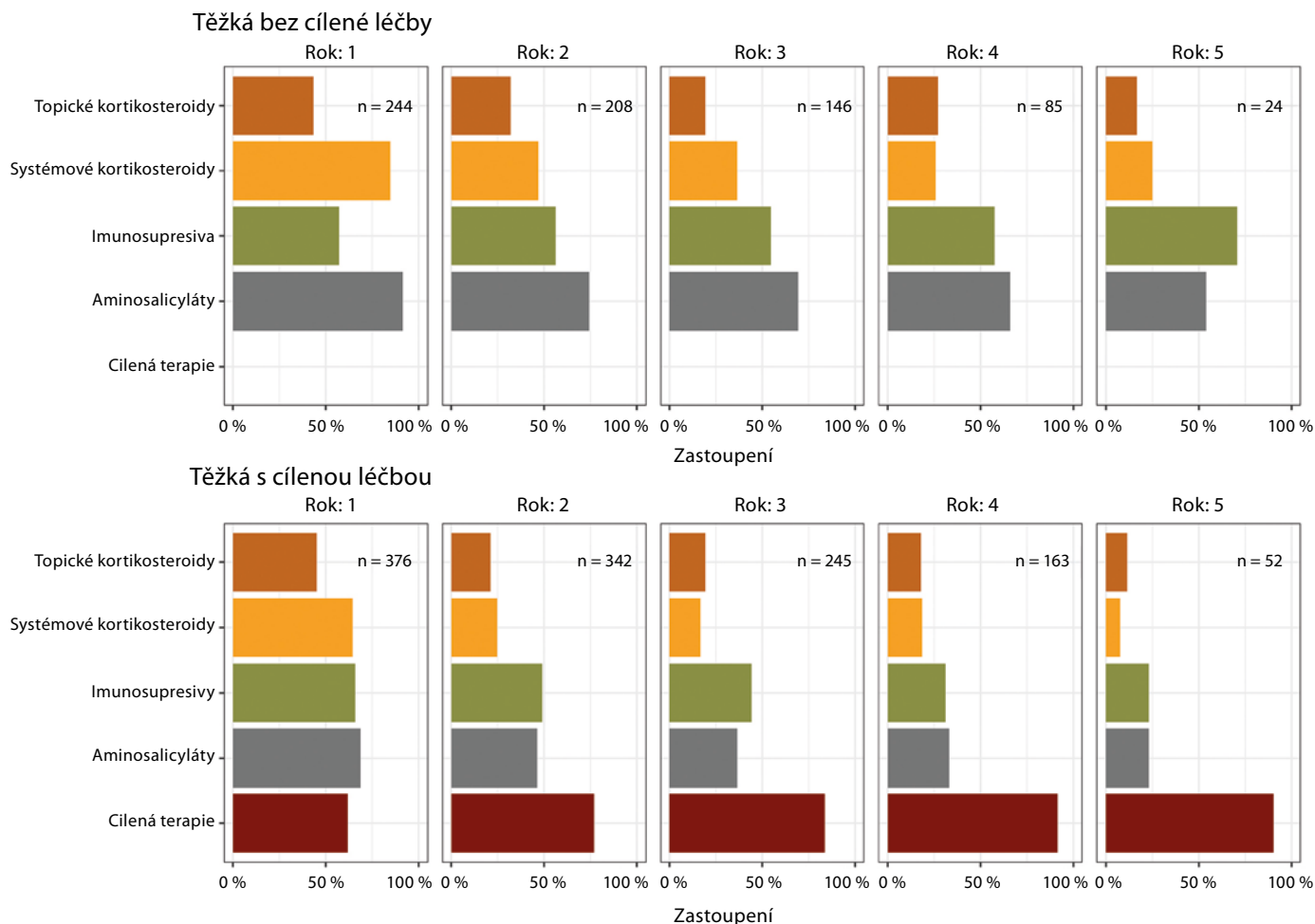


**Obř. 3.** Zastoupení terapeutických skupin u pacientů s těžkou formou CD (bez a s cílenou terapií) v průběhu prvních 5 let trvání choroby

receptorům (vedolizumab) a interleukinům 12 a 23 (blokádou podjednotky p40 – ustekinumab), posledním přírůstkem do rodiny biologik pro IBD pacienty jsou protilátky proti interleukinu 23 (blokující podjednotku p19 – risankizumab, mirikizumab, guselkumab). Od roku 2018 se začaly objevovat také léky nebiologické povahy spadající do kategorie tzv. malých molekul. Jedná se zejména o inhibitory Janusovy kinázy (JAKi) tofacitinib, filgotinib a upadacitinib. Druhou kategorií malých molekul tvoří modulatory sfingosin-1 fosfátového (S1P) receptoru ozanimod a etrasimod. Na rozdíl od biologik – monoklonálních protilátek, které je nutno aplikovat parenterální cestou (intravenózně nebo subkutánně), malé molekuly umožňují perorální aplikaci, která je pro pacienty zpravidla komfortnější. Výhodou je rovněž absence imunogenicity malých molekul (9).

Zásadním přínosem cílené terapie pro nemocné s IBD je kombinace terapeutické účinnosti a bezpečnosti většiny těchto léčiv. Podíl primárních respondérů se v reálné klinické praxi pohybuje kolem 60–80 % v závislosti na typu léčiva a diagnóze (9); zásadním faktorem je ovšem tzv. terapeutická linie. U pacientů v první linii (tzv. naivní pacienti, bez předchozí cílené terapie) je efekt prakticky všech léčiv vyšší než v linii vyšší; platí tedy, že terapeutická účinnost v každé další linii klesá. V průběhu dlouhodobé udržovací léčby dochází k dalšímu úbytku pacientů z důvodu selhání léčby (sekundární non-respondéři) nebo její intolerance. Tento vývoj pozorujeme častěji při léčbě anti-TNF protilátkami, příčinou je obvykle jejich imunogenita spojená s tvor-

bou neutralizačních protilátek (10). V rámci kohorty IBD pacientů tak v dlouhodobém horizontu (roky) dosáhneme stabilní remise přibližně u 40 % nemocných, u nichž byla cílená terapie zahájena. Hovoříme o „terapeutickém stropu“, jehož prolomení je jedním z hlavních cílů při vývoji nových léčiv a léčebných strategií (11).

Navzdory omezenému podílu dlouhodobých respondérů změnila cílená terapie IBD průběh onemocnění zásadním způsobem. Klíčovým efektem je možnost minimalizovat podávání kortikosteroidů a tím eliminovat jejich nežádoucí účinky. Biologika a malé molekuly postupně vytlačují také konvenční imunosupresiva, neboť jsou efektivnější a do značné míry i bezpečnější. Data jednoznačně svědčí pro pozitivní efekt cílené terapie v řadě měřitelných parametrů – kvalita života, počet hospitalizací a počet chirurgických výkonů (15). Ve vyspělých evropských zemích se podíl takto léčených pacientů pohybuje mezi 30–60 % (osobní komunikace), vyšší je obvykle v populacích pacientů s Crohnovou chorobou.

V současnosti používaná biologika a malé molekuly mají podobnou účinnost a jejich zařazení do léčby ovlivňují faktory medicínské a nemedicínské. Do první kategorie patří vedle diagnózy (CD nebo UC) především aktivita nemoci, její fenotyp, přítomnost mimostřevních projevů či jiných komorbidit a v neposlední řadě i předpokládaná adherence pacienta k terapii. Hlavním nemedicínským faktorem jsou pak úhradové podmínky stanovené Státním ústavem pro kontrolu léčiv. Určují především to, zda lze konkrétní lék podat v první linii cílené terapie, nebo