

hraje zásadní roli pro migraci (homing) lymfocytů v lymfoidních tkáních a jejich další migraci do oběhu.

Prvním perorálním agonistou S1P1 a S1P5 receptoru je ozanimod, který je mimo IBD používán i v léčbě jiných autoimunitních onemocnění (relaps-remitentní roztroušená skleróza). Vazbou ozanimodu na S1P receptor dochází kablokování migrace lymfocytů do periferního řečiště. Účinnost a bezpečnost ozanimodu v léčbě středně těžké–těžké UC byla hodnocena ve studii TOUCHSTONE. Dlouhodobý přínos ozanimodu se u pacientů se středně těžkou–těžkou aktivní UC projevil jak v endoskopickém, tak histologickém zlepšení.

Ozanimod je velmi dobře tolerován, mezi nejčastější nežádoucí účinky patří bolest hlavy, anémie, změny počtu lymfocytů, odchylky jaterních transamináz, infekce a bradykardie. Kontraindikacemi jsou imunodeficiencie, porucha funkce jater skóre A nebo B dle Child Pugh, AV blok 2^{st.} typ II a AV blok 3^{st.}, sick sinus syndrom (37). Od roku 2023 je v ČR ozanimod indikován u pacientů se středně těžkou až těžkou UC, u nichž buď byla neadekvátní odpověď na konvenční terapii nebo došlo k selhání alespoň jednoho biologického preparátu.

V současnosti probíhá řada klinických hodnocení dalších molekul z kategorie modulátorů S1P v léčbě IBD, jako jsou etrasimod, amiselimod, a v blízké budoucnosti budeme svědky výsledků těchto klinických hodnocení.

Současný výzkum se zaměřil na využití malých molekul v tzv. kombinované léčbě, kdy je podáváno biologikum současně s malou molekulou. Tento přístup lze použít přísně individuálně u vysoce rizikových pacientů, refrakterních na dosud podávanou léčbu. Nejčastěji jsou to pacienti s rizikovým fenotypem, s extenzivním postižením tenkého střeva, stenožující anebo fistulující formou, případně závažnou extra-intestinální manifestací, nebo dalším autoimunitním onemocněním. Kombinovaná léčba s sebou nese rizika především infekční, a proto by měla být důkladně zvažována v kontextu rizik probíhajícího aktivního onemocnění a to přísně individuálně. Preferována jsou léčiva s nejpříznivějším bezpečnostním profilem, jako je vedolizumab a ustekinumab.

V této tzv. duální terapii je nejčastěji podáváným biologikem vedolizumab nebo ustekinumab v kombinaci s anti-TNFa. Z malých molekul byl dosud preferován tofacitinib (38,39).

Závěr

Medikamentózní léčba idiopatických střevních zánětů prošla za posledních 20 let dramatickým vývojem. Zcela zásadním zlomem bylo zavedení biologické léčby do klinické praxe, zpočátku preparátů anti-TNFa, následovanými antiintegriny a inhibitory interleukinů. Revolucí v léčbě IBD byl příchod biosimilars a biobetters do klinické praxe, což díky pozitivnímu ekonomickému efektu umožnilo léčbu daleko širší skupině nemocných, než tomu bylo v případě originálních preparátů. Další revoluční změnou bylo zavedení inovativní léčby v podobně malých molekul. Inhibitory JAK a blokátory receptoru S1P dosahují ve velmi krátkém horizontu stejných výsledků, kterých dosahovala biologická léčba v uplynulých 20 letech.

Současná strategie léčby IBD je založena na principu „terapie šité na míru“, zdůrazňující individuální přístup k pacientovi a proaktivní monitorování choroby. Základem proaktivního přístupu je změna dávkovacího schématu biologické léčby nejen na základě klinických symptomů, ale v kombinaci s monitorováním zánětlivých biomarkerů jako je CRP a fekální kalprotektin. Tento přístup přispívá k časnému dosažení a udržení klinické remise a tím ke zlepšení kvality života nemocných.

Farmakoterapie IBD se dostala do popředí zájmu a zároveň se stala nejprogresivněji se vyvíjející částí gastroenterologie. V blízké budoucnosti bychom se tak mohli přiblížit cílům, kterými je časná intervence na základě individuálního rizika u konkrétního pacienta, preference léčby v domácím prostředí, hodnocení aktivity nemoci pomocí pravidelného monitoringu laboratorních parametrů včetně domácího monitorování za využití telemedicíny. Závěrem lze konstatovat, že nejdůležitějším cílem, ke kterému by jakákoli léčba měla směřovat, je normální život pacientů s IBD.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Žádné. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednáni etikou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Ahluwalia B, et al. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease and mechanisms of biological therapies. *Scand J Gastroenterol.* 2018;53(4):379-389.
- Lukáš M, et al. Idiopatické střevní záněty nové trendy a mezioborové souvislosti. 2020; ISBN 978-80-271-1208-1.
- Mináriková P. Současné možnosti medikamentózní léčby idiopatických střevních zánětů. *Medicína po promoci.* 2019;20(3):201-209.
- Bortlík M, Ďuricová D, Douda T, et al. Doporučení pro podávání biologické léčby pacientům s idiopatickými střevními záněty: čtvrté, aktualizované vydání. *Gastroent Hepatol.* 2019;73(1):11-24.
- Podolsky DK, et al. Yamada's textbook of Gastroenterology. 2016; ISBN 9781118512067.
- Zbořil V, et al. Idiopatické střevní záněty 2018; ISBN 978-80-204-4720-3
- Lukáš M, et al. Pokroky v diagnostice a léčbě idiopatických střevních zánětů. 2019; ISBN 978-80-7492-453-8.
- Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ, Sands BE, et al. Selecting therapeutic goals for treat to target. *Am J Gastroenterol.* 2015 Sep;110(9):1324-38.
- Strik AS, et al. Therapeutic drug monitoring-based dosing of TNF inhibitors in inflammatory bowel disease: the way forward? *Exp. Review of Clin Pharmacol.* 2019;9:885-891.
- Papamichael K, Vajravelu RK, Vaughn BP, et al. Proactive infliximab monitoring following reactive testing is associated with better clinical outcomes than reactive testing alone in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis.* 2018;28:12-17.
- Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multientre randomized, controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018 Dec 23;390:10114.
- Ungaro I, et al. Deep remission at 1 year prevents progression of Early Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2020 July;159(1):139-147.
- Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2010;362(15):1383-1395.
- Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014;146(2):392-400.
- Feldman SR, Bagel J, Namak S. Biosimilars for Immune-Mediated Chronic Disease in Primary Care: What a practicing physician needs to know. *Am J Med Sci.* 2018;355(5):411-417.

**Další literatura u autorky
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz**