii sliznicových zmien v jejunoileálnej lokalizácii. Za týmto účelom sa v súčasnosti používajú dve endoskopické metódy:

Balóniková enteroskopia má zásadnú výhodu v možnosti odberu bioptických vzoriek. Kapsulová enteroskopia síce dokáže odhaliť dvakrát viac sliznicových zmien v porovnaní s CT enteroklýzou, neumožňuje však ich histologizáciu a obavy budí aj 13 % výskyt retencie kapsle u CD pacientov. Ako prevencia tejto komplikácie sa odporúča MR- alebo CT-enterografia na vylúčenie tesnej stenózy lúmenu. Inak je potvrdenie diagnózy suspektnej CD a určenie rozsahu postihnutia tenkého čreva jednou z hlavných indikácií použitia tejto metódy. Kapsulová enteroskopia môže mať dôležitú úlohu aj pri identifikácii sliznicového zhojenia po medikamentóznej liečbe. Na hodnotenie stupňa sliznicových zmien sa používa viacero indexov aktivity. Najjednoduchší je Capsule Endoscopy Crohn's Disease Activity Index (CECDI), ktorý hodnotí iba tri parametre – zápal, rozsah postihnutia a prítomnosť stenóz – v dvoch segmentoch tenkého čreva. Najbližší čas ukáže, či bude možné kapsulovú enteroskopiou použiť na biopsiu alebo aj na terapeutické výkony (14, 15).

U pacientov, ktorí priaznivo odpovedali na biologickú liečbu a úspešne dosiahli kompletnú a pretrvávajúcu biologickú remisiu, je logické predpokladať, že doterajšia liečba, ktorá viedla k navodeniu tejto remisie, by mala pokračovať trvale. Trvalé pokračovanie v tejto terapii však môže byť u niektorých CD pacientov nadbytočné. Navyše môže byť spojené s potenciálne závažnými nežiaducimi účinkami a s extrémnou ekonomickou záťažou. Hlavné dôvody, ktoré vedú k prerušeniu biologickej liečby alebo aspoň k jej deeskalácii, sú teda dva: medicínsky a ekonomický (12).

Pokiaľ ide o medicínske dôvody, najzávažnejším z nich je:

- Nedostatok informácií o dlhodobom vplyve biologickej liečby. Zatiaľ sú totiž k dispozícii výsledky iba relatívne krátkodobých štúdií, ktoré preukázali nielen efektivitu, ale aj bezpečnosť anti-TNF preparátov. Molnár et al. (16) citujú niektoré dlhodobejšie výsledky prác zaoberajúcich sa problematikou vhodnosti prerušenia biologickej liečby: Waugh et al. udávajú, že 35 % pacientov sa udržalo v remisii takmer 7 rokov, v inej štúdii pretrvávala 5-ročná remisia u 25 % pacientov (cit. podľa 16). Najdlhšie skúsenosti z lokálnych registrov IBD pacientov zahŕňajú sledovanie pacientov do desiatich rokov.

- Druhým medicínskym aspektom, ktorý podporuje stratégiu deeskalácie biologickej liečby, je transplacentárny prenos anti-TNF liečiv v poslednom trimestri gravidity. Intrauterinná expozícia detí matiek, ktoré boli liečené biologikami počas gravidity, sa zatiaľ nezdá byť spojená s vývojovými anomáliami či s nepriaznivým dopadom na priebeh gravidity. Avšak informácie o ďalšom vývoji týchto detí sú zatiaľ iba kusé, pretože ich sledovanie je krátkodobé.

V súčasnosti sa teda z medicínskeho hľadiska odporúča zatiaľ pokračovať v udržiavacej biologickej liečbe CD pacientov bez inštitucionálne určeného časového obmedzenia. Naďalej je potrebné sledovať zdravotný stav týchto pacientov prostredníctvom klinických štúdií najmä za

účelom nazbierania dostatočných údajov o dlhodobom vplyve biologickej liečby. V prípade takého designu prospektívnych štúdií, ktorý zahŕňa úplné prerušenie podávania biologickej terapie u pacientov v hlbokjej remisii, je nutné dosiahnuté výsledky starostlivo vyhodnocovať (predovšetkým formou metaanalýz) a potom po nazbieraní väčšieho množstva relevantných podkladov prijať záväzné konsenzuálne odporúčania. Tieto by mali byť koncízne formulované v duchu medicíny založenej na dôkazoch tak, aby jednoznačne dokázali odpovedať na otázky kedy, u koho a ako prerušiť udržiavaciu biologickú liečbu. Možno očakávať, že definitívne vypracovanie takýchto stanovísk si vyžiada ešte niekoľko rokov, i keď rastúci počet vyjadrení rôznych odborníkov k tejto problematike v posledných mesiacoch upozorňuje na časovú akceleráciu.

Závažným a podnecujúcim príkladom sledovania pacientov po prerušení biologickej terapie po dosiahnutí hlbokjej remisie bola štúdia STORI, do ktorej bolo zaradených 115 pacientov s CD liečených aspoň jeden rok biologickou liečbou IFX kombinovanou s imunosupresívnou terapiou (11). Po vysadení IFX pacienti ďalej užívali monoterapiu imunosupresívami a boli sledovaní najmä z hľadiska vzniku relapsu CD, ku ktorému došlo u 52 pacientov. V prípade relapsu bol pacientom do 20 dní znova nasadený IFX v rovnakej dávke.

Štúdia STORI priniesla viacero zaujímavých záverov a odporúčaní:

Odhadované riziko vzniku relapsu bolo v prvom roku sledovania 43,9 % a v druhom roku stúplo na 52,2 %.

Rizikové faktory vzniku relapsu zahŕňali mužské pohlavie, nevykonanú resekciu čreva v anamnéze, hodnotu hemoglobínu do 145 g/l, počet leukocytov pod 109/l, hodnotu CRP nad 5 mg/l a koncentráciu kalprotektínu v stolici nad 300 mikrogramov/g.

Nízke riziko relapsu vykazovali ženy po resekcii čreva s negativitou aspoň dvoch zo štyroch uvedených laboratórnych parametrov. Ďalej to boli ženy bez resekcie čreva a muži po resekcii čreva s negativitou aspoň troch laboratórnych parametrov. A napokon tretiu nízkorizikovú skupinu pacientov tvorili muži bez resekcie čreva, ktorí mali všetky štyri laboratórne parametre negatívne.

Ako sa ukázalo, nevykonanie resekcie tenkého čreva je významným faktorom pre relaps CD po vysadení biologickej liečby. Tento údaj podporuje indikáciu včasnej chirurgickej liečby CD pacientov s lokalizáciou ohraničenou na terminálne ileum alebo v ileokolickej oblasti.

Po znovunasadení IFX pacientom s relapsom CD dosiahlo 93 % pacientov opäť remisiu ochorenia. Vysoká účinnosť IFX aj po opätovnom nasadení je priaznivou správou pre CD pacientov, o čom svedčí aj nasledujúca kazuistika (17).

*(Ukážka)*