

Existuje racionální terapie Crohnovy nemoci a ulcerózní kolitidy?

M. Lukáš^{1,2}

¹ *Klinické a výzkumné centrum pro střevní záněty ISCARE Lighthouse a 1. lékařská fakulta UK Praha, přednosta prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc.*

² *Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc., MBA*

Souhrn: Crohnova nemoc a ulcerózní kolitida patří mezi autoimunitně zprostředkované, civilizační choroby s postupně narůstající incidencí. Příčina obou chorob není známá, nepochybný význam v etiopatogenezi má změna diety, životního stylu a užívání antibiotik v posledních 50 letech. Racionální léčba je založena na používání léčiv s prokazatelnou protizánětlivou efektivitou. Její výběr se řídí podle průběhu a aktivity nemoci individuálně u každého pacienta. Nedílnou součástí monitorování pacientů se střevními záněty je snaha minimalizovat vedlejší a nežádoucí účinky podávané terapie.

Klíčová slova: Crohnova nemoc – ulcerózní kolitida – aminosalicyláty – glukokortikoidy – imunosupresiva – biologická léčba

Does rational therapy exist in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis?

Summary: Crohn's disease and ulcerative colitis belong to an autoimmune mediated, civilizing diseases having a rise of incidence. The cause of both disease is still unknown with undoubted importance of diet, a lifestyle and using of antimicrobial drugs in the last fifty years. The rational therapy is based to use the drugs with high anti-inflammatory efficacy. The choice of therapy is driven due to disease course in individual patient. The integral part of patients follow up are activities directing to minimize of drug's side effects.

Key words: Crohn's disease – ulcerative colitis – aminosalicylates – glucocorticosteroids – immunosuppressants – biologic therapy

Crohnova nemoc (CN) je granulomatózní a transmúrání zánět postihující segmentárně nebo pluri-segmentárně kteroukoli část trávicí trubice. Onemocnění probíhá chronicky a je medikamentózně i chirurgicky nevyléčitelné.

Ulcerózní kolitida (UC) je hemoragicko-katarální zánět sliznice tlustého střeva postihující vždy rektum a šířící se kontinuálně na různé rozsáhlou část tlustého střeva. Průběh onemocnění je chronický, typicky se střídáním období remisí a relapsů. Jedná se o medikamentózně nevyléčitelné onemocnění, k jehož definitivnímu vyřešení vede jen chirurgická léčba spočívající v provedení prokto-kolektomie. Obě choroby zařazujeme do skupiny idiopatických střevních zánětů (inflammatory bowel diseases – IBD).

Epidemiologie

Incidence UC a CN v České republice se v současné době pohybuje kolem 4–6, resp. 2–4 nových případů na 100 000 obyvatel za rok. Ve Skandinávii a některých oblastech severní Ameriky je výskyt

UC a CN významně vyšší, asi 8–16 na 100 000 obyvatel za rok. Medián výskytu obou onemocnění je kolem 25. roku života. Odhaduje se že, ve vyspělých zemích střední a západní Evropy je IBD postiženo asi 0,2–0,3 % mladé populace.

Etiologie a patogeneze

Etiologie a patogeneze UC a CN zůstávají i přes intenzivně probíhající výzkum stále neznámé. V současné době jsou zvažovány 3 příčiny, které se samostatně nebo v kombinaci podílejí při vzniku IBD. Jde o:

- a) genetickou dispozici pro vznik choroby;
- b) abnormální slizniční imunitní reakci vedoucí k poškození tkáně;
- c) odchýlné složení (dysbióza) mikrobiální střevní flóry.

Za hlavní patogenetický mechanismus odpovědný za vznik nekontrolovatelného chronického zánětu se považuje ztráta imunitní tolerance vůči fyziologické střevní mikroflóře (tzv.

ztráta imunitní tolerance). Zatím jediným, jednoznačně identifikovaným faktorem zevního prostředí, který se uplatňuje při vzniku CN, je kouření. Bylo prokázáno, že kouření zvyšuje riziko relapsu, zhoršuje průběh nemoci, zvyšuje výskyt komplikací a vede k častější nutnosti chirurgické intervence. Naopak nebyla zjištěna žádná souvislost mezi typem diety a vznikem CN. Kouření se uplatňuje také v patogenezi UC. Na rozdíl od CN však působí jako ochranný faktor – zlepšuje průběh nemoci a snižuje frekvenci relapsů. Navíc bývalí kuřáci jsou ve zvýšeném riziku vzniku UC ve srovnání s nekuřáky. Přesný mechanismus působení kouření na průběh nemoci však není znám. Proběhlá akutní appendicitida s následnou appendektomií byla potvrzena jako faktor snižující riziko vzniku UC.

Klinický obraz

Klinický obraz CN

Oblast ileo-cékální je nejčastějším (asi 40–50 % pacientů) a predilekčním mís-

tem CN. Typickými projevy jsou bolesti břicha, průjemy, zvýšená teplota a hubnutí. Bolesti břicha mají zpočátku tlakový charakter a jsou lokalizovány v pravém podbřišku. Při progresi zánětu nabývají křečovitého charakteru s lokalizací kolem pupku a vystupňovanými střevními zvuky, nadýmáním, flatulencí a říháním. Objevují se v závislosti na příjmu potravy.

Samostatné postižení tlustého střeva se vyskytuje asi u 25–35 % nemocných. Změny na tračniku mohou být kontinuální, a pak jsou podobné ulcerózní kolitidě, zvláště když zasahují rektum. Častěji však bývají segmentární, nebo dokonce fokální. Charakteristickým nálezem je přítomnost vředovitých defektů, které jsou orientovány v podélné ose střeva na jeho mezenterální straně. Hluboké a fisurální vředy mohou pronikat celou stěnou střeva a vést ke vzniku píštělí nebo kryté perforace střeva. Devastace sliznice tračniku s regeneráty zachovalé sliznice a hlubokými fisurálními vředy je podstatou obrazu označovaného jako „cobble stones“ (dlažební kostky). V klinickém obraze dominují průjemy a bolesti břicha. Bolesti břicha jsou křečovitého charakteru, závislé na vyprazdňování a jsou lokalizovány pod pupkem, mohou být přítomny také tenesmy a krvácení z konečníku. Časté jsou mimostřevní projevy nemoci, které se objevují až u 30 % pacientů s Crohnovou kolitidou (enteropatická artritida I. typu a nodózní erytém). Při postižení rekta se téměř vždy nacházejí hnisavé komplikace v perianální oblasti (píštěle, abscesy nebo fisury).

Při izolovaném postižení tenkého střeva jsou změny na orálním ileu a jejunu. Nejčastějším patologicko-anatomickým a histomorfologickým nálezem je těsná fibrózní stenóza, různě dlouhá (několika mm až desítek cm). Typickým projevem je střevní dyspeptický syndrom (nechutenství, nadýmání, říhání, zvýšený odchod větrů, škroukání) se známkami malnutrice a intermitentními bolestmi břicha. Při významné stenóze může dojít ke střevní

neprůchodnosti. U této formy nebývají v popředí průjemy, stolice bývá řidší, ale i formovaná, a nejsou obvykle patrné klinické ani laboratorní známky zánětu. V celkovém klinickém obraze dominuje hubnutí, projevy anémie a proteino-energetické malnutrice. Extraintestinální projevy nemoci jsou velmi neobvyklé, zato časté jsou metabolické komplikace, zvláště po opakovaných resekcích tenkého střeva dochází k enterálně podmíněné hyperoxalurii s následným vznikem oxalátové nefrolitiázy a k pigmentové cholelitiáze.

Zvláštním typem CN je lokalizace řitního kanálu a perinea. Izolovaná forma je vzácná, častěji jde o současné postižení ano-rektální oblasti a tlustého střeva nebo ileo-cekálního přechodu. Tato forma se projevuje erozemi a vředy v oblasti análního kanálu a perianálně, hypertrofickými řitními papilami, typická je tvorba abscesů a píštělí (perianálních, ano-vaginálních, ano-rektálních). Postižení jsou většinou mladší pacienti. Choroba v této lokalizaci probíhá většinou nepříznivě a vlekle. Při agresivním průběhu může dojít k narušení funkce análních svěračů a částečné nebo úplné inkontinenci nebo vzniku těsné, tuhé stenózy v ano-rektální junkci.

CN v kterékoli lokalizaci může vést ke vzniku tzv. střevních komplikací v podobě perforace, tvorbě vnitřních píštělí nebo vzniku stenóz.

Klinický obraz UC

UC, na rozdíl od CN, má charakteristické a stereotypní klinické projevy. Dominujícím symptomem jsou tenesmy, což je bolestivé nucení na stolicí spojené s vyprázdněním stolice s krví a hlenem a v některých případech i hnisem. U asi 1/4 pacientů s proktitidou bývá naopak zácpa spojená s krvácením a tenesmy. U nemocných s levostranným nebo difúzním postižením tlustého střeva jsou přítomny krvavé průjemy. Celkové projevy jako je hubnutí, zvýšené teploty a bolesti břicha se vyskytují při extenzivním postižení tlus-

tého střeva v době vysoké zánětlivé aktivity. Závažnou komplikací fulminantně probíhající UC je vznik toxického megakolonu. Nález stenózy je vždy podezřelý ze vzniku komplikujícího kolorektálního karcinomu. Nemocní s extenzivním tvarem ulcerózní kolitidy po 10letém průběhu nemoci by měli být zařazeni do dispenzárního koloskopického programu.

Farmakoterapie IBD

Aminosalicyláty

Sulfasalazin a mesalazin jsou základními léky u nemocných s UC, které se využívají jak v léčbě útočné, tak i v dlouhodobé terapii udržovací. Efektivita je vynikající u nemocných s mírnou a střední aktivitou UC, kde je příznivého účinku dosahováno u 80–90 % léčených. Mesalazin je výhodnější, protože ho lze aplikovat jak celkově ve formě tablet, pelet nebo granulátu, tak i v terapii lokální jako čípky nebo nálevy. Bohužel v současné době na českém trhu chybí mesalazin v lokální rektální aplikaci jako pěna (rectal-foam), který je výhodný u nemocných s nižší elasticitou nebo vyšší dráždivostí rekta. U pacientů s vysokou zánětlivou aktivitou podávání aminosalicylátů obvykle nestačí a je nutné volit agresivnější způsob léčby. V udržovací terapii se aminosalicyláty uplatňují prakticky u všech nemocných s UC, a to nejen k oddálení relapsu choroby, ale využíván je také jejich příznivý protinádorový vliv (chemoprevence). Postavení aminosalicylátů u Crohnovy nemoci bylo v posledních letech poněkud otřeseno vlivem výsledků 2 metaanalýz a z perspektivy pohledu Cochranovy databáze převládla představa, že sulfasalazin lze podat u Crohnovy nemoci na tlustém střevě ve fázi mírné aktivity, kdežto aplikace mesalazinu u Crohnovy nemoci postrádá smysl. S tímto názorem lze souhlasit jen do určité míry, retrospektivní analýza nemocných sledovaných v univerzitní nemocnici v Kodani ukázala, že u některých nemocných je dlouhodobý efekt mesalazinu nezpochybnitelný, stejně jako jeho postavení

v profylaxi recidivy u nemocných po ileo-cékální resekci.

Glukokortikoidy

Systémové kortikosteroidy a jejich zavedení do klinické praxe v polovině 50. let minulého století zásadně změnily prognózu pacientů s vysokou aktivitou ulcerózní kolitidy. Původně extrémně vysoká mortalita (36 %) ve 40. letech minulého století klesla na hodnoty pod 1 %, a to nejen díky komplexní intenzivní péči, antibiotické léčbě, ale právě díky kortikosteroidům, které měly na tomto dramatickém snížení úmrtnosti rozhodující podíl. Asi 90 % pacientů s vysokou aktivitou IBD, kteří nikdy předtím neužívali kortikoidy, mají pozitivní odpověď na aplikaci steroidů. Problémem je to, že dlouhodobý efekt (více než 1 rok) je docílen pouze u 30 % všech původně odpovídajících pacientů. U zbylé populace dojde ke ztrátě odpovědi (kortiko-rezistence) nebo ke vzniku závislosti na kortikoidech (kortiko-dependence). Závažné vedlejší účinky při dlouhodobém podávání kortikoidů jsou hlavním limitem této léčby. Topické kortikoidy (budesonid) jsou alternativou pouze pro omezený počet nemocných s mírnou a střední aktivitou Crohnovy nemoci v oblasti ileo-cékální. Jejich protizánětlivý efekt je srovnatelný se systémovou dávkou 20 mg Prednisonu. Hlavní význam topických steroidů spočívá v minimálních systémových projevech. U nemocných s ulcerózní kolitidou se uplatňují pouze v lokální terapii ve formě klyzmat jako druhá volba při selhání lokální terapie aminosalicyláty.

Léčiva s imunosupresivním účinkem

Imunosupresivní a biologická terapie je využívána u nemocných s těžšími formami Crohnovy nemoci a ulcerózní kolitidy. Z imunosupresiv se používají thiopuriny a metotrexát, v menší míře kalcineurinové inhibitory (cyklosporin A, tacrolimus, sirolimus). Thiopuriny jsou efektivní dlouhodobou léčbou u 60 % nemocných, a to stejně u CN a UC. Jsou vhodné pro dlouhodobou terapii

s pozvolným nástupem účinku v rozmezí 2–9 měsíců. V klinické praxi se využívají hlavně pro svůj kortikoid šetřící efekt, příznivý vliv na hojení přetělí a potlačení některých mimostřevních projevů nemoci. Cyklosporin A a tacrolimus se v poslední době používají méně, avšak stále mají své místo v léčbě vysoké aktivity ulcerózní kolitidy jako záchranná terapie u nemocných, kteří neodpověděli na intravenózní podávání kortikoidů. U Crohnovy nemoci se kalcineurinové inhibitory ukázaly být bez efektu a nepoužívají se v této indikaci. Krátkodobý efekt cyklosporinu A se pohybuje kolem 60–80 %, avšak dlouhodobé výsledky jsou příznivé pouze u 20 % léčených.

Biologická léčba

Biologická terapie je novinkou v léčbě střevních zánětů, která velmi rychle dosáhla uplatnění v klinické praxi. Jde o podávání látek odvozených ze živých, „biologických“, zdrojů, v případě Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy se jedná o aplikaci imunoglobulinů. Infliximab je chimerická protilátka IgG1 zahrnující 75 % lidské a 25 % myší bílkoviny a je namířena na solubilní nebo membránově vázané receptory tumor nekrotizujícího faktoru α (TNF- α). Tento glykoprotein je produkován makrofágy, lymfocyty, epiteliálními a dendritickými buňkami po stimulaci antigenem a jeho excesivní tvorba charakterizuje zánětlivou reakci při IBD. V Evropské unii a také u nás je infliximab povolen k léčbě nemocných s ulcerózní kolitidou, Crohnovou chorobou a u dětských pacientů starších 6 let. Adalimumab je kompletně humánní protilátka IgG1 zaměřená proti TNF- α . V Evropské unii je povolena k léčbě Crohnovy nemoci u dospělých pacientů. Efektivita obou těchto léčiv u Crohnovy nemoci ve fázi střední a vysoké aktivity je srovnatelná, tj. pozitivní odpověď u naivní populace (dosud neléčení) se pohybuje kolem 70–90 %, přičemž dětské pacienty mají významně vyšší procento pozitivních odpovědí oproti dospělým. U nemocných s ul-

cerózní kolitidou se využívá infliximab u chronicky aktivního průběhu, u kortiko-dependentních nebo kortiko-rezistentních případů a také jako záchranná léčba před kolektomií. V dlouhodobém podávání dochází asi u 25–30 % nemocných ke vzniku sekundární ztrátě odpovědi a je nutná intenzifikace léčby nebo převedení na jiný preparát či ukončení léčby. Asi u 20 % se objeví nežádoucí účinky, pro které je potřeba biologickou terapii ukončit. Zbývajících procento pacientů je buďto v klinické remisi za cenu trvalého podávání (30 %, infliximab-dependence), nebo je možné lék zcela vysadit a nemocní zůstávají v dlouhodobé remisi (20 %). V současnosti je biologická terapie druhou nebo třetí volbou v terapeutickém armamentariu, je patrná jednoznačná snaha u některých pacientů podat ji jako léčivo první volby. Představa je založena na tom, že časná aplikace biologické terapie zásadně ovlivní celý průběh nemoci a bude minimalizovat komplikace v budoucnosti a také nutnost chirurgické léčby. Nevyřešeným problémem je, že nemáme spolehlivé prediktory nepříznivého průběhu a nejsou jednoznačně známa bezpečnostní rizika této léčby.

Antibiotika a probiotika

Léčiva ovlivňující složení mikrobiální střevní flóry obsahují probiotika, chemoterapeutika nebo antibiotika. I když abnormální reaktivita vůči bakteriálnímu obsahu se zdá být klíčovou v etiologii a patogenezi IBD, manipulace se střevní flórou je spíše přídatnou a krátkodobou léčebnou strategií u těchto pacientů. Z probiotik se uplatňuje monokultura nepatogenní *Escherichie coli*, kmen Nissle 1917 jako lék druhé volby u nemocných s UC, kteří nesnáší sulfasalazin nebo mesalazin. U Crohnovy choroby se efektivita tohoto postupu nepotvrdila. U pacientů s ileo-pouchanální anastomózou se využívá směs několika probiotických kmenů v prevenci pouchitidy (VSL-3). Při léčení aktivity střevního zánětu se probiotika neukázala jako efektivní. Chemotera-

peutika a antibiotika se využívají především u nemocných s Crohnovou chorobou (chinolony a nitroimidazoly), a to v léčbě luminální i penetrující formy nemoci. Výhodou je promptní nástup účinku, nevýhodou krátká doba příznivého účinku léčby a nutnost mnohatýdenního podávání.

Pilíře racionální terapie IBD

Efektivita protizánětlivé léčby

Efektivita protizánětlivé léčby je posuzována podle 4 hlavních kritérií. **Prvním** je ústup klinické symptomatologie. Ten je v kontrolovaných klinických lékových studiích vyjadřován pomocí poklesu hodnot indexů zánětlivé aktivity, které zahrnují počet stolic, bolesti břicha, teplotu, výskyt mimostřevních obtíží, váhu a některé základní laboratorní parametry. Pro CN se využívá index CDAI (Crohn's Disease Activity Index), event. jednodušší index podle Harwey-Bradshowa. Pro UC je nejčastěji používaným tzv. Mayo index aktivity.

Druhým kritériem efektivity podávané léčby je dosažení slizničního zhojení („mucosal healing“), které je zároveň významným prognostickým ukazatelem. Nemocní, u kterých dojde ke zhojení zánětlivých změn na sliznici střeva, mají významně lepší prognózu a nižší pravděpodobnost recidivy nemoci v budoucnosti. **Třetím** a možná tím nejvýznamnějším kritériem je zlepšení kvality života (Quality of life – QoL), obecně platí, že dojde-li k nevratným (ireverzibilním) změnám na trávící trubici vlivem devastujícího zánětu, jako jsou striktury, vnitřní píštěle, zkrácení střeva a snížení resorpční plochy střev, je vliv protizánětlivé terapie značně limitován a kvalitu života ovlivní jen málo. Konečně **čtvrtým kritériem** je frekvence chirurgických výkonů a mortalita. Léčiva, která využíváme u střevních zánětů, je možné rozdělit do několika skupin. První jsou aminosalicyláty a sulfasalazin, druhou představují systémové a topické kortikoidy, třetí imunosupresivní a biologická léčba a čtvrtou skupinou léčiv jsou látky modifikující složení mikrobiální střevní

flóry. Vedle výše uvedených lékových skupin je nutné zmínit, že významnou součástí farmakoterapie IBD představuje doplňková terapie a také nutriční léčba (dětské pacienty) a nutriční podpora.

Bezpečnost medikamentózní léčby

Pro medikamentózní léčbu střevních zánětů platí, že terapie, která je spojena s nejnižší efektivitou, je spojena s nejvyšší bezpečností a nejnižším výskytem nežádoucích účinků, a naopak terapie, která působí s největší protizánětlivou silou, je spojena s relativně častým výskytem nežádoucích účinků, především možností život ohrožujících oportunních infekcí a potenciálním rizikem vzniku malignit. Léčiva bezpečná, avšak s menší účinností jsou aminosalicyláty a probiotika, léčiva působící s velkou protizánětlivou silou, ale relativně s nižší bezpečností jsou kortikoidy, imunosupresiva a biologická léčba. Aby pacient úspěšně proplul mezi Scallou (účinnost) a Charlybdou (bezpečnost), musí být nejen správně vybrán k určité léčbě, ale také musí být trvale a pečlivě monitorován. V případě thiopurinů (azathioprin, 6-merkaptopurin) se jedná o virové infekce herpetickými viry, včetně generalizované infekce varicela zoster. Nejobávanejší je vznik cytomegalovirové sepse s multiorgánovým selháním. Jde hlavně o pacienty s dlouho trvající lymfopenií (počet lymfocytů pod $0,8 \times 10^9/l$), pro kterou predisponují ti nemocní, kteří mají vrozenou poruchu metabolismu thiopurinů na podkladě snížené aktivity nebo tvorby thiopurin-metyl-transferázy. V případě kalcineurinových inhibitorů jsou obávanou komplikací bakteriální infekce, jako je pneumocystová pneumonie (*Pneumocystis jirovecii*). U pacientů na biologické terapii je riziko intracelulární infekce, jako jsou mykobakterií (Evropa a Asie), histoplazmózy (USA) a listeriózy. Veškerá dlouhotrvající imunosupresivní léčba (azathioprin, 6-merkaptopurin) je spojena se čtyřnásobně vyšším rizikem lymfoprolifera-

tivních onemocnění (non-Hodgkinský lymfom). Nemocní léčení v kombinaci imunosupresivní a biologické terapie jsou vystaveni sice velmi malému riziku vzniku splenického T-lymfomu, který je však vysoce maligní.

Pacienti, kteří jsou léčeni kortikoidy, mají zhruba čtyřnásobné riziko vzniku nezávládnutelné sepse v časném pooperačním období. Excesivní riziko komplikací a mortality v pooperačním období představuje pak kombinace kortikoidů, imunosupresiv (thiopuriny) a biologické terapie před chirurgickým výkonem.

Individuální přístup

CN a UC jsou značně heterogenní klinické jednotky co do rozsahu nemoci, klinických projevů, závažnosti průběhu a odpovědi na medikamentózní léčbu. Ve většině případů zahajujeme systémem postupného navyšování dávek a rozšiřování počtu protizánětlivých léků z jiných lékových skupin, a není-li dosažitelný klinický efekt, pak je zahájena biologická terapie, nebo je nemocný indikován k chirurgické léčbě. Taková léčebná strategie je označována jako „step-up“. Neustále se diskutuje o tom, zda zavedení neefektivnější léčby hned od počátku CN nezmění celý další průběh choroby a bude minimalizovat frekvenci komplikací a opakované chirurgické výkony. Takový přístup je skryt pod názvem „top-down“ strategie. Hlavním omezením pro tento postup je, jak selektovat ty nejpotřebnější pacienty ihned od počátku nemoci. V posledních letech se potvrdilo, že lokalizace CN se v průběhu života pacienta většinou nemění a zůstává od počátku nemoci stále stejná, kdežto chování choroby se zásadně mění. Většina pacientů s CN začíná se zánětlivou formou a v průběhu několika let přejde do formy stenózující a/nebo perforující, které jsou medikamentózně velmi špatně ovlivnitelné a vyžadují většinou chirurgickou léčbu. Prediktory pro nepříznivý průběh CN je začátek onemocnění v dětském věku, extenzivní postižení tenkého střeva,

přítomnost perianální nemoci (píštěle nebo abscesu) a pozitivita protilátek proti mikrobiálním antigenům (ASCA, anti-OmpC, anti-CBir1). U těchto nemocných by se mělo zvážit zavedení imunosupresivní nebo biologické terapie od okamžiku stanovení diagnózy.

Závěr

Pod označením „racionální terapie idiopatických střevních zánětů (IBD)“ je nasnadě si představit takovou léčbu, která by byla vysoce účinná, bezpečná a která by příznivě ovlivnila průběh nemoci a byla by také použitelná a vhodná pro všechny pacienty, kteří trpí Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou. Bohužel taková terapie, která by splňovala uvedená kritéria, v současnosti neexistuje. Nicméně v posledních letech došlo k významným posunům v oblasti farmakoterapie a také chirurgické léčby Crohnovy nemoci a ulcerózní kolitidy a v některých ohledech se již farmakoterapie přiblížila uvedenému ideálu. Pro léčbu těchto onemocnění platí, že by měla

být soustavná a přísně individuální, to znamená šitá na míru každého pacienta podle lokalizace, aktivity a průběhu nemoci. Velký důraz musí být kladen nejen na protizánětlivou účinnost, ale také na dlouhodobou bezpečnost podávané léčby.

Literatura

1. Lukáš M, Bortlík M. Etiologie a patogenese ulcerózní kolitidy. Stále více otazníků než jasných odpovědí. *Gastroent a hepatol* 2011; 65: 56–64.
2. Lukáš M, Ďuricová D, Bortlík M. Doporučení pro podávání biologické terapie u idiopatických střevních zánětů. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol* 2008; 62: 285–291.
3. Hoentjen F, Sakuraba A, Hanauer S. Update on the Management of Ulcerative Colitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2011; 13: 475–485.
4. Manza M, Michetti P, Seibold F et al. Treatment algorithm for moderate to severe ulcerative colitis. *Swiss Med Wkly* 2011; 141: w13235. doi: 10.4414/ smw.2011.13235.
5. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994; 330: 1841–1845.

6. Van Assche G, D'Haens G, Noman M et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 125: 1025–1031.

7. Travis SP, Stange EF, Léman M et al. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis* 2008; 2: 24–62.

8. Huang X, Lv B, Jin H et al. A meta-analysis of the therapeutic effects of tumor necrosis factor- α blockers on ulcerative colitis. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67: 759–766.

9. Oussalah A, Evesque L, Laharie D et al. A Multicenter Experience With Infliximab for Ulcerative Colitis: Outcomes and Predictors of Response, Optimization, Colectomy, and Hospitalization. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2617–2625.

10. Carter CT, Leher H, Smith P. Impact of persistence with Infliximab on hospitalizations in ulcerative colitis. *Am J Manag Care* 2011; 17: 385–392.

prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc.

www.iscare.cz

e-mail: milan.lukas@email.cz

Doručeno do redakce: 24. 10. 2011

www.csnn.eu