

Právě biologika se stala prvními léky, které mají schopnost indukovat i udržet slizniční hojení, které je z hlediska vývoje choroby klíčové.

## Farmakoterapie IBD

Farmakoterapie je základem léčby IBD spolu s léčbou nutriční, chirurgickou a také endoskopickou. Léčba je zaměřena na dvě hlavní oblasti. První je tzv. léčba indukční, jejímž cílem je zvládnutí akutního onemocnění, k čemuž využíváme především aminosalicyláty, kortikosteroidy i biologika. Druhou oblastí je léčba udržovací, která je zaměřena na potlačení chronické zánětlivé aktivity a zabránění progresi onemocnění s rozvojem komplikací, opětovnému relapsu a udržení vysoké kvality života bez nutnosti kortikosteroidů. Dosažení tzv. hluboké remise, tj. remise definované morfologicky (vymizení zánětu), ale také endoskopicky, zobrazovacími metodami (CT, MR, UZ) a laboratorně významně snižuje riziko relapsu a komplikací.

Volba vhodného léčebného postupu, ať již medikamentózního nebo chirurgického, je vždy přísně individuální na základě vyhodnocení klinických, morfologických a laboratorních parametrů. Je třeba zhodnotit aktivitu nemoci, její rozsah, výskyt komplikací, mimostřevních projevů a také případná rizika, nežádoucí účinky léčby a identifikovat rizikové pacienty (3).

## Biologická léčba

Biologická léčba IBD má za sebou dvacetipětileté období. V současnosti představuje nejefektivnější léčebnou modalitu idiopatických střevních zánětů, přesto však nevede k trvalému vyléčení u většiny pacientů.

Biologická léčiva jsou připravována biotechnologickými postupy pomocí buněčného vektoru, jedná se tedy o proteiny produkované živými organismy. Nejvýznamnější odlišností od klasických léčiv je velikost molekuly, která je podstatně větší. Další odlišností je také selektivita, s jakou zasahují do nitrobuněčných regulací imunitní a zánětlivé odpovědi.

Cílovým působením biologik je molekula, která má klíčové postavení v patogenezi IBD. Biologické preparáty lze dělit do několika skupin, kterými jsou inhibitory TNF $\alpha$ , inhibitory adhezivních molekul  $\alpha 4\beta 7$ , inhibitory interleukinu IL-12/23.

Mezi indikace biologické léčby u IBD patří:

- neúčinnost nebo netolerance konvenční terapie kortikosteroidy a nebo imunosupresivy u pacientů se středně těžkou–těžkou aktivní CN/UC,
- komplexní perianální píštěle u CN,
- vysoké riziko nepříznivého (invalidizujícího) průběhu CN (časný začátek nemoci, diagnóza před 17. rokem věku, extenzivní postižení tenkého střeva, perianální choroba, rychlá progresie onemocnění do stadia penetrujících komplikací (abscesy, píštěle),
- mimostřevní projevy související s vysokou aktivitou střevního zánětu (erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, episkleritida, iridocyklitida, uveitida, periferní anebo axiální spondylartritida),
- primární sklerozující cholangitida asociovaná s IBD,
- kortikodependence,
- časná pooperační rekurence CN,
- akutní těžká ataka UC neodpovídající na i. v. aplikaci kortikosteroidů (záchranná léčba),

- refrakterní pouchitida,
- podle vývoje léčby, místa zásahu, klinického efektu a nežádoucích účinků je za první generaci biologik považována skupina anti-TNF $\alpha$ . (4).

## Blokátory TNF $\alpha$

TNF $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ ) je klíčový prozánětlivý cytokin produkovaný aktivovanými makrofágy a T lymfocyty. Indukuje tvorbu dalších prozánětlivých cytokinů (IL-1, IL-6), aktivuje reaktanty akutní fáze, inhibuje apoptózu zánětlivých buněk a zvyšuje tvorbu kolagenu, což má za následek chronické ireverzibilní změny celé střevní stěny v podobě stenóz, rozšíření stěny střeva. Působením TNF $\alpha$  na epitelové buňky dochází ke zvýšení propustnosti střevní bariéry pro ionty a bakteriální antigeny (5).

Mezi anti-TNF $\alpha$  preparáty patří:

### Infliximab (IFX)

Chimérická, monoklonální IgG-1 protilátka anti-TNF $\alpha$ . 25 % tvoří myší komponenta, 75 % složka humánní.

### Adalimumab (ADA)

je humanizovaná rekombinantní protilátka s nízkou imunogenicitou a tvorbou protilátek (1%).

### Golimumab (GOL)

je humánní monoklonální IgG-1 anti-TNF $\alpha$  protilátka.

Inhibitory TNF $\alpha$  stále představují nejvíce užívaná biologika, která mají schopnost indukce a také udržení remise onemocnění. Hlavními limity anti-TNF $\alpha$  léčby je primární a sekundární ztráta efektu a nežádoucí účinky. 20 % pacientů primárně na léčbu neodpovídá, tzv. primární non-respondéři. Klinické odpovědi dosahuje 69 % pacientů s ulcerózní kolitidou, u Crohnovy choroby, především lumenální, je efektivita vyšší (6).

Velkým problémem je tzv. sekundární ztráta odpovědi, ke které dochází až u 30 % pacientů, kteří primárně na léčbu odpověděli. Příčinou se zdá být nepravidelná a individuální clearance podmíněná velikostí molekuly monoklonální protilátky. Vychytávání a odbourávání v retikuloendotelovém systému se mění v čase, což činí fixní dávkování značně obtížným a zásadně odlišným oproti konvenčním léčivům a malým molekulám.

Právě ztráta odpovědi v důsledku neoptimální terapeutické hladiny léčiva zůstává diskutovaným problémem (7).

Strategie biologické léčby je velmi individuální a je postavena na několika faktorech. Těmi základními je znalost patofyziologického procesu zánětu, který je veden několika cestami, které se mohou uplatňovat v různé intenzitě v závislosti na fenotypu nemoci, lokalizaci nemoci a na délce trvání nemoci. Je třeba zvážit riziko vzniku komplikací a chirurgických zákroků.

Program STRIDE (Selecting Therapeutic Targets in IBD) se pokusil stanovit nové cíle léčby IBD, které jsou za horizontem klinického zlepšení. Jedná se o léčebný cíl komplexní povahy, zahrnující mimo klinické hledisko také zlepšení endoskopické (slizniční hojení), u UC histologii, zlepšení laboratorních parametrů (CRP, fekální kalprotektin), u CN morfologické změny na zobrazovacích metodách (MR, CT, UZ) (8).

Klinickým cílem u CN je normalizace symptomů aktivity zánětu. Významné je pacientovo zhodnocení bolestí břicha a snížení frekvence