

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI
LÉKAŘSKÁ FAKULTA

**Bezpečnost biologické léčby vedolizumabem a
ustekinumabem podávané v průběhu gravidity pro
idiopatický střevní zánět matek**

DISERTAČNÍ PRÁCE

MUDr. Barbora Pipek

Obor: P5171 Vnitřní nemoci

Školitel: doc. MUDr. Ondřej Urban, Ph.D.

Adresa autora:

Centrum péče o zažívací trakt, Nemocnice AGEL Ostrava-Vítkovice

Zálužanského 1192/15, Ostrava 703 84

OLOMOUC, 2022

Obsah

Prohlášení 6

Seznam spolupracujících autorů a pracovišť 7

Poděkování 9

Bibliografická identifikace 10

Bibliographical identification 11

Publikace a prezentace průběžných výsledků práce 12

Seznam použitých zkratk 15

1 Souhrn 17

2 Summary 19

3 Úvod 21

4 Idiopatické střevní záněty 23

4.1 Úvod, historie 23

4.2 Epidemiologie 23

4.3 Etiopatogeneze 24

4.4 Definice, klasifikace, klinické projevy 26

4.4.1 Crohnova choroba 26

4.4.2 Ulcerózní kolitida 28

4.4.3 Mimostřevní manifestace a komplikace 30

4.5 Diagnostika 31

4.5.1 Anamnéza, fyzikální vyšetření 31

4.5.2 Laboratorní diagnostika 32

4.5.3 Endoskopie 33

4.5.4 Histologie 35

4.5.5 Zobrazovací metody 35

4.6 Diferenciální diagnostika 37

4.7 Léčba 38

4.7.1 Obecné informace, dělení 38

4.7.2 Farmakologická léčba 39

4.7.2.1 Aminosalicyláty 39

4.7.2.2 Kortikosteroidy 40

4.7.2.3 Thiopuriny 41

4.7.2.4 Kalcineurinové inhibitory 42

4.7.2.5 Metotrexát 42

4.7.2.6 Antibiotika 43

4.7.2.7 Biologická léčba 44

4.7.2.8 Malé molekuly 46

4.7.2.9 Probiotika 47

4.7.3 Nefarmakologická léčba 48

4.7.3.1 Chirurgická léčba 48

4.7.3.2 Endoskopická léčba 49

4.7.4 Ostatní 50

4.7.4.1 Výživa u IBD. Enterální a enterální výživa, dietní směry 50

4.7.4.2 Psychologická podpora, otázka kvality života 53

5 Specifika léčby idiopatických střevních zánětů v těhotenství 57

5.1 Úvod, obecné principy léčby 57

5.2 Plodnost, těhotenství, porod a kojení 57

5.3 Medikamentózní léčba 59

5.3.1 Aminosalicyláty 60

5.3.2 Kortikosteroidy 61

5.3.3 Thiopuriny 62

5.3.4 Kalcineurinové inhibitory 62

5.3.5 Metotrexát 63

5.3.6 Antibiotika 63

5.3.7 Biologická léčba 64

5.3.7.1 Protilátky proti tumor nekrotizujícímu faktoru (infiximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol) 65

5.3.7.2 „Nová biologika“ (vedolizumab, ustekinumab) 66

5.3.8 „Malé molekuly“ 67

6 Vlastní práce. Bezpečnost biologické léčby ustekinumabem a vedolizumabem podávané v průběhu gravidity pro idiopatický střevní zánět matek. 68

6.1 Cíle 68

6.2. Úvod 68

6.3. Metodika 69

6.3.1 *Design studie a studijní populace 69*

6.3.2 *Sběr dat 69*

6.3.3 *Statistická analýza 70*

6.3.4 *Etické aspekty 70*

6.4 Výsledky 70

6.4.1 *Těhotenství exponované vedolizumabem 71*

6.4.2 *Těhotenství exponované ustekinumabem 72*

6.5 Diskuze 74

6.6. Závěr 77

6.7 Tabulky 79

7 Seznam literatury 85

8 Přílohy 102

Prohlášení

Prohlašuji, že prezentovaná práce je původní. Vypracovala jsem ji samostatně a uvedla jsem veškerou použitou literaturu a jiné prameny.

V Ostravě dne 31. 3. 2022

MUDr. Barbora Pipek

Klinická část práce vznikla na těchto pracovištích

- Centrum péče o zažívací trakt, Nemocnice AGEL Ostrava Vítkovice, Ostrava
- Klinické a výzkumné centrum pro idiopatické střevní záněty, Klinické centrum ISCARE a.s., Praha
- II. interní klinika-gastroenterologická a geriatrická LF UP a FN Olomouc, Olomouc

Na práci jsem spolupracovala s těmito autory

- **Doc. MUDr. Ondřej Urban, Ph.D.**

II. interní klinika-gastroenterologická a geriatrická LF UP a FN Olomouc

- školitel postgraduálního studia, odborné vedení, podíl na koncepci studie, kontrola rukopisu

- **MUDr. Dana Ďuricová, Ph.D.**

*Klinické a výzkumné centrum pro idiopatické střevní záněty, Klinické centrum ISCARE a.s. a
1. LF UK v Praze*

Farmakologický ústav, 1. LF UK v Praze

-podíl na koncepci studie, sběr dat, statistické zpracování dat, textová úprava a kontrola rukopisu

- **MUDr. Katarína Mitrová, Ph.D.**

Pediatrická klinika 2. LF UK a FN v Motole

*Klinické a výzkumné centrum pro idiopatické střevní záněty, Klinické centrum ISCARE a.s. a
1. LF UK v Praze*

- podíl na koncepci studie, sběr dat

- **prim. MUDr. Petr Fojtík, Ph.D.**

Centrum péče o zažívací trakt, Nemocnice AGEL Ostrava Vítkovice, Ostrava

Katedra interních oborů, LF OU v Ostravě

- odborné vedení, podíl na koncepci studie, sběr dat

- **Doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.**

Ústav farmakologie. Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

-konzultace farmakologických dat a výsledků

Na sběru dat se dále podíleli tito členové Pracovní skupiny pro idiopatické střevní záněty ČGS ČLS JEP (abecedně):

MUDr. Luděk Bouchner, MUDr. Jan Březina, prim. MUDr. Tomáš Douša, Ph.D., MUDr. Tomáš Drašar, doc. MUDr. Pavel Drastich, Ph.D., doc. MUDr. Přemysl Falt, Ph.D., MUDr. Pavel Klvaňa, doc. MUDr. Pavel Kohout, MUDr. Václav Leksa, MUDr. Aleš Novotný, prim. MUDr. Pavel Svoboda, Ph.D., MUDr. Jan Škorpík, MUDr. Jan Ulbrich, MUDr. Marek Veinfurt, MUDr. Blanka Zbořilová, prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc.

Poděkování

Chtěla bych poděkovat mému školiteli doc. MUDr. Ondřeji Urbanovi, Ph.D. za vedení mého studia a MUDr. Daně Ďuricové, Ph.D. za věcné připomínky a podíl na odborném vedení práce. Dále pak všem lékařům spolupracujícím na sběru dat pod záštitou Pracovní skupiny pro idiopatické střevní záněty ČGS ČLS JEP.

V neposlední řadě mi dovoluete poděkovat mé rodině-manželovi, dcerám a rodičům, bez jejichž stálé podpory, pomoci a tolerance by tato práce v předkládané podobě nebyla možná.

Bibliografická identifikace

Jméno a příjmení autora: MUDr. Barbora Pipek

Název práce: Bezpečnost biologické léčby vedolizumabem a ustekinumabem podávané v průběhu gravidity pro idiopatický střevní zánět matek

Typ práce: Disertační práce

Pracoviště: Centrum péče o zažívací trakt, Nemocnice AGEL Ostrava Vítkovice, Ostrava

II. interní klinika-gastroenterologická a geriatrická LF UP a FN Olomouc

Vedoucí práce: doc. MUDr. Ondřej Urban, Ph.D.

Rok obhajoby práce: 2022

Klíčová slova: IBD – těhotenství – vedolizumab – ustekinumab – transplacentární přenos

Počet stran: 114

Jazyk: čeština

Bibliographical identification

Author's First Name and Surname: Barbora Pipek M.D.

Title: Safety of Vedolizumab and Ustekinumab in the Treatment of Pregnant Women with Inflammatory Bowel Disease. A Multicentre Retrospective-Prospective Observational Study

Type of Thesis: Thesis of dissertation

Department: Digestive Diseases Center, Hospital AGEL Vitkovice, Zalužanskeho 1192/15,
Ostrava Vítkovice, 700 30, Czech Republic

2nd Department of Internal Medicine – Gastroenterology and Geriatrics, Faculty
of Medicine and Dentistry, Palacky University and University Hospital
Olomouc, Czech Republic

Supervisor: doc. MUDr. Ondřej Urban, Ph.D.

The Year of Presentation: 2022

Keywords: IBD – pregnancy – vedolizumab – ustekinumab – placental pharmacokinetics

Number of Pages: 114

Language: Czech

Publikace a prezentace průběžných výsledků práce

a) *Původní vědecké publikace uveřejněné v časopisech s impact faktorem (IF)*

Katarina Mitrova + Barbora Pipek (sdílené prvoautorství), Martin Bortlík, Ludek Bouchner, Jan Brezina, Tomas Douda, Tomas Drasar, Pavel Drastich, Premysl Falt, Pavel Klvana, Vaclav Leksa, Ales Novotny, Pavel Svoboda, Jan Skorpik, Jan Ulbrych, Marek Veinfurt, Blanka Zborilova, Milan Lukas and Dana Duricova

Differences in the placental pharmacokinetics of vedolizumab and ustekinumab during pregnancy in women with inflammatory bowel disease: a prospective multicentre study

Therap Adv Gastroenterol. 2021;14:17562848211032790.doi: 10.1177/17562848211032790.
PMID: 34394725; PMCID: PMC8358502.

IF 3.96 (2021)

b) *Původní vědecké publikace uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech*

Barbora Pipek, Dana Ďuricová, Martin Bortlík, Ludek Bouchner, Jan Brezina, Tomas Douda, Tomas Drasar, Pavel Drastich, Premysl Falt, Pavel Klvana, Vaclav Leksa, Ales Novotny, Pavel Svoboda, Jan Skorpik, Jan Ulbrych, Marek Veinfurt, Blanka Zborilova, Milan Lukas

Bezpečnost biologické léčby vedolizumabem a ustekinumabem podávané v průběhu gravidity pro idiopatický střevní zánět matek – multicentrická retrospektivně-prospektivní observační studie

Gastroent Hepatol 2022;76(1):1–9

c) *Přehledné vědecké práce uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech*

Barbora Pipek

Monoklonální protilátky u těhotných s idiopatickými střevními záněty

Klin Farmakol Farm 2020;34(2):74-77

d) *Publikovaná abstrakta*

1. Kongres České gastroenterologické společnosti ČLS JEP 2021

Barbora Pipek, Dana Duricova, Katarina Mitrova, Martin Bortlik, Ondrej Urban, Milan Lukas

Bezpečnost biologické léčby vedolizumabem a ustekinumabem podávané v průběhu gravidity pro IBD matek. Multicentrická retrospektivně-prospektivní observační studie

2. Abstrakt publikovaný v časopise Gastroenterology 2020

Barbora Pipek, Dana Duricova, Katarina Mitrova, Martin Bortlik, Ondrej Urban, Milan Lukas

Vedolizumab Drug Levels in Maternal and Cord Blood Following Treatment of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy: Ongoing Multicentre Prospective Study from the Czech Republic

Volume: 158 Issue: 6 Pages: S451-S451

IF 17,37 (2020)

3. Kongres České gastroenterologické společnosti ČLS JEP 2020

Barbora Pipek, Dana Duricova, Katarina Mitrova, Martin Bortlik, Ondrej Urban, Milan Lukas

Bezpečnost biologické léčby ustekinumabem podávané v průběhu gravidity pro IBD matek. Multicentrická retrospektivně-prospektivní observační studie

Barbora Pipek, Dana Duricova, Katarina Mitrova, Martin Bortlik, Ondrej Urban, Milan Lukas

Bezpečnost biologické léčby vedolizumabem podávané v průběhu gravidity pro IBD matek. Multicentrická retrospektivně-prospektivní observační studie

e) *Seznam přednášek/posterů přednesených uchazečem na veřejných odborných fórech*

1. Kongres České gastroenterologické společnosti ČLS JEP 2021

Barbora Pipek, Dana Duricova, Katarina Mitrova, Martin Bortlik, Ondrej Urban, Milan Lukas

Bezpečnost biologické léčby vedolizumabem a ustekinumabem podávané v průběhu gravidity pro IBD matek. Multicentrická retrospektivně-prospektivní observační studie

2. Beskydský endoskopický workshop 2021

Barbora Pipek

Specifika biologické léčby idiopatických střevních zánětů v těhotenství

3. Sympozium AGEL 2021

Barbora Pipek

Bezpečnost biologické léčby vedolizumabem a ustekinumabem podávané v průběhu gravidity pro IBD matek-výsledky

4. DDW (Digestive Disease Week, on-line) 2020

Barbora Pipek, Dana Duricova, Katarina Mitrova, Martin Bortlik, Ondrej Urban, Milan Lukas

Vedolizumab Drug Levels in Maternal and Cord Blood Following Treatment of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy: Ongoing Multicentre Prospective Study from the Czech Republic

5. Kongres České gastroenterologické společnosti ČLS JEP 2020

Barbora Pipek, Dana Duricova, Katarina Mitrova, Martin Bortlik, Ondrej Urban, Milan Lukas

Bezpečnost biologické léčby *ustekinumabem* podávané v průběhu gravidity pro IBD matek. Multicentrická retrospektivně-prospektivní observační studie

Barbora Pipek, Dana Duricova, Katarina Mitrova, Martin Bortlik, Ondrej Urban, Milan Lukas

Bezpečnost biologické léčby *vedolizumabem* podávané v průběhu gravidity pro IBD matek. Multicentrická retrospektivně-prospektivní observační studie

Seznam použitých zkratek

6-MMP	6-methylmercaptapurine (metylmerkaptopurin)
6-TG	6 - thioguanin
ADA	adalimumab
ASA	aminosaliciláty
ATB	antibiotika
AZA	azathioprin
CD	Crohnova choroba
CDI	Clostridiodes difficile infection (infekce bakterií Clostridiodes difficile)
CRP	C reaktivní protein
CsA	cyclosporin A
CT	výpočetní tomografie
DBP	dibutylftalát
EBV	Epstein-Baar virus
EEV	exkluzivní enterální výživa
ERCP	endoskopická retrográdní pankreatikocholangiografie
EV	enterální výživa
FDA	Food and Drug Administration
FC	fekální kalprotektin
FMT	fekální mikrobiální terapie
IBD	inflammatory bowel disease, idiopatické střevní záněty
IBS	irritable bowel syndrome, funkční trávicí obtíže
IFX	infliximab
i.m.	intramuskulární podání
IM ratio	infant to maternal ratio
IPAA	ileo-pouch-anální anastomóza
i.v.	intravenózní podání
IVF	in vitro fertilizace
JAKi	inhibitor Janusovy kinázy
KRK	kolorektální karcinom
MR	magnetická rezonance
MRCP	magnetic resonance cholangiopancreatography

MTX	metotrexát
PACD	perianální Crohnova choroba
PEV	parenterální výživa
PSC	primární sklerozující cholangitida
TPMT	thiopurin S-methyltransferáza
TRUS	transrektální endosonografie
s.c.	subkutánní podání
SMD	small molecule drugs
UC	ulcerózní kolitida
USG	ultrazvukové vyšetření
UST	ustekinumab
VDZ	vedolizumab

1 Souhrn

Idiopatické střevní záněty zahrnují Crohnovu chorobu a ulcerózní kolitidu. Jsou onemocněním převážně mladého a fertilního věku, kdy i značná část pacientek otěhotní v průběhu nemoci. Nejdůležitějším faktorem zdárného průběhu těhotenství je klidová fáze nemoci, které dosáhneme často intenzivní protizánětlivou léčbou. Vedolizumab a ustekinumab jsou nové monoklonální protilátky s rozdílným mechanismem účinku. VDZ je protilátka proti $\alpha 4\beta 7$ integrínovému receptoru, UST proti p40 podjednotce interleukinu 12 a 23 a obě v posledních letech rozšířily spektrum biologické léčby IBD.

Předkládaná práce prezentuje výsledky multicentrické observační studie, která probíhala od března 2019 do září 2021, kdy primárním cílem sledování bylo posoudit bezpečnost VDZ a UST na průběh gravidity, vývoj plodu a novorozence. Sekundárním cílem bylo zhodnocení transplacentárního přenosu léků prostřednictvím analýzy hladin léků v pupečnickové krvi a žilní krvi matky. Demografické údaje, informace o charakteru IBD v průběhu těhotenství a detaily terapie byly získávané z preformovaného dotazníku, údaje o porodu a stavu novorozence byly doplněné z porodnické dokumentace. Ke stanovení míry transplacentárního přenosu byly měřeny hladiny VDZ a UST z odběrů pupečnickové krve a žilní krve matky v době porodu pomocí metody ELISA.

Do studie bylo zařazeno celkem 85 dokončených gravidit u 79 pacientek z 15 center biologické léčby IBD v České republice, z nichž 36 bylo léčeno VDZ (s mediánem věku žen 32 let) a 49 UST (s mediánem věku žen 30,5 let). Ve skupině s VDZ došlo k porodům živých dětí u 32 gravidit (88,9 %), zaznamenány byly dva časné spontánní aborty a dvě instrumentálně přerušená těhotenství (4, 11,1 %). 31 dětí (93,9 %) bylo porozeno v termínu, medián porodních hmotností byl 3097,5 gramů. V kohortě s UST bylo porozeno 39 živých dětí (79,6 %), devět těhotenství skončilo časným spontánním abortem a jedno bylo instrumentálně přerušeno (10, 20,4 %). 38 dětí (97,4 %) bylo narozeno v termínu s mediánem porodních hmotností 3265 gramů. Farmakokinetické parametry byly sledovány u 44 párů novorozenec-matka (21 VDZ, 23 UST). Medián hladin VDZ v žilní krvi matky byl 7,2 mg/l, v pupečnickové krvi novorozence 4,7 mg/l (poměr hladin v pupečniku/u matky 0,66), u UST byl medián hladin u matky 4,7 mg/l a novorozence 7,9 mg/l (poměr hladin v pupečniku/u matky 1,65).

Námi prezentované výsledky pacientek léčených pro IBD a exponovaných v průběhu gravidity minimálně jedné dávkou biologické léčby UST nebo VDZ jsou v souladu s dříve

publikovanými údaji a potvrzují příznivý bezpečnostní profil nových biologik v graviditě. Vzhledem ke stále limitovaným počtům zařazených pacientek bude potřeba do budoucna ještě dalšího sledování.

2 Summary

Inflammatory bowel disease (IBD) is mostly diagnosed in young women of fertile age, and a significant number of patients become pregnant while they have the disease. The remission of the illness, which is often achieved by intensive anti-inflammatory treatment, has been found to be the most important factor of a successful pregnancy. Vedolizumab (VDZ) and ustekinumab (UST) are newer types of monoclonal antibodies with different mechanisms of effect when compared to anti-TNF treatment. VDZ is a monoclonal antibody against the $\alpha 4\beta 7$ integrin receptor, and UST against interleukin 12/23; both have expanded the spectrum of the biological treatment of IBD in recent years.

Aims of this thesis is to present the results of a multicentre observational study. The primary aim was to assess the safety of vedolizumab and ustekinumab for pregnancy, foetal development and the neonatal outcome. The secondary aim was to measure the drug concentration in maternal and cord blood at the time of delivery. It was a multicentre, retrospective-prospective observational study. Data on patients' demographics, clinical characteristics and pregnancy were collected by the treating physician using a predefined questionnaire, data on newborn outcome were obtained from medical documentation. The ELISA method was used to measure the VDZ and UST concentrations.

The study took place in 15 IBD clinical centres in the Czech Republic. 79 women with 85 completed pregnancies were included in the study, and they were exposed to VDZ or UST during pregnancy. 36 women were treated with vedolizumab (median age 32 years) and 49 with ustekinumab (median age 30.5 years). In the group with VDZ, live births occurred with 32 women (88.9%), and there were two early spontaneous abortions up to the eighth week of gestation in addition to two instrumentally aborted pregnancies (4, 11.1%). 31 children (93.9%) in the group with VDZ were born at term with a median birth weight of 3,097.5 grams. In the ustekinumab group, 39 women (79.6%) had live births, there were nine early abortions and one instrumentally aborted pregnancy (10, 20.4%). 38 (97.4%) children were born at term with a median birth weight of 3,265 grams. The drug levels of VDZ and UST at birth were measured in 44 neonate-mother pairs (21 VDZ, 23 UST). The median level of VDZ in maternal venous blood was 7.2 mg/l, and in cord blood it was 4.7 mg/l (infant / maternal ratio 0.66). With UST, the median maternal level was 4.7 mg/l, and in neonates it was 7.9 mg/l (infant/maternal ratio 1.65).

The results found in a group of women that were being treated for IBD and were exposed to at least one dose of biologic treatment with UST or VDZ during pregnancy are consistent with previously published evidence showing no adverse events, and they confirm the safety profile of new biologics in pregnancy. Due to the still limited number of enrolled patients, further studies are needed on the outcomes of pregnancies with new biologics drugs.

3 Úvod

Idiopatické střevní nemoci jsou velmi často diagnostikovány v mladém produktivním věku a značná část pacientek otěhotní v průběhu nemoci. Proto i léčba v době těhotenství je u nemocných s IBD velmi aktuálním tématem. Současné poznatky jednoznačně prokazují, že nikoliv medikamentózní léčba, ale aktivita střevního zánětu je jedním z hlavních příčin komplikací v průběhu gravidity a remise neboli klidová fáze nemoci se tak ukazuje jako nejdůležitější faktor zdárného průběhu těhotenství [1, 2]. Dosažení a udržení klidového stadia IBD však vyžaduje často intenzivní protizánětlivou léčbu, včetně léčby biologické. Nejstarší typ biologik, jehož podávání v průběhu těhotenství je s úspěchem doloženo observačními studiemi, jsou monoklonální protilátky proti tumor nekrotizujícímu faktoru alfa [3]. V posledních několika letech se však spektrum biologické léčby IBD rozšířilo o další dvě nové monoklonální protilátky s odlišným mechanismem účinku - *vedolizumab a ustekinumab*. Všechny tyto preparáty jsou IgG1 protilátky, které přecházejí od konce 2. trimestru aktivním transportem transplacentárně do oběhu plodu. Proto koncentrace léčiva v pupečnickové krvi může převyšovat hladiny léčiva v krvi matky v době porodu. Kromě vědeckého účelu, je znalost hladiny léčiva v krvi dítěte důležitá v klinické praxi např. při rozhodování o očkování živou vakcínou [4-6]. I když dosavadně publikované údaje neprokazují jednoznačně negativní vliv těchto nových preparátů na průběh těhotenství a vývoj plodu, vzhledem k celkovému menšímu počtu doposud studovaných pacientek chybí zatím spolehlivá evidence o bezpečnosti této léčby v průběhu gravidity [7-13].

Předkládaná disertační práce posuzuje bezpečnost těchto „nových“ biologik, které byly podávány pacientkám s IBD v průběhu těhotenství na průběh gravidity a vývoj plodu a novorozence jako primární cíl studie. Sekundárním cílem bylo posoudit míru přenosu léčiva z mateřské krve přes placentu do oběhu dítěte prostřednictvím analýzy hladin léku v pupečnickové krvi. Jednalo se o retrospektivně-prospektivní, observační, multicentrickou studii, kdy do studie byly zařazené konsektivní pacientky s IBD, které byly v období koncepce, anebo v průběhu gravidity exponované nejméně jedné dávce vedolizumabu nebo ustekinumabu. Potřebné informace byly sbírané gastroenterology z center biologické léčby prostřednictvím předem vytvořeného dotazníku. Informace o průběhu porodu a novorozenci byly získány přímým dotazováním matky či ošetřujícího gynekologa a z propouštěcí zprávy z porodnice a zdravotního průkazu dítěte po absolvování první návštěvy u pediatra. K posouzení míry přenosu léků do krevního oběhu dítěte byl proveden v den porodu odběr žilní krve matky a pupečnickové krve dítěte. Účast pacientek v této studii byla zcela dobrovolná,

neměla žádný vliv na léčbu nebo způsob sledování v daném gastroenterologickém centru a podmínkou účasti ve studii byl podepsaný informovaný souhlas pacientky.

4 Idiopatické střevní záněty

4.1 Úvod, historie

Idiopatické střevní záněty jsou skupinou chronických zánětlivých autoimunitně podmíněných onemocnění trávicího ústrojí, které zahrnují Crohnovu chorobu a ulcerózní kolitidu. Jedná se o nevléčitelné civilizační nemoci s dramatickým vzestupem prevalence a incidence v posledních letech, které postihují osoby nejčastěji mezi dvacátým a čtyřicátým rokem života. Nemoci vyžadují dlouhodobou a většinou i celoživotní komplexní medicínskou péči a dispenzarizaci, prokazatelně ovlivňují kvalitu života pacientů a zasahují do pracovních schopností nemocných jedinců a do jejich rodinného zázemí. I přes široké spektrum léčebných možností, které u pacientů umožňují potlačit projevy nemoci, zabránit vzniku komplikací a zajistit přijatelnou kvalitu života, zůstává Crohnova choroba a ulcerózní kolitida nadále nevléčitelným onemocněním [14].

První zmínky o existenci těchto chorob, podle nichž je možno usuzovat na probíhající „neurčitý“ střevní zánět, se objevují již v dobách antického Řecka, častěji pak od počátku 17. století [14]. Oficiální historie těchto nemocí je ale poměrně mladá. Ulcerózní kolitida byla prvně pojmenována Samuelem Wilksem na přelomu devatenáctého století a od té doby byl název zaveden do běžné lékařské praxe [15]. Termín Crohnova choroba používáme od třicátých let dvacátého století a nese jméno Burrilla Bernarda Crohna, který prvně publikoval kasuistiku mladého pacienta, který trpěl chronickým průjmem a bolestmi břicha [16]. Nedocenitelnou zásluhu v diagnostice a léčbě pacientů s UC a CN má český gastroenterolog prof. MUDr. Zdeněk Mařatka, DrSc., který ve své knize z roku 1948 Colitis ulcerosa představuje jednu z prvních klinických i endoskopických klasifikací ulcerózní kolitidy.

4.2 Epidemiologie

První epidemiologická data s patrným nerovnoměrným výskytem IBD dle geografické polohy evidujeme již ve druhé polovině dvacátého století, kdy incidence IBD v Evropě byla udávána mezi 1,2-7,3/100 000 obyvatel [14, 17]. IBD postihuje především populace ekonomicky vyspělých zemí, její incidence a prevalence celosvětově neustále vzrůstá a odhaduje se, že chronickým střevním onemocněním trpí 0,5–1,5 % populace západní Evropy a Severní Ameriky. Za posledních 30 let se IBD populace zdvojnásobila a z dosavadního

vývoje lze usuzovat, že tento vzestup bude i v budoucnu dále pokračovat [18, 19]. V Evropě je postiženo více než 3,5 milionu lidí, v České republice činí celkový počet pacientů s IBD téměř 50 tisíc. Epidemiologické studie prokázaly severojižní gradient s nejvyšší incidencí IBD ve skandinávských zemích a nejnižší v oblasti středomoří. V posledních letech byl potvrzen také západovýchodní gradient s nejvyšší incidencí IBD na západním pobřeží Evropy a nejnižší v asijských zemích [19]. Data získaná z prospektivního šetření, které probíhalo v České republice a v dalších zemích, ukázala, že incidence IBD dosahuje hodnoty kolem 12–15/100 000, odráží tak střední hodnotu mezi západní a východní Evropou [19-21]. Z epidemiologického hlediska je dalším důležitým parametrem mortalita asociována s výskytem IBD, která se pohybuje do 40 případů za rok a má neustále klesající tendenci [19].

Jak již bylo výše uvedeno, IBD postihuje především mladší jedince do čtyřicátého věku života. Nicméně prvotní projev zánětu může nastat v jakémkoliv věku a medián primodiagnostiky je u CN udáván 29 let, u UC 34-39 let [14, 22]. Druhý vrchol pak u cca 10-15 % pacientů nacházíme v seniorském věku. Čím později je IBD diagnostikováno, tím klesá četnost mimostřevních projevů a perianálního postižení a často i průběh samotného zánětu nemá tak těžký či mutilující projev, který mnohdy vidáme u IBD diagnostikovaném v adolescentním či dětském věku [23].

4.3 Etiopatogeneze, možnosti prevence IBD

Etiopatogeneze obou nemocí je známá pouze částečně. Předpokládá se multifaktoriální působení genetické predispozice, poruchy homeostázy mezi střevním mikrobiomem a hostitelským organismem spolu se změnou imunitní odpovědi za současného působení zevních faktorů. Onemocnění tak pravděpodobně vzniká v důsledku abnormální reakce imunitního systému u geneticky vnímavých jedinců [14, 24]. V současnosti všeobecně uznávanou příčinou IBD je právě neadekvátní odpověď imunitního systému na původce infekčních nemocí, kdy imunitní buňky hostitele napadají bakterie střevní mikroflóry a enterocyty. Dochází tím k rozvoji zánětu a poškození střevní stěny [24]. Predispozice k nemoci můžeme obecně klasifikovat na neovlivnitelné jako je genetika či věk. Druhou skupinu pak tvoří faktory ovlivnitelné, kam řadíme například životní styl, stravování nebo kouření.

V současné době, kdy etiopatogenezi nemoci zatím přesně neznáme, akceptujeme předpoklad, že se jedná o onemocnění s *genetickým podkladem*, kdy spouštěcím faktorem

k propuknutí choroby je změna ve vnějším prostředí. Genetická predispozice k IBD je polygenní (je známo více než 100 mutací genů např. ICAM-1, NOD2/CARD15). Riziko onemocnění IBD je 3-5 x vyšší v příbuzenstvu prvního stupně, familiární výskyt je zjištěn u 15-20 % případů [25, 26]. Genetika může hrát roli v budoucnu při monitorování pacientů s rizikovým genotypem pro zvolení optimální léčebné strategie.

Z rizikových faktorů dále zmiňme například *kouření cigaret*, které má prokazatelně negativní vliv na průběh Crohnovy nemoci, zvyšuje pravděpodobnost nutnosti chirurgického zákroku, zvyšuje riziko rekurence nemoci po operaci a obecně vede k závažnějšímu průběhu choroby. Signifikantně rizikovější jsou ženy a silní kuřáci [27]. Pro pasivní kouření a zhoršení průběhu zánětu se však jednoznačná asociace nenalezla [28]. U ulcerózní kolitidy panuje odlišná situace. Kuřáci mají nižší potřebu léčby kortikosteroidy a nižší riziko rozvoje těžké kolitidy s nutností kolektomie. Mechanismus protektivního účinku kouření cigaret u UC je zatím zkoumán, předpokládá se příznivý vliv na složení střevního hlenu a snížení tvorby prozánětlivých cytokinů [27, 28].

Stravovací návyky jsou v dnešní době široce diskutovaným tématem. Již víme, že například strava středomořská, která je bohatá na ovoce, zeleninu, vlákninu, nenasycené tuky a esenciální mastné kyseliny, je pro střevní mikrobiotu benefitem. Výhodná se jeví i dobře organizovaná vegetariánská dieta, která svým zaměřením ze stravy vylučuje rizikové nasycené živočišné tuky [29]. *Stres* je souhrn fyzických a duševních reakcí na nepřiměřený poměr mezi osobními zkušenostmi a očekáváním a samotné IBD představuje pro člověka nepřiměřenou zátěž. Působení stresového faktoru může vést k snížení racionálního úsudku a ke zkratkovitému jednání. Vyšší míra stresu je úzce spjata s četnějšími relapsy CN [14, 30]. K dalším možným faktorům rozvoje CN a UC pak můžeme například zařadit *život v průmyslových oblastech* [31, 32].

Patogeneze obou nemocí je spjata s *přítomností střevních bakterií*, jejichž asociace s IBD byla prokázána v experimentu na bezmikrobiálních zvířetech a bez nichž by záněty pravděpodobně nevznikly. Změna mikrobiální rozmanitosti u pacientů s IBD hraje klíčovou roli v rozvoji, průběhu a při zhoršení aktivity nemoci. Nabízí se tedy možnost terapeutického využití probiotik v léčbě IBD, kdy ale zatím praktické zkušenosti nenaplňují teoretická očekávání a klinické využití probiotik je zatím relativně malé. Signifikantní data máme jen pro ulcerózní kolitidu, kde probiotika využíváme v prevenci rozvoje akutního zánětu v ileálním vaku a v udržovací terapii pacientů s lehkým průběhem nemoci při intoleranci aminosalicylátů. Pro Crohnovu chorobu jsou data nejednoznačná a svědčí spíše pro inefektivitu [33-35].

4.4 Definice, klasifikace, klinické projevy

Idiopatické střevní záněty jsou onemocnění typická pro mladší věk, mohou však postihnout i pacienty pediatrické či vyšších věkových kategorií [14, 36-38]. Nemoc se svými relapsy a mnohdy obtížně nastavitelnou terapií může přispívat k invaliditě pacienta, má prokázaný vliv na snížení kvality života i dopad na společenský a rodinný život pacientů a na jejich pracovní uplatnění. Vysoce specializovaná, centralizovaná a dostupná multidisciplinární péče může ztlumit projevy relapsu, zabránit dlouhodobým komplikacím a zlepšit tím kvalitu života nemocných [36].

Obě onemocnění jsou i v dnešní době nevléčitelné, jejich průběh je chronický, mnohdy vleklý a je charakterizován epizodami *relapsů* (doba, kdy je zánět aktivní a projevuje se klinickými obtížemi) a *remisemi* (mezidobí bez známek aktivity). V současnosti jsme však schopni u mnoha pacientů potlačit symptomy nemoci, zabránit vzniku komplikací a zajistit dobrou kvalitu života [21, 36].

4.4.1 Crohnova choroba

Crohnova choroba je chronické zánětlivé onemocnění gastrointestinálního traktu, které má recidivující průběh a segmentární charakter postižení. Zánět se může vyskytovat v trávicím traktu od úst až po konečník a postihuje na rozdíl od ulcerózní kolitidy celou stěnu trávicí trubice. Zasahuje nejprve sliznici, kde se vytváří zarudnutí, afty, vředy nebo hluboké trhliny. Postupně proniká celou šíří stěny střeva, což může vést k jejímu ztluštění, možnému zúžení střevního průsvitu a vzniku abscesů či píštělí. Choroba má progresivní charakter a často vede k trvalým nevratným změnám na zažívacím ústrojí [14, 37].

Klasifikaci, kterou běžně využíváme k základní orientaci o lokalizaci a typu postižení je *Montreálská klasifikace Crohnovy choroby*. Zahrnuje věk v době diagnózy, lokalizaci, chování nemoci a údaj o přítomnosti perianální léze. Viz. tab.č.1 [37].

Tab. č. 1 Montreálská klasifikace Crohnovy choroby [37].

Montreálská klasifikace Crohnovy choroby		
Věk při stanovení diagnózy	A1	pod 16 let
	A2	17–40 let
	A3	nad 40 let
Lokalizace nemoci	L1	ileum
	L2	tračník
	L3	ileocekální přechod
	L4	izolované horní postižení
Chování nemoci	B1	zánětlivé postižení
	B2	strikturující
	B3	penetrující
	p	přítomnost perianálního postižení

K hodnocení aktivity nemoci a klinických projevů pak můžeme využít např. CDAI (Crohn's Disease Activity Index) nebo Harvey-Bradshaw index (HBI).

Mezi klinické projevy CN patří průjmy s křečovitými bolestmi břicha, přítomnost krve ve stolici, perianální dyskomfort, nauzea, zvracení, nechutenství, váhový úbytek, teploty či subfebrilie, únava a nevykonnost. Spektrum příznaků u CN může být široké a variabilní, ale ne vždy jsou první obtíže jednoznačným vodítkem k diagnóze chronického zánětu a míra projevů často odráží lokalizaci a fenotyp postižení. Nejčastější lokalizaci CN je oblast přechodu terminálního ilea do céka (45–60 %), tračník (25–45 %), tenké střevo (5–15 %), rektum a anální oblast (5 %) a postižení horního trávicího traktu (dutina ústní, žaludek, jícen, duodenum) nacházíme u 5 % nemocných. Existují 3 hlavní fenotypy onemocnění (zánětlivý, stenózující a penetrující), které se mohou vzájemně prolínat a až u jedné třetiny pacientů s CN se rozvíjí i perianální postižení [37, 39, 40].

Perianální manifestace CN je závažným a mnohdy devastujícím projevem, které prokazatelně snižuje kvalitu života nemocných a vede k dlouhodobé invaliditě [36, 40]. Je zároveň prognosticky nepříznivým faktorem rozvoje těžkého a mutilujícího průběhu nemoci s nutností chirurgických zásahů a obtížnou farmakologickou léčbou, jejichž podkladem je rozvoj píštělových traktů nejčastěji mezi konečníkem a perianální oblastí. Výskyt PACD

výrazně narůstá s délkou trvání nemoci. PACD dělíme na fistulující formu, která zahrnuje komplexní a simplexní píštěle, a na nefistulující postižení, kam patří řitní trhlina, fibrózní výčnělky, anální ulcerace, striktury distálního rekta a anu a karcinom anu. V klinické praxi je možno využít dvě klasifikace. Parksova klasifikace s anatomickým dělením podává detailní popis průběhu píštěle ve vztahu k vnějšímu svěrači, ale nezahrnuje popis sekundárních traktů píštěle ani přítomnost proktitidy. V klinické praxi upřednostňujeme AGA klasifikaci Americké gastroenterologické asociace, která dělí píštěle na prosté a rozvětvené a má tedy prognostický význam [14, 40]. Pro hodnocení klinické aktivity využíváme škálu PDAI (Perianal Crohn's Disease Activity Index), která zahrnuje popis sekrece z píštělí, hodnocení bolesti, omezení sexuálních aktivit, typ perianálního postižení a stupeň indurace [14, 40]. Základem léčby PACD je mezioborová spolupráce převážně mezi gastroenterology, chirurgy a radiology, a dále kvalitní diagnostika zahrnující vyšetření magnetickou rezonancí či provedení endosonografie rekta zkušeným endosonografistou. Vzhledem k výrazné bolestivosti perianální oblasti je rovněž nezbytné vyšetření proktologem v celkové anestezii. Farmakologická léčba je spolu s chirurgickým přístupem pilířem úspěšné léčby perianální manifestace Crohnovy choroby. Komplikací PACD, která vzniká obturací lumen píštěle vede k rozvoji abscesového ložiska a vyžaduje neodkladné chirurgické řešení s evakuací zánětlivé formace a tím zabránění rozvoje pánevní sepse [40].

4.4.2 Ulcerózní kolitida

Ulcerózní kolitida je onemocnění s chronickým exacerbuujícím průběhem postihující dominantně sliznici tračníku hemoragicko-katarálním zánětem. Mezi typické klinické projevy UC patří změna defekačního stereotypu s výskytem krvavých průjmů a nutkavé bolesti břicha a podbřišku s vazbou na vyprazdňování zvané *tenesmy*. Intenzita obtíží obvykle odpovídá aktivitě zánětu a často se u kolitid většího rozsahu setkáváme i se systémovými příznaky onemocnění jako jsou teploty, celková schvácenost, tachykardie, nevykonnost či nechutenství s váhovým úbytkem [14, 39]. Dle rozsahu postižení dělíme UC na proktitidu (asi 25 % pacientů) s typickým izolovaným postižením konečníku, klinicky se projevující dominantně tenesmy, levostrannou kolitidu s postižením od rekta až do lienální flexury (45 %) a pankolitidu s postižením celého tračníku (30 %). Nejzávažnější komplikací UC je rozvoj toxického megakolon, jehož podkladem je paralytický ileus s přidruženou dilatací tračníku a rozvojem systémové zánětlivé odpovědi a vysokým rizikem rozvoje náhlé příhody břišní při perforaci tračníku a následné peritonitidě [39].

Klasifikací využívaných k hodnocení klinické aktivity je několik. Mezi nejstarší patří klasifikační index podle Truelovea a Wittse nebo Montreálská klasifikace UC. Nejčastěji se v České republice využívá *Mayo index hodnocení aktivity UC s endoskopickým subscóre* (UC-DAI: Ulcerative Colitis-Disease Activity Index), které zahrnuje frekvenci vyprazdňování, přítomnost krve ve stolici, hodnocení celkového stavu nemocného a endoskopický nále. Každý údaj je bodově ohodnocen a součet pak umožňuje rozčlenění pacientů do několika skupin dle míry aktivity onemocnění. Viz tabulka č.2a/b [14].

Tab. č. 2a. Mayo index hodnocení aktivity ulcerózní kolitidy [14].

Mayo index hodnocení aktivity ulcerózní kolitidy		
Frekvence stolic	normální	0
	1-2 stolic nad normu/den	1
	3-4 stolic nad normu/den	2
	nad 5 stolic nad normu/den	3
Rektální krvácení	bez krve	0
	méně než polovina stolic denně s krví	1
	více než polovina stolic denně s krví	2
	jen krvácení	3
Endoskopický nále	norma	0
	mírný zánět (zarudnutí, mírná fragilita cév)	1
	střední zánět (fragilita, zarudnutí, eroze)	2
	těžký zánět (vředy, krvácení)	3
Celkový stav	normální	0
	mírné zhoršení	1
	střední zhoršení	2
	výrazné zhoršení	3

Tab. č. 2b. Mayo index hodnocení aktivity ulcerózní kolitidy, vyhodnocení [14].

Remise	0-2
Mírná aktivita	3-5
Střední aktivita	6-10
Vysoká aktivita	11-12

4.4.3 Mimosřevní manifestace a komplikace IBD

Až u třetiny pacientů s IBD se vyskytují tzv. *mimosřevní (či extraintestinální) manifestace* zánětu, které sdílejí se základním onemocněním některé společné patofyziologické mechanismy. Řadíme zde změny kožní (erytéma nodosum, pyoderma gangrenosum), kloubní a postižení axiálního skeletu (enteropatické artritidy, sakroileitidy), oční (iridocyklitidy, uveitidy) a hepatobiliárního systému (primární sklerozující cholangoitida). Nezřídka však mohou být i prvotní známkou nemoci [14, 36]. Mimosřevní projevy mohou být na aktivitě šřevního zánětu závislé (enteropatická artritida I. typu, synovitida velkých kloubů, erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, episkleritida, iridocyklitida) nebo nezávislé (primární sklerozující cholangitida, sakroileitida a enteropatické artritida II. typu [14]. Nejčastějším mimosřevním projevem, který pozorujeme až u 10 % pacientů s IBD, jsou kožní změny. Erytéma nodosum je bolestivou a mírně vystouplou kožní lézí charakterizovanou kruhovitým zarudnutím s typickou lokalizací na holeních dolních končetin. Záchyt pyoderma gangrenosum je vzácnější a je charakteristický ulceracemi s nekrotickou spodinou s nejčastější lokalizací na dolních končetinách. Výskyt mimosřevního postižení je u UC méně častý, výjimkou je onemocnění hepatobiliárního systému v podobě primární sklerozující cholangitidy, která je až v 80 % asociována právě s ulcerózní kolitidou (PSC-IBD). Průběh ulcerózní kolitidy je u pacientů s PSC atypický, často s dominujícím postižením pravého tračníku a mírnou aktivitou zánětu. U pacientů s PSC je nutno myslet na pravidelné koloskopické vyšetření v intervalu 1–2 let vzhledem k vyššímu riziku rozvoje kolorektálního karcinomu. Efektivní screening cholangiocelulárního karcinomu, v jehož zvýšeném riziku se pacienti s PSC-IBD nacházejí, zatím není dostupný. Jedinou kurativní modalitou u PSC je ortotopická transplantace jater [14, 41].

Mezi *mimosřevní komplikace* pak řadíme celou řadu dalších chorobných stavů, které mohou vznikat na podkladě různých anatomických či metabolických abnormalit způsobených IBD či vlivem jejich léčby. Nicméně hranice mezi těmito pojmy je mnohdy tenká a je obtížné

ji jednoznačně určit či odlišit komplikaci od projevu samotného zánětu [14, 42]. Nejčastěji se setkáváme s mikrocytární sideropenickou anémií, metabolickou kostní nemocí, urolitiázou, cholecystolithiázou, tromboembolickou nemocí a nealkoholickou jaterní steatózou. V širším pojetí bychom zde mohli zařadit i infekční komplikace léčby [14, 42].

4.5 Diagnostika

Diagnostika IBD je založena na anamnéze, fyzikálním vyšetření, laboratorním, endoskopickém a histologickém obraze a na nálezů na zobrazovacích metodách. Součástí diagnostiky by nemělo být jen potvrzení či vyloučení IBD, ale i určení rozsahu, stanovení aktivity a tíže onemocnění.

4.5.1 Anamnéza, fyzikální vyšetření

Odběr anamnestických údajů zahrnuje dotaz na rodinnou, osobní, farmakologickou, sociální, pracovní, alergickou a u žen gynekologickou anamnézu. Žen se cíleně dotazujeme na gynekologické obtíže či přidružené operace, počet těhotenství, spontánních potratů či uměle přerušovaných těhotenství, počet porodů a dětí. V neposlední řadě se pak u žen v reprodukčním věku zajímáme o to, zda v dohledné době graviditu plánují. U všech pacientů se taktéž zaměřujeme se na možný rodinný výskyt CN, UC, či jiné autoimunitní onemocnění. Druhou část dotazování věnujeme *nynějšímu onemocnění* s otázkami směřujícím k aktuálním problémům a obtížím, které pacienta vedly k návštěvě gastroenterologa. Přednostně nás zajímají bolesti břicha, doba jejich trvání a charakter, počet denních stolic včetně patologických příměsí, přítomnost nutkání na stolicí, inkontinence, meteorismu, nauzey či zvracení. Neméně důležité je cíleně zjišťovat celkové příznaky (teploty, zimnice, slabost, nevykonnost, únava, tachykardie) a mimostřevní projevy (bolesti kloubů, vyrážky). Pokud nám byl pacient odeslán ke konzultaci či přímo k centrové léčbě, je nutné detailně prostudovat dostupnou, častou velmi bohatou dokumentaci.

Fyzikální vyšetření se zaměřuje na základní somatické údaje, hodnocení stavu výživy, barvy kůže, přítomnost možné patologie při pohledu, pohmatu a poslechu břicha a na nálezů na mimobřišních orgánech (klouby, kůže, oči), které mohou být postiženy při mimostřevních projevech. U pacientů je vhodné a doporučované provést inspekci perianální oblasti včetně vyšetření per rectum [14].

4.5.2 Laboratorní vyšetření

Laboratorní vyšetření je standardní a nezbytnou součástí vyšetřovacího algoritmu i přes to, že žádný z laboratorních parametrů není natolik specifický, aby nám potvrdil diagnózu IBD či dokonce umožnil diferenciální diagnostiku mezi UC, CN a například střevních infekcí [21, 37, 44]. Laboratorní vyšetření nám poskytne informace o aktivitě nemoci, hodnocení efektu léčby, stavu výživy pacienta nebo napomůže v diferenciální diagnostice IBD. V běžné klinické praxi stanovujeme řadu biomarkerů, které nám spolu s anamnézou, fyzikálním vyšetřením endoskopickými či zobrazovacími metodami umožňují zhodnotit aktuální stav nemocného.

Základní laboratorní odběry zahrnují odběr *C reaktivního proteinu*. CRP je bílkovina akutní fáze, jejíž hodnota narůstá v době akutního zánětu, má poločas rozpadu 20 hodin, je běžně dostupný a relativně levný a jeho výše koreluje s aktivitou nemoci. Má nízkou senzitivitu i specificitu [14, 39]. *Fekální kalprotektin* je zánětlivý marker (leukocytární cytosolový protein), který se uvolňuje z neutrofilních granulocytů do střevního lumen [14]. FC ve vzorku stolice se ukazuje jako vhodný marker neinvazivního sledování aktivity nemoci a zánětlivého procesu u již diagnostikovaných IBD nemocných. Dále se podílí na odlišení střevního onemocnění od funkčních poruch či infekce. Jeho hodnota je u zdravých osob nízká (pod 100 µg/g). Hodnoty FC převyšující 300 µg/g stolice jsou suspektní z aktivního zánětu, FC nad 1000 µg/g stolice obvykle znamenají aktivně probíhající zánět. Senzitivita FC v diagnostice IBD udávána nad 90 % a specificita 83 % [43-45]. Kromě standardních biochemických ukazatelů neopomíjíme ani metabolismus železa a nutriční parametry (prealbumin, albumin, celkovou bílkovinu, cholinesteráza, transferin, lipidogram). K dalším laboratorním markerům řadíme odběr kompletního krevního obrazu, diferenciálního počtu leukocytů a koagulačních parametrů. Diagnostický přínos stanovení serologických markerů ASCA (protilátka proti kvasinkám *Saccharomyces cerevisiae*) a pANCA (perinukleární protilátka proti cytoplazmě neutrofilů) je limitován nízkou senzitivitou a jejich pozitivita nevede k jednoznačné diagnóze IBD. Bývají pozitivní také u mnoha jiných autoimunitních nemocí, přínosné mohou být v diferenciální diagnostice CN od UC, kdy ASCA jsou častěji asociovány s CN a pANCA s UC [23, 43, 46]. Mikrobiologické vyšetření má význam v diferenciální diagnostice jiných zánětlivých onemocnění trávicího traktu a odlišení vzplanutí IBD od superinfekcí [14].

4.5.3 Endoskopie

Zlatým standartem diagnostiky IBD je *koloskopické* vyšetření tlustého střeva včetně intubace terminálního ilea s odběrem bioptického materiálu k následnému histologickému zhodnocení. Biopsie mají být mnohočetné, a to minimálně dvou vzorků z každého úseku terminálního ilea, colon ascendens, transversa, descendens, sigmoidea, rekta a z každé viditelné léze, či stenózy. Biopsie odebíráme nejen z míst nejvíce postižených zánětem, ale i z těch, kde jsou změny menší nebo z okrajů vředů, kde je větší pravděpodobnost záchytu histologických změn odpovídající IBD [47, 48].

Význam koloskopického vyšetření spočívá nejen v diagnostice, ale i ve sledování již známých IBD nemocných, v diferenciální diagnostice, napomáhá nám s určením aktivity a rozsahu nemoci, ale také s monitoringem efektivity léčby, včetně té chirurgické. Cílem léčby IBD nemocných je dosažení endoskopické remise neboli slizničního hojení, které snižuje riziko chirurgických výkonů, rozvoje kolorektálního karcinomu a jehož dosažení prodlužuje šanci na dlouhodobou klinickou remisi ve srovnání s pacienty, kteří dosáhli remise klinické, ale přetrvávají u nich endoskopické známky zánětu [42, 47].

V neposlední řadě má koloskopie význam v rámci dispenzarizace v prevenci kolorektálního karcinomu [47]. Nezbytným předpokladem přínosné a bezpečně provedené koloskopie je dokonalá očista tračníku. Preferujeme ortográdní dělenou přípravu roztoky nejčastěji na bázi makrogolu (polyethylenglykolu), vyhýbáme se fosfátovým solím, které mohou indukovat slizniční změny imitující postižení při IBD [49]. Kontraindikací ortográdní střevní přípravy je toxické megakolon či porucha střevní průchodnosti [43, 48].

Endoskopickou aktivitu UC nejčastěji hodnotíme pomocí *Mayo endoskopického indexu aktivity ulcerózní kolitidy*, která klasifikuje tíži zánětu do 4 skupin odpovídající remisi, mírné, střední a vysoké aktivitě podle nálezu zánětlivých změn na koloskopii. Pro Crohnovu chorobu využíváme *jednoduché endoskopické skóre pro Crohnovu nemoc* (SES-CD-Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease) nebo *endoskopický index tíže CN* (CDEIS-Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity) [14, 50]. Zásadní význam v endoskopickém posouzení míry rekurence CN po enterokolické resekci má *Rutgeertsovo endoskopické skóre*, kde nález koreluje s rizikem klinické rekurence nemoci a nutností opakované chirurgické resekce a indikuje tak pacienta k další medikamentózní či chirurgické léčbě [51].

Viz tab. č. 3 [14]. Skóre i0 a i1 znamená remisi s nízkým rizikem reoperace a klinické rekurence, i3 a i4 jsou známkami klinické i endoskopické rekurence nemoci a odpovídají vysokému riziku nutnosti reoperace [51]. Nejednotná data panují ohledně zvýšeného rizika reoperace u skóre iIIa (postižení anastomozy s vředy) a iIIb (postižení neoterminálního ilea

aftami v klidné sliznici). Možným východiskem v této situaci je individuální přístup s ohledem na výsledky laboratorních vyšetření a klinický stav pacienta [52, 53].

Tab. č. 3. Rutgeertsovo endoskopické skóre [14].

Skóre	Endoskopický obraz
i0	přiměřený endoskopický nálezn distálního ilea, bez lézí
i1	≤ než 5 aftózních lézí
i2a	vředy (léze) v anastomóze
i2b	> 5 aftózních lézí v klidné sliznice
i3	difuzní aftózní postižení
i4	difuzní vředové postižení, ev stenóza

Gastroskopie je běžnou součástí vyšetřovacího diagnostického algoritmu a je prováděna v případě horní dyspepsie či jiných obtíží, které by mohly svědčit pro onemocnění horní části trávicího traktu. Je doporučována i u pacientů s již potvrzenou Crohnovou chorobou k vyloučení postižení horních etáží zažívacího traktu [48].

Enteroskopie. Push enteroskopie, dvou i jednobalónová či spirální enteroskopie jsou invazivním vyšetřením flexibilním enteroskopem, které indikujeme při podezření na postižení tenkého střeva nejčastěji na základě předchozích vyšetření (klinické obtíže, nálezn na zobrazovacích metodách) [14, 54].

Kapslová enteroskopie je neinvazivním vyšetřením dominantně tenkého střeva, které provádíme při nejasném krvácení do zažívacího traktu k objasnění lokalizace, pokud byly dosavadní endoskopické vyšetření (gastroskopie, koloskopie, ev. enteroskopie) nepřínosné. Další indikací je průkaz IBD v tenkostřevní lokalizaci při podezření na zobrazovacích metodách. Limitací vyšetření je možnost retence kapsle při stenotickém postižení tenkého střeva nejčastěji při CN, proto je všeobecně doporučováno provést před kapslovou enteroskopií MR či CT enterografií k vyloučení těsných stenoz a prestenotických dilatací, v jejichž lokalizaci by mohla kapsle uvíznout [43].

ERCP je vyhrazena pro terapeutickou endoskopií u pacientů s PSC-IBD, její role v diagnostice je minoritní, význam má pouze u detekce komplikujícího cholangiocelulárního

karcinomu (odběr biopsie) a v terapii stenóz při PSC-IBD. Je nahrazována neinvazivním MRCP vyšetřením [55].

Endosonografie rekta je minimálně invazivní endoskopickou a zobrazovací metodou využívanou k diagnostice perianálního postižení u Crohnovy choroby a určení jejího rozsahu. TRUS je metodou expert dependentní a výtěžnost diagnostiky se výrazně zvyšuje při kombinaci TRUS a MR malé pánve a perianální oblasti [14, 56].

4.5.4 Histologie

Histologické zhodnocení je důležitým krokem zejména v diagnostice IBD, na druhou stranu nález histologicky necharakteristický či negativní IBD nevylučuje. Typický nález pro IBD z biopsie z tračníku a terminálního ilea odebrané při vstupní koloskopii totiž může být zastižen jen v některé lokalizaci či v určitém stádiu nemoci [14, 43]. Provedení histologického vyšetření je nezbytné před zahájením léčby.

Histologické změny při *ulcerózní kolitidě* jsou charakteristické difuzním chronickým zánětlivým postižením sliznice granulární stavby s povrchovými ulceracemi, které mohou místy pronikat přes lamina muscularis mucoae. Sliznice bývá často fibroticky změněná vlivem dlouhotrvající aktivity zánětu, makroskopicky bývají patrné zánětlivé pseudopolypy. Mikroskopicky hodnotíme několik histologických znaků-změnu architektiky sliznice s větvením krypt a rozvojem kryptových abscesů, buněčnost lamina propria mucosae s infiltrací neutrofilními leukocyty a epitelové abnormality [57].

U *Crohnovy choroby* prokazujeme diskontinuální zánětlivé postižení s hyperemií serózy, zánětlivou celulizací a aftózním a vředovým postižením a s expanzí tukové tkáně kolem střeva. Mikroskopicky prokazujeme diskontinuální chronický transmuralní zánět, fokální nepravidelnosti architektiky krypt a epiteloidní granulomy [14].

4.5.5 Zobrazovací metody

Radiologické zobrazovací metody jsou nedílnou součástí diagnostického algoritmu při podezření na idiopatický střevní zánět a nemalý význam mají i ve sledování efektu léčby. V dnešní době je všeobecně preferováno neinvazivní a radiačně nezatěžující vyšetření, nejčastěji tedy ultrasonografie břicha a střevní stěny či MR enterografie před metodami s rentgenovým zářením.

Ultrasonografické vyšetření břicha a střevní stěny má v dnešní době stále dominantnější postavení jak v diagnostice IBD, detekci komplikací, tak převážně v dispenzarizaci a monitoraci léčebného efektu [43, 46]. Neocenitelnou výhodou

sonografického vyšetření je jeho bezpečnost, cenová dostupnost, opakovatelnost, minimální riziko nežádoucích účinků a možnost pohledu na trávicí trakt v reálném čase. Určitou nevýhodou může být limitovaná výtěžnost u obézních pacientů nebo při zvýšené střevní plynatosti. Jedná o metodu značně subjektivní v hodnocení nálezu a zároveň expert-dependentní, kdy zvláště ultrasonografie střevního traktu vyžaduje letité zkušenosti se sonografií břicha [46]. Pro sonografické vyšetření střevní stěny využíváme jak konvexní sondu s nízkou frekvencí (3-5 MHz), tak pro detailnější zobrazení střevních struktur sondy s frekvencí vyšší (nejčastěji 5-10 MHz). Základními parametry, které hodnotíme při průkazu aktivity střevního zánětu, jsou šíře střevní stěny, její echostruktura, vaskularizace, přítomnost peristaltiky, střevní pružnosti a lymfatických uzlin. U Crohnovy choroby dále hodnotíme hypertrofii mezenterálního tuku jako jednu ze základních známek vysoké aktivity nemoci. Stále častěji jsou i do běžné klinické praxe zaváděny *ultrasonografické metody s využitím intravenózně či perorálně podané kontrastní látky* (CEUS: contrast enhancement ultrasound, SICUS: small intestine contrast ultrasound), které přispívají ke zvýšení senzitivity zvláště při záchytu komplikací IBD [46, 58].

Výpočetní tomografie s i.v. aplikací jódové kontrastní látky je dostupnou metodou využívanou nejčastěji k průkazů akutních komplikací Crohnovy choroby (nitrobřišní abscesy, píštěle nebo dehiscence anastomóz), k posouzení rozsahu zánětlivého postižení střeva provádíme *CT enterografii* s perorálním podáním kontrastu. Limitací vyšetření je jeho radiační zátěž, kvůli níž je před CT enterografií v rámci dispenzárních vyšetření upřednostňována MR enterografie [43]. Terapeutické využití CT má význam v drenáži abscesových ložisek v dutině břišní u Crohnovy choroby. *Virtuální koloskopie* (CT kolografie) slouží k zobrazení tračnicku pomocí výpočetní tomografie a její hlavní indikací je detekce patologií tračnicku nejčastěji v situaci, kdy endoskopické vyšetření je neproveditelné. Význam v diagnostickém algoritmu IBD je omezený.

Magnetická rezonance je vzhledem k absenci radiační zátěže, bezpečnějšímu profilu gadoliniové kontrastní látky oproti jódové a zvětšující se dostupnosti indikována stále frekventněji. *MR enterografii* využíváme k určení aktivity a rozsahu postižení trávicího traktu. *MRCP* je diagnostickou metodou pro průkaz primární sklerozující cholangitidy, *MR malé pánve a anorektální oblasti* detekuje píštělové trakty a možné komplikace u perianální CN [43].

4.6 Diferenciální diagnostika

Diferenciální diagnostika IBD je široká a spočívá v maximálně efektivním zhodnocení a interpretaci anamnestických údajů a fyzikálního vyšetření s využitím laboratorních, zobrazovacích či endoskopických metod. Obecně se v rámci diferenciální diagnostiky zabýváme dvěma skupinami nemocí, infekčními a neinfekčními, které je potřeba důsledně diferencovat vzhledem ke zcela odlišnému způsobu následné léčby [59]. Rozlišení relapsu idiopatického střevního zánětu od infekční příčiny zhoršení stavu se jeví v klinické praxi jako nejdůležitější.

Mezi infekční původce gastroenteritid řadíme virové, bakteriální a mykotické infekce. Diagnóza infekčního zánětu je obvykle postavena na náhle vzniklých bolestech břicha, průjmu nebo zvracení, u pacientů s IBD (mnohdy ne v plné remisi a užívajících vícečetnou imunosupresi) však tyto příznaky nemusí být plně vyjádřeny [59, 60].

Virové gastroenteritidy se u zdravých jedinců vyskytují nejčastěji, jejich průběh je mírný a krátkodobý a mezi nejčastější původce řadíme rotaviry, noroviry, koronaviry, echoviry a adenoviry. Rizikový průběh hrozí u dětí, seniorů nebo imunokompromitovaných nemocných. U imunitně oslabených osob se známou ulcerózní kolitidou je nutno vyloučit *cytomegalovirovou infekci* (lidský herpes virus 5) především dojde-li k celkové alteraci stavu a k objevení se vodnatých krvavých průjmů s bolestmi břicha. Pro laboratorní průkaz CMV infekce je zásadní odběr kolonických tkáňových biopsií z postižených úseků s následným histologickým a imunohistochemickým průkazem intranukleárních inkluzí nebo PCR metodou průkazem CMV DNA [14, 60]. U imunitně oslabených nemocných se můžeme setkat s kolitidou způsobenou virem *Herpes simplex 2*. Její výskyt není častý, je však nutné na ni v diferenciálně diagnostickém pohledu myslet.

Mezi původce **bakteriálních enterokolitid** řadíme bakterie *Clostridiodes difficile*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella* spp. nebo enteroinvazivní *Escherichia coli*. Vzácněji pak *Mycobacterium tuberculosis* a *Yersinia enterocolica*, které mají vysokou afinitu k terminálnímu ileu a které mohou klinickým obrazem imitovat Crohnovu chorobu. Infekce bakterií *Clostridiodes difficile* se v důsledku kombinované imunosuprese nebo/a jako komplikace předchozí antibiotické léčby a/nebo četnějších hospitalizací vyskytuje až osmkrát častěji u nemocných s IBD v porovnání s non-IBD populací [61, 62]. Jedná se o celosvětově nejčastější infekční průjmové onemocnění vznikající často za hospitalizace, jehož dominantní příčinou je narušení střevní mikrobioty užíváním širokospektrých antibiotik. Spolu s nárůstem počtu případů nákazy se zvyšuje i závažnost průběhu infekce, mortalita léčených a

stále více problematický je i výskyt recidiv, které bývají hůře léčitelné než prvotní nákaza. Diagnostika klostridiové kolitidy je založena na laboratorním stanovení CD antigenu a CD toxinů A/B ve stolici. Standardní terapii CDI je léčba antibiotická, kdy v první linii antibiotik je v posledních letech nahrazován dlouho užívaný metronidazol perorálně podávaným vankomycinem, který disponuje oproti metronidazolu výbornou intestinální koncentrací a prokazuje zatím dostatečnou citlivost na většinu ribotypů CD. Z dalších ATB lze s efektem využít fidaxomicin nebo tigecyklin, při rekurentním výskytu pak fekální mikrobiální terapii jako vysoce efektivní léčebnou metodou indikovanou k léčbě právě rekurující střevní infekce bakterií *Clostridiodes difficile* po selhání antibiotické terapie [63-66].

Mezi početnou skupinu *neinfekčních kolitid* řadíme kolitidu ischemickou, poradiační, asociovanou s divertikly, z nesteroidních antiflogistik (NSAID), diverzní či kolitidu mikroskopickou. Při krvácení z konečníku je třeba pomýšlet na kolorektální karcinom, solitární rektální vřed, diverzní kolitidu nebo hemoroidy. V širší diferenciální diagnostice je nutno také vyloučit funkční etiologii obtíží nebo syndrom bakteriálního přerůstání (SIBO) [14].

4.7 Léčba onemocnění

4.7.1 Obecné informace, dělení

Crohnova choroba ani ulcerózní kolitida nejsou v současné době žádnou terapií definitivně vyléčitelné. Základem léčby je farmakoterapie spolu s léčbou nutriční, chirurgickou a endoskopickou a každý druh výše uvedené léčby je součástí komplexního pojetí péče o nemocné s IBD. U většiny pacientů však umožňuje podávaná terapie potlačit klinické projevy nemoci, zabránit vzniku komplikací, vést kvalitní osobní i pracovní život včetně snížení invalidity a dlouhodobé pracovní neschopnosti [59, 67].

Hlavním cílem léčby IBD pacienta je dosažení *trvalé hluboké remise*, která je definována jako absence subjektivních obtíží bez přítomnosti zánětlivé aktivity detekovatelné laboratorně, endoskopicky či na zobrazovacích metodách. Zavedením biologické léčby a tím četnější dosažení trvalé hluboké remise se výrazně snížila potřeba chirurgických výkonů a minimalizovalo se riziko rozvoje nevratných strukturálních změn. Rozhodnutí o typu léčby či léčebného postupu se řídí aktuálními doporučeními. Mnohdy však musíme zvažovat individuální přístup na základě aktuálních klinických, endoskopických a laboratorních nálezů [39].

4.7.2 Farmakologická léčba

Mezi základní léčiva užívaná v terapii IBD patří aminosalicyláty, systémové a topické kortikosteroidy, imunosupresivní léčba, antibiotika, probiotika a biologická léčba.

Farmakologická terapie je dlouhodobá, mnohdy doživotní a často sestává z kombinace několika skupin léčiv. Dle požadovaných cílů jí dělíme na dvě kategorie. První představuje léčbu *indukční*, která je využívána v době nejvyšší aktivity zánětu (relapsu) a má za cíl snížit zánětlivé projevy, zajistit přechod pacienta do klidové fáze a docílit tak ústupu klinických, laboratorních a endoskopických známek nemoci. Využíváme zde nejčastěji aminosaliciláty, antibiotika, kortikosteroidy nebo biologickou léčbu. Druhou kategorií je terapie *udržovací*, která je zaměřena na zabránění návratu projevů nemoci. Pro dlouhodobou terapii k udržení remise jsou vhodné aminosalicyláty, imunosupresiva a biologika [21, 59].

4.7.2.1 Aminosalicyláty

Aminosalicyláty zahrnují mesalazin a sulfasalazin a jsou základními léčivy, které využíváme v indukční i udržovací léčbě IBD nemocných s mírnou až střední aktivitou zánětu.

Sulfasalazin je kombinovaná molekula spojující sulfonamid s kyselinou 5-aminosalicylovou. Je k dispozici k léčbě IBD pacientů od padesátých let minulého století a v nynější době je ve své hlavní indikaci nahrazován mesalazinem převážně z důvodů lepší gastrointestinální tolerance při vyšších dávkách. Dnešní užití sulfasalazinu je omezeno prakticky pouze na léčbu enteropatické artropatie [59, 68].

Mesalazin je k dispozici od osmdesátých let a jeho účinnou látkou je 5-aminosalicylová kyselina. Předpokládá se, že protizánětlivý efekt orálních i lokálních forem 5-ASA je závislý na koncentraci léčiva ve střevní sliznici a nezávisí na jeho systémových hladinách, přesný mechanismus účinku ale není znám. Samotný mesalazin se po perorálním podání velmi rychle vstřebává v orálních částech tenkého střeva a v tračníku se resorbuje minimálně. Proto byly vyrobeny různé lékové formy podání s cílem postupného nebo řízeného uvolňování léčiva v průběhu tenkého střeva a tračníku. Podle této farmakologické úpravy mohou být 5-ASA preparáty rozděleny do několika skupin (aminosalicyláty s pH dependentním uvolňováním, s řízeným uvolňováním, multimatrixový MMX mesalazin, ve formě granulátu) [39, 68]. Vedle perorálního podávání se mesalazin uplatňuje také v lokální terapii ve formě čípků a nebo rektálních klyzmat jejichž předností je minimum nežádoucích účinků a poměrně dobrá tolerance. Je prokázáno, že adherenci nemocných k dlouhodobé udržovací terapii podávané ve fázi remise zvyšuje podávání mesalazinu v jedné denní dávce

[14, 69, 70]. Aminosalicyláty mají příznivý bezpečnostní profil a jsou i při perorální léčbě pacienty velmi dobře tolerovány. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem léčby 5-ASA je nefrotoxicita s možným rozvojem intersticiální nefritidy, proto je vhodné sledovat renální parametry v intervalu šesti měsíců.

U pacientů s *ulcerózní kolitidou* je terapie aminosalicyláty indikována při mírné a střední aktivitě. Při těžkých známkách UC není monoterapie aminosalicyláty vhodná a je nutné přistoupit k dalšímu stupni léčby [71]. U pacientů s proktitidou podáváme mesalazin formou čípků nebo klysmat v dávce jeden gram 1-2 x denně, s vyšší lokálně podávanou dávkou již účinnost nestoupá. Při přetrvávajících obtížích můžeme léčbu lokální kombinovat s perorálním podáním 5-ASA. U jednostranné a extenzivní kolitidy v úvodní indukční fázi léčby přistupujeme ke kombinovanému podávání (perorálně v dávce 2-4 gramy, lokálně 1-4 gramy 5-ASA denně), v udržovací léčbě většinou postačuje dávka dva gramy denně preferenčně v jedné denní dávce a v kombinaci s lokálním podáváním [68].

Podávání aminosalicylátů u *Crohnovy choroby* je stále diskutabilní. V klinické praxi jsou nadále využívány k léčbě mírné aktivity CN v ileokolické lokalizaci v dávce nad tři gramy denně i přes současné doporučení, které neshledává léčbu mesalazinem u CN efektivní [68, 72]. Profylaktickou léčbu mesalazinem je možné zvážit jen u nemocných po ileokolické resekci s nízkým rizikem rekurence (věk nad 18let, nekuřáci, bez projevů perianální formy CD se zánětlivým typem postižení, s absencí přítomnosti hlubokých vředů a multifokálního postižení tenkého střeva) a to v dávce ≥ 3 g denně v indukční i udržovací fázi léčby. V chemoprolaxi kolorektálního karcinomu a rozvoje dysplazie je vhodný mesalazin v dávce 1.2 gramy denně [14, 68].

4.7.2.2 Kortikosteroidy

Systémové kortikosteroidy využíváme v léčbě IBD pacientů od padesátých let minulého století a jejich zavedení do klinické praxe výrazně zlepšilo prognózu pacientů s těžkými projevy zánětu. Indikací k podání systémových kortikosteroidů je středně těžká až těžká aktivita ulcerózní kolitidy nebo Crohnovy choroby v indukční dávce 0.5-1 mg prednisonu (ev ekvivalentu, nejčastěji metylprednisolonu) na kilogram tělesné hmotnosti v perorální nebo úvodní parenterální aplikaci. Klinický efekt léčby je vysoký a poměrně rychlý a úvodní dávkování podáváme po dobu pěti až sedmi dní a poté postupně snižujeme. Cílem léčby je navození klinické remise a během 12 týdnů terapii vysadit. Kortikosteroidy nejsou určeny k dlouhodobé udržovací léčbě pro frekventní nežádoucí účinky a rozvoj kortikodependence a kortikorezistence. Nežádoucí účinky systémové kortikoterapie jsou zásadní limitací léčby.

Mezi nejzávažnější patří rozvoj steroidního diabetu, psychiatrických komplikací, osteopenie a osteoporózy nebo výskyt infekčních, nejčastěji mykotických, komplikací. Velmi nepříznivě jsou mladými pacienty vnímány i kožní změny (strie, akné, atrofie kůže), redistribuce tukové tkáně nebo měsíčkovitý obličej, které léčbu většinou doprovázejí [39, 46].

Samostatnou indikací podávání systémových kortikosteroidů je *akutní těžká ataka UC* s rizikem rozvoje toxického megakolon. Vždy je nutná intenzivní terapie parenterálním podáním metylprednisolonu (v dávce 1-1.5mg/kg) s následným převedením na léčbu perorální po dosažení klinické odezvy. Pokud není odezva příznivá, je nutno volit další linii záchranné léčby, kterou představuje infliximab nebo cyklosporin A [14, 39, 46].

Topické kortikosteroidy (budesonid) využíváme v léčbě Crohnovy choroby v ileokolické lokalizaci s mírnou až středně těžkou aktivitou od devadesátých let minulého století. V ostatních lokalizacích jsou indikovány systémové kortikosteroidy. Hlavní výhodou budesonidu je vysoký tzv. first pass effect, kdy po vstřebání v tenkém střevě je metabolizován játry při prvním průchodu minimálně z 90 % a tím je minimalizován výskyt nežádoucích účinků [14]. Dávkování je obvykle 9 mg denně. Využití budesonidu v lokální léčbě je u pacientů s ulcerózní kolitidou ve formě klysmat či pěny v dávce 2 mg/den. Budesonid s MMX formulí zabezpečující postupné uvolnění účinné látky až v tlustém střevě je vhodným lékem u nemocných, kteří vykazují mírně až středně vysokou aktivitu ulcerózní kolitidy, a to i přes zavedenou léčbu aminosalicyláty a u některých těchto nemocných nahradí nutnost podávání systémově působících kortikosteroidů [73].

4.7.2.3 Thiopuriny

Thiopuriny (azathioprin, 6 - mercaptopurin) jsou analoga purinových bazí, jejichž vlastní účinnou látkou je 6-thioguanin, a které brání dělení buněk tím, že se začleňují do nukleových kyselin. Thiopuriny jsou využívány v léčbě IBD od šedesátých let minulého století a jejich hlavní indikací je navození remise u kortikodependentně nebo kortikorezistentně probíhající IBD, u pacientů s recidivujícími mimostřevními projevy nemoci, nebo k profylaktické terapii rekurence CN po ileokolické resekcii. Doporučené dávkování AZA je 2–2,5 mg/kg/den a u 6-MMP 1–1,5 mg/kg/den. Základem léčby je postupné navyšování dávky až do dávky maximální za důsledné monitorace tolerance a možných nežádoucích účinků. Stanovení genotypu TPMT u pacienta před terapií azathioprinem má své opodstatnění a může zabránit výskytu závažné neurotoxicity, hepatotoxicity nebo myelosuprese. Dostatečná aktivita TPMT zabraňuje při odbourávání thiopurinů hromadění thioguaninových nukleotidů a její snížená metabolická aktivita je důsledkem funkčních polymorfizmů v kódující oblasti genu TPMT, z

nichž mezi nejčastější alely patří TPMT*2, TPMT*3A, TPMT*3C a TPMT*3B. Nežádoucí účinky azathioprinu registrujeme u cca 20 % nemocných, kdy nejčastěji se jedná o gastrointestinální intoleranci, rozvoj akutní pankreatitidy, změny v krevním obraze ve smyslu leukopenie a infekční (virové) superinfekce. Vzácněji se vyskytuje aplazie kostní dřeně dominantně u pacientů se sníženou metabolickou aktivitou TPMT a lymfoproliferativní onemocnění (např. raritní hepatosplenický T-buněčný lymfom mladých mužů, lymfoproliferace asociována s EBV infekcí) [46, 59]. Dosažení plného léčebného účinku AZA nastupuje s latencí a může trvat několik týdnů až měsíců. Nejefektivnější léčebnou strategií v dnešní době je kombinovaná léčba azathioprinem a biologickou léčbou (anti-TNF protilátky) [74]. Možným řešením časté gastrointestinální intolerance nebo hepatopatie u izolovaného podání AZA je podání redukovaných dávek AZA nebo 6-MMP s alopurinolem [46].

4.7.2.4 Kalcineurinové inhibitory

Mezi kalcineurinové inhibitory řadíme cyklosporin A a tacrolimus.

Cyklosporin A je indikován k léčbě akutní těžké ulcerózní kolitidy po i.v. podání systémových kortikosteroidů. Dávkování je 2mg/kg po dobu 7 dní, v případě efektu se poté převádí na perorální léčbu v dávce 5-7 mg/kg na dobu 3 měsíců. Současně s perorální léčbou podáváme azathioprin a po třech měsících kombinované léčby CysA vysazujeme. Jeho význam v léčbě IBD je tedy okrajový a v poslední době je ve své jediné indikaci (záchranná terapie u akutní těžké UC) nahrazován infliximabem. Mezi nežádoucí účinky řadíme parestezie, hypertrichozu, nefrotoxicitu a arteriální hypertenzi [39, 46].

Tacrolimus je podáván perorálně, dávkování je 0,05-0,1mg/kg ve dvou denních dávkách a je využíván jen raritně u pacientů s kortikorezistentní UC. Lokální terapii ve formě čípků nebo nálevů v dávce 1mg/den je možné podat pacientům s refrakterní distální proktitidou [46].

4.7.2.5 Metotrexát

Metotrexát je analogem kyseliny listové, který je využívám k indukci remise u pacientů s Crohnovou chorobou již od padesátých let minulého století. Nejčastěji je používán jako alternativa jiné imunosupresivní udržovací léčby, nejčastěji při intoleranci, kontraindikaci nebo po rozvoji nežádoucích účinků při léčbě azathioprinem. U pacientů s ulcerózní kolitidou nebyla potvrzena dostatečná efektivita tohoto léčiva, a proto se v této indikaci s MTX nesetkáme. Obvyklá dávka je 25 mg parenterálně (s. c. nebo i. m.) 1x týdně po dobu 12

týdnů, po které následuje léčba udržovací, v dávce alespoň 15 mg týdně. Účinek nastupuje v rozmezí 12 a více týdnů. I přesto, že bezpečnostní profil metotrexátu je lepší než azathioprinu, je spojen s řadou nežádoucích účinků, kam nejčastěji řadíme nauzeu, zvracení nebo rozvoj mukositivity. Vzácněji se setkáváme s intersticiální pneumonií (pneumonitida), hepatotoxicitou s možným rozvojem jaterní fibrózy a megaloblastovou anémií. K minimalizaci vedlejších účinků při terapii MTX se doporučuje současné podávání kyseliny listové a absolutní zákaz konzumace alkoholu [39, 46].

4.7.2.6 Antibiotika

Nejčastější indikací ATB terapie jsou nemocní s aktivní perianální Crohnovou chorobou. Je prokázáno, že ATB ve výše uvedené indikaci nevedou ke kompletnímu zhojení píštělí, ale výrazně zmírňují symptomy perianální nemoci-snižují bolest, perianální dyskomfort a sekreci z píštělí [40, 75, 76]. V klinické praxi využíváme nejčastěji kombinační léčbu *ciprofloxacinem a metronidazolem*. Samostatné užití těchto ATB neprokázalo efekt, ve vzájemné kombinaci však statisticky významně snižují potřebu chirurgické drenáže, zmírňují bolest při defekaci a eliminují sekreci z píštělí [77, 78]. Podávání ciprofloxacinu v dávce 1 000–1 500 mg 2x denně a u metronidazolu je dávka 20 mg/kg (ev. 750–1 000 mg rozdělených většinou do čtyř denních dávek). Léčba by měla být dlouhodobá, doporučována je doba 8–12 týdnů [77]. Výraznou limitací dlouhodobého užívání ATB je jejich intolerance (zvláště metronidazolu) a rozvoj rezistence. Při perorální intoleranci metronidazolu můžeme využít rektální aplikaci čípků či klyzmat s metronidazolem, jež většinou nečiní pacientům obtíže. Výhodou antibiotické medikace je promptní nástup účinku, nevýhodou krátkodobost příznivého účinku léčby [77].

Druhou indikací je terapie intraabdominálních abscesů při penetrující Crohnově chorobě. Ke konzervativní ATB léčbě jsou indikováni stabilní pacienti s ohraničenými zánětlivými ložisky do velikosti 30 mm, u větších abscesů preferujeme kombinační léčbu ATB s CT/USG či chirurgickou drenáží [79].

V případě ulcerózní kolitidy je antibiotická léčba postupem první volby u pouchitidy u pacientů po proktokolektomii s ileo-pouch-anální anastomózou.

4.7.2.7 Biologická léčba

S biologickou léčbou Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy se v České republice setkáváme od počátku 21. století a představuje v současné době neúčinnější a také ekonomicky nejnákladnější konzervativní léčbu IBD [80, 81]. Jedná se o parenterální (i.v. nebo s.c.) aplikaci imunoglobulinů, které byly vytvořeny živými buněčnými kulturami na základě biotechnologických postupů nebo plně humanizovaných protilátek. Cílem působení biologik jsou molekuly, které mají klíčové postavení v patogenezi IBD. U první generace biologických léčiv jsou aplikované imunoglobuliny zaměřeny proti *tumor nekrotizující faktoru α* , což je glykoprotein, který je produkován makrofágy po stimulaci antigenem. Jeho nadměrná tvorba je charakteristická pro průběh zánětlivé reakce u většiny IBD nemocných. U druhé generace biologické léčby jde o zcela odlišný mechanismus účinku blokace zánětlivé reakce. *Vedolizumab* znemožňuje vstup bílých krvinek z cévního řečiště do střeva vazbou na integrinový receptor na povrchu endotelových buněk v místě zánětu. *Ustekinumab* vazbou na podjednotku p40 interleukinů 12 a 23 blokuje prozánětlivé lymfocyty a tím potlačuje tvorbu prozánětlivých cytokinů [46]. Cílem léčby je dosáhnout dlouhodobé remise s minimem nežádoucích účinků.

Neúčinnost léčby může být primární nebo sekundární. Primární neúčinnost (selhání) na biologickou léčbu je relativně vzácná a v klinické praxi se vyskytuje cca u 10 % pacientů. Mnohem častější je tzv. sekundární ztráta odpovědi, která postihuje asi 20 % pacientů během jednoho roku léčby. Nejčastější příčinou neúčinnosti léčby je nedostatečná koncentrace přípravku anti-TNF α v krvi, proto monitorování koncentrací a lékových protilátek se zdá být přínosné pro optimalizaci léčby v případě ztráty odpovědi u nemocných léčených infliximabem a adalimumabem [2, 46]. Před ukončením biologické léčby nebo před její intenzifikací je potřeba vyloučit oportunní superinfekci či komplikaci IBD. Využití monitorování farmakokinetiky u druhé generace biologické léčby zatím vyžaduje dalšího sledování, stanovení přesných cut-off hodnot koncentrací a zjištění, zda výskyt protilátek proti vedolizumabu a ustekinumabu souvisí s jejich nežádoucími účinky [46, 67].

Biologická léčba je indikována u *Crohnovy choroby* při závažných formách nemoci, při nedostatečném efektu konvenční léčby, u pacientů s komplexními perianálními píštělemi, při kortikodependentním průběhu onemocnění, u nemocných ve vysokém riziku nepříznivého průběhu onemocnění a při výskytu mimostřevních projevů spojených s aktivitou zánětu. Vhodnou indikací je také časná rekurence CD po resekčním výkonu [67]. Indikací k zahájení biologické léčby u nemocných s *ulcerózní kolitidou* jsou pacienti se střední a vysokou aktivitou nemoci při neúčinnosti konvenční terapie, s akutní těžkou atakou UC (tzv.

záchranná terapie) neodpovídající na i.v. aplikaci kortikosteroidů, kortikodependentní průběh nemoci a výskyt mimostřevních projevů. IFX a VDZ jsou účinné i v léčbě chronické refrakterní pouchitidy [67].

Kontraindikací k podání anti-TNF léčiv řadíme předchozí těžkou alergickou reakci, aktivní infekční onemocnění, přítomnost nedrénovaného abscesu, demyelinizační onemocnění, závažnou kardiální insuficienci a náhlou příhodu břišní. Relativní kontraindikací je nádorové a autoimunitní onemocnění v anamnéze. Kontraindikací léčby VDZ a UST je alergická reakce a aktivní těžká infekce [46, 67].

Před zahájením BT je nutno provést screening latentní tuberkulózy zahrnující rentgenový snímek plic ve dvou projekcích, Quantiferon test a/nebo T-Spot test, vyloučit virovou hepatitidu typu B (HBsAg, anti-HBs a anti-HBc) a střevní infekci bakterií *Clostridioides difficile* a cytomegalovirem.

K první generaci biologické léčby (anti-TNF α) řadíme infliximab, adalimumab, golimumab a certolizumab pegol.

- *Infliximab* je chimérická monoklonální IgG1 protilátka proti TNF- α tvořená z 25 % myší komponentou aminokyselin a ze 75 % složkou humánní. Podává se intravenózní infuzí ve standardní dávce 5mg/kg v indukčním režimu v 0., 2. a 6. týdnu, na něž navazuje udržovací terapie v režimu co 8 týdnů. Od roku 2013 byl schválen první tzv. *biosimilární infliximab* k léčbě CN i UC. Jedná se o lék strukturálně podobný s originálním léčivem, který se začal vyrábět po vypršení jeho patentové ochrany a jehož klinický efekt i nežádoucí účinky jsou totožné s originálním léčivem. Zavedení biosimilárních léčiv zlevnilo náklady na terapii a zvýšilo dostupnost biologické léčby [82].
- *Adalimumab* je plně humanizovaná IgG1 protilátka k subkutánní aplikaci, podává se v dávce 160mg v 0. týdnu, 80mg v 2.týdnu a poté v dávce 40mg co 2 týdny v udržovacím režimu.
- *Golimumab* je plně humánní IgG1 protilátka k léčbě ulcerózní kolitidy. Podává se subkutánně v dávce 200mg v nultém týdnu, 100mg v druhém týdnu a poté v dávce 50mg s.c. 1x měsíčně.
- *Certolizumab pegol* je humanizovaný, pegylovaný Fab fragment IgG1 imunoglobulinu pro subkutánní aplikaci. V České republice není schválen pro léčbu IBD [2, 46].

Druhou generaci biologické léčby tvoří vedolizumab a ustekinumab.

- *Vedolizumab* je humanizovaná monoklonální protilátka proti leukocytárním integrinovým receptorům $\alpha 4\beta 7$. Zásadní odlišnost od systémově působících přípravků anti-TNF α je v jejím selektivním působení v gastrointestinálním traktu. Podává se i.v. infuzí v dávce 300 mg v týdnu 0, 2 a 6; u nemocných s CD lze při nedostatečném efektu zvážit další aplikaci v týdnu 10. V udržovacím režimu pak v dávce 300 mg v intervalu 8 týdnů.
- Ustekinumab je schválen pro léčbu Crohnovy choroby. Jedná se o humánní monoklonální IgG1 protilátku proti jednotce p40 interleukinu IL-12/23, podává se v úvodní infuzi v dávce 260 mg při hmotnosti pacienta do 55 kg nebo 390 mg při hmotnosti 56–85 kg nebo 520 mg při hmotnosti nad 85 kg, v dávce 90 mg s.c. v 8. týdnu a poté v udržovacím režimu v intervalu 8 nebo 12 týdnů [14, 39, 67].

S rozvojem biologické léčby musíme také počítat s rizikem nežádoucích účinků, se kterými jsme se u konvenční léčby standardně nesetkávali. Mezi nejčastější řadíme intrainfuzní reakce a alergické reakce opožděného typu (teploty, vyrážka, bolesti kloubů), výskyt paradoxních autoimunitních reakcí indukovaných biologickou léčbou typu psoriázy, palmoplantární pustulózy nebo lupus-like syndromu. Pacienti léčení anti-TNF léčivy jsou taktéž ve zvýšeném riziku rozvoje lymfoproliferativních onemocnění a maligního melanomu [46, 83]. Z infekčních komplikací se pak setkáváme s oportunními infekcemi (nejčastěji intracelulárními nebo mykotickými) [46].

4.7.2.8 Malé molekuly

Small molecule drugs (SMD) jsou látky malé molekulární hmotnosti a různé chemické struktury, které velmi dobře pronikají přes buněčné membrány. Oproti tomu biologická léčiva jsou nejčastěji komplexní bílkoviny s velkou molekulární hmotností, což vede k rozdílům ve způsobu podávání těchto léčiv nebo ve farmakokinetických vlastnostech. Jednou z hlavních výhod SMD je možnost perorálního podání, kdy odolávají degradaci vlivem kyselého prostředí v žaludku a snadno se v tenkém střevě vstřebávají do systémového oběhu.

Biologický poločas SMD je krátký v řádu několika hodin, proto je nutné většinou denní užívání. SMD postrádají antigenní potenciál a existuje tedy předpoklad jejich dlouhodobé účinnosti. Nevýhodou je riziko lékových interakcí, které je vyšší ve srovnání s biologickými preparáty [84]. V České republice je v současnosti z malých molekul dostupný *tofacitinib*,

neselektivní inhibitor systému Janus kinázy. Systém Janus kinázy zahrnuje čtyři intracelulární tyrosinkinázy (JAK-1, JAK-2, JAK-3 a tyrosinkinázu 2), které jsou zodpovědné za nitrobuněčný přenos signálu po indukci prozánětlivými cytokiny a hrají tak významnou roli v průběhu imunitní regulace a dominantně současná inhibice JAK-1 a JAK-3 má významný imunopresivní potenciál, které využíváme v léčbě autoimunitních onemocnění [46]. Tofacitinib je indikován k léčbě pacientů se středně těžkou a těžkou ulcerózní kolitidou, kteří nereagovali na konvenční terapii a u pacientů po selhání biologické léčby. Podávání je perorální v dávce 10mg dvakrát denně po dobu 8 týdnů, poté v udržovací léčbě v dávce 5mg dvakrát denně. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou infekční komplikace (infekce virem varicella zoster a močové infekty). Vzhledem k častým výskytům herpetických infekcí je doporučováno před zahájením léčby tofacitinibem odběr protilátek proti varicella zoster a v případě negativy vakcinace pacienta optimálně podjednotkovou vakcínou, která nevyžaduje odložení imunopresivní léčby. Dalším nežádoucím účinkem je zvýšené riziko vzniku trombotických komplikací u pacientů nad 50 let léčených dávkou 20mg denně, zvýšení sérových hladin LDL, HDL lipoproteinů a cholesterolu a vznik neutropenie [46, 84].

4.7.2.9 Probiotika

Probiotika jsou specifické živé mikroorganismy, jež mohou příznivě ovlivňovat či zlepšit zdravotní stav jedince. Jejich význam v léčbě idiopatických střevních zánětů není dominantní, mají však svůj prokázaný význam v několika indikacích a jejich praktické využití se řídí nejen výsledky klinických studií, ale i praktickou zkušeností konkrétního lékaře [35].

Ulcerózní kolitida

První a nejvýznamnější indikací podání probiotik u pacientů s ulcerózní kolitidou je v prevenci rozvoje akutního zánětu v ileálním vaku u pacientů časně po ileo-pouch-anální anastomóze. Bylo prokázáno, že dlouhodobé podávání směsi 8 kmenů probiotik (obsahující *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. delbrueckii*, *Bifidobacterium longum*, *B. breve*, *B. infantis* a *Streptococcus salivarius* spp. *Thermophilus*) významně snižuje vznik pouchitidy a je tedy prevencí pouchitidy po uzavření pojistné stomie [85-88]. Druhou indikací k zavedení probiotické léčby u nemocných s IBD je udržovací terapie pacientů s lehkým průběhem ulcerózní kolitidy. V dané situaci jsou probiotika *Escherichia coli* Nissle 1917 stejně účinné jako perorální aminosalicyláty a preferuje se jejich podávání u pacientů,

kteří aminosalicyláty netolerují [89-91]. V současné době postrádáme i jednoznačné důkazy dosvědčující efektivitu probiotik v léčbě akutní ataky UC [35, 92].

Crohnova choroba

Dostupné informace ukazující na účinnost probiotik v léčbě Crohnovy choroby jsou nadále nejednoznačné a spíše svědčí pro neefektivitu užití probiotických kultur k ovlivnění průběhu zánětu či navození remise onemocnění u CD. European Crohn's and Colitis Organisation ve svých doporučeních hovoří přímo o absenci přesvědčivých důkazů pro prospěšnost probiotik v dlouhodobé léčbě Crohnovy choroby [93-95].

Fekální bakteriální terapie u IBD

I přes prokázanou informaci, že složení střevní mikrobioty má zásadní význam v patogenezi IBD, význam fekální bakteriální terapie nebyl jednoznačně potvrzen a podání fekálního transplantátu je považováno za léčbu experimentální [46, 96, 97].

4.7.3 Nefarmakologická léčba

4.7.3.1 Chirurgická léčba

Chirurgická léčba je součástí komplexního multioborového přístupu v léčbě IBD pacientů a zdaleka není považována jen za alternativu léčby farmakologické. Vyžaduje zvážení racionální indikace k výkonu, adekvátní předoperační přípravu, přítomnost zkušeného IBD chirurga a důslednou edukaci a spolupráci s pacientem a jeho rodinou. V chirurgické péči o pacienty s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou se preferuje miniinvazivní laparoskopický přístup, který může snížit rozvoj intraabdominálních srůstů, minimalizuje traumatizaci tkání, poranění orgánů v dutině břišní, snižuje krevní ztráty, zkracuje dobu hospitalizace a rychleji obnovuje funkce trávicího traktu [46, 98-100]. Více než 70 % pacientů s Crohnovou chorobou a až 20 % s ulcerózní kolitidou dospěje v průběhu trvání nemoci k chirurgické léčbě. A riziko resekcí výkonu do deseti let od diagnózy IBD je 40-55 %, opakovaný chirurgický výkon s resekcí je do deseti let od první operace nutný u 20-44 % nemocných [19, 46, 101].

Chirurgická léčba ulcerózní kolitidy často následuje po selhání léčby konzervativní. K *neodkladným* chirurgickým výkonům řadíme stavy asociované s akutní těžkou UC s rozvojem toxického megakolon, masivním krvácením nebo perforací tračníku. Provedení

subtotální kolektomie s terminální ileostomií je v dnešní době metodou první volby při *toxickém megakolonu při akutní těžké kolitidě* po selhání farmakologické konzervativní léčby [100]. 10 % urgentních kolektomií u nemocných s UC je provedeno z důvodu *masivního krvácení*. K *perforaci tračnicku* dochází asi u 2 % nemocných s UC, obvykle v souvislosti s akutní těžkou kolitidou nebo jako iatrogenní postižení po diagnostické či terapeutické koloskopii [100]. Mezi plánované (elektivní) chirurgické zákroky řadíme situace asociované s chronickou refrakterní kolitidou a kolorektálním karcinomem. Chronická refrakterní kolitida je stav, kdy dochází k selhání optimálně vedené konzervativní léčby, došlo k její netoleranci či nežádoucím účinkům, u pacientů, kteří na konzervativní léčbu odpovídají jen parciálně, rozvinuli kortikodependenci či u těch, kde předpokládáme, že by mohli z chirurgické léčby profitovat. Mezi neakutní výkony řadíme provedení totální proktokolektomie s terminální ileostomií, subtotální kolektomie s ileorektoanastomozou a dokončení proktokolektomie s konstrukcí ileopouchanální anastomozou. Pacienti s nálezem KKK, endoskopicky kurativně neodstranitelné léze s high grade dysplazií a/nebo s multifokální dysplazií jsou indikováni k proktokolektomii s lymfadenektomií a omentektomií [14, 100].

Chirurgická léčba Crohnovy choroby zahrnuje výkony akutní a elektivní. Mezi nejčastější akutní výkony řadíme stavy při volné perforaci, nitrobřišní a retroperitoneální absces, akutní exacerbaci zánětu a akutní obstrukci. Mezi elektivní výkony patří selhání konzervativní léčby, střevní píštěle a prokázaná malignita (či podezření na ni) [99]. Nejčastějším typem operace u pacientů s CN je ileocékální resekce při přetrvávajících obstrukčních symptomech.

4.7.3.2 Endoskopická léčba

Endoskopické výkony jsou ve většině případů vyhrazeny pro diagnostiku IBD a následné sledování možného relapsu, pooperační rekurence či komplikací jako jsou stenózy, dysplazie či píštěle nebo v rámci dispenzarizace kolorektálního karcinomu. Až technologický vývoj, moderní endoskopické instrumentarium a narůstající zkušenosti endoskopistů umožnily rozvoj nových možností méně invazivních a bezpečnějších metod tzv. intervenční endoskopie, které doplňují farmakologickou a chirurgickou léčbu IBD [2, 14]. Endoskopická terapie u pacientů s Crohnovou nemocí a ulcerózní kolitidou nejčastěji zahrnuje dilataci stenóz a odstranění časných neoplázií.

Endoskopická léčba stenóz

Nefrekventněji užívanou nechirurgickou endoskopickou terapeutickou metodou u pacientů s IBD je *endoskopická balonová dilatace stenóz* pomocí TTS (trough-the-scope) balonů zaváděných pracovním kanálem endoskopu. Jedná se o efektivní a dostupnou metodu léčby symptomatických krátkých fibrotických stenóz do délky 40 mm nejčastěji lokalizovaných v anastomóze. Dlouhodobá efektivita této metody se udává kolem 70 %, časný klinický efekt mezi 40-90 %, riziko komplikací je kolem 4 %, kdy nejčastěji se jedná o postproceduální krvácení či perforaci střeva [102, 103]. *Endoskopická strikturotomie* je novou endoskopickou metodou léčby stenóz, kdy jehlovým nožem provádíme radiální horizontální nebo cirkumferenciální řez krátké stenózy, který následně zaklipujeme z důvodu prevence krvácení, perforace a zabránění vzniku restenózy. Hlavní přednost strikturotomie je plná kontrola nad lokalizací a hloubkou řezu a tím nižší riziko perforace ve srovnání s endoskopickou balonovou dilatací. Nevýhodou je vyšší riziko krvácení [104, 105]. Vedle balonové dilatace a strikturotomie se jako další využitelná metoda jeví krátkodobá *implantace metalických povlečených či parciálně potažených stentů* do anastomotických stenóz [106]. Zavedení *biodegradabilních stentů* do benigních stenóz se neosvědčilo z důvodů častých migrací stentů a od metody se upustilo [107].

Endoskopická léčba dysplazie

Solitární a zřetelně ohraničená léze bez invaze do hlubších vrstev submukózy by měla být odstraněna metodou endoskopické polypektomie, mukozní resekce, submukózní dísekcce či transmurální resekce. Přístup je stejný jako u sporadických adenomových lézích. Chirurgickou resekci indikujeme tehdy, pokud léze nebyla odstraněna kompletně, nebylo dosaženo R0 resekce, byl nález adenomové struktury s dysplázií v terénu zánětlivé polypózy, byla přítomnost další léze s vysokým stupněm dysplazie v okolí léze či jiném vzdáleném místě a u nemocných s primární sklerozující cholangitidou asociovanou s IBD či ve významném familiárním riziku KRK [2, 14, 46-48].

Endoskopická léčba perianálních pištělí a abscesů je rozvíjející se metoda, která zahrnuje endoskopickou drenáž či klipáž vnitřního ústí s jeho uzavřením [108].

Endoskopická septotomie a sinusotomie u ileálních pouchů spočívá v otevření sinusu (slepého ramene tenké kličky), který je nejčastěji důsledkem dehiscence anastomózy. Smyslem výkonu je vytvoření jedné dutiny spojené s pouchem, která se postupně bude epitelizovat. Metoda vede ke zhojení sinusu v 60 % případů [46, 109].

4.7.4 Ostatní léčba

4.7.4.1 Výživa u IBD pacientů. Enterální a parenterální výživa, dietní směry

IBD jsou civilizačními nemocemi, u nichž během posledních desítek let celosvětově vzrůstá incidence a prevalence. Změna životního stylu a stravovacích návyků s následnou změnou lidské střevní mikrobioty by mohly být jednou z příčin tohoto nárůstu [46, 110, 111].

Pacienti s IBD, dominantně s Crohnovou chorobou, jsou ve vysokém riziku rozvoje malnutrice, která je negativním faktorem pro prognózu jejich onemocnění, rozvoj komplikací a v neposlední řadě zásadně ovlivňuje kvalitu jejich životů [2, 112]. Malnutrici je nutné časně diagnostikovat, efektivně léčit, korigovat dietními opatřeními, enterální či parenterální výživou a intenzivně spolupracovat s gastroenterologem se snahou o nastavení vhodné a účinné farmakologické léčby. Nutriční sledování hraje nezastupitelnou roli v komplexní péči o pacienty s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou. Vyšetření nutričním terapeutem by mělo být běžnou součástí vyšetřovacího algoritmu této skupiny nemocných již při podezření na rozvíjející se podvýživu, a i následné kontroly by měly být pravidelné a neměly by být opomíjeny ani při zlepšení klinického stavu nemocného. Dnes je obecně přijímán názor, že dieta se liší ve fázi remise a ve fázi akutního vzplanutí nemoci.

U pacientů v **remisi** není paušálně indikována žádná speciální strava, energetické nároky jsou srovnatelné s běžnou populací a jen ve fázi rekonvalescence a při deficitu bílkovin je vhodné jejich příjem navýšit. V klidovém období by měla být dieta obecně bohatá na bílkoviny, s vyšším obsahem vlákniny, u pacientů s malabsorpcí tuků a s intolerancí laktózy je preferována je strava méně tučná a bezlaktózová. Snažíme se pacienty motivovat k zdravému životnímu stylu a pestrému jídelníčku, na druhou stranu respektujeme individuální toleranci různých potravin [46, 110, 111].

U pacientů s **aktivním průběhem** nemoci by měla být nutričním lékařem či terapeutem stanovena vhodná dieta s cílem zabránit prohlubující malnutrici a ulevit od zažívacích obtíží. Smyslem je úprava dietních opatření ve smyslu technologických postupů a zlepšení stravitelnosti. Bezezbytkovou stravu není zcela nezbytné doporučovat paušálně všem pacientům v relapsu, ale dominantně pacientům s Crohnovou chorobou se známým či s podezřením na stenotizující formu postižení a klinikou pasážových obtíží. Základem bezezbytkové stravy je vyloučení nestravitelných zbytků, vhodná úprava textury pokrmu a ponechání rozpustné vlákniny [14, 112].

Při nedostačujícím energetickém příjmu přistupujeme k **enterální výživě**. Jako enterální výživu označujeme podávání nutričně přesně definované výživy, která je farmaceuticky připravená, do trávicího traktu jedince. Formy EV vždy upřednostňujeme u pacientů v riziku malnutrice, pokud mají funkční trávicí trakt. Za těchto okolností by měla být upřednostněna před parenterální výživou. EV podáváme nejčastěji perorálně, kdy se jedná o aplikaci tzv. orálních nutričních suplementů (sipping, „popíjení enterální výživy“), kterou využíváme nejčastěji jako doplněk energie a makroživin při neadekvátním perorálním příjmu. Další cestou podání je nasoenterální sondou či perkutánní endoskopickou gastrostomií [113]. Plná enterální výživa (EEV, exkluzivní enterální výživa) má své místo převážně v u dětských pacientů s Crohnovou chorobou, kde je schopná navodit plnou remisi bez potřeby užití systémové kortikoterapie. U dospělých nemocných se jedná o komplexní a nedílnou součást farmakologické či chirurgické léčby [26, 112]. Při nedostatku vitamínů a stopových prvků je vhodná jejich suplementace. Nejčastěji se jedná o deficit kyseliny listové, železa, vápníku, hořčíku, vitamín D a dalších.

Parenterální výživa je definována jako podání energetických substrátů do cévního řečiště obejitím trávicího traktu. Aplikace PV je možná cestou periferního i centrálního žilního systému a při předpokladu déleodobé potřeby PV přistupujeme k zavedení PICC katetrů (peripherally inserted central catheter), midline katetrů, implantabilních portů či dlouhodobých tunelizovaných katetrů, jejichž životnost je několik měsíců a umožní tak dlouhodobé komfortní podávání PV s limitovaným výskytem komplikací a bez nutnosti časté reimplantace. Indikace k parenterální výživě u IBD je nemožnost podání enterální výživy či její nedostatečná efektivita [114].

Dietní směry

Strava s vysokým obsahem živočišných tuků, jednoduchých cukrů, mléčných výrobků, aditiv s přidruženým nedostatkem ovoce, zeleniny, vlákniny a kvalitních bílkovin je, jak již bylo uvedeno, asociována s rizikem vzniku IBD [115]. Tyto změny ve stravování vedou ke snížené tvorbě kyseliny máselné (butyrat acid), a tím ke zvýšení permeability stěny střeva, vyššímu kontaktu epitelu s patogenními bakteriemi, dochází k zvýšené tvorbě prozánětlivého TNF-alfa a zhoršení imunotolerance [2, 116]. Většina diet, které je možno využít u IBD pacientů, jsou založeny na vyloučení některých konkrétních potravin. Jejich efektivita je limitovaně posouditelná a zatím většinou chybí dostatečné zkušenosti a observační studie.

- *CDED dieta* (Crohn's disease exclusion diet) je založena na eliminaci lepku, živočišných tuků, mléčných a průmyslově zpracovaných výrobků. Probíhá v několika fázích a v každé další fázi (pokud jsou potraviny předchozí fáze tolerovány) je výběr povolených potravin širší. Je doplňována EV. První zkušenosti s touto dietou u IBD pacientů hovoří o zlepšení zánětlivých parametrů a klinického stavu a dosažení remise u významného procenta nemocných [117, 118].

- *SCD dieta* (specific carbohydrate diet) je založena na předpokladu obtížné absorpce polysacharidů ve střevě, což může vést k iniciaci slizničních zánětlivých změn. Jsou zde vylučovány nejen polysacharidy, ale i lepek. Dieta je velmi náročná na adherenci a poměrně restriktivní. Data jsou pro dospělé IBD nemocné limitována a většina se týká pediatrické populace [14, 119].

- *GAPS dieta* (Gut and psychology syndrome diet). Jedná se o terapeutickou dietu, která vychází z SCD stravování a má rysy nízkosacharidového stravování. Má pozitivní efekt na střevní mikrobiotu a její vliv na Crohnovu chorobu a ulcerózní kolitidu je dlouhodobě zkoumán, ale přesvědčivé důkazy zatím chybí. Hojně a efektivně je v dnešní době využívána pro léčbu dětí s poruchou autistického spektra [120, 121].

- *Low FODMAP dieta* (Fermentované Oligosacharidy, Disacharidy, Monosacharidy Polyoly). Jedná se o stravu s omezeným příjmem fermentovatelných oligosacharidů, disacharidů, monosacharidů a polyolů, které se obtížně štěpí a vstřebávají v tenkém střevě a jsou náchylné k absorpci vody a následné fermentaci v tlustém střevě. Tento proces se poté podílí na klinických symptomech pacientů. Jedná se o dietu, u které byl prokázán efekt při funkčních obtížích IBD nemocných ve fázi remise [122, 123].

- *Paleo dieta*. Tento typ stravování vyháází z předpokladu limitované adaptace lidského trávicího traktu na současný styl stravování a základem jídelníčku je maso, ovoce a zelenina. Přesvědčivé opodstatnění pro využití této diety u IBD zatím chybí [2].

4.7.4.2 Psychologická podpora, otázka kvality života

Psychologická dispenzarizace je mnohdy opomíjeným článkem ve sledování IBD nemocného. Je nezbytné evidovat psychické projevy pacienta a problémy jako je strach, úzkost, deprese a beznaděj a je nutné se jimi aktivně zabývat. Riziková jsou zvláště pacienti s čerstvě diagnostikovanou nemocí nebo ti, u nichž se efekt terapie nedostavuje v takovém rozsahu, jak bychom očekávali. Člověk hledá odpovědi na otázky, jaký dopad bude mít

onemocnění na jeho rodinu, přátele a na něho samotného. Je nutné zde pacientům pomoci a poskytnout jim informace, které vyžadují. Psychologická péče by měla být dlouhodobá, systematická a po celou dobu průběhu nemoci, nejen ve fázi relapsu [124]. Psychoterapie představuje snahu o pozitivní ovlivnění zdravotního stavu a kvality života psychologickými a psychofyziologickými prostředky. Zaměřuje se na zlepšení zdravotního stavu. IBD jsou často provázená negativními emocemi jako úzkost, agrese, frustrace a deprese. Všechny tyto projevy jsou psychoterapeuticky ovlivnitelné. Základem je poskytnutí pocitu jistoty a bezpečí, prožitek bolesti souvisí se strachem, s očekáváním bolesti a aktuálním zdravotním stavem. Mezi konkrétní a nejčastěji využívané terapeutické postupy a techniky u IBD pacientů řadíme sugesci (navození myšlenek, dojmů a představ a přijmout je za vlastní), relaxaci (stav sníženého psychosomatického napětí, slouží k uvolnění), kognitivně-behaviorální terapii (pomáhá odstraňovat narušená kognitivní schémata) dynamickou psychoterapii (nevědomé zachování vnitřní stability jedince a rodiny) a logoterapii (napomáhá člověku nalézt smysl života, uplatňuje se ve fázi bilancování v rámci opakovaných atak nemoci). Je jednoznačně studii prokázáno, že psychoterapie u IBD pacientů výrazně zvyšuje kvalitu života a snižuje nutnost hospitalizací [125]. Vliv rodiny a společnosti na zvládání nemoci je dominantní. Nejčastější obavy pacientů směřují právě ke vztahům s rodinou a partnerem a vnímáním sebe sama a svého těla. I takové běžné denní situace, ve kterých se projevují biologické potřeby pacienta, které jsou změněné nemocí (nutnost opakovaného denního používání toalety, hlasité projevy při trávení, které nejsou zcela pod kontrolou), jsou výrazně zatěžující. Pacienti musí svůj denní koloběh a tím i rytmus rodinného či partnerského soužití přizpůsobit svému tělu a přijmout danou situaci takovou, jaká je. Obávají se problémů v intimním životě a se sexuální aktivitou. Vzájemná komunikace mezi členy rodiny, jejichž daná situace postihuje, tak komunikace s odborníkem, je zásadní. Sdílení starostí s rodinou, přáteli nebo „spolupacienty“ v rámci různých patientských organizací a spolků může být dalším přínosem, jak se cítit bezpečně, pohodlně a jak najít důvěru a pochopení. Pocity viny a study je vhodné nevytěšňovat a neignorovat. Je přínosné pacienty informovat, že občasné pocity stresu a úzkosti jsou normální a zažívá je i zcela zdravý člověk. Z dalších výzkumů pak vyplývá, že zvláště IBD adolescenti využívají stejné copingové strategie jako jejich zdraví vrstevníci. Jen s dominujícím vyhubým chováním, jehož důvodem mohou být výše zmíněné projevy nemoci [14, 124]. Velkou roli v péči o IBD pacienty České republiky zastává patientská organizace Pacienti IBD z.s., která od roku 2008 pomáhá, sdružuje a edukuje pacienty s IBD. Vydává odborné publikace a brožury, pořádá četné vzdělávací akce, semináře a neformální setkávání. Bezplatně nabízí

taky právní, nutriční či gastroenterologickou poradnu. Za zmínku jistě stojí některé z celorepublikových projektů organizace-WC kompas a WC karta. WC kompas je online mapa veřejných toalet, která umožňuje všem uživatelům nalézt nejbližší dostupné WC na základě jejich geografické polohy (v databázi je více než 13 tisíc toalet). Mapu je možné si bezplatně stáhnout jako aplikaci pro chytré telefony. WC karta pak umožní jejich vlastníkům rychlejší zpřístupnění veřejných i neveřejných toalet. Organizace Pacienti IBD velmi aktivně spolupracuje s Evropskou federací patientských organizací pro CD a UC (EFCCA).

Kvalita života IBD pacientů

Nemocní s IBD se potýkají s mnoha problémy, které ovlivňují kvalitu jejich životů (QoL- Quality of life). V praxi je u pacientů nejčastěji používán dotazník označovaný jako Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ), který má dobré psychometrické hodnoty a je dostupný v několika jazycích. Kvalitu života měří ve 4 oblastech (celkové, střevní, emocionální a sociální), v roce 1992 se dočkal rozšíření. Dalším dotazníkem je Rating Form of IBD Patient Concerns (RFIPC), který slouží převážně k odlišení IBD od ostatních střevních onemocnění [126]. Jsou známy 2 druhy faktorů, které mají vliv na QoL. Zevní (externí) faktory zahrnují sociální, stravovací, vzdělanostní vlivy a vnitřní (interní), které jsou přímo spojené s nemocí a jejími klinickými projevy. Je prokázáno, že aktivita nemoci je nejvýznamnějším faktorem ovlivňujícím kvalitu života. Příznaky, které jsou intenzivnější, způsobují značný pokles kvality života a jsou patrné i rozdíly mezi akutním a chronickým projevem nemoci [37, 126]. Je nezbytné zmínit i vliv léčby a nežádoucích účinků léčby, nutnost chirurgické léčby či potřebu dočasné nebo trvalé stomie. Stomie je pro pacienty velká neznámá, mají z ní strach a obavy. V dotazníkových šetřeních bylo zjištěno, že kvalita života u pacientů se stomií je nižší v oblasti vitality a intimity. Nelze v hodnoceních opomenout ani věk, vzdělání, míru intelektu, pohlaví. Edukace o průběhu nemoci má vliv na QoL a může předejít negativním pocitům a dodává naději na zlepšení stavu. Vliv psychického stavu na kvalitu života je taktéž zásadní, mnoho nemocných trpí obavami, že onemocnění je celoživotní. Zde se taky velmi výrazně projevuje vztah mezi obtížemi funkčními (IBS- Irritable bowel syndrom) a při chronicky probíhajícím zánětu. Příznaky charakteristické pro IBS se vyskytují i u IBD a to častěji při mírné aktivitě nemoci. Otázka výživy je současným trendem a již víme, že správně vyživovaný pacient bude na léčbu reagovat lépe, bude zvládat období aktivity nemoci a pomůže oddálit vzplanutí onemocnění [126, 127].

V České republice proběhlo v průběhu roku 2016 zatím největší dotazníkové šetření u pacientů s IBD se zaměřením na kvalitu života. Ďuricová prezentovala soubor 1228 pacientů s diagnózou Crohnovy nemoci a ulcerózní kolitidy, kteří se studie zúčastnili. Byly sledovány čtyři aspekty života: léčba a adherence k ní, pracovní schopnost a její omezení, kvalita života a informovanost nemocných o IBD. Vedle objektivních a dobře měřitelných parametrů zánětlivé aktivity je evidence těchto aspektů života dnes považována za nezbytnou součást hodnocení pacientů. Označujeme ji termínem „patient reported outcomes“ a zahrnují subjektivní vnímání symptomů nemoci pacientem a její dopad na život. Z výsledků sledování vyplývá, že 85 % pacientů je spokojeno s léčbou, 94 % se považuje za dobře informované v problematice IBD a většina pacientů (66 %) je práceschopných. Nedostatečnou adherenci k léčbě přiznala více než třetina nemocných, u značné části nemocných je negativně ovlivněna pracovní aktivita a nemoc jim výrazně zasahuje do kvality života tím, že zvyšuje míru stresu, kterému jsou dlouhodobě vystaveni. Je známo, že stres je možným spouštěčem relapsů IBD a vztah mezi aktivitou nemoci a sníženou kvalitou života může vytvářet nepříjemný „bludný kruh“. Výsledky dosud nejrozsáhlejšího průzkumu mezi českými pacienty potvrzují trendy a výsledky publikované v zahraniční odborné literatuře [36, 126, 128].

5 Specifika léčby IBD v těhotenství

5.1 Úvod, obecné principy

Idiopatické střevní nemoci jsou velmi často diagnostikovány v mladém produktivním věku a značná část pacientek otěhotní v průběhu nemoci. Nynější poznatky jednoznačně prokazují, že nikoliv medikamentózní léčba, ale zvláště aktivita střevního zánětu je hlavním zdrojem komplikací v průběhu gravidity. *Remise* neboli klidová fáze nemoci se tak ukazuje jako nejdůležitější faktor zdárného a nekomplikovaného průběhu těhotenství [1, 129]. Těhotenství IBD pacientek by mělo být plánované do klidové fáze onemocnění, kdy minimalizujeme riziko rozvoje relapsu choroby v průběhu gravidity a zvyšujeme tím i šanci na otěhotnění. Dalším nezbytným aspektem péče o IBD pacientky v reprodukčním věku je jejich intenzivní edukace. Je vhodné je s předstihem informovat o riziku otěhotnění v relapsu nemoci, cíleně zdůraznit bezpečnost i možná rizika užívané medikace a věnovat zvýšenou pozornost prekoncepční péči [2].

5.2 Plodnost, těhotenství, porod a kojení u IBD pacientek

Plodnost

Plodnost mužů i žen s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou není v době remise snížena a je srovnatelná se zdravou non-IBD populací [1, 11]. Hlavním rizikovým faktorem, který prokazatelně vede ke snížení plodnosti u žen, je stav po operacích v malé pánvi, nejčastěji po kolektomii s konstrukcí ileo-pouch-anální anastomózy. Jako příčina snížené plodnosti se zde udává kombinace tubárních změn a abnormalit s rozvojem srůstů a jizvení. Zavedení laparoskopického přístupu prokázalo zlepšení plodnosti pravděpodobně vlivem menšího rozvoje srůstů [2, 130, 131]. U mužů se po operaci v malé pánvi můžeme setkat s přechodnou sexuální dysfunkcí [2]. Další snížení plodnosti u žen je v období aktivního onemocnění, kdy pravděpodobně dochází k indukci zánětu vejcovodů a ovarií [18]. Vliv medikace na plodnost žen nebyla prokázána, u mužů se setkáváme s reverzibilními změnami spermatogramu při užívání sulfasalazinu, která tak může být příčinou přechodné infertility mužů, která mizí po několika týdnech od vysazení sulfasalazinu. Metotrexát může způsobit dočasnou

oligospermii. U ostatních léčiv nebyl vliv na fertilitu jednoznačně prokázán [2, 18, 132]. Průměrný počet dětí u IBD pacientek je nižší ve srovnání s non-IBD populací. Jako vysvětlení jsou udávány obavy z přenosu onemocnění na děti a strach z nežádoucích účinků léčiv. To nás vede k nutnosti zvýšeně tyto pacientky a pacienty informovat [14,18].

Těhotenství

U těhotných pacientek s IBD se ve srovnání se zdravými těhotnými ženami častěji vyskytují těhotenské komplikace jako je preeklampsie nebo tromboembolické příhody. Četnější jsou i porodnické komplikace zahrnující vyšší riziko spontánního potratu, předčasného odtoku plodové vody a následného porodu a nižší porodní hmotnosti dítěte. Jako významný rizikový faktor rozvoje těhotenských i porodnických komplikací je považována aktivita onemocnění. I proto je nutné dodržet základní podmínku nekomplikovaného těhotenství - remisi onemocnění [2, 14, 133]. Pokud je pacientka s ulcerózní kolitidou v době koncepce v relapsu, dojde ke zhoršení stavu u poloviny pacientek, jedna čtvrtina zůstane stabilní a u jedné čtvrtiny dojde ke zlepšení klinických projevů nemoci. Při aktivní Crohnově chorobě se v době koncepce u třetiny pacientek stav zhorší, u třetiny zůstane stabilně aktivní a u třetiny dojde ke zlepšení stavu [134, 135].

Porod

Většina pacientek s Crohnovou chorobou či ulcerózní kolitidou rodí vaginálně, výskyt porodů císařským řezem je mírně vyšší ve srovnání s běžnou populací (15 % versus 20 %). Jednoznačnou indikací k porodu císařským řezem je aktivní komplexní perianální postižení u CN a stav po kolektomii s ileo-pouch-anální anastomózou u UC [18].

Kojení

Kojení přináší nezanedbatelný benefit pro matku i dítě a je obecně doporučováno. Působí protektivně při možném rozvoji atopie a příznivě ovlivňuje imunitní systém dítěte [14]. U většiny medikace užívané v terapii Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy je kojení možné a doporučované. Kontraindikováno je u terapie metotrexátem a nedoporučováno u léčby cyklosporinem pro variabilnost hladin léčiva v mateřském mléce. U tofacitinibu a metronidazolu a ciprofloxacinu máme nadále nedostatek dat o vylučování léků do mateřského mléka [2].

5.3 Medikamentózní léčba

Z dostupných poznatků vyplývá, že většina medikamentózní terapie, kterou využíváme v léčbě IBD pacientů, je bezpečná jak v době koncepce, v těhotenství i v době kojení. Je také známo a prokázáno, že ukončení nastavené terapie právě z důvodu těhotenství, která u žen vedla k nastolení remise, zvyšuje riziko akutní exacerbace zánětu, které je pro průběh gravidity mnohdy rizikovější než vlastní terapie. Je nezbytné pacientky opakovaně a důkladně informovat ještě před početím o těchto skutečnostech, a že každou změnu medikace v době těhotenství je vhodné konzultovat s ošetřujícím gastroenterologem [1, 11, 67]. Je prokázáno, že benefit terapie převažuje nad riziky léčiva. Nejvyšším rizikovým faktorem je aktivní nemoc a naším cílem je tedy dosažení remise IBD ještě před otěhotněním a tento stav zachovat i v době těhotenství i následném kojení. Viz. tab. č. 4.

Tab. 4. Přehled medikace užívané v léčbě IBD těhotných patientek včetně kategorie dle FDA, vlivu na plodnost, těhotenství a kojení

Léčivo	Kategorie dle FDA	Vliv na plodnost	Vliv na těhotenství	Vliv na kojení
mesalazin	B	nízké riziko	bezpečný	bezpečné
sulfasalazin	C	přechodná oligospermie	bezpečný, nutná substituce kyselinou listovou v dávce 2mg/den	bezpečné
kortikosteroidy (systémové i topické)	C	nízké riziko	bezpečný	bezpečné, diskutován je časový odstup od užití léků
thiopuriny	D	nízké riziko	bezpečné	bezpečné
metotrexát	X	vysoké riziko	kontraindikován (nutno vysadit 3-6 měsíců před početím)	kontraindikováno

cyklosporin A	C	nízké riziko	bezpečné (limitovaná data)	spíše nedoporučováno, zvýšená koncentrace v mateřském mléce (limitovaná data)
metronidazol	B	nízké riziko	bezpečný (krátkodobě)	nedoporučován (limitace dat, riziko pro kojence)
ciprofloxacín	C	nízké riziko	bezpečný (krátkodobě)	možné s odstupem po užití léků, limitovaná data
infliximab	B	nízké riziko	bezpečný	bezpečné
adalimumab	B	nízké riziko	bezpečný	bezpečné
golimumab	B	nízké riziko	bezpečný	bezpečné
vedolizumab	B	nízké riziko	bezpečné (limitované, ale přibývající údaje)	bezpečné (limitované, ale přibývající údaje)
ustekinumab	B	nízké riziko	bezpečné (limitované, ale přibývající údaje)	bezpečné (limitované, ale přibývající údaje)
tofacitinib	?	Teratogenní v animálních modelech, ale data limitována	nedoporučován (limitovaná data)	nedoporučován (limitovaná data)

5.3.1 Aminosalicyláty

Mezi aminosalicyláty řadíme sulfasalazin a mesalazin. Jejich užívání v průběhu těhotenství je považováno za bezpečné a výskyt komplikací v těhotenství u žen léčených 5-ASA je srovnatelný se zdravou populací. Výše uvedené platí i pro lokální formy 5-ASA ve formě

čípků či rektálních nálevů [1, 2, 68, 136-138]. Součástí obalů kapslí některých druhů mesalazinu je dibutylftalát, který je považován za potenciální teratogen, kdy vystavení vlivu vysokých koncentrací ftalátových metabolitů v moči může vést ke kongenitálním malformacím urogenitálního traktu plodů mužského pohlaví. V tomto případě při zjištění gravidity je vhodné zaměřit léčbu na 5-ASA bez DBP [139]. U medikace sulfasalazinem je potřeba myslet na vyšší substituci kyselinou listovou k prevenci neurologických vad vzhledem k známé sulfasalazinové interferenci do syntézy a vstřebávání kyseliny listové. Substituce by měla být v dávce 2 mg denně [1, 2]. U mužů se setkáváme s již zmíněnými reverzibilními změnami spermatogramu při užívání sulfasalazinu, která tak může být příčinou přechodné infertility mužů, která ale mizí po několika týdnech od vysazení sulfasalazinu. Koncentrace aminosalicylátů v mateřském mléce jsou nízké a kojení je bezpečné. Obecně u kojících žen preferujeme léčbu mesalazinem přes sulfasalazinem z důvodů rozvoje možného vzácného rizika hemolytické anemie kojenců s deficitem glukoso-6-fosfát dehydrogenázy způsobené sulfasalazin sulfapyridinem, který je vylučován do mateřského mléka [1, 2, 139, 140].

5.3.2 Kortikosteroidy

Systémové kortikosteroidy jsou považovány za léčiva s nízkým rizikem pro podávání v těhotenství a jsou i v graviditě využívány nejčastěji k léčbě akutní ataky IBD. Dávkování odpovídá standardním doporučením pro netěhotné pacientky s IBD [1, 2]. Systémové i topické kortikosteroidy snadno procházejí placentární bariérou, kde jsou následně konvertovány placentárním enzymem 11 β -hydroxysteroid dehydrogenázou na méně aktivní metabolity. Výsledné koncentrace kortikosteroidů v těle plodu jsou tedy nízké. V léčbě těhotných pacientek preferujeme kortikosteroidy s krátkým biologickým poločasem (prednisolon, prednison). U dexametasonu a betametasonu je poločas eliminace delší a koncentrace léčiva v těle plodu je vyšší [1, 14]. Některé starší studie poukázovaly na zvýšené riziko výskytu rozštěpových vad rtu a patra u žen léčených kortikosteroidy v průběhu prvních třech měsíců těhotenství. Tento údaj však novější práce nepotvrdily. Raritně byl popisován výskyt neonatální adrenální suprese [2, 141]. Systémové kortikosteroidy se do mateřského mléka vylučují v malé množství a jsou považovány za nízkorizikové pro kojence. Dle některých doporučení je vhodné kojení odložit 3-4 hodiny po užití léků [2]. Vzhledem k nízké plazmatické koncentraci *budesonidu* u matek i kojenců, se podávání *budesonidu*

považuje v době těhotenství i kojení za bezpečné. Dostupná data jsou však zatím velmi limitována. MMX budesonid jako léčba mírně až středně aktivní ulcerózní kolitidy se taktéž jeví jako bezpečný a léčba je akceptována [1, 2, 136, 140-143].

5.3.3 Thiopuriny

Vliv azathioprinu na fertilitu byl dlouhodobě diskutován a data z animálních studií referovala o možném teratogenním vlivu AZA při vyšších dávkách, než standardně podáváme u IBD nemocných a rozdílném způsobu podání (intravenózně či intraperitoneálně) [136, 144]. Zkušenosti s užíváním thiopurinů v těhotenství jsou dlouhodobé a nikdy nebyl prokázán jejich negativní vliv na vyšší výskyt abortů, malformace plodů či předčasných porodů a nová dostupná data hovoří o jejich bezpečnosti z hlediska průběhu těhotenství [145]. Klinické zkušenosti zřetelně ukazují, že pro nekomplikovaný průběh těhotenství a vývoj plodu je léčba thiopuriny nižším rizikem než aktivita samotného IBD při neužívání nebo přerušení zavedené medikace. Je tedy vhodné a doporučované v léčbě thiopuriny pokračovat i v průběhu těhotenství i laktaci a není indikována ani změna dávkování ve srovnání s obdobím před koncepcí. Nedoporučuje se s léčbou thiopuriny začínat v době již známé gravidity, a to z důvodu pomalého nástupu účinku a riziku nežádoucích projevů jako je útlum kostní dřeně či akutního zánětu slinivky břišní [1, 2, 18]. Nebyl prokázán ani negativní vliv thiopurinů na imunitní systém novorozence [1]. Dále je zmiňováno riziko toxicity thiopurinů u těhotných v důsledku jejich metabolismu, kdy dochází k nadprodukci methylmerkaptopurinu a thioguaninu, které prostupují placentou a jsou detekovány v erytrocytech plodu. U novorozenců matek léčených thiopuriny tak vzniká určité riziko rozvoje anemie v časném poporodním období. Proto je vhodné u těchto novorozenců provádět vyšetření krevního obrazu [14]. U 6-TG postrádáme dostatečná data pro bezpečné užití v těhotenství [1, 14]. Koncentrace thiopurinů je v mateřském mléce nízká a není kontraindikací kojení [14, 136].

5.3.4 Kalcineurinové inhibitory

Cyklosporin A a takrolimus jsou léčiva dlouhodobě využívána u těhotných po orgánových transplantacích, odkud čerpáme nejvíce dat a informací. Nemá mutagenní ani teratogenní potenciál a objemné soubory neprokazují statisticky více kongenitálních vad oproti zdravé populaci, byl však zaznamenán vyšší výskyt mateřských i těhotenských komplikací (gestační

diabetes, preeklampsie) [2, 136, 146]. Kalcineurinové inhibitory (cyklosporin A) je možné v těhotenství IBD nemocné využít v rámci záchranné terapie při těžké ulcerózní kolitidě před případnou urgentní kolektomií, není-li možné použít infliximab, který je v dnešní době v této indikaci upřednostňován. Nicméně data pro toto raritní využití jsou poměrně limitována. Využití takrolimu je limitované a průkazná data chybějí [2, 147, 148]. Oba preparáty jsou detekovatelné v mateřském mléce, jejich hladina může být variabilní a doporučení ohledně kojení je mnohdy rozporuplné. Některé stanoviska jej doporučují za monitorace hladin léků v séru kojenců, jiné ho kontraindikují [1, 2, 14, 136].

5.3.5 Metotrexát

Metotrexát je prokázán svým teratogenním potenciálem u lidí, a proto je absolutně kontraindikováno jeho podávání v těhotenství a v období, kdy ženy plánují početí. Vzhledem k dlouhé perzistenci v organismu je doporučováno léčbu ukončit minimálně 3-6 měsíců před plánovanou koncepcí [1, 2, 14, 136, 149]. Dostupné údaje o kojení však nejsou jednotné a původní data máme z onkologických registrů pacientů léčených vysokodávkovým metotrexátem. Při nízkodávkové léčbě, která se využívá v gastroenterologii, bude průnik MTX do mateřského mléka malý, přesto se kojení obecně nedoporučuje pro možnou kumulaci léků v těle novorozence. V posledních letech přibývá údajů o užívání metotrexátu u mužů. Podle některých studií může metotrexát vyvolávat oligospermii reverzibilní po ukončení léčby a erektilní dysfunkci. Nebylo však prokázáno vyšší riziko malformace plodů. [1, 2, 14, 150].

5.3.6 Antibiotika

V léčbě perianální Crohnovy choroby (při komplexním perianálním postižení a při rozvoji abscesů v této lokalizaci), k léčbě pouchitidy po ileal-pouch anální anastomoze, při septických nitrobršních operacích a obecně při infekčních komplikacích IBD využíváme dominantně 2 skupiny antibiotik: nitroimidazolová antibiotika s nejčastěji preskribovaným metronidazolem a chinolony se zástupcem ciprofloxacinem [40]. Indikace k antibiotické léčbě musí být u těhotné pečlivě zvážena a při nejasnostech konzultována s gynekologem a antibiotickým střediskem. Volíme vždy krátkodobou terapii zánětlivých komplikací.

Chinolony byly v minulosti v asociaci s těhotenstvím spojovány s rizikem rozvoje muskuloskeletálních obtíží, problematickým vývojem chrupavek a kostí a artropatií v animálních studiích, ale následné studie to u těhotných žen nepotvrdily [148, 150]. Krátkodobá léčba chinolony je tedy v těhotenství považována za bezpečnou [148]. U metronidazolu je léčba ve druhém a třetím trimestru považována za bezpečnou, pro první trimestr jsou data nejednotná. Starší studie na animálních modelech zmiňují riziko rozštěpových vad rtu a patra. Následující studie a metaanalýzy již však toto riziko neprokázaly [151]. Riziko předčasného porodu, nízké porodní hmotnosti či kongenitálních vad nebylo u metronidazolu ani ciprofloxacinu nikdy potvrzeno. [1, 2, 14, 151]. Ciprofloxacín i metronidazol prostupují do mateřského mléka v poměrně nízkých hladinách. U ciprofloxacinu je kojení tolerovatelné, je však doporučeno monitorovat kojence s ohledem na rozvoj průjmů či kandidových infekcí. Ke snížení expozice kojence chinolonům je též doporučováno odložení kojení 4 a více hodin po užití léčiva či předchozí odstříkání mléka. Nejednotné doporučení panuje ohledně kojení u metronidazolu. Množství dat je velmi limitované a spíše se kojení nepreferuje [151].

Betalaktamová antibiotika nejsou spojována s rizikem vrozených malformací, jejich bezpečnostní profil u těhotných je dostatečně znám a jsou mnohdy indikovány jako lék první volby [151].

Při léčbě pouchitidy využíváme *rifaximin*, data pro bezpečné užití v těhotenství však chybějí. Studie na zvířatech ale ukazují na možné riziko kongenitálních malformací [1, 152].

5.3.7 Biologická léčba

Všechna biologická léčiva dostupná v České republice pro léčbu IBD (infiximab, adalimumab, golimumab, ustekinumab a vedolizumab) jsou látky bílkovinné povahy (IgG1 monoklonální protilátky), které jsou aktivně transportovány přes placentu, a tím se dostávají i do oběhu plodu. Tento přenos začíná mezi 14. a 16. týdnem gestace a dosahuje vrcholu ve 3. trimestru těhotenství [2, 14, 145]. Přenos je zprostředkován tzv. neonatálním Fc receptorem, který je exprimován na buňkách syncytiotrofoblastu placenty a jeho schopnost přenosu narůstá s délkou těhotenství [2]. Léčiva se proto objevují v pupečnickové krvi novorozenců a kojenců a dají se mnohdy detekovat až do prvního roku života dítěte. Většinou však dochází k poklesu a vymizení léčiva z oběhu dítěte v prvních devíti měsících po porodu [2, 3].

5.2.7.1 Protilátky proti tumor nekrotizujícímu faktoru α (infiximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol)

U anti-TNF- α léčiv již máme k dispozici velké množství dat, která se týkají bezpečnosti této léčby pro samotnou pacientku, průběh těhotenství i pro novorozence a tato biologika jsou obecně doporučována k léčbě IBD v průběhu těhotenství i kojení [1, 2, 3, 67, 157]. Jak již bylo výše uvedeno, detekovatelné hladiny tak v krvi novorozence přetrvávají až do dvanáctého měsíce po porodu, i když obvykle mizí do šesti až devíti měsíců. Abychom snížili intrauterinní expozici plodu a tím minimalizovali hladiny léku v krvi novorozence v době po porodu, lze ukončit léčbu monoklonální protilátkou na konci druhého trimestru. Poslední dávku infiximabu nebo adalimumabu aplikujeme na konci druhého trimestru gravidity (24.týden), kdy u většiny pacientek je tento postup bezpečný z hlediska udržení remise do konce těhotenství. Pokud se gravidní žena nachází v riziku vzplanutí choroby (má komplikovaný průběh nemoci, přetrvávající aktivitu, vysoké riziko relapsu apod.), je možné pokračovat v léčbě po celou dobu [1, 67]. Přetrvávající hladina léčiva v krvi kojence anti-TNF- α exponovaných matek má zásadní význam při plánování očkování živými vakcínami. Stanovení koncentrací anti-TNF- α léčiva v séru dítěte se doporučuje před případným očkováním živými vakcínami v průběhu prvního půl roku až roku života dítěte. Pokud toto měření není k dispozici, doporučuje se odložit očkování minimálně do věku 6-9 měsíců věku dítěte. Očkování neživými vakcínami není omezeno [67].

Dávkování IFX a ADA není v průběhu gravidity změněno. V indukční fázi podáváme infiximab v dávce 5 mg /kg hmotnosti pacientky v podobě i.v. infuze v týdnech 0, 2 a 6. V udržovací léčbě pak v stejné dávce v intervalu co 8 týdnů. Adalimumab ve formě subkutánní injekce v dávce 160 mg v týdnu 0, 80 mg v týdnu 2, 40 mg pak každých 14 dní v udržovacím režimu. Intenzifikace léčby (intervalem a/nebo dávkou) je možná i v průběhu těhotenství, pokud daná situace vyžaduje. Cílová sérová koncentrace pro IFX je 5 $\mu\text{g/ml}$, u ADA 5-7.5 $\mu\text{g/ml}$ [67].

Kojení je v průběhu anti-TNF- α léčby považováno za bezpečné a koncentrace v mateřském mléku velmi nízké. Hlavním druhem imunoglobulinů, který se totiž secernuje do mateřského mléka je IgA, navíc velká část imunoglobulinů z mateřského mléka, je degradována proteolytickými enzymy v trávicím traktu kojence. Výskyt infekcí a vývoj dětí kojících matek exponovaných anti-TNF- α medikací je srovnatelný se skupinou léčených matek, která nekojila [2, 153].

Dále přibývají i informace a studie prokazující dobrou bezpečnost prenatální expozice plodu anti-TNF- α na dlouhodobější vývoj exponovaných dětí, riziko rozvoje infekcí a imunitní systém dětí. Nebyl dosud pozorován statisticky významně vyšší výskyt infekčních komplikací ve srovnání s dětmi neexponovaných pacientek. Data jsou však zatím limitované a bude potřeba dalšího sledování zvláště u konkomitantní terapie azathioprinem, kde panují rozporuplné údaje a nadále chybí sledování dětí v pozdějším věku [2].

Golimumab je plně humánní protilátka proti TNF α schválená v ČR pro léčbu ulcerózní kolitidy v roce 2013. Využití golimumabu v klinické praxi je vzhledem k limitované účinnosti omezené, a tudíž chybějí i informace ohledně vlivu léku na graviditu. S ohledem na charakter léku (imunoglobulin třídy IgG) lze však očekávat výsledky podobné ostatním lékům této kategorie.

Certolizumab pegol je pegylovaný Fab fragment schválený k léčbě Crohnovy choroby mimo země EU. Vzhledem k absenci Fc části molekuly imunoglobulinu není možný aktivní transplacentární přenos a přestup do krevního oběhu plodu při aplikaci v průběhu gravidity může probíhat pouze pasivní difuzí. Na rozdíl od IFX a ADA dosahují koncentrace certolizumabu v krvi novorozenců jen zlomek hladin, které detekujeme v krvi matky. Pravděpodobně ani zde nebude léčba v průběhu gravidity spojena s vyšším rizikem komplikací u novorozenců [14].

5.3.7.2 „Nová biologika“ (vedolizumab, ustekinumab)

Informace o léčbě VDZ a UST v graviditě jsou neustále obsáhlejší, nadále však limitované. Stejně jako v případě IFX a ADA jde o IgG1 protilátky, které ve druhé polovině gravidity aktivně prostupují placentární bariérou a při léčbě v graviditě je nutné sledování stavu matky, novorozence a dalšího vývoje dítěte obdobně, jako při terapii antiTNF preparáty. Oba preparáty řadíme dle FDA do kategorie B a nebylo u nich prokázáno zvýšené riziko poškození plodu [2, 4-14, 18, 67].

Dávkování obou léčiv v graviditě není změněno. U vedolizumabu je v podobě i.v. infuze v dávce 300 mg týdně 0, 2 a 6. týdně, poté v udržovacím režimu co 8 týdnů. Indukční dávka ustekinumabu spočívá v intravenózním podání léku v závislosti na tělesné hmotnosti – u pacientů s hmotností ≤ 55 kg se podává intravenózní infuze v dávce 260 mg, u osob s hmotností 55 až 85 kg je doporučena dávka 390 mg a pro pacienty s hmotností > 85 kg dávka 520 mg i.v. Udržovací terapie spočívá v subkutánním podávání 90 mg ustekinumabu. První

dávku je doporučeno aplikovat v týdnu 8 a dále podle odpovědi a stavu pacienta ve 12týdenních, resp. 8týdenních intervalech [67]. Kojení se zdá být v průběhu léčby vedolizumabem i ustekinumabem bezpečné. Obě léčiva byla detekována v mateřském mléce ve velmi nízkých koncentracích [2].

5.2.8 „Malé molekuly“

Tofacitinib

U tofacitinibu byl prokázán teratogenní vliv na animálních modelech při podávání vyšších dávek než doporučovaných v léčbě IBD. Data svědčící pro bezpečnost léčiva u lidí jsou zatím velmi limitována, a proto je tofacitinib zatím obecně nedoporučován pro léčbu těhotných s IBD. Jiná data hovoří o možnosti využití tofacitinibu při vysazení 7 dní před plánovanou koncepcí [2, 152]. Kojení je u tofacitinibu nedoporučováno vzhledem k absenci údajů o jeho vylučování do mateřského mléka [2, 148, 152].

6 Vlastní práce

Bezpečnost biologické léčby ustekinumabem a vedolizumabem podávané v průběhu gravidity pro IBD matek

6.1. Cíle

Naše práce byla motivována snahou o optimalizaci léčebného a dispenzárního přístupu u těhotných IBD pacientek na biologické léčbě vedolizumabem a ustekinumabem tím, že zajistíme a zprostředkujeme dostatečného množství dat, informací a podkladů k průkazu bezpečnosti výše uvedené medikace.

Měli jsme stanoveny dva konkrétní cíle.

- 1. Primárním cílem bylo posoudit bezpečnost nových biologických preparátů vedolizumabu a ustekinumabu podávaných pacientkám s IBD v průběhu gravidity na průběh gravidity a vývoj plodu a novorozence.**
- 2. Sekundárním cílem bylo zhodnocení transplacentárního přenosu léku prostřednictvím analýzy hladin léku v pupečnickové krvi.**

6.2 Úvod

Idiopatické střevní záněty (IBD-inflammatory bowel disease) zahrnují Crohnovu chorobu a ulcerózní kolitidu. Jsou chronickým zánětlivým onemocněním zažívacího traktu diagnostikovaným převážně v adolescentním a mladším dospělém věku. Plány na založení rodiny a případné těhotenství tak zasahují do léčebného schématu našich pacientek, a aby bylo předejito případným komplikacím, je potřeba graviditu plánovat do klidové fáze nemoci a pacientky již s časovým předstihem o těchto skutečnostech informovat. Dosažení a udržení klidového stádia IBD však vyžaduje často intenzivní protizánětlivou léčbu, včetně biologické léčby. Anti-TNF- α preparáty (adalimumab, infliximab, golimumab) představují první typ biologické léčby IBD a jejich bezpečné použití v průběhu těhotenství je již doloženo četnými

observačními studiemi. V posledních několika letech se však spektrum biologické léčby IBD rozšířilo o dvě nové monoklonální protilátky s odlišným mechanismem účinku: protilátku proti $\alpha 4\beta 7$ integrínovému receptoru-vedolizumab a protilátku proti interleukinu 12/23 – ustekinumab. I když dosavadně publikované údaje neprokazují jednoznačně negativní vliv těchto nových preparátů na průběh těhotenství a vývoj plodu, vzhledem k celkovému omezenému počtu doposud studovaných pacientek chybí spolehlivá evidence o bezpečnosti této léčby v průběhu gravidity.

6.3 Metodika

Design studie a studijní populace

Jedná se o retrospektivně-prospektivní, observační, multicentrickou studii, která probíhala od **února 2019 do září 2021** v patnácti centrech biologické léčby IBD v České republice. Zařazeny byly pacientky s IBD, které byly v období 2 měsíců před koncepcí, v době koncepce nebo v průběhu gravidity exponované minimálně 1 dávce vedolizumabu nebo ustekinumabu.

Sběr dat

Data byla sbírána pomocí preformovaného dotazníku ošetřujícím gastroenterologem pacientky (příloha č. 1, 2, 3). Byly zaznamenány demografické a klinické charakteristiky matky související se základní nemocí před početím, výsledek gravidity, detailní informace o biologické léčbě jako jsou dávkování, interval podávání, potřeba intenzifikace v průběhu těhotenství. Dále pak údaje o konkomitantní léčbě, nutnosti hospitalizace, nově vzniklých chorobách v průběhu gravidity, aktivitě IBD matky kdykoliv v průběhu těhotenství (hodnoceno podle ošetřujícího gastroenterologa). Závěrečná část dotazníku byla věnována způsobu vedení porodu a informacím o novorozenci včetně porodní hmotnosti, délky, pohlaví, APGAR skóre, přítomnosti vrozených vývojových vad či komplikací do 30 dní od porodu. Jako zdroj informací posloužila gastroenterologická a gynekologická zdravotní dokumentace pacientky, zdravotní průkaz dítěte a přímé dotazování matky.

Druhá část studie byla zaměřena na posouzení transplacentární farmakokinetiky nových biologik. V den porodu byla odebrána žilní krev matky a pupečnickové krve novorozence pro stanovení hladiny vedolizumabu nebo ustekinumabu a tím určení míry transplacentárního přenosu léčiva do oběhu dítěte. Odběr 3-5 mililitrů krve byl proveden do komerční odběrové soupravy pro srážlivou krev, promíchán několikanásobným převrácením

zkumavky a následně po doručení do laboratoře centrifugován po dobu deseti minut, 1600 otáčkách za minutu a při teplotě okolí k oddělení séra. Všechny vzorky byly analyzovány v certifikovaných laboratořích (příloha č. 4).

Sérové hladiny ustekinumabu a vedolizumabu byly detekovány ELISA metodou. Jedná se o testy založené na průkazu monoklonální protilátky (mAb) ustekinumabu ELISA (IG-AB121) a mAb vedolizumabu ELISA (IG-AB116), oba vyráběné společností ImmunoGuide, AybayTech Biotechnology Ltd. Tyto testy jsou založeny na stanovování protilátek specifických pro dané léčivo (lapač Ab, klon ImunoGuide IG-9C7 pro ustekinumab a klon IG-19F3 pro vedolizumab). U ustekinumabu byla nejnižší detekovatelná hladina, kterou lze odlišit od nulového standardu, 1,5 ng/ml, zatímco horní mez detekce byla 600 ng/ml. U vedolizumabu byla analytická citlivost 5 ng/ml a horní mez 6 000 ng/ml.

Statistická analýza

Byla provedena standardní deskriptivní statistická analýza, včetně distribucí frekvencí pro kategorická data, výpočtu mediánu a průměru pro spojité data. K analýze vztahu mezi hladinami ustekinumabu a vedolizumabu v pupečnickové a žilní krvi matky s gestačním týdnem posledního podání léčiva byla použita Spearmanova korelace (ρ). Hodnota $p < 0,05$ byla považována za statisticky významnou. Statistické analýzy byly provedeny pomocí softwaru SPSS (verze 17.0, Chicago III, USA).

Etické aspekty

Schválení centrální etické komise proběhlo před zahájením studie v lednu 2019 v Klinickém centru ISCARE a.s. v Praze (referenční číslo: 2019/II a). Všechny účastnice studie poskytly před zařazením do sledování písemný informovaný souhlas (příloha č. 5).

6.4 Výsledky

Od března 2019 do září 2021 bylo do studie zařazeno celkem **86 dokončených gravidit u 79 pacientek z 15 center biologické léčby IBD** v České republice (graf č.1).

6.4.1 Těhotenství exponované vedolizumabem

V průběhu sledovaného období bylo dokončeno 36 těhotenství u 35 pacientek léčených vedolizumabem, s rovnoměrným zastoupením obou typů IBD (18 těhotenství s Crohnovou nemocí, tj. 50 % a 18 s ulcerózní kolitidou, 50 %). Medián věku žen v době koncepce byl 32 let. Většina pacientek s Crohnovu nemocí (77,8 %) měla nekomplikovaný zánětlivý typ onemocnění, polovina (50 %) ileokolické postižení a až 44,4 % procent nemocných mělo anamnézu proximální lokalizace Crohnovy nemoci. U všech pacientek s ulcerózní kolitidou byl přítomen extenzivní typ postižení (tab č. 5).

Průběh a výsledek těhotenství

Z 36 těhotenství exponovaných biologické léčbě vedolizumabem bylo porozeno 32 živých dětí (88,9 %) a většina dětí byla počata přirozeně (96,7 %).

Registrovali jsme čtyři (11,1 %) těhotenství, které byly ukončené předčasně. Ve dvou případech se jednalo o časné spontánní aborty do 8tt gestace a u dvou nemocných došlo k umělému přerušení těhotenství z důvodu chromozomální vady typu Downova syndromu v 19 g.t. a pro vrozenou vývojovou vadu (VVV) mozku při agenesi corpus calosum v 22 g.t. Ve druhém případě se jednalo o pacientku s velmi limitovanou spoluprací, která nerespektovala doporučení pro otěhotnění v období remise svého onemocnění, nedocházela na pravidelné kontroly do gastroenterologické ambulance a nepodstoupila ani standartní screeningové vyšetření gynekologem na konci prvního trimestru těhotenství. Byla léčena pro ulcerózní pankolitidu od roku 2016, od roku 2019 intenzifikovaným VDZ v intervalu co 4 týdny, s přetrvávající aktivitou zánětu v průběhu těhotenství. Souběžně s VDZ užívala mesalazin v dávce 4 gramy denně, občasně analgetickou léčbu metamizolem či paracetamolem a systémové kortikoidy opakovaně odmítala.

Ve skupině těhotenství ukončených porodem bylo pět pacientek (15,6 %) léčeno intenzifikovaným režimem biologické léčby (interval aplikace po 4-6 týdnech) a u 6 (18,8 %) nemocných byla přítomná aktivita nemoci kdykoliv v průběhu těhotenství. Třetina žen užívala konkomitantní léčbu azathioprinem a 4 ženy byly léčeny topickými kortikosteroidy (12,5 %), systémové kortikosteroidy neužívala žádná pacientka. Medián gestačního týdne poslední aplikace vedolizumabu byl týden 31 (tab. č. 6).

Všechny děti kromě jednoho byly porozeny v termínu, kdy císařským řezem se narodila více než polovina z nich (19, 59,4 %) a medián porodních hmotností byl 3097 gramů

(650-3780). Jeden předčasný porod byl akutně ukončen císařským řezem ve 26. týdnu pro těžkou progredující preeklampsii matky a patologické průtoky plodu.

Vrozené vývojové vady byly v souboru popisovány u třech dětí (9,4 %) a jednalo se o diskrétní rozštěp rtu, hypoplazii levé ledviny a susp sinus pilonidalis. Časné poporodní komplikace vyvinuly 3 děti (9,4 %). Konkrétně šlo o: i) protražovanou hypoglykémii a pravostrannou streptokokovou bronchopneumonii u jednoho dítěte, s kompletní úpravou po parenterální aplikaci glukózy s hydrokortizonem a antibiotické léčbě; ii) výskyt toxoalergického exantému nejasného původu; iii) potřebu dočasné neinvazivní plicní ventilace u předčasněho porodu dítěte ve 26 g.t. (tab č. 7).

Transplacentární farmakokinetika

Farmakokinetické parametry byly hodnoceny u 21 párů novorozence-matka (tab č. 8). Medián hladin vedolizumabu u matky byl 7,2 mg/l a v pupečnickové krvi novorozence 4,7 mg/l (poměr hladin pupečník/matka 0,66). Hladiny v pupečnickové krvi pozitivně korelovaly s mateřskými hladinami při porodu ($r = 0,837$, $p < 0.0001$) a současně s gestačním týdnem poslední aplikace ($r = 0,813$, $p < 0.0001$). Pozitivní korelaci vykazovaly i hladiny vedolizumabu v žilní krvi matky s gestačním týdnem poslední aplikace ($r = 0,922$, $p < 0.0001$). Medián gestačního týdne posledního podání VDZ byl 33, kdy nejčasněji byla biologická léčba ukončena v prvním g.t. a nejpozději v 38 g.t.

6.4.2 Těhotenství exponované ustekinumabem

Za sledované období bylo dokončeno 49 těhotenství u 44 pacientek léčených ustekinumabem. Medián věku žen v době koncepce byl 30,5 let. V souboru dominovaly pacientky s Crohnovou chorobou (95,9 %) s nejčastější lokalizací zánětu v ileokolické oblasti (70,2 %). Perianální postižení, kdykoliv v průběhu nemoci, bylo reportováno u více než třetiny léčených nemocných (40,4 %) a současný výskyt proximální lokalizace Crohnovy choroby u 6 (12,8 %) žen. Jen 2 pacientky byly léčeny ustekinumabem pro ulcerózní kolitidou (tab č. 5).

Průběh a výsledek těhotenství

Ze 49 gravidit exponovaných ustekinumabu došlo k porodu 39 živých dětí (79,6 %). Evidovali jsme celkem 10 (20,4 %) předčasně ukončených těhotenství. V devíti případech se jednalo o spontánní abort, z toho však byly 3 časně potraty u jedné pacientky, u které byla

následně zjištěná hereditární trombofilie, jako rizikový faktor spontánních potratů. Jedno těhotenství bylo ukončeno instrumentálně pro chromozomální vadu (Downův syndrom) v 17. gestačním týdnu.

Ve skupině těhotenství ukončených porodem byla třetina žen (30,8 %) léčena intenzifikovaným režimem biologické léčby (zkrácení intervalu aplikace na 4-6 týdnů) a pětina pacientek (20,5 %) měla aktivní onemocnění (tab. č. 6). Konkomitantní terapii azathioprinem bylo léčeno 11 žen (28,2 %), dvě ženy užívaly systémové (5,1 %) a tři topické kortikosteroidy (7,1 %). Medián gestačního týdne poslední aplikace ustekinumabu byl týden 33 (tab. č. 6).

Všechny děti kromě jednoho byly porozeny v termínu s mediánem porodních hmotností 3265 gramů, kdy se císařským řezem narodila více než polovina z nich (59 %). U sedmi dětí (17,9 %) byly zjištěny vrozené vývojové vady, avšak u všech až na 1 případ se však jednalo o nezávažné vady (tab. č. 7). U jednoho novorozence byla zjištěna srdeční vada typu přetrvávajícího defektu síňového septa a současně tzv. Currarino syndrom, který je definován jako genetická anomálie se sakrální malformací. Jednalo se o 29letou pacientku léčenou pro Crohnovu chorobu od roku 2012 a na biologické léčbě UST od roku 2020 s fyziologickým průběhem těhotenství. V průběhu těhotenství byla pacientka v remisi svého onemocnění, kromě ustekinumabu neužívala žádnou jinou medikaci a nebyla léčena ani dispenzarizována v žádné odborné ambulanci.

Perinatální komplikace se objevily u 3 (7,7 %) novorozenců a zahrnovaly prodlouženou poporodní adaptaci s nutností oxygenoterapie, toxoalergický exantém nejasného původu a kongenitální toxoplazmózu, která byla následně léčena daraprimem.

Transplacentární farmakokinetika

Farmakokinetické parametry byly sledovány u 23 párů novorozenec-matka (tab.č 8). Medián hladin ustekinumabu u matky byl 4,7 mg/l a v pupečnickové krvi novorozence 7,9 mg/l. Poměr hladin ustekinumabu v pupečnickové krvi a v žilní krvi matky v době porodu byl 1,65. Hladiny ustekinumabu v pupečnickové krvi pozitivně korelovaly s mateřskými hladinami při porodu ($r=0,834$, $p<0.0001$). Pozitivní korelace byla pozorována i u hladiny ustekinumabu v pupečnickové krvi s gestačním týdnem poslední aplikace ($r=0,567$, $p<0.0001$) a u hladiny ustekinumabu v žilní krvi matky v den porodu s gestačním týdnem poslední aplikace ($r=0,767$, $p<0.0001$). Medián gestačního týdne posledního podání biologika byl 33, kdy nejčasněji byla biologická léčba ukončena v 18 g.t. a nejpozději v 38 g.t.

6.5 Diskuse

V této studii jsme se zabývali problematikou bezpečnosti léčby UST a VDZ podávaných v průběhu těhotenství žen léčených pro IBD. Obecné aspekty léčby Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy v době gravidity dominantně zahrnují plánování koncepce do klidové fáze onemocnění a precizní edukaci nemocných o bezpečnosti jim podávané léčby pro ně samotné i pro novorozence [1, 2, 154]. Všechna biologická léčiva dostupná v České republice určená pro léčbu IBD (infiximab, adalimumab, golimumab, ustekinumab a vedolizumab) jsou látky bílkovinné povahy (IgG1 monoklonální protilátky), které jsou aktivně transportovány přes placentu, a tím se dostávají i do oběhu plodu. Tento přenos začíná mezi 14. a 16. týdnem gestace a dosahuje vrcholu ve 3. trimestru těhotenství [2, 14, 145, 153, 155, 156].

U anti-TNF- α léčiv (infiximab, adalimumab) již máme k dispozici velké množství dat, která se týkají bezpečnosti této léčby pro samotnou pacientku, průběh těhotenství i pro novorozence a tato biologika jsou obecně doporučována k léčbě IBD v průběhu těhotenství i kojení. Dále přibývají i informace a studie prokazující dobrou bezpečnost prenatální expozice plodu anti-TNF- α na dlouhodobější vývoj exponovaných dětí a riziko rozvoje infekcí [2].

Doposud dostupné údaje o využití *vedolizumabu* pro léčbu IBD v těhotenství jsou zatím limitovány počtem sledovaných pacientek. Zatím největší soubor pacientek exponovaných léčbě VDZ publikovala A. Moens v roce 2020, kdy prezentovala výsledky studie CONCEIVE. Jednalo se retrospektivní sledování 79 těhotenství u 73 žen léčených VDZ ve srovnání se dvěma kontrolními skupinami (těhotenství exponované anti-TNF- α a těhotenství neexponované biologické ani imunosupresivní léčbě). V době koncepce mělo 36 % žen na vedolizumabu prokázanou aktivní formu IBD ve srovnání se 17 % žen v anti-TNF- α skupině a 24 % ve skupině žen neléčených imunosupresivou nebo biologikem. Podíl živě narozených dětí byl signifikantně vyšší v kontrolní skupině žen neléčených imunosupresivou ani biologikem ve srovnání se skupinou exponovanou vedolizumabu (89 % kontrolní skupina versus 78 % u pacientek léčených vedolizumabem, $p=0.038$). Vyloučením pacientek s aktivitou nemoci však byly počty živě narozených dětí ve všech skupinách srovnatelné. Počet abortů byl ve všech sledovaných skupinách obdobný a riziko závažných VVV nízké (ve skupině s VDZ 5 %, v obou kontrolních skupinách 2 %) [157]. Studie CONCEIVE tak opětovně potvrdila remisi onemocnění jako základní předpoklad bezpečného průběhu těhotenství [157]. Další studie z Izraele prezentovala soubor 24 těhotenství u 21 žen exponovaných VDZ. Podobně jako v předchozí studii, u většího počtu žen exponovaných

VDZ došlo k předčasnému ukončení gravidity ve srovnání s kontrolní skupinou (37,5 % vs. 0). Nicméně až třetina žen na VDZ měla aktivní onemocnění v období koncepcie ve srovnání s 13 % a 23,5 % žen v kontrolní skupině (anti-TNF- α nebo konvenční terapie) [158].

Recentně byla publikovaná francouzská multicentrická retrospektivní studie, která srovnávala 44 těhotenství exponovaných VDZ s kontrolní skupinou 76 žen na anti-TNF- α léčbě. K porodu živého novorozence došlo v 86 % případů léčených VDZ, 5 (11 %) těhotenství skončilo spontánním abortem a 1 (3 %) interupci. Tyto údaje byly srovnatelné s kontrolní skupinou [159]. Výsledky naší studie s 84 % graviditami ukončenými porodem živého plodu jsou v souladu s výše uvedenými údaji a podporují dobrou bezpečnost terapie VDZ v průběhu gravidity.

Dostupná data o bezpečnosti *ustekinumabu* pro léčbu IBD v těhotenství jsou obdobně jako ve skupině s VDZ zatím limitována počtem sledovaných pacientek. Zatím největší soubor těhotenství exponovaných UST, který ale zatím nebyl plně publikován, zahrnoval 478 gravidit pacientek s psoriázou (334), psoriatickou artritidou (9), Crohnovou chorobou (124) a ulcerózní kolitidou (11), které byly exponovány UST 3 měsíce před koncepcí, anebo v průběhu gravidity a vycházel z údajů hlášených případů a klinických studií. Živé dítě bylo porozeno 71,3 % žen v souboru, z toho bylo 20 (5,9 %) porodů předčasných a 18,4 % žen prodělalo spontánní abort. Výskyt všech VVV byl 3,8 % (z toho 3,3 % závažných vad). Ve skupině, která byla exponována UST jen v prvním trimestru (66,5 % souboru), bylo hlášeno 65, 1 % živě narozených dětí, z toho 5,3 % bylo porozeno předčasně. Ve srovnání s běžnou populací či skupinou žen léčenou anti-TNF- α zde nebyl pozorován signifikantní rozdíl ve frekvenci živě narozených dětí, spontánních abortů nebo VVV [160]. Francouzská multicentrická retrospektivní studie prezentovala soubor 29 pacientek léčených UST, kde 90 % žen porodilo živé dítě, v 7 % případů došlo ke spontánnímu abortu a 3 % těhotenství bylo ukončeno instrumentálně. Ani zde nebyl prokázán rozdíl v předčasných porodech, spontánních časných abortech či vrozených vývojových vadách ve srovnání s kontrolní skupinou exponovanou anti-TNF [159]. V našem souboru žen exponovaných alespoň jedné dávce UST jsme zaznamenali 80% těhotenství ukončených porodem živého dítěte, zatímco 9 (18 %) těhotenství skončilo spontánním potratem. Nicméně 3 časně aborty však proběhly u jedné rizikové pacientky s následně zjištěnou hereditární trombofilií. Záchyt jedné závažné VVV v našem souboru (2 %) je ve srovnání s předchozími studiemi nižší a jednalo se o sakrální malformaci při Currariho syndromu se současně se vyskytujícím defektem septa síní byla zachycena u pacientky s Crohnovou chorobou na biologické léčbě UST od roku 2020 s fyziologickým průběhem gravidity. I v průběhu těhotenství byla pacientka v remisi svého

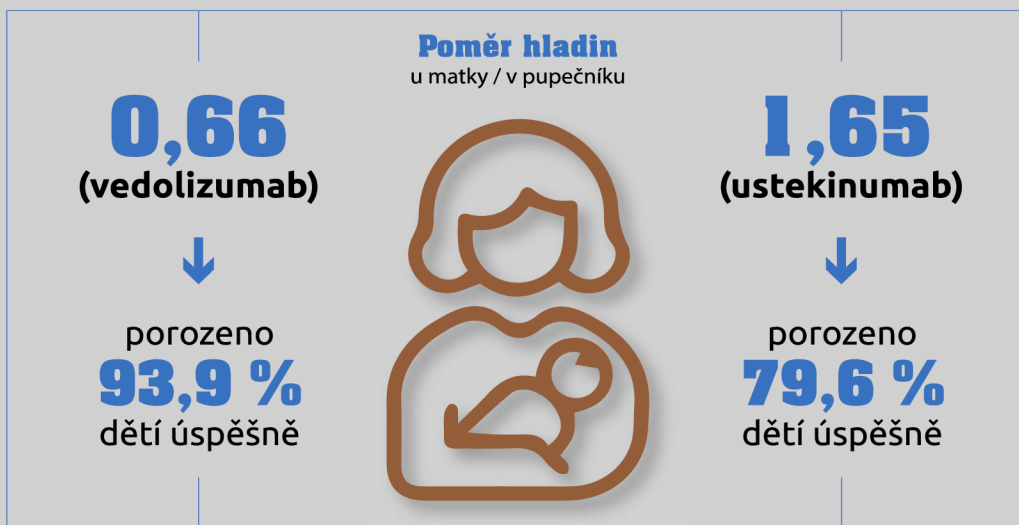
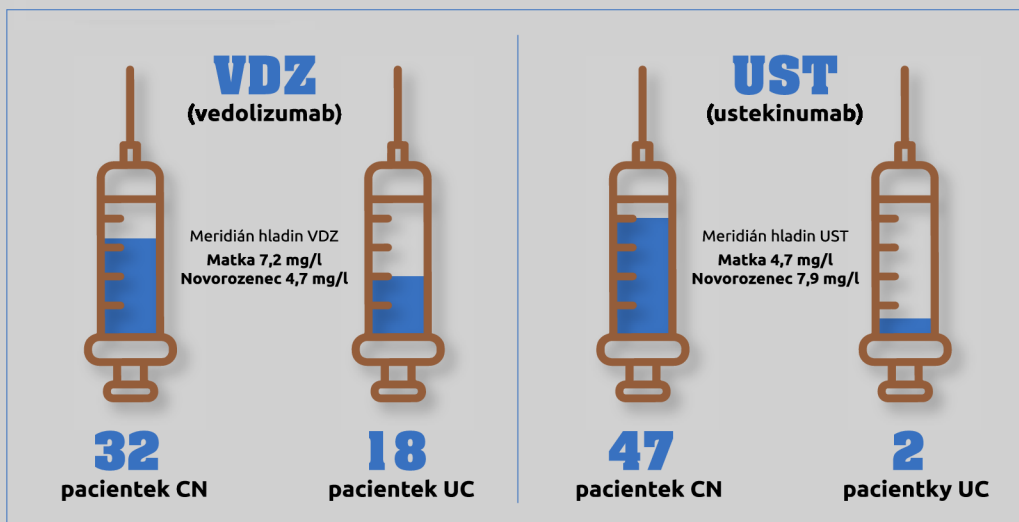
onemocnění, kromě UST neužívala žádnou jinou medikaci a nebyla léčena ani dispenzarizována v žádné odborné ambulanci.

Druhá část studie byla zaměřena na posouzení transplacentární farmakokinetiky nových biologik u těhotných žen s IBD. Naše výsledky prokázaly odlišnou placentární farmakokinetiku obou biologik. Zatímco farmakokinetika VDZ vedla k nižším hladinám v pupečnickové krvi ve srovnání s žilní krvi matky v době porodu, farmakokinetika UST byla shodná s farmakokinetikou anti-TNF α léčiv. Tyto výsledky odpovídají dosavadně publikovaným (u UST zatím velmi limitovaným) údajům [161-163]. Potencionálním vysvětlením odlišného placentárního přenosu VDZ by mohlo být jakési „vychytávání“ tohoto léčiva placentou. Nicméně, je potřeba dalších studií k objasnění tohoto mechanismu. Náš soubor zahrnující 23 párů hladin UST matka/pupečnicková krev je největším publikovaným souborem posuzujícím farmakokinetiku tohoto biologika. Dosud nejpočetnější soubor placentární farmakokinetiky UST (celkem 7 párů novorozenec/matka) prezentovala studie Piano, s obdobným poměrem léčiva v pupečnickové krvi a žilní krvi matky v době porodu (1,4 vs. 1,65 v našem souboru) [145]. Jedinou publikovanou prací, která se zabývala clearance VDZ z oběhu kojence, publikoval Julsgaard v roce 2020. Ve svém souboru 50 těhotných exponovaných VDZ udával medián poměru hladin VDZ v pupečnickové krvi dítěte a žilní krvi matky 0,44 a průměrnou clearance VDZ u kojence 3,8 měsíce. U žádného dítěte nedetekoval hladiny v půl roce věku života. Clearance VDZ je tedy považována za poměrně rychlou a nebyla nalezena korelace mezi hladinami VDZ u dítěte s rizikem rozvoje infekce v prvních šesti měsících života. Ani expozice VDZ ve třetím trimestru či kombinovaná imunosupresivní terapie nevedla k zvýšenému výskytu infekce [163].

Naše práce má několik limitací. I když je náš soubor ve srovnání s doposud publikovanými údaji porovnatelný, jedná se stále o relativně malý počet těhotenství k potvrzení jednoznačné bezpečnosti použití nových biologik v graviditě. Další limitací je absence kontrolní skupiny a chybějící údaje o hladinách biologik v krvi kojenců v postnatálním období, k možnosti posouzení clearance těchto léčiv z oběhu dětí. Největší předností naší práce je převážně prospektivní a multicentrický charakter sledování. Dle dostupných údajů je naše studie největším prospektivním souborem pacientek exponovaných UST a taktéž dosud největším publikovaným souborem farmakokinetických dat o transplacentárním přenosu UST v léčbě těhotných pacientek s IBD.

6.6 Závěr

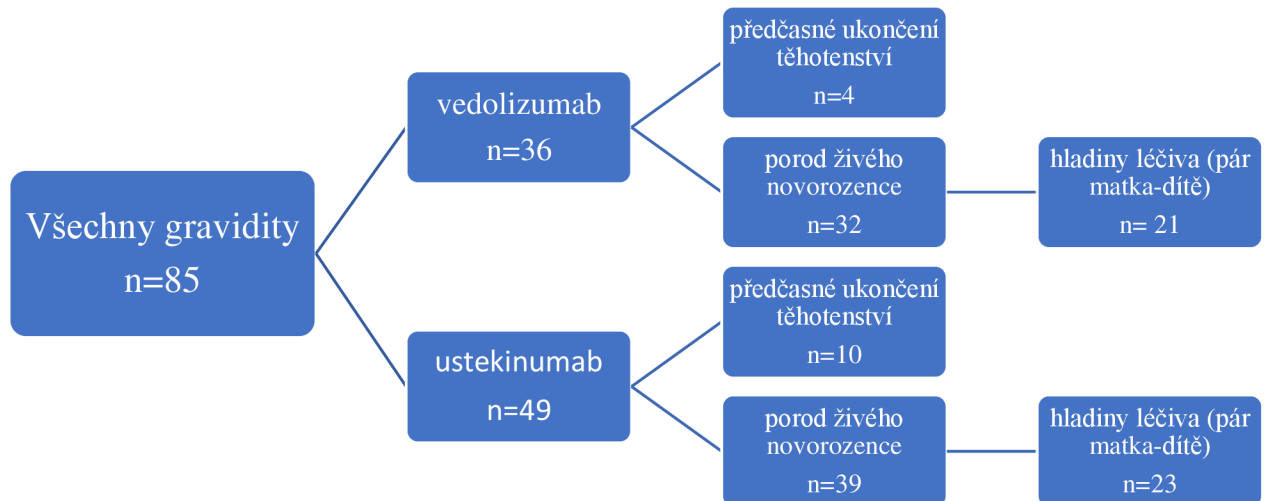
Výše uvedené výsledky podporují dosud publikovaná limitovaná data o bezpečnosti vedolizumabu a ustekinumabu v těhotenství a naznačují dobrý bezpečnostní profil těchto biologik v graviditě. Zatímco je placentární farmakokinetika ustekinumabu shodná s farmakokinetikou anti-TNF- α léčiv, u vedolizumabu byl pozorován rozdílný transplacentární přenos, který vedl k nižším hladinám léku v pupečnickové krvi ve srovnání s žilní krvi matky v době porodu.



Grafika publikována s laskavým svolením autorského kolektivu [164].

6.7 Tabulky a grafy

Graf č.1 Studijní populace



Tabulka č. 5. Demografické a klinické údaje pacientek

Všechny gravidity souboru	vedolizumab (n=36)	ustekinumab (n=49)
Věk v době koncepce (medián, rozmezí)	32 (20-40)	30,5 (21-41)
Crohnova choroba (n, %)	18 (50,0)	47 (95,6)
<i>Lokalizace postižení při CN (n, %)*</i>		
• L1 (ileální)	7 (38,9)	8 (17)
• L2 (kolonické)	2 (11,1)	6 (12,8)
• L3 (ileokolické)	9 (50,0)	33 (70,2)
• L4 (horní postižení)	8 (44,4)	6 (12,8)
<i>Chování Crohnovy choroby (n, %)*</i>		
• B1 (nestricturující, nepenetrující)	14 (77,8)	29 (61,7)
• B2 (stricturující)	4 (22,2)	13 (27,7)
• B3 (penetrující)	0 (0)	5 (10,6)
• Perianální postižení	7 (38,9)	19 (40,4)
Ulcerózní kolitida (n, %)	18 (50,0)	2 (4,1)
<i>Rozsah postižení (n, %)</i>		
• extenzivní	18 (100)	1 (50)
• levostranný typ postižení	0 (0)	1 (50)
Střevní operace (n, %)	7 (19,4)	26 (53,1)
Kouření (n, %)	3 (8,3)	4 (8,2)
Těhotenství z IVF (n, %)	2 (5,6)	8 (16,3)

* *Montrealská klasifikace*; IVF-in vitro fertilizace

Tabulka č. 6. Průběh a výsledek gravidity

Všechny gravidity souboru	vedolizumab (n=36)	ustekinumab (n=49)
Předčasné ukončení těhotenství (n, %)	4 (11,1)	10 (20,4)
- spontánní aborty	2	9*
- instrumentálně přerušené těhotenství	2	1
	(v 19 g.t. pro chromozomální vadu a v 22 g.t. pro vývojovou vadu mozku)	(v 17. g.t. pro chromozomální vadu)
Těhotenství ukončené porodem (n, %)	32 (88,9)	39 (79,6)
Předčasný porod (n, %)	1 (3,1)	1 (2)
Gestační týden porodu**	39 (26, 41)	39 (35, 41)
Porod císařským řezem (n, %)	19 (59,4)	23 (59)
Prvorodička (n, %)	22 (68,8)	25 (64,1)
Kouření v těhotenství (n, %)	2 (6,3)	3 (7,7)
Aktivita nemoci v těhotenství (n, %)#	6 (18,8)	8 (20,5)
Konkomitantní terapie #		
- azathioprin	10 (31,3)	11 (28,2)
- systémové kortikosteroidy	0 (0)	2 (5,1)
- topické kortikosteroidy	4 (12,5)	3 (7,7)
Intenzifikovaný režim biologické léčby # (n, %)	5 (15,6)	12 (30,8)
Gestační týden poslední aplikace biologické léčby**	31 (18,38)	33 (18,38)

*3 časně aborty u jedné pacientky s následně zjištěnou hereditární trombofilií, # kdykoliv v průběhu těhotenství; **medián (rozmezí)

Tabulka č. 7. Klinické údaje o novorozenci

	vedolizumab (n=32)	ustekinumab (n=39)
Ženské pohlaví (n, %)	20 (62,5)	16 (46,2)
Porodní hmotnost novorozence*	3097 g (650-3780)	3265 g (2240-4230)
Apgar skóre méně než 7 (n, %)	1 (3,1)	0 (0)
Vrozené vývojové vady (n, %)	3 (9,4) <ul style="list-style-type: none"> • diskrétní rozštěp rtu • hypoplazie levé ledviny • susp sinus pilonidalis 	7 (17,9) <ul style="list-style-type: none"> • kraniotabes a valgozita pravé dolní končetiny • mírná dysplazii kyčlí 2x • asymetrická dilataci postranních komor mozku • hemangiom levého spánku a foramen ovale apertum • hydrokéla • defekt síňového septa a Currarino syndrom
Perinatální komplikace (n, %)	3 (9,4) <ul style="list-style-type: none"> • protrahovaná hypoglykemie a pravostranná bronchopneumonie • toxoalergický ekzantém nejasného původu • potřeba dočasné neinvazivní plicní 	3 (7,7) <ul style="list-style-type: none"> • prodloužená poporodní adaptace s nutnosti oxygenoterapie • toxoalergický exantém nejasného původu • kongenitální toxoplazmóza léčena daraprimem.

	ventilace u předčasného porodu	
--	-----------------------------------	--

*medián (rozmezí)

Tabulka č. 8. Sérové hladiny vedolizumabu a ustekinumabu v žilní krvi matky a pupečnickové krvi v době porodu

	vedolizumab (n=21)	ustekinumab (n=23)
Hladina biologika v pupečnickové krvi (mg/l)	4,7 (0-21)	7,9 (0,4-30)
Hladina biologika v žilní krvi matky (mg/l)	7,2 (0-56)	4,7 (0-17,9)
IM ratio	0,66 (0,22-2,04)	1,65 (0,62-13,2)
Gestačního týden poslední aplikace	33 (1-38)	33 (18-38)

Výsledky jsou prezentované jako medián (rozmezí), IM ratio-infant to maternal ratio = poměr hladin léčiva v pupečnicku a žilní krvi matky v době porodu

7 Literatura

1. van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB et al. The second European evidenced based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2015; 9(2):107–124. doi: 10.1093/ecco-jcc/jju 006.
2. Lukáš M, et al. Idiopatické střevní záněty: nové trendy a mezioborové souvislosti. Praha;Grada Publishing, 2020.
3. Bortlik M, Machkova N, Duricova D et al. Pregnancy and newborn outcome of mothers with inflammatory bowel diseases exposed to anti-TNF alfa therapy during pregnancy: three-center study. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48(8): 951– 958. doi: 10.3109/00365521.2013.812141.
4. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med* 2012; 367(16): 1519–1528. doi: 10.1056/NEJMoa120 3572.
5. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013; 369(8): 711–721. doi: 10.1056/NEJMoa1215739.
6. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013; 369(8): 699–710. doi: 10.1056/NEJMoa1215 734.
7. Mitrova K, Pipek B, Bortlik M et al. Differences in the placental pharmacokinetics of vedolizumab and ustekinumab during pregnancy in women with inflammatory bowel disease: a prospective multicentre study. *Therap Adv Gastroenterol* 2021; 14: 17562848211032790. doi: 10.1177/17562848211032790.
8. Wils P, Seksik P, Stefanescu C et al. Safety of ustekinumab or vedolizumab in pregnant inflammatory bowel disease patients: a multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2021; 53(4): 460–470. doi: 10.1111/apt.16192.

9. Terjung B, Schmelz R, Ehehalt R et al. Safety of vedolizumab in the treatment of pregnant women with inflammatory bowel disease: a targeted literature review. *Therap Adv Gastroenterol* 2020; 13: 1756284820952592. doi: 10.1177/1756284820952592.
10. Moens A, van Hoeve K, Humblet E et al. Outcome of pregnancies in female patients with inflammatory bowel diseases treated with vedolizumab. *J Crohns Colitis* 2019; 13(1): 12–18. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy142.
11. Mahadevan U, Vermeire S, Lasch K et al. Vedolizumab exposure in pregnancy: outcomes from clinical studies in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45(7): 941–950. doi: 10.1111/apt.13960.
12. Rowan CR, Cullen G, Mulcahy HE et al. Ustekinumab drug levels in maternal and cord blood in a woman with Crohn's disease treated until 33 weeks of gestation. *J Crohns Colitis* 2018; 12(3): 376–378. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx141.
13. Lund T, Thomsen SF. Use of TNF-inhibitors and ustekinumab for psoriasis during pregnancy: a patient series. *Dermatol Ther* 2017; 30(3). doi: 10.1111/dth.12454.
14. Zbořil V a kol. Idiopatické střevní záněty. Praha; Mladá fronta, 2018.
15. Wilks S: Morbid appearances in the intestines of Miss Bankes. *Lond Med Gaz* 1859;2:264-265
16. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD: Regional ileitis: a pathologic and clinical entity. *J Am Med Assoc* 1932;99:1323-1329
17. Iversen E, Bonnevie O, Anthonisen P, et al. An epidemiological model of ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1968;3:593-610.
18. Douša T. Fertilita, gravidita a kojení u nemocných s idiopatickými střevními záněty. *Remedia* 2017;27:384–388.

19. Jarkovský J, Benešová K, Hejduk K, et al. Epidemiology, hospitalization and migration of patients with IBD under specialized care in the Czech Republic. *Gastroent Hepatol* 2017;71:501–509.
20. Burisch J, Pedersen N, Cučkovič-Čavka S, et al. EastWest gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut* 2014;63:588–597.
21. Pipek B. Monoklonální protilátky u těhotných s idiopatickými střevními záněty. *Klin Farmakol Farm* 2020;34(2):74-77.
22. Loftus EV jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004;126:1504-1517
23. Stepianiuk P, Bernstein CN, Targownik LE et al. Characterizaation of inflammatory bowel disease in elderly patients: a review of epidemiology, current practices and outcomes of current management strategies. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2015;29:327-333.
24. Ahluwalia B, Moraes L, Magnusson MK, et al. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease and mechanisms of biological therapies. *Scand J Gastroenterol* 2018; 53: 379–389.
25. Bartošová L, et al. Genové polymorfismy jako predispoziční faktor IBD – jejich vztah ke klinické manifestaci a farmakoterapii onemocnění. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol* 2009; 63 (6): 265-274.
26. Bortlik M. Vývoj léčby idiopatických střevních zánětů v posledních 20 letech. *Gastroent Hepatol* 2015; 69(4): 341-350.
27. Yamamoto T, Smoking and disease recurrence after operation for Crohn's disease. *British Journal of Surgery* 2000; 87(4):398-404.
28. Jones T, Osterman T, et al. Passive smoking and inflammatory bowel disease: A metaanalysis. *Am J Gastroenterol.* 2008;1003(9): 2382-2393.

29. Rosa R, Rotolo O. The role of diet in the prevention and treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Acta Biomed* 2018;89(9):60-75.
30. Lainé A. Impact of psychological factors in relapse of Crohn's disease. *Gastrointestinal Endosc* 2014; 8: 327.
31. Soon I S, Molodecky N, The relationship between urban environment and the inflammatory bowel disease: sy systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2012;12: 51.
32. Jarkovský J, Benešová K, Hejduk K, et al. Epidemiology, hospitalization and migration of patients with IBD under specialized care in the Czech Republic. *Gastroent Hepatol* 2017;71:501–509.
33. Bortlík M. Probiotika v gastroenterologii. *Remedia*. 2009; 19(1): 47–51.
34. Drastich P, Bajer L, Kverka M. Možnosti terapeutické manipulace se střevní mikrobiotou. *Vnitř Lek* 2018; 64 (6):665-671
35. Pipek B. Idiopatické střevní záněty a význam probiotik. *Med. Praxi* 2019;16(4): 215-219.
36. Ďuricová D, Pfeiferová M, Bortlík M, Pipek B, et al. Kvalita života pacientů s idiopatickými střevními záněty v České republice – multicentrická studie. *Gastroent Hepatol* 2018;72(1):11–19.
37. Gabalec L. Crohnova nemoc-klasifikace, diagnostika, léčba a kvalita života. *Interní medicína pro praxi* 2009;11(1):16-20.
38. Ehrmann J, Konečný M. Diagnostika a léčba idiopatických střevních zánětů. *Medicína pro praxi*.2011;8(10):435-437.
39. Mináriková P. Současné možnosti medikamentózní léčby idiopatických střevních zánětů. *Medicína po promoci* 2019;3:201-204.
40. Pipek B.,Farmakoterapie perianální Crohnovy choroby. *Remedia* 2019,29(1):64-66

41. Bajer L, Wohl P, Drastich P et al. PSC-IBD: specifický fenotyp idiopatického střevního zánětu asociovaný s primární sklerózující cholangitidou. *Vnitr Lek* 2018,64 (6): 659-664
42. Navrátil V, Cveková S, Pipek B et al. Mímostřevní komplikace idiopatických střevních zánětů. *Vnitr Lek* 2021; 67(2):92-96
43. Mináriková P, Diagnostika idiopatických střevních zánětů. *Medicína po promoci* 2021;3:201-204.
44. Čopová I, Hradský O, et al. Význam fekálního kalprotektinu v diagnostice a sledování dospělých a dětských pacientů s idiopatickými střevními záněty. *Gastroent Hepatol* 2016; 70(6):480-484.
45. Dubinsky MC. Serologic and laboratory markers in prediction of the disease course in inflammatory bowel disease: *World J Gastroenterol* 2010;16:2604–2608.
46. Lukáš M et al. Pokroky v diagnostice a léčbě idiopatických střevních zánětů. Praha, Galen, 2019
47. Falt P, Urban O, Vítek P et al. Koloskopie. Grada Publishing a.s. 2015.
48. Annese V, Daperno M, Rutter MD et al.: European evidence consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013;7:982-1018.
49. Rejchrt S, Bures J, et al. A prospective, observational study of colonic mucosal abnormalities associated with orally administered sodium phosphate for colon cleansing before colonoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2004 May;59(6):651-4.
50. Sostegni R, Daparno M, Scaglione N et al: Review article: Crohn's disease: monitoring disease activity. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17(Suppl.2):11-17.
51. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;99

52. Ollech JE, Aharoni-Golan M, Weisshof R, et al. Differential risk of disease progression between isolated anastomotic ulcers and mild ileal recurrence after ileocolonic resection in patients with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2019;90:269-75.
53. Riviere P, Vermeire S, Irlles-Depe M, et al. No change in determining Crohn's disease recurrence or need for endoscopic or surgical intervention with modification of Rutgeerts' scoring system. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:1643-5.
54. Machková N, Bortlík M, Bouzková E, et al. Jednobalonová enteroskopie u nemocných s Crohnovou chorobou. *Gastroent Hepatol* 2011;65:215–219.
55. Eaton JE, Talwalker JA, Lazaridis KN et al.: Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and management. *Gastroenterology* 2013;145(3):521-536
56. Caprilli R, Cassull MA, Munkholm P et al.: European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease:special situations. *Gut* 2006;55:i36-i58
57. Jenkins D, Balsitis M, Gallivan S et al.: Guidelines for the initial biopsy diagnosis of suspected chronic idiopathic inflammatory bowel disease. The British Society of Gastroenterology Initiative. *J Clin Pathol* 1997;50(2):93-105
58. Nylund K, Maconi G, Hollerweger A, et al. EFSUMB recommendations and guidelines for gastrointestinal ultrasound. *Ultraschall Med* 2017;38(3):e1-e15
59. Lukáš M. Možnosti medikamentózní léčby u Crohnovy nemoci a ulcerózní kolitidy *Med. praxi* 2011; 8(9): 360–363
60. Baden LR, Maguire JH: Gastrointestinal infections in the immunocompromised host. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15:639-670
61. Stebel R, Vojtilová L, Husa P. Aktuality v léčbě a prevenci klostridiové kolitidy. *Vnitř Lék* 2020; 66: e24-E28

62. Krutova M. Epidemiologie infekcí vyvolaných *Clostridium difficile* (CDI) v České republice. *Vnitr Lek* 2020; 66: e4-e5
63. Van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidelines document for *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clin microbiol infect.* 2021 oct 19: S1198-743X(21)00568-1.101016/j.cmi.2021.09.038
64. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20 Suppl 2:1-26
65. Polívková S, Vojtilová L, Husa P, et al. Doporučený postup fekální bakterioterapie pro léčbu rekurentní klostridiové kolitidy. *Společnosti infekčního lékařství ČLS J. E. Purkyně*, 2018. Dostupné z <https://www.infekce.cz/DPFMT18.htm>
66. Stebel R, Vojtilová L, Husa P, et al. Transplantace střevní mikrobioty – historie, současnost a budoucnost. *Gastroent Hepatol* 2020; 74(1): 54-61
67. Bortlík M, Ďuricová D, Douda T, et al. Doporučení pro po dávání biologické léčby pacientům s idiopatickými střevními záněty: čtvrté, aktualizované vydání. *Gastroent Hepatol* 2019;73(1):11–24.
68. Prokopová L, Ďuricová D, Bortlík M et al. Doporučené postupy pro podávání aminosalicylátů u nemocných s idiopatickými střevními záněty. *Gastroent Hepatol* 2012; 66(5): 391–400
69. Lukáš M. Účinnost udržovací terapie u ulcerózní kolitidy je ovlivněna farmakokinetikou mesalazinu a adherencí k medikamentózní léčbě. Komentář ke studii PODIUM. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol* 2010; 64(5): 26–29.
70. Dignass AU, Bokemeyer B, Adamek H et al. Mesalamine once daily is more effective than twice daily in patients with quiescent ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7(7): 762–769.

71. Travis SPL, Stange EF, Lemann M et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis* 2008; 2(1): 24–62.
72. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis* 2010; 4(1): 28–62.
73. Lukáš M. Cortiment®-první orální budesonid pro léčbu mírně až středně aktivní ulcerózní kolitidy. *Gastroent Hepatol* 2016;70(1):95-96
74. 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;146:392-400
75. Thia KT, Mahadevan U, Feagan BG, et al. Ciprofloxacin or metronidazole for the treatment of perianal fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 17–24.
76. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and metaanalysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 661–673.
77. Dejaco C, Harrer M, Waldhoer T, et al. Antibiotics and azathioprine for the treatment of perianal fistulas in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 1113–1120.
78. West RL, van der Woude CJ, Hansen BE, et al. Clinical and endosonographic effect of ciprofloxacin on the treatment of perianal fistulae in Crohn's disease with infliximab: a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1329–1336.
79. De Simone, M Sartelli, F Coccolini et al. Intraoperative surgical site infection control and prevention: A position paper and future addendum to WSES intra-abdominal infections guidelines. *World J Emergency*; February 2020;15(1) <https://doi.org/10.1186/s13017-020-0288-4>

80. Lukáš M. Výhody a limity biologické léčby idiopatických střevních zánětů. *Gastroenterologia pre prax* 2010; 9(3): 133–136.
81. Lukáš M. Existuje racionální terapie idiopatických střevních zánětů? *Vnitřní lékařství* 2011; 57(12): 1029–1033.
82. Lukáš M. Biosimilární monoklonální protilátky v terapii idiopatických střevních zánětů
Důležitý milník ve vývoji terapie Crohnovy nemoci a ulcerózní kolitidy, nebo jen
s sofistikováním generik? *Gastroent Hepatol* 2021;75(6):550–555.doi: 10.48095/ccgh2021550.
83. Long MD, Martin CF, Pipkin CA, et al. Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2012;143(2):390-399.
84. Vaníčková R, Lukáš M. Malé molekuly v léčbě idiopatických střevních zánětů. *Farmakoterapeutická revue* 2018;4:358-364
85. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119: 305–309.
86. Holubar SD, Cima RR, Sandborn WJ, et al. Treatment and prevention of pouchitis after ileal-pouch anal anastomosis for ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 6: CD001176
87. Mimura T, Rizzello F, Helwig U, et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 2004; 53: 108–114.
88. Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 124: 1202–1209.
89. Pelech T, Frič P, Fixa B, et al. Srovnání Mutafloru a mesalazinu v udržovací léčbě neaktivní idiopatické proktokolitidy. *Prakt Lék* 1998;78:1998.

90. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, et al. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomized trial. *Lancet* 1999;354:635–639.
91. Kruis W, Frič P, Pokrotnieks J, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine *Gut* 2004;53:1617–1623.
92. Derwa Y, et al. Efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2017;11(Suppl. 1): S398–S399.
93. Malchow HA. Crohn's disease and *Escherichia coli*. A new approach in therapy to maintain remission of colonic Crohn's diseases *J Clin Gastroenterol* 1997; 25: 653–658.
94. Fedorak RN, Feagan BG, Hotte N, et al. The probiotic VSL#3 has antiinflammatory effects and could reduce endoscopic recurrence after surgery for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:928–935.
95. Fujimori S, et al. High dose probiotic and prebiotic cotherapy for remission induction of active Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22:1199–1204.
96. Březina J, Bajer L, Špičák J, Drastich P et al. Fekální mikrobiální transplantace u idiopatických střevních zánětů. *Gastroent Hepatol* 2016; 70(1): 51–56.
97. Zbořil a kol. Prebiotika a probiotika. In: *Idiopatické střevní záněty*. Praha: Mladá fronta a.s. 2018: 353–355.
98. Šerclová Z, Ryska O, Bortlík M et al. Doporučené postupy chirurgické léčby pacientů s nespecifickými střevními záněty – 1. část: předoperační příprava. *Gastroent Hepatol* 2015; 69(1): 12–24. doi: 10.14735/amgh201512.
99. Šerclová Z, Ryska O, Bortlík M et al. Doporučené postupy chirurgické léčby pacientů s nespecifickými střevními záněty – 2. část: Crohnova nemoc. *Gastroent Hepatol* 2015; 69(3): 223–238. doi: 10.14735/amgh2015223.

100. Šerclová Z, Ryska O, Bortlík M et al. Doporučené postupy chirurgické léčby pacientů s idiopatickými střevními záněty – 3. část: ulcerózní kolitida, indikace k operaci. *Gastroent Hepatol* 2016; 70(3): 252–261. doi: 10.14735/amgh2015252
101. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Colombel JF, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol*. 2010 Feb;105(2):289-97. doi: 10.1038/ajg.2009.579. Epub 2009 Oct 27. PMID: 19861953.
102. Shen B. Crohn's disease if the ileal pouch reality, diagnosis and therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:610-635
103. Hassan C, Zullo A, De Francesco E, et al. Systematic review: endoscopic dilatation in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1457-1464
104. Lan N, Shen B. Endoscopic stricturotomy versus ballon dilatation in the treatment of anaastomotic strictures in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24(4):897-907
105. Lukáš M, Bortlík M, Shen B et al. Combination of endoscopic treatment-septectomy and stricturotomy in the afferent ileal limb of the ileal pouch. *Endoscopy* 2018;50:820-821
106. Das R, et al. Therapeutic resolution of focal, predominantly anastomotic Crohn's disease strictures using removable stents: outcomes from a single-centre case series in the United Kingdom. *Gastrointest Endosc*. 2020;92:344-352
107. Rejchrt S, Kopacova M, Brozik J, et al. Biodegradable stents for the treatment of benign stenoses of the small and large intestine. *Endoscopy*. 2011;43:911-7.
108. Kotze PG, Shen B, Lightner A, et al. Modern management of perianal fistulas in Crohn's disease: future directions. *Gut* 2018;67:1181-1194
109. Lan N, Shen B. Endoscopic treatment of ileal pouch sinus. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24(7):1510-1519

110. Kohout P a kol. Výživa u pacientů s idiopatickými střevními záněty. Maxdorf, Praha, 2004.
111. Kohout P, Rušavý Z, Šerclová Z. Vybrané kapitoly z klinické výživy I. Forsapi, Praha. 2010.
112. Bischoff SC, Escher J, Hebuterne X, et al. ESPEN practical guidelines: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. Clin Nutr. 2020;39:632-653
113. Oliverius M, Kohout P a kol. Selhání střeva a transplantace tenkého střeva. Mladá fronta, Praha. 2017.
114. Kohout P, Kotrlíková E: Základy klinické výživy. Forsapi, Praha, 2009
115. Levine A, Sigall Boneh R, Wine E. Evolving role of diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. Gut. 2018;67:1726-28.
116. Furasawa Y, Obata Y, Fukada S, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. Nature. 2013;504:446-50.
117. Sigall-Boneh R, Pfeffer-Gik T, Segal L, et al. Partial enteral nutrition with a Crohn's disease exclusion diet is effective for induction of remission in children and young adults with Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2014;20:1353-60
118. Matušinská, Pipek B, Fojtik P et al. Vliv CDED diety na rozvoj remise u pacienta s přetrvávající aktivitou Crohnovy choroby. Kasuistické sdělení a zkušenosti pracoviště Gastroent Hepatol 2021; 75(4): 345–349
119. Burgis JC, Nguen K, Park KT, et al. Response to strict and liberalized specific carbohydrate diet in pediatric Crohn's disease. World J Gastroenterol. 2016;22:2111-2117
120. Hallert C, Björck I, Nyman M, et al. Increasing fecal butyrate in ulcerative colitis patients by diet: controlled pilot study. Inflamm Bowel Dis. 2003 Mar;9(2):116-21.

121. Kanauchi O, Suga T, Tochiwara M, et al. Treatment of ulcerative colitis by feeding with germinated barley foodstuff: first report of a multicenter open control trial. *J Gastroenterol.* 2002 Nov;37 Suppl 14:67-72.
122. Zhan YL, Zhan YA, Dai XS. Is a low-FODMAP diet beneficial for patients with inflammatory bowel disease? A metaanalysis and systematic review. *Clin Nutr.* 2018;37:123-129.
123. Cox SR, Lindsay JO, Fromentin S, et al. Effects of low-FODMAP diet on symptoms, fecal microbiome, and markers of inflammation with quiescent inflammatory bowel disease in a randomized trial. *Gastroenterology.* 2020;158:176-188
124. Ochtinská H, Bureš J, et al. Sledování kvality života pacientů s Crohnovou chorobou. Mezinárodní konference doktorských studijních programů Ošetrovatelství Pardubice: Univerzita Pardubice, 2019. 56-58. ISBN 978-80-7560-209-1.
125. Deter HC, Keller W, von Wietersheim J, et al. Psychological treatment may reduce the need for healthcare in patients with Crohns disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13(6):745-752
126. Gabalec L, Bureš J, et al. Quality of life in Crohn 's disease. *Folia gastroenterol Hepatol* 2007;5(2):16-28.
127. Svitková V, Kober L. Kvalita života s Crohnovou nemocí. *Sestra* 2014. Citace: 29. 3. 2016, online.
128. Weaver KN, Long MD. Preventive Medicine in Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 824-828.
129. Pavelka K et al. Biologická léčba zánětlivých autoimunitních onemocnění. Praha: Grada 2014.
130. Beyer-Berjot L, Maggiori L, Birnbaum D, et al. A total laparoscopic approach reduces the infertility rate after ileal pouch-anal anastomosis: a 2-center study. *Ann Surg.* 2013;258:275-82.

131. Zelinkova Z, Mensink PB, Dees J. Reproductive wish represents an important factor influencing therapeutic strategy in inflammatory bowel diseases. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 46–50.
132. Pinterova Kolesarova M, Pinter S, Rejchrt S, et al. Vliv idiopatického střevního zánětu na interval potřebný pro početí pacientek. *Česká Gynekol.* 2008;73:109-112
133. Boyd HA, Basit S, Harpsoe MC, et al. Inflammatory bowel disease and risk of adverse pregnancy outcomes. *PLoS One.* 2015;10(6):e0129567
134. Damas OM, Deshpande AR, Avalos DJ, Abreu MT. Treating Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy: The Issues We Face Today. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 928–936.
135. Beaulieu DB, Kane S. Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2011; 40: 399–413.
136. Koželuhová J, Balihar K, Janská E et al. Terapie idiopatických střevních zánětů v graviditě. *Interní medicína pro praxi* 2015; 17(5): 218-222
137. Ng SW, Mahadevan U. My treatment approach to management of the pregnant patient with inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc* 2014; 89(3): 355–360
138. Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: a meta-analysis. *Reprod Toxicol* 2008; 25(2): 271–275
139. Vermeire S, Carbonnel F, Coulie PG, Geenen V, Hazes JM, Masson PL et al. Management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *J Crohns Colitis* 2012; 6(8): 811–823.
140. Van AG, Dignass A, Reinisch W, van der Woude CJ, Sturm A, De VM, et al. The second European evidence- based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis* 2010; 4(1): 63–101.

141. Shannahan SE, Erlich JM, Peppercorn MA. Insights into the treatment of inflammatory bowel disease in pregnancy. *Therap Adv Gastroenterol.* 2019 12:1-15.
142. Beaulieu DB, Ananthakrishnan AN, Issa M, et al. Budesonide induction and maintenance therapy for Crohns disease during pregnancy. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:25-8
143. T. Vestergaard, S. M. D. Jørgensen, L. A. Christensen & M. Julsgaard (2018) Pregnancy outcome in four women with inflammatory bowel disease treated with budesonide MMX, *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 53:12, 1459-1462
144. Polifka JE, Friedman JM: Teratogen update: azathioprine and 6-mercaptopurine. *Tratology* 2002;65(5): 240-261
145. Mahadevan U, Martin CF, Sandler RS, et al.: PIANO: a 1000 patient prospective registry of pregnancy outcomes in women with IBD exposed to immunomodulators and biologic therapy. *Gastroenterology* 2012;142: 2-149
146. Paziana K, Del Monaco M, Cardonick E, et al. Ciclosporin use during pregnancy. *Drug Saf.* 2013;36:279-94
147. Baumgart DC, Sturm A, Wiedenmann B, et al. Uneventful pregnancy and neonatal outcome with tacrolimus in refractory ulcerative colitis. *Gut* 2005;54(12):1822-1823.
148. Mahadevan U, Robinson C, Bernasko N, et al. Inflammatory bowel disease in pregnancy clinical care pathway: a report from American Gastroenterological Association IBD Parenthood Project Working Group. *Gastroenterology.* 2019;156: 1508-24
149. Grosen A, Kelsen J, Hvas CL, et al. The influence of metotrexate treatment on male fertility and pregnancy outcome after paternal exposure. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23:561-9
150. Ziv A, Masarwa R, Perlman A, et al. Pregnancy outcomes following exposure to quinolone antibiotics-a systematic-review and meta-analysis. *Pharm Res.* 2018;35:109

151. Nielsen IH, Maxwell C, Hendel J. IBD medications during pregnancy and lactation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11(2):116-127
152. Mahadevan U, McCornell RA, Chambers CD, et al. Drug safety and risk of adverse outcomes for pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2017; 152(2):451-462
153. Kane SV, Acquah LA. Placental transport of immunoglobulins: a clinical review for gastroenterologists who prescribe therapeutic monoclonal antibodies to women during cocnception and pregnancy. *Am J Gastroentrol.* 2009;104:228-33
154. de Lima A, Zelinkova Z, Mulders AG, van der Woude CJ. Preconception care reduces relapse of inflammatory bowel disease during pregnancy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:1285-1292.e1.
155. Pham-Huy A, Sadarangani M, Huang V, et al. From mother to baby: antenatal exposure to monoclonal antibody biologics. *Expert Rev Clin Immunol* 2019; 15: 221–229.
156. Restellini S, Biedermann L, Hruz P, et al. Update on the management of inflammatory bowel disease during pregnancy and breastfeeding. *Digestion.* 2020; 1-6
157. Moens A, van der Woude CJ, Julsgaard M, et al. Pregnancy outcomes in inflammatory bowel disease patients treated with vedolizumab, anti-TNC or conventional therapy: results of the European CONCEIVE study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020; 51:129-38
158. Bar-Gil Shitrit A, Ben Ya'acov A, et al. Exposure to Vedolizumab in IBD Pregnant Women Appears of Low Risk for Mother and Neonate: A First Prospective Comparison Study. *Am J Gastroenterol.* 2019 Jul;114(7):1172-1175.
159. Wils P, Seksik P, Stefanescu C, et al. Safety of ustekinumab or vedolizumab in pregnant inflammatory bowel disease patients: a multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021 Feb;53(4):460-470.

160. Geldhof A, Volger S, Lin CB, et al. Pregnancy outcomes in women with psoriasis, psoriatic arthritis, Crohn's disease and ulcerative colitis treated with ustekinumab. *J Crohns Colitis* 2020; 14: S460
161. Mahadevan U, Long MD, Kane SV, et al. Pregnancy and neonatal outcomes after fetal exposure to biologics ant thiopurines among women with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2021 Mar;160(4):1131-1139.
162. Flanagan E, Gipson PR, Wruck EK, et a. Infliximab, adalimumab and vedolizumab concentrations across pregnancy and vedolizumab concentrations in infants following intrauterine exposure. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52: 1551-1562
163. Julsgaard M, Baumgart D, Jorgensen SMD, et al. Vedolizumab levels in mothers and newborns, clearance on neonates, susceptibility to infection, and achievement of developmental milestones. *United European Gastroenterol J* 2020; 8:16.
164. Pipek B, Ďuricová D, Mítrová K et al. Bezpečnost biologické léčby vedolizumabem a ustekinumabem podávané v průběhu gravidity pro idiopatický střevní zánět matek – multicentrická retrospektivně-prospektivní observační studie. *Gastroent Hepatol* 2022; 76(1): 46-53.

8 Přílohy

Příloha č. 1. Protokol studie

Bezpečnost biologické léčby vedolizumab a ustekinumab podávané v průběhu gravidity pro IBD matek: multicentrická observační studie

ÚVOD

Idiopatické střevní záněty (IBD) jsou chronickým zánětlivým onemocněním střevního traktu, které jsou u většiny pacientů diagnostikovány v mladém, fertilním věku. Proto značná část pacientek otěhotní v průběhu nemoci. Podle současných poznatků se jako nejdůležitější faktor zdárného průběhu těhotenství ukazuje klidová fáze nemoci (1). Dosažení a udržení klidového stadia IBD však vyžaduje často intenzivní protizánětlivou léčbu, včetně biologické léčby. Anti-TNFa preparáty představují první typ biologické léčby IBD a jejich bezpečné použití v průběhu těhotenství je již doloženo četnými observačními studiemi (1, 2).

V posledních několika letech se však spektrum biologické léčby IBD rozšířilo o dvě nové monoklonální protilátky s odlišným mechanismem účinku: protilátku proti $\alpha 4\beta 7$ integrínovému receptoru - vedolizumab a protilátku proti interleukinu 12/23 – ustekinumab (3-5). I když dosavadně publikované údaje neprokazují jednoznačně negativní vliv těchto nových preparátů na průběh těhotenství a vývoj plodu, vzhledem k celkovému malému počtu doposud studovaných pacientek chybí spolehlivá evidence o bezpečnosti této léčby v průběhu gravidity (6-9).

CÍL

Primárním cílem je posoudit bezpečnost nových biologických preparátů (vedolizumab a ustekinumab) podávaných pacientkám s IBD v průběhu gravidity na průběh gravidity a vývoj plodu a novorozence. Sekundárním cílem je zhodnocení transplacentárního přenosu léku prostřednictvím analýzy hladin léku v pupečnickové krvi.

METODIKA

Design studie: retrospektivně-prospektivní, observační, multicentrická studie

Studijní populace: Do studie budou zařazené konsektivní pacientky s IBD, které byly/budou v období koncepce anebo v průběhu gravidity exponované minimálně 1 dávce vedolizumabu nebo ustekinumabu.

Sběr dat: Data budou sbíraná retrospektivně/prospektivně prostřednictvím preformovaného dotazníku ošetřujícím gastroenterologem. Dotazník je rozdělen do několika částí, které zahrnují informace o klinických a demografických charakteristikách matky, výsledku gravidity, podrobnosti o biologické a konkomitantní terapii v průběhu těhotenství, aktivitě IBD matky v průběhu těhotenství, způsobu vedení porodu a informace o novorozenci (**příloha č. 1**). Jako zdroj dat bude sloužit gastroenterologická a gynekologická zdravotnická dokumentace pacientky. Údaje o novorozenci budou doplněné ze zdravotního průkazu dítěte a přímým dotazováním matky.

Farmakokinetická podstudie:

1. V průběhu léčby vedolizumabem nebo ustekinumabem budou stanovovány hladiny léků k posouzení eventuálních farmakokinetických změn léků v graviditě.
2. V případě možnosti, bude v den porodu proveden odběr žilní krve matky a pupečnickové krve ke stanovení hladiny vedolizumabu nebo ustekinumabu a tím míry transplacentárního přenosu do oběhu dítěte.

Vzoroky krve budou analyzované na pracovištích s dostupnými diagnostickými metodami pro měření hladin výše uvedených léků.

Literatura

1. van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, Fiorino G, Fraser G, Katsanos K, et al. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2015;9(2):107-24.
2. Bortlik M, Machkova N, Duricova D, Malickova K, Hrdlicka L, Lukas M, et al. Pregnancy and newborn outcome of mothers with inflammatory bowel diseases exposed to anti-TNF- α therapy during pregnancy: three-center study. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48(8):951-8.
3. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johans J, Guzzo C, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2012;367(16):1519-28.

4. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2013;369(8):711-21.
5. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2013;369(8):699-710.
6. Moens A, van Hove K, Humblet E, Rahier JF, Bossuyt P, Dewit S, et al. Outcome of Pregnancies in Female Patients With Inflammatory Bowel Diseases Treated With Vedolizumab. *J Crohns Colitis.* 2018.
7. Mahadevan U, Vermeire S, Lasch K, Abhyankar B, Bhayat F, Blake A, et al. Vedolizumab exposure in pregnancy: outcomes from clinical studies in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(7):941-50.
8. Rowan CR, Cullen G, Mulcahy HE, Keegan D, Byrne K, Murphy DJ, et al. Ustekinumab Drug Levels in Maternal and Cord Blood in a Woman With Crohn's Disease Treated Until 33 Weeks of Gestation. *J Crohns Colitis.* 2018;12(3):376-8.
9. Lund T, Thomsen SF. Use of TNF-inhibitors and ustekinumab for psoriasis during pregnancy: A patient series. *Dermatol Ther.* 2017;30(3).

Příloha č. 2. Praktický návod k realizaci studie

Vážené kolegyně, vážení kolegové,

dovolujeme si Vás oslovit s žádostí o spolupráci u právě probíhající studie.

Jedná se o retrospektivně-prospektivní multicentrické sledování pacientek s IBD, které byly nebo budou v rámci koncepce či gravidity léčeny ustekinumabem či vedolizumabem.

Hlavním cílem studie je posouzení bezpečnosti nových biologických preparátů podávaných pacientkám v průběhu gravidity. Druhým cílem je pak zhodnocení transplacentárního přenosu léku prostřednictvím analýzy hladin léčiva v pupečnickové krvi.

Data budou sbírána prostřednictvím **dotazníku** (zasíláme v příloze). Dále jako zdroj dat poslouží **zdravotnická dokumentace pacientky**, informace o novorozenci získáme z **propouštěcí zprávy z porodnice** a ze **zdravotního průkazu dítěte**. Dobrovolnou součástí studie bude farmakokinetická část, která bude zahrnovat odběr krve matky před podáním biologické léčby ke stanovení hladiny léčiva a v době porodu odběru žilní krve matky a pupečnickové krve.

Níže zasíláme praktický návod.

Za spolupráci velmi děkujeme.

Za Pracovní skupinu pro IBD: Barbora Pipek, Martin Bortlík, Dana Ďuricová, Katarina Mítrová

V případě jakýchkoliv dotazů se obraťte na koordinátora studie MUDr. Barboru Pipek (barbora.pipek@seznam.cz, mobil: 732787202)

Praktický návod:

1. Pokud ve Vašem IBD centru nebo gastroenterologické ambulanci otěhotní IBD pacientka na nové biologické léčbě (vedolizumab, ustekinumab), kontaktujte mne (Barbora Pipek, barbora.pipek@seznam.cz, mobil: 732787202). Sdělím Vám detailnější informace a odpovím na Vaše dotazy.
2. Podepište prosím s pacientkou informovaný souhlas. V příloze.

- Odeberte hladiny léčiva v žilní krvi před podáním první infuze či s.c. dávky biologika v rámci gravidity a poté před každou další aplikací v průběhu těhotenství. Odběr se provádí do běžné zkumavky bez aditiva (následně je centrifugován, krevní sérum je odpipetováno a uloženo v lednici, transport do 14 dní) nebo je možno použít speciální odběrové zkumavky Vacutainer s gelem (bez potřeby pipetování).

VYŠETŘENÍ FARMAKOKINETIKY BIOLOGICKÝCH LÉČIV		KLINICKÁ IMUNOLOGIE A ALERGLOGIE - laboratoř ULBLD VFN a 1. LF UK v Praze	
MÍSTO PRO NALEPENÍ ŠTÍTKU S ÚDAJI O PACIENTOVÍ		Karlovo nám. 32, 121 11 Praha 2	
DIAGNÓZA:		2 2496 6489 - Mgr. Francová	
DATUM A ČAS ODBĚRU:		2 2496 6471 - příjem materiálu, výsledky	
		HAZÍTKO (VČETNĚ IČP) A PODPIS:	
Odběr: 1 zkumavka srážlivé krve, odběr je třeba provést <u>ihned před</u> podáním dávky léčivého přípravku			
Rutině stanovená biologická léčiva			
INFLIXIMAB (Remicade, Remama, Inflectra, Flixabi)	<input type="checkbox"/> sérová hladina <input type="checkbox"/> protilátky proti IFX	VEDOLIZUMAB (Entyvio)	<input checked="" type="checkbox"/> sérová hladina <input type="checkbox"/> protilátky proti VDZ
ADALIMUMAB (Humira)	<input type="checkbox"/> sérová hladina <input type="checkbox"/> protilátky proti ADA		
Pouze pro výzkumné účely (viz informace v laboratoři)			
USTEKINUMAB (Stelara)	<input checked="" type="checkbox"/> sérová hladina <input type="checkbox"/> protilátky proti UST	GOLIMUMAB (Simponi)	<input type="checkbox"/> sérová hladina <input type="checkbox"/> protilátky proti GOL

- Zkumavky prosím zašlete/doručte do laboratoře Klinické imunologie a alergologie, Karlovo náměstí 32, Praha, 121 11. Žádanka v příloze.
- Při porodu odeberte žilní krev matky a pupečnickovou krev do výše uvedených zkumavek a opět zašlete na výše uvedenou adresu (na žádanku pupečnickové krve nalepte štítek matky a uveďte, že se jedná o pupečnickovou krev). Žádanka zůstává jinak stejná, přikládáme i dopis pro porodníky.
- Odběry hladin léků jsou hrazeny ze zdravotního pojištění matky.
- Po porodu prosím o kompletizaci dotazníku s porodnickou dokumentací a se zdravotním průkazem dítěte. Dotazník v příloze.

Děkujeme za spolupráci. V případě jakýchkoliv dotazů mne neváhejte kontaktovat.

MUDr. Barbora Pipek

barbora.pipek@seznam.cz

mobil: 732787202

Příloha č. 3. Dotazník pro ošetřující gastroenterology

Terapie vedolizumabem/ustekinumabem v průběhu gravidity pro IBD

1. Matka – charakteristiky nemoci

- Datum narození:
- CN / UC / IBDU
- Datum diagnózy:

- **UC/IBDU** – rozsah postižení tračníku (maximální od dg):
.....

- **CN** – Lokalizace nemoci (maximální od dg):
.....

- Fenotyp nemoci (Montreal c.): **B1** **B2** **B3** **B2+3**

- Perianální postižení (kdykoliv v průběhu nemoci): **NE** **ANO**

- Předchozí střevní operace pro IBD:
 - **NE**
 - **ANO** (+ datum a typ):
.....
.....

- Indikace pro terapii VEDO/UST: - aktivní luminální onemocnění
 - perianální nemoc
 -

- EIM:.....
- jiné:
.....

2. Matka – jiné charakteristiky

- Současná gravidita z IVF: **NE** **ANO**
- Datum poslední menstruace/transferu embrya pokud IVF:
- Počet předchozích těhotenství:
- Kouření v době gravidity:
 - NE
 - ANO (+počet cigaret/d): koncepce / 1. trimestr / 2. trimestr / 3. trimestr

- Jiné chronické nemoci matky:.....

3. “Výsledek” gravidity

- Spontánní potrat (+gestační týden):
.....
- UPT (+gestační týden, +důvod):
.....
- Mimoděložní těhotenství
- Úmrtí plodu v průběhu gravidity (po 20. gestačním týdnem)
- Předčasný porod (< 37 gestační týden)
- Porod v termínu (≥ 37 gestační týden)

4. **Komplikace matky v souvislosti s graviditou/porodnické komplikace** (gestační DM, arter. hypertenze, pre/eklampsia, placenta praevia,.....):

.....
.....
.....

5. Biologická terapie (BT)

- VEDO / UST
- Datum zahájení:
- Datum poslední aplikace BT před porodem:
- Gestační týden poslední aplikace BT:

- Intensifikace BT v průběhu gravidity: NE ANO.....
- **Aplikace BT:** koncepce / 1. trimestr / 2. trimestr / 3. trimestr

6. **Konkomitantní léčba v graviditě** (AZA/6-MP; kortikoidy; 5-ASA; atb; lokální terapie; jiná,...)

- koncepce:
- 1. trimestr:
- 2. trimestr:
- 3. trimestr:

7. **Aktivita IBD**

A) Aktivita lumenální nemoci: (remise/aktivní – dle posouzení ošetřujícího lékaře)

- koncepce:
- 1. trimestr:
- 2. trimestr:
- 3. trimestr:
- porod:

B) CN: Aktivní perianální nemoc (secernující píštěl, absces,...):

- NE
- ANO: koncepce / 1. trimestr / 2. trimestr / 3. trimestr / porod

C) V případě plánovaného vysazení/přerušení BT před porodem, došlo k relapsu/zhoršení aktivity nemoci v době od vysazení/přerušení do porodu?

- NE

Vysvětlivky:

1. Trimestr: koncepce → 13. gestační týden
2. Trimestr: gestační týden 14 – 26
3. Trimestr: \geq 27. gestační týden

Příloha č. 4. Doprovodný dopis k odběru pupečnickové krve

Vážené kolegyně a kolegové,

obracíme se na Vás s prosbou související se sledováním vlivu biologické terapie na průběh těhotenství a vývoj exponovaných dětí.

Biologická terapie pro léčbu idiopatických střevních onemocnění (IBD) v současné době zahrnuje několik typů preparátů s různým mechanismem účinku: anti-TNFa protilátky (infliximab, adalimumab, golimumab), ustekinumab a vedolizumab. Všechny tyto preparáty jsou IgG1 protilátky, které přecházejí od konce 2. trimestru aktivním transportem transplacentárně do oběhu plodu. Proto koncentrace léčiva v pupečnickové krvi může převyšovat hladiny léčiva v krvi matky v době porodu. Kromě vědeckého účelu, je znalost hladiny léčiva v krvi dítěte důležitá v klinické praxi např. při rozhodování o očkování živou vakcínou.

V současné době se zaměřujeme na sledování pacientek a dětí exponovaných v graviditě ustekinumabu (Stelara) a vedolizumabu (Entyvio). Proto bychom Vás chtěli poprosit o odběr krve u matky a pupečnickové krve u dítěte za účelem detekce hladiny léčiva u každé rodičky s IBD (Crohnova nemoc, ulcerózní kolitida), která byla **ustekinumabem** nebo **vedolizumabem** léčena v graviditě.

Odběr prosíme provést u matky (1 zkumavka) a u dítěte z pupečnickové krve (1 zkumavka) do zkumavek pro standardní biochemické odběry (srážlivá krev, cca 5 ml) a odeslat i s příloženou žádankou na adresu:

Klinická imunologie a alergologie – laboratoř

ÚLBLD VFN a 1.LF UK v Praze

Karlovo nám.32, 121 11 Praha 2

Děkujeme za Vaši ochotu a spolupráci,

S pozdravem. Členové pracovní skupiny pro IBD při České gastroenterologické společnosti
ČLS JEP

Příloha č. 5. Informovaný souhlas pro pacienta a odůvodnění studie

Bezpečnost biologické léčby Entyvio (vedolizumab) a Stelara (ustekinumab) podávané v průběhu těhotenství pro IBD matek: multicentrická observační studie

Vážená paní, rádi bychom Vás požádali o spolupráci na našem následujícím projektu.

Odůvodnění projektu

Idiopatické střevní záněty (IBD) - Crohnova nemoc a ulcerózní kolitida – jsou chronická zánětlivá onemocnění střevního traktu, které nejsou medikamentózně vyléčitelná. Většina pacientů je diagnostikována v mladém a reprodukčním věku. Proto značná část pacientek otěhotnění v průběhu nemoci. Podle současných poznatků se jako nejdůležitější faktor zdárného průběhu těhotenství ukazuje klidová fáze nemoci. Dosažení a udržení klidového stadia IBD však vyžaduje často intenzivní protizánětlivou léčbu, včetně biologické léčby. Biologická léčba anti-TNFa preparáty (Remicade, Remsima, Inflectra, Humira, Simponi) představuje první typ biologické léčby IBD a její bezpečné použití v průběhu těhotenství je již doloženo četnými studiemi. V posledních několika letech se však spektrum biologické léčby rozšířilo o dva nové preparáty s odlišným mechanismem účinku – Entyvio (vedolizumab) a Stelaru (ustekinumab). Dosavadně publikované údaje zatím neprokazují negativní vliv těchto nových preparátů na průběh těhotenství a vývoj plodu. Nicméně, vzhledem k relativně malému počtu doposud studovaných pacientek je potřeba dalších studií potvrzujících bezpečnost této léčby v průběhu těhotenství.

CÍL: Hlavním cílem naší studie je posoudit bezpečnost nových biologických preparátů (Entyvio a Stelara) podávaných pacientkám s IBD v průběhu těhotenství na průběh těhotenství a vývoj plodu a novorozence. Vedlejším cílem je posoudit míru přenosu léku z mateřské krve přes placentu do oběhu dítěte prostřednictvím měření hladin léku v pupečnickové krvi.

PROVEDENÍ STUDIE: Jedná se o observační studii. To znamená, že potřebné informace budou sbírané gastroenterologem z Vašeho centra prostřednictvím předem vytvořeného dotazníku. Dotazník je rozdělen do několika částí, které zahrnují informace o základních charakteristikách Vaší nemoci, průběhu a výsledku těhotenství, podrobnosti o biologické a

jiné léčbě podávané v průběhu těhotenství, aktivitě Vaší nemoci v průběhu těhotenství, způsobu vedení porodu a informace o novorozenci. Údaje budou získávané převážně z Vaší zdravotní dokumentace. Informace o průběhu porodu a novorozenci (komplikace při porodu, porodní hmotnost dítěte, porodní délka,) budeme získávat od Vás přímým dotazováním a současně Vás požádáme o nahlédnutí do propouštěcí zprávy z porodnice a do zdravotního průkazu dítěte po absolvování 1. návštěvy u pediatra.

K posouzení míry přenosu léků Entyvio a Stelara do krevního oběhu dítěte bude, v případě Vašeho souhlasu, proveden v den porodu odběr Vaší krve a pupečnickové krve dítěte.

Nicméně tato část není povinnou součástí projektu.

Účast v této studii je zcela dobrovolná a nebude mít žádný vliv na Vaši léčbu nebo způsob sledování ve Vašem gastroenterologickém centru.

INFORMOVANÝ SOUHLAS

Souhlasím s účastí ve výše popsané studii zaměřené na posouzení vlivu biologické terapie vedolizumab (Entyvio) nebo ustekinumab (Stelara) na průběh těhotenství a vývoj dítěte. Jsem si vědoma toho, že moje účast ve sledování je dobrovolná a mohu ji kdykoli bez udání důvodu ukončit. Potvrzuji rovněž, že mi byly ošetřujícím lékařem vysvětleny všechny okolnosti tohoto sledování a zodpovězeny mé dotazy, a že jsem těmto informacím porozuměla.

.....
.....

jméno a příjmení pacientky
lékaře

jméno a příjmení

.....
.....

datum podpisu, podpis pacientky
lékaře

datum podpisu, podpis

