Konvenční a biologická terapie idiopatických střevních zánětů

Martin Bortlík[1,2,3]

[1]Klinické a výzkumné centrum pro střevní záněty, ISCARE I.V.F. a.s., Praha
[2]Interní klinika 1. LF UK a ÚVN – Vojenské fakultní nemocnice Praha
[3]Farmakologický ústav 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn
Crohnova choroba a ulcerózní kolitida jsou chronická, medikamentózně a chirurgicky nevyléčitelná onemocnění trávicí trubice, která postihují zejména mladou populaci ekonomicky vyspělých zemí. Medikamentózní léčba zahrnuje podávání konvenčních preparátů – aminosalicylátů, kortikosteroidů, imunosupresiv, antibiotik a výjimečně i probiotik u pacientů neodpovídajících na konvenční léčbu nebo je u nich ve vyšším riziku nepříznivého průběhu indikována léčba biologická. Nejčastěji podávanými biologiky jsou protilátky proti tumor nekrozujícímu faktoru α, které jsou vysoce efektivní, délka jejich aplikace je však limitována ztrátou účinnosti a výskytem nežádoucích účinků. Nová, selektivněji působící biologika zahrnují antiintegrinové protilátky a protilátky proti interleukinu 12/23.

Klíčová slova: biologická léčba – Crohnova choroba – idiopatické střevní záněty – medikamentózní léčba – ulcerózní kolitida

Conventional and biological therapy for inflammatory bowel disease

Summary
Crohn's disease and ulcerative colitis are chronic digestive conditions incurable by medication or surgery, which affect mainly young populations in economically developed countries. A medical treatment includes conventional preparations: aminosalicylates, corticosteroids, immunosuppressive drugs, antibiotics and exceptionally also probiotics, while in not responding patients or those at higher risk of an adverse course a biological treatment is indicated. The most frequently administered biologics are antibodies directed against the tumour-necrosis factor α, which are highly effective, but the length of their application is limited by a loss of efficiency and incidence of adverse effects. The new, more selectively acting biologics include anti-integrin antibodies and interleukin 12/23 antibodies.

Key words: biological treatment – Crohn's disease – idiopathic bowel inflammation – medication-based treatment – ulcerative colitis

Úvod

Idiopatické střevní záněty (inflammatory bowel disease – IBD), mezi něž řadíme Crohnovu chorobu (Crohn disease – CD) a ulcerózní kolitidu (ulcerative colitis – UC), patří mezi zánětlivá onemocnění trávicí trubice se širokým spektrem projevů střevních i mimostřevních. Obě nemoci postihují především populaci ekonomicky vyspělých zemí s maximem výskytu v severozápadní části Evropy a v Severní Americe. Na evropském kontinentu byl potvrzen dříve předpokládaný severo-jižní a západo-východní gradient [1], přičemž epidemiologická situace v České republice odpovídá geografické poloze – dosahuje středních hodnot mezi maximem ve Skandinávii (18,5/100 000 obyvatel/rok) a minimem na východě Evropy (8,1/100 000 obyvatel/rok). Incidence CD a UC ve vybraných oblastech ČR v rámci uvedené studie byla shodná a souhrnně dosahuje hodnoty kolem 12 nových případů na 100 000 obyvatel za rok. Aktuální data vycházející z údajů Ústavu zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS) ukazují sice hodnoty incidence několikanásobně vyšší (22,7/100 000 obyvatel/rok pro CD, 27,9/100 000 obyvatel/rok pro UC), v tomto případě se však nejedná o standardní epidemiologické šetření incidence [2]. Stejný zdroj zmiňuje i aktuální prevalenci CD (206/100 000 obyvatel) a UC (236/100 000 obyvatel) v ČR a celkový počet pacientů s oběma chorobami dosahuje v současnosti 46 608 [2].

Etiologie CD a UC

Etiologie CD i UC zůstává nejasná. V patogenezi IBD se uplatňují následující faktory:

- genetická predispozice
- porucha homeostázy mezi střevním mikrobiomem a hostitelským organizmem
- změna imunitní odpovídavosti (primárně v systému tzv. přirozené imunity)
- zevní faktory (působící např. jako spouštěče při narušení slizniční bariéry)

U obou nemocí předpokládáme významný vliv genetické predispozice, v jejímž důsledku je narušena přirozená rovnováha mezi střevním mikrobiomem a trávicí trubicí hostitele. Tradiční koncept patogeneze IBD založený na primární poruše v oblasti adaptivní (získané) imunitní odpovědi (CD – Th1 lymfocyty, UC – Th2 lymfocyty) se ovšem mění a v současné době převládá názor, že iniciální porucha zasahuje systém přirozené (vrozené) imunity [3,4].

Crohnova choroba je chronický, granulomatózní a transmurální zánět postihující segmentárně různé části trávicí trubice, nejčastěji oblast ileocékálního přechodu, časté je i postižení tlustého střeva včetně rekta. Až 15 % pacientů vyvine změny v proximální části tenkého střeva (duodenum a jejunum). U třetiny až poloviny nemocných se objevují perianální projevy CD – abscesy a píštěle. Lokalizace CD v době diagnózy se liší i v závislosti na věku; u mladých pacientů (17–40 let) převažuje ileocékální lokalizace, zatímco ve věku nad 60 let je nejčastěji postiženo tlusté střevo [1,5].

Klinický obraz Crohnovy choroby je rozmanitý a je dán především lokalizací nemoci. Typickou vlastností nemoci je diskrepance mezi intenzitou symptomů a morfologickým nálezem, řada nemocných má navzdory těžkým změnám jen minimální obtíže. Nejčastější (ileocékální) forma se projevuje necharakteristickými bolestmi břicha v pravém dolním kvadrantu, hubnutím a zvýšenými teplotami, někdy bývá průjem. Lokalizace CN je u většiny pacientů stabilní, platí to i pro pooperační recidivy u nemocných po resekci střeva.

Mimostřevní projevy postihují až 40 % pacientů, zahrnují změny kloubní, kožní, oční a dále postižení axiálního skeletu a hepatobiliárního systému. Část těchto obtíží má souvislost s aktivitou střevního zánětu (artritida I. typu – akutní synovitida velkých kloubů, nodózní erytém, pyoderma gangrenosum, oční komplikace – episkleritida, iridocyklitida), zbylé koincidující choroby jsou na aktivitě vlastní střevní choroby nezávislé. Patří k nim primární sklerozující cholangiitida, sakroileitida a enteropatická artritida II. typu (bolesti drobných kloubů ruky).

Ulcerózní kolitida má charakter hemoragicko-katarálního zánětu, který postihuje sliznici tlustého střeva, v těžké formě se mohou objevit slizniční vředy. U čtvrtiny pacientů je zasaženo pouze rektum, ve 45 % levá polovina tlustého střeva a přibližně třetina nemocných má postiženo střevo celé. Nejméně u třetiny pacientů s UC dochází v průběhu doby ke změně rozsahu zánětu, zpravidla k jeho progresi. Tento jev je 3krát častější u pacientů, u nichž byla diagnóza stanovena v mladším věku ve srovnání s nemocnými s UC vzniklou po 60. roce života [6,7].

U většiny pacientů s UC dochází ke vzplanutí aktivity zánětu jednou či 2krát ročně (intermitující průběh), méně častá je chronicky aktivní UC, při níž nedochází ke spontánní ani medikamentózně navozené remisi [8]. Klinický obraz UC je uniformní a dominují v něm 3 symptomy: krvácení, tenezmy a průjmovité stolice. Intenzita obtíží zpravidla odpovídá aktuální zánětlivé aktivitě a může být značná i u pacientů s krátkým postižením rekta. S rozsahem zánětu stoupá celková závažnost nemoci, riziko závažné alterace stavu při vysoké aktivitě a také riziko kolektomie u nemocných nereagujících adekvátně na medikamentózní terapii [9].

Stejně jako v případě CD, i nemocní s UC mohou být postiženi mimostřevními projevy, jejich vznik je však ve spojení s UC méně častý. Výjimkou je primární sklerozující cholangitida (primary sclerosing cholangitis – PSC), která je přibližně v 80 % asociována s UC. Charakter střevního zánětu je u nemocných s PSC často atypický – dominuje postižení pravého tračníku a aktivita zánětu je obvykle nízká. Odlišný fenotyp střevního zánětu vede některé autory ke konstatování, že IBD s kombinaci s PSC tvoří samostatnou nozologickou jednotku (PSC-IBD) [10].

Konvenční terapie IBD

Základem terapie IBD je léčba medikamentózní. Spolu s ní se uplatňuje i nutriční terapie, chirurgická léčba a léčba endoskopická. Hlavním cílem terapie CD i UC bylo vždy dosažení a udržení klinické remise. V současnosti je však pouhá absence symptomů považována za nedostatečný výsledek léčby a důraz je kladen na dosažení tzv. hluboké remise. Ta je definována jako kombinace klinické remise, vymizení morfologických známek zánětu (endoskopie, CT, MR, USG) a normalizace biologických markerů aktivity, především CRP a fekálního kalprotektinu. Hluboká remise snižuje riziko časného relapsu onemocnění a především snižuje riziko závažných komplikací IBD – opakovaných operací a vzniku karcinomu [11].

Základní terapeutické skupiny používané v léčbě IBD tvoří aminosalicyláty, kortikoidy a imunosupresiva (tzv. konvenční terapie) a dále preparáty spadající do kategorie biologických léčiv. Ve specifických situacích používáme antibiotika a výjimečně probiotika.

Aminosalicyláty

Aminosalicyláty jsou deriváty kyseliny salicylové, v léčbě IBD má dominantní postavení mesalazin (kyselina 5-aminosalicylová – 5-ASA). Jde o aktivní komponentu dříve hojně používaného sulfasalazinu, v němž je 5-ASA vázána tzv. diazovazbou na antimikrobiálně působící sulfonamid sulfapyridin. Tato část složené molekuly sulfasalazinu slouží jako nosič, který brání rychlému vstřebání 5-ASA v orální části tenkého střeva. Současně je však zod-

povědná za řadu nežádoucích účinků, které byly hlavním důvodem k přechodu na mesalazin u většiny pacientů léčených touto lékovou skupinou. Mesalazin je z vazby na sulfapyridin uvolněn v tlustém střevu působením azoreduktáz produkovaných střevními bakteriemi. Podání samotného mesalazinu tedy vyžaduje ochranu před vstřebáním v orální části trávicí trubice. Lze jí dosáhnout těmito způsoby:

- obal léku tvoří pH-dependentní pryskyřice (Eudragit S, L) rozpouštějící se v závislosti na pH střevního obsahu; mesalazin je uvolňován v terminálním ileu a především v tračníku
- kontrolované uvolňování 5-ASA (controlled-release 5-ASA) v průběhu celé trávicí trubice zajišťuje semipermeabilní etylcelulóza obalující drobné mikrogranule 5-ASA
- tzv. multi-matrix systém (MMX) spočívající v uložení 5-ASA v částečně hydrofilní a částečně lipofilní matrici, to vše obaleno pH-dependentním obalem; matrice vytvoří na povrchu sliznice gelovou hmotu, která prodlužuje kontakt se sliznicí, a z ní se postupně mesalazin uvolňuje

Mesalazin působí lokálně na sliznici trávicí trubice, a je tedy vhodným lékem i pro rektální aplikační formy (čípky, mikroklyzmata, rektální pěna). Efektivita léčby 5-ASA závisí na koncentraci látky ve sliznici, přesný mechanizmus účinku není znám. Je pravděpodobné, že jde o kombinaci více účinků na různých úrovních buněčného metabolizmu a regulace zánětlivé odpovědi (útlum lokální tvorby prostaglandinů a leukotrienů působením na metabolizmus kyseliny arachidonové, snížení aktivity jaderného faktoru κB, vychytávání volných kyslíkových radikálů). Za nejvýznamnější je ovšem považován přímý stimulační efekt 5-ASA na PPARγ (peroxisome proliferator-activated receptor γ).

Aminosalicyláty jsou základními léky v terapii lehké a středně těžké formy UC. V indukční fázi jsou aplikovány obvykle v dávce 4–4,8 g denně, efektivní je kombinace orálních forem s léky aplikovanými rektálně. Ve fázi dlouhodobé udržovací léčby jsou obvyklé dávky přibližně 2 g/den. V současnosti je preferována aplikace celé denní dávky jednorázově namísto rozdělení do několika denních dávek; tento postup je efektivní a bezpečný a prokazatelně zvyšuje adherenci pacientů k léčbě [12,13].

Postavení aminosalicylátů v léčbě CD se v posledních 10 letech významně změnilo a většina současných doporučení konstatuje, že aminosalicyláty nejsou v léčbě CD účinné, a to ani v případě lehké formy [14]. Proti tomu ovšem stojí klinická praxe, podle které aminosalicyláty užívá stále značná část pacientů s CD. Existují ovšem i data dokladující efektivitu mesalazinu v léčbě lehkých forem CD. Podle aktuálních doporučení české Pracovní skupiny pro IBD může být mesalazin účinný v léčbě lehké formy ileokolické CD a u nízkorizikových pacientů jako profylaxe po ileokolické resekci. Vždy je však nutno podávat dostatečně vysoké dávky léku (3–4 g denně) [15].

Glukokortikoidy

Glukokortikoidy jsou vysoce účinné protizánětlivé léky, které tvoří základ terapie středně a vysoce aktivních forem IBD. Jejich zavedení do terapie UC Sidney Truelovem v polovině minulého století dramaticky snížilo tehdy vysokou mortalitu pacientů s těžkou formou UC [16]. Na podání kortikoidů odpoví až 90 % pacientů (dříve kortikoidy neléčených), zásadním problémem je však riziko závažných nežádoucích účinků při dlouhodobé terapii. Z tohoto důvodu nejsou vhodné k udržovací léčbě IBD.

Protizánětlivý efekt kortikoidů je podmíněn vazbou na cytoplazmatický glukokortikoidový receptor. Takto vzniklý komplex putuje do jádra, v němž zvyšuje expresi protizánětlivých genů a snižuje expresi genů prozánětlivých. Kortikoidy rovněž přímo působí na NF-κB a některé další transkripční faktory, jejichž prozánětlivou funkci tlumí [17].

Od 90. let minulého století jsou pro léčbu IBD využívány i tzv. topické kortikoidy (budesonid), jejichž předností je nižší toxicita. Ta souvisí jednak se zvýšenou afinitou léku k cílovému receptoru, jednak s urychlenou eliminací látky. Při prvním průchodu játry je metabolizováno až 90 % léčiva, a tímto mechanizmem je redukována systémová dostupnost léku [18].

Indikací k podání systémových kortikoidů je středně a vysoce aktivní UC nebo CD. Útočná dávka je 1 mg prednisonu na kg váhy (nebo dávka ekvivalentní), efekt je obvykle rychlý a dostavuje se u většiny léčených pacientů. Intravenózně aplikované kortikoidy jsou rovněž lékem první volby u nemocných s vysoce aktivní formou IBD, kteří vyžadují hospitalizaci. Hlavním problémem této lékové skupiny je vysoká frekvence nežádoucích účinků a rozvoj kortikodependence. Ta je definována jako relaps zánětu do 30 dnů od vysazení kortikoidu, nebo jako recidiva obtíží při snižování dávky bránící ukončení kortikoterapie během 1 roku. V populačních i kohortových studiích se výskyt kortikodependence pohybuje v rozmezí 28–36 % pro CD a asi 22 % u nemocných s UC [19].

Naděje vkládané do topického kortikoidu budesonidu byly naplněny jen částečně. Důvodem je nižší protizánětlivá účinnost a především fakt, že nebyla prokázána schopnost budesonidu dlouhodobě udržet medikamentózně navozenou remisi. Indikací tak zůstává indukční terapie mírné a středně těžké formy CD, v udržovací terapii nemá, podobně jako systémové kortikoidy, žádné místo [20]. Stejná látka (budesonid) ve formě MMX preparátu byla recentně uvedena do léčby UC [21]. Krátkodobá efektivita u nemocných s lehkou a střední UC je velmi dobrá, postavení léku v dlouhodobé léčbě ukáže blízká budoucnost.

Imunosupresiva

Imunosupresiva představují heterogenní skupinu léčiv, zahrnující thiopurinová analoga (azatioprin, 6-merkaptopurin), metotrexát a cyklosporin A. Nejrozšířenějším lékem této skupiny v terapii IBD je azatioprin, resp. 6-merkaptopurin. Mechanizmus jejich účinku je shodný, 6-merkaptopurin vzniká v organizmu z azatioprinu odštěpením nitroimidazolového jádra. V několika dalších krocích jsou

oba léky metabolizovány na 6-thioguanin nukleotidy, které tvoří finální produkt zodpovědný za farmakodynamické účinky. Ty spočívají jednak v blokádě syntézy purinových bází (a následné replikace DNA) postihující především rychle se dělící buňky (např. lymfocyty), jednak v indukci apoptózy aktivovaných leukocytů blokádou syntézy mitochondriálního antiapoptotického proteinu Bcl-xL (B-cell lymphoma-extra large) [22].

Stále častěji je v posledních letech používán další imunosupresivní preparát – metotrexát. Funguje jednak jako kompetitivní inhibitor enzymu dihydrofolátreduktáza, a brání tak konverzi dihydrofolátu na aktivní tetrahydrofolát nezbytný pro syntézu DNA. K dalším efektům patří zásah do metabolizmu purinů, blokáda aktivace T-buněk a potlačení aktivity B-buněk, nebo indukce apoptózy aktivovaných T-buněk zvýšením senzitivity tzv. Fas receptoru [23].

Cyklosporin A je produktem houby *Tolypocladium inflatum* a mechanizmus jeho imunosupresivního účinku je komplexní. Za jednu z hlavních komponent je považována inhibice fosfatázové aktivity kalcineurinu komplexem tvořeným cyklosporinem a cytosolovým proteinem cyklofylinem. V konečném důsledku dochází ke snížení aktivity T-buněk a snížení produkce prozánětlivých cytokinů [24].

Imunosupresiva jsou součástí terapie CD téměř půl století. Počáteční váhavý postoj k thiopurinům změnila zásadně Pearsonova a Sutherlandova metaanalýza z roku 1995, v níž autoři jasně prokázali jejich pozitivní efekt, který je obzvláště patrný při dlouhodobé terapii [25]. V uplynulých 20 letech byla tato jejich pozice nejprve posílena v souvislosti s tím, jak klesal význam mesalazinu a posléze i budesonidu pro udržovací terapii CD, nástup a rozšíření anti-TNF protilátek však význam thiopurinové monoterapie v udržovací léčbě CD snížilo. Recentní analýza v rámci Cochranovy databáze prokazuje účinnost thiopurinů v udržovací terapii i v profylaktické léčbě po předchozí střevní resekci [26]. V současné době je však efektivita thiopurinů v udržovací léčbě CD zpochybňována a jsou stavěny do pozice pouhých „spoluhráčů" anti-TNF protilátek jako součást kombinované terapie. Jedním z hlavních argumentů jsou výsledky 2 recentních studií, v nichž nebyla prokázána dostatečná efektivita azatioprinu v udržovací terapii u nemocných s nově diagnostikovanou CD [27,28]. Za hlavní výhodu je považována pouze nízká cena těchto léků, naopak je zdůrazňována vysoká frekvence nežádoucích účinků, včetně rizika non-Hodgkinského lymfomu (asociovaného s infekcí virem Eppsteina a Barrové) a nemelanomových kožních nádorů. Je však třeba zdůraznit, že v rámci kombinované terapie riziko nežádoucích účinků nejen neklesá, ale naopak stoupá (zejména riziko oportunních infekcí a hepatosplenického T-lymfomu), byť jsou výsledky sledování na různých souborech nejednotné. Thiopurinová imunosupresiva lze nepochybně považovat za léty prověřenou lékovou skupinu vhodnou nejen k léčbě kombinační, ale v mnoha případech i k monoterapii nemocných s CD.

Na rozdíl od revmatologických indikací, v léčbě CD je efektivní pouze parenterální forma metotrexátu aplikovaná intramuskulárně nebo subkutánně. Metotrexát je alternativou thiopurinů v udržovací terapii CD v základní dávce 10–25 mg s.c. 1krát týdně, délka léčby není limitována. Podobně jako při léčbě thiopuriny je nutno monitorovat krevní obraz a hodnoty jaterních transamináz. Lék je většinou pacientů tolerován velmi dobře, nejčastější nežádoucí účinek – nauzeu – lze významně omezit užitím antiemetik (ondansetron).

Jedinou indikací pro cyklosporin A v léčbě střevních zánětů je v současnosti těžká forma UC nereagující na intravenózní léčbu maximálními dávkami kortikoidů. Lék je podáván intravenózně v dávce 2 mg/kg a jeho účinnost je srovnatelná s efektem infliximabu aplikovaným ve stejné indikaci [29]. Nevýhodou je nutnost následného převedení pacienta na jiné thiopurinové imunosupresivum; v praxi je tedy tato léčba nevhodná u nemocných, u nichž léčba thiopuriny již selhala, nebo ji netolerují.

Antibiotika a probiotika

Antibiotika a probiotika jsou v léčbě IBD používána v některých specifických situacích. Nejčastější indikací je perianální forma Crohnovy choroby a v tomto případě je aplikace ciprofloxacinu a metronidazolu považována za první linii medikamentózní terapie. Současně je však nutná adekvátní chirurgická léčba zahrnující incize abscesových ložisek a drenáže píštělových traktů. Stejná antibiotika jsou používána i při léčbě ostatních hnisavých komplikací Crohnovy choroby, tedy nitrobřišních abscesů a velkých zánětlivých infiltrátů, které jsou projevem perforující formy CD [30]. Ciprinol, resp. metronidazol se rovněž uplatňují v léčbě akutní pouchitidy u nemocných s UC po provedené proktokolektomii a konstrukci IPAA (ileo-pouch-anální anastomóza) [31]. Nejednoznačná zůstává pozice metronidazolu v profylaxi pooperační rekurence CD; podle některých autorů může jeho 3měsíční podávání bezprostředně po resekčním výkonu snížit riziko endoskopické a klinické rekurence onemocnění [30].

Mezi probiotika, jejichž účinnost v léčbě IBD byla adekvátně ověřena, patří *Escherichia coli* kmen Nissle 1917 (preparát Mutaflor) a dále probiotický koktejl 8 bakteriálních kmenů pod označením VSL#3. Zatímco první z uvedených je alternativou mesalazinu v udržovací léčbě UC u nemocných, kteří netolerují léčbu preparáty 4-ASA, u druhého preparátu byla prokázána efektivita v prevenci pouchitidy u nemocných s IPAA [31].

Enterální výživa

Enterální výživa je ve své výlučné formě (exkluzivní enterální výživa) používána zejména v indukční fázi léčby CD u dětských pacientů. Jednoznačná data o její efektivitě v dospělé populaci sice k dispozici nejsou, přesto se jedná o alternativu vhodnou zejména u nemocných v předoperační přípravě (potřeba minimalizovat dávku kortikosteroidů) a také jako doplněk biologické terapie

anti-TNF protilátkami u vysoce rizikových pacientů vyžadujících zlepšení nutričního stavu. Tolerance exkluzivní výživy je v dospělé populaci nízká, běžně je však využívána nutriční terapie doplňková [32].

Biologická léčba idiopatických střevních zánětů

Jako biologická léčiva označujeme preparáty připravované biotechnologickými postupy (pomocí biologického vektoru) a ovlivňující konkrétní mechanizmy buněčné regulace.

Biologika se od klasických, zpravidla organickou syntézou připravených látek zásadním způsobem liší. Nejvýznamnějším rozdílem je velikost jejich molekuly – ta je ve srovnání s konvenčními léčivy podstatně větší a současně náchylnější k degradaci. Dalším obecným rysem biologických preparátů je selektivita, s níž zasahují do nitrobuněčné regulace, zejména v oblasti imunitní a zánětlivé odpovědi. Tato selektivita je ovšem v některých případech pouze relativní (vyjádřena pouze na buněčné úrovni) a nebrání systémovému účinku preparátu. Ten je pak potenciálním zdrojem nežádoucích účinků a komplikací léčby biologikem [33].

Biologika používaná v současnosti v léčbě IBD zahrnují 3 skupiny preparátů [34]:

- protilátky proti tumor nekrotizujícímu faktoru α (anti-TNFα): infliximab, adalimumab, golimumab
- antiintegrinové protilátky: vedolizumab
- protilátky proti interleukinům: ustekinumab

Infliximab je chimérická monoklonální protilátka proti TNFα třídy IgG1 tvořená ze 75 % lidskou a 25 % myší bílkovinnou složkou. Byl prvním biologikem použitým v terapii CD [35]. Pro rutinní léčbu CD je používán od roku 1998, do léčby UC byl zařazen v roce 2006.

Adalimumab je plně humánní protilátkou proti TNFα, rovněž třídy IgG1. Je aplikován formou subkutánní injekce, v léčbě CD je používán od roku 2007, pro terapii UC od roku 2012 [36].

Golimumab je zatím posledním přípravkem ze skupiny protilátek proti TNFα, plně humánní IgG1 protilátka aplikovaná subkutánně. Od roku 2013 je, na základě výsledků studie PURSUIT, možné jeho podávání u nemocných s UC [37].

Vedolizumab je humanizovaná monoklonální protilátka namířená selektivně proti leukocytárním integrinovým receptorům α4β7 používaná od roku 2014 v terapii UC a CD.

Ustekinumab je prvním a zatím jediným představitelem této kategorie biologických léčiv, od roku 2016 je schválen pro léčbu CD [38]. Jde o humánní monoklonální protilátku IgG1 proti podjednotce p40 interleukinu 12 a interleukinu 23.

Indikace a strategie biologické léčby IBD

Biologická léčba CD

Zavedení infliximabu do léčby CD v roce 1998 bylo prvním krokem zásadní změny medikamentózní terapie IBD. Součástí léčby CD se postupně stala další biologika ze skupiny antiTNF protilátek (adalimumab), antiintegrinových protilátek (vedolizumab) a protilátek proti interleukinům (IL) 12/23 (ustekinumab), která rozšiřují možnosti biologické léčby a současně umožňují její pokračování či opakování v případě selhání či intolerance předchozího preparátu [39].

Vedle zavádění nových biologik jsou průběžně upravovány terapeutické režimy včetně dávkování léků, hledají se optimální varianty souběžné imunosupresivní terapie (tzv. combo terapie), možnosti monitorace léčby pomocí farmakokinetických parametrů i nové indikace, jako např. profylaktická léčba po střevní resekci. Současně pokračuje hledání prediktorů efektivní a bezpečné aplikace biologik a změny terapeutických strategií, jejichž cílem je minimalizace strukturálních změn střeva, omezení frekvence a rozsahu chirurgických výkonů a v konečném důsledku ochrana před invalidizujícími následky chronického střevního zánětu [40].

Mezi indikace biologické terapie CD v současné době patří [41]:

- neúčinnost, nebo intolerance konvenční terapie u nemocných se středně a vysoce aktivní CD
- komplexní perianální píštěle
- kortikodependence
- vysoké riziko nepříznivého (invalidizujícího) průběhu CD
- mimostřevní projevy související s vysokou aktivitou zánětu
- časná pooperační rekurence CD po střevní resekci

Luminální forma CD

Na indukční fázi léčby infliximabem a adalimumabem odpovídá v klinické praxi přibližně 85–90 % pacientů s luminální formou CD [42,43], efekt infliximabu se projevuje obvykle dříve než v případě adalimumabu. V dalším průběhu významná část pacientů odpověď ztrácí, v 1. roce dosahuje tento podíl až 25 % při léčbě infliximabem, o něco méně u nemocných léčených adalimumabem [44]. V souboru více než 1 000 pacientů bylo zjištěno, že dlouhodobě (5 let) pokračují v terapii infliximabem necelé dvě třetiny pacientů z těch, kteří odpověděli na indukční fázi léčby, tj. asi polovina celkového počtu pacientů, u nichž byla terapie zahájena [45]. Nepříznivými prediktory dlouhodobého udržení terapie bylo delší trvání choroby před zahájením biologické léčby, izolované postižení ilea, předchozí léčba biologikem, anémie, nevyužívání farmakokinetických parametrů k optimalizaci léčby a nutnost intenzifikace terapie již v prvním roce léčby.

Při ztrátě odpovědi lze u části nemocných efekt léčby obnovit tzv. intenzifikací, která spočívá buď ve zkrácení intervalu mezi aplikacemi (infliximab, adalimumab), nebo v navýšení dávky (infliximab), popř. v kombinaci obou postupů. Rozhodnutí o intenzifikaci by mělo vycházet jednak z posouzení celkového stavu pacienta, ale též z farmakologických parametrů – hladiny léku v krvi a ev. přítomnosti protilátek proti léčivu.

Perianální forma CD

Důležitou indikací biologické terapie CD je perianální choroba, jejíž léčba vykazuje dlouhodobě neuspokojivé výsledky [46]. Důvodem je agresivní podstata tohoto fenotypu CD, minimální dlouhodobá účinnost konvenčních medikamentů a rovněž nedostatky v chirurgické terapii, která je u naprosté většiny nemocných s komplexními píštělemi nezbytnou součástí terapie. Příznivou odpověď na podání infliximabu pozorujeme u dvou třetin nemocných s perianální formou CD, po 1 roce léčby dosáhne remise, tedy zhojení píštělí, přibližně třetina léčených [42,47].

Infliximab je jedinou látkou, u níž byly provedeny studie primárně zaměřené na léčbu perianální choroby, data o efektivitě adalimumabu jsou pouze nepřímá a ukazují pozvolnější nástup efektu, který je však posléze relativně stabilní. Podobně jsou k dispozici i předběžné informace o tom, že v léčbě perianální choroby lze využít také ustekinumab (protilátka proti IL12/23) [48].

Důležitým aspektem v léčbě perianálních forem CD je podle současných poznatků hladina léčiva v séru nemocných. K efektivní léčbě perianálních píštělí je patrně nutno dosáhnout podstatně vyšší hladiny léčiva, než je tomu v případě luminální choroby [49]. V každém případě je biologická terapie pouze součástí dlouhodobé komplexní léčby, jejíž podstatnou složku tvoří chirurgická drenáž píštělových traktů [46].

Akcelerovaná step-up terapie a koncept treat-to-target

V posledních letech je za jednoznačnou indikaci biologické terapie považováno vysoké riziko nepříznivého, invalidizujícího průběhu CD (disabling disease). Pro tuto strategii je používán termín akcelerovaná step-up léčba a jde o racionální kompromis mezi standardní léčbou založenou na postupném navyšování terapie (step-up) a postupem opačným, při němž je biologikum podáno na samém počátku léčby (top-down). Za prediktory nepříznivého průběhu CD považujeme především časný začátek nemoci (diagnóza CD před 17. rokem života), perianální chorobu, extenzivní postižení tenkého střeva a rychlou progresi onemocnění do stadia penetrujících komplikací (intraabdominální abscesy a píštěle) [41]. Součástí akcelerované step-up léčby je obvykle i souběžné podávání imunosupresivní terapie (thiopuriny, metotrexát, combo terapie).

Progresivní průběh CD (a zčásti i UC) a špatná korelace mezi klinickými projevy CD a stupněm morfologických změn jsou důležitými argumenty pro včasné zahájení účinné protizánětlivé léčby. V tomto směru byl v roce 2015 mezinárodní skupinou expertů (IO-IBD) formulován koncept terapie směřující ke konkrétnímu cíli (treat-to-target koncept) [50,51]. Spočívá ve stanovení konkrétních cílů a jejich sledování v předem určených časových obdobích. Nesplnění cílových parametrů vede k úpravě léčby (optimalizaci) ve snaze zvýšit její efektivitu a zabránit vzniku ireparabilního poškození trávicí trubice. Za hlavní cíle léčby CD je považováno vymizení bolestí a normalizace stolice a také zhojení vředových lézí ve střevě. V případě UC je cílem normalizace stolice a zástava krvácení spolu s normalizací endoskopického nálezu. K pravidelnému sledování aktivity IBD slouží vedle endoskopie další zobrazovací metody (USG břicha, MRI), měření tzv. biomarkerů (CRP, fekální kalprotektin) a v budoucnu by jím mohlo být i histologické vyšetření u nemocných s UC. Efektivita tohoto konceptu pro dosažení tzv. slizničního zhojení a také pro snížení rizika závažných komplikací a redukce chirurgických výkonů byla recentně prokázána v několika studiích CALM, POCER, REACT [52–54].

Profylaktická léčba po resekci střeva

Jde o novou a potenciálně velmi důležitou indikaci biologické léčby CD [40]. Omezení potřeby chirurgické léčby je sice jedním z hlavních cílů biologické terapie IBD, přesto je frekvence resekčních výkonů, zejména tzv. ileocékální resekce stále vysoká. Z dlouhodobého hlediska je však důležitější snížit riziko opakovaných resekčních výkonů spojených s rizikem snížení resorpční plochy střeva. I přes využití konvenční terapie přetrvává u značné části nemocných riziko závažné (chirurgické) recidivy, více než polovina pacientů musí v následujících 10–15 letech podstoupit nový operační zákrok [55].

Již v první randomizované a placebem kontrolované studii prokázal Requiero jednoznačný benefit profylaktické aplikace infliximabu po resekčním výkonu v průběhu 1 roku [56]. I ve většině ostatních, z celkem 10 menších studií či kazuistických sérií, byl pozorován příznivý efekt profylaktické léčby infliximabem nebo adalimumabem v období 12–36 měsíců po operaci [57]. Nejednoznačný výsledek přinesla rozsáhlá prospektivní studie (PREVENT), v níž sice nebyl prokázán benefit profylaktické aplikace infliximabu na potlačení klinické rekurence CD, nicméně léčba infliximabem významně snížila riziko rekurence endoskopické [58].

Kombinovaná terapie vs monoterapie

Přínosy a rizika kombinované terapie antiTNF protilátky s imunosupresivem (thiopuriny nebo metrotrexátem) jsou dlouhodobě diskutovány a hodnoceny v klinických studiích i reálné praxi. V případě infliximabu ukázaly 2 prospektivní randomizované studie benefit kombinované terapie s thiopuriny v navození a udržení odpovědi u nemocných s CD (SONIC) [59] a UC (UC SUCCESS) [60], tento výsledek potvrzují i data z klinické praxe [61,62]. V případě adalimumabu jsou výsledky méně jednoznačné, post-hoc analýza studie CHARM přínos combo terapie neprokázala, důvodem však může být metodika studie [63]. Naproti tomu data z reálné praxe a také výsledek rozsáhlé metaanalýzy 18 studií prokazují benefit kombinované léčby adalimumabem a imunosupresivem při navození odpovědi u nemocných s CD [62,64], tento efekt ovšem není patrný ve fázi dlouhodobé udržovací léčby adalimumabem. Pro posouzení kombinované léčby adalimumabem a imunosupresivem v léčbě UC existuje jen minimum informací, svědčí však

ve prospěch kombinované léčby přinejmenším na počátku léčby [65,66].

Není rovněž přesně známo, jak dlouho má kombinovaná terapie u pacientů v remisi trvat. Van Assche ve studii IMID ukázal, že vysazení azatioprinu po 6 měsících kombinované léčby s infliximabem klinický průběh CD nezhoršuje, nepřímé známky však svědčí pro nárůst rizika relapsu [67]. Data z klinické praxe i kontrolovaných studií ukazují, že minimální bezpečná délka kombinované terapie se pohybuje mezi 6–12 měsíci [68,69].

Vysazení imunosupresiva je obvykle vedeno bezpečnostními důvody, alternativou úplného vysazení je v takovém případě např. redukce dávky imunosupresiva přibližně na polovinu. Tento manévr zajistí dostatečný aditivní efekt imunosupresiva a současně snižuje riziko komplikací kombinované terapie [70]. K rozhodnutí může přispět také stanovení hladiny biologika. Drobne ukázal, že u pacientů s vysokou hladinou infliximabu v séru nemělo ukončení léčby azatioprinem negativní vliv na další průběh onemocnění. Naproti tomu vysazení imunosupresiva u nemocných s nízkou či neměřitelnou hladinou infliximabu vedlo ve většině případů k rychlému relapsu onemocnění [71].

Celkově lze tedy současný přístup ke kombinované terapii shrnout do následujících bodů:

- kombinovaná terapie infliximabem a imunosupresivem je efektivnější v indukční fázi terapie CD i UC
- kombinace adalimumabu a imunosupresiva je efektivní v indukční fázi terapie CD, v případě UC jsou informace nedostatečné
- iniciální kombinovaná terapie (6–12 měsíců) může mít dlouhodobý benefit i po vysazení imunosupresiva
- alternativou ukončení imunosupresiva je redukce dávky
- při redukci dávky imunosupresiva nebo jeho vysazení lze využít monitorování hladiny biologika

Nová biologika

V roce 2014 vstoupila mezi biologika používaná v léčbě IBD první látka s jiným mechanizmem účinku, než mají protilátky proti TNF. Byl jím **vedolizumab**, humanizovaná monoklonální protilátka proti leukocytárním integrinovým receptorům α4β7 [72]. Jeho účinnost v terapii CD i UC potvrdil rozsáhlý klinický program GEMINI [73–75]. Zásadní rozdíl oproti systémově působícím antiTNF protilátkám spočívá u vedolizumabu v selektivitě jeho působení v GIT. Ta je dána specifickou lokalizací integrinových receptorů α4β7 na membráně aktivovaných lymfocytů osídlujících trávicí trubici. Podání vedolizumabu vede zpravidla k pozvolnějšímu nástupu účinku, vzhledem k nízké imunogenicitě léku je však navozený efekt dlouhodobý.

V klinické praxi je vedolizumab u nemocných s CD zpravidla lékem 2.-3. linie, nejčastěji po selhání nebo intoleranci antiTNF protilátek [76]. Po jednom roce léčby dosahuje klinické odpovědi polovina pacientů, přibližně třetina jich je ve stádiu klinické remise [77].

U nemocných s vysokým rizikem nežádoucích účinků anti-TNF protilátek, nebo pokud je taková léčba kontraindikována, lze vedolizumab použít i jako biologikum první volby. Typickým příkladem jsou pacienti s roztroušenou sklerózou nebo jiným autoimunitním onemocněním, pacienti ohrožení infekčními komplikacemi a také nemocní s primární sklerozující cholangiitidou.

Dalším biologikem určeným pro léčbu CD je od roku **2016 ustekinumab**. Jde o plně humánní IgG1 protilátku proti společné podjednotce (p40) interleukinů 12 a 23 (IL12, IL23). Účinnost a bezpečnost ustekinumabu prokázaly 3 rozsáhlé studie fáze 3 souhrnně označované zkratkou UNITI [78]. Tyto práce ukázaly efektivitu v indukci odpovědi a remise středně a vysoce aktivní CD a také v udržení takto navozeného efektu po dobu následujících 2 let. Podobně, jako je tomu v případě vedolizumabu, také ustekinumab je lékem vysoce bezpečným. Vzhledem k tomu, že tento lék je používán i v terapii psoriázy, lze jej ideálně využít u nemocných s anamnézou lupénky a také u pacientů s kožními nežádoucími účinky antiTNF protilátek. Stávající indikační podmínky ustekinumabu umožňují navíc jeho zařazení do první linie biologické léčby.

Biologická léčba UC

Biologická léčba UC byla do klinické praxe zavedena v roce 2006 po zveřejnění výsledků studií ACT 1 a 2, které prokázaly účinnost infliximabu v léčbě středně a vysoce aktivní UC [79]. V roce 2012 následoval adalimumab a o rok později golimumab (vše zástupci anti-TNF protilátek). V roce 2014 pak na základě výsledků studie GEMINI 1 [73] vstoupilo do terapie UC první biologikum ze skupiny antiintegrinových protilátek – vedolizumab.

Cílem léčby UC je dosažení stabilní a hluboké remise zánětu, eliminace rizika vzniku střevní neoplazie a nutnosti kolektomie [80]. Mezi základní indikace k zahájení biologické terapie UC patří [81]:

- neúčinnost, nebo intolerance konvenční terapie u nemocných se středně a vysoce aktivní UC
- akutní těžká ataka UC neodpovídající adekvátně na i.v. aplikaci kortikoidů
- kortikodependence
- mimostřevní projevy související s vysokou aktivitou zánětu

Kortikorefrakterní a kortikodependentní UC

Infliximab navozuje krátkodobou odpověď u 60–80 % pacientů s UC, v další fázi ovšem významná část nemocných odpověď ztrácí – kolem 25 % v 1. roce a 10–15 % v každém dalším roce pokračující terapie [80]. Výsledky metaanalýzy 9 kontrolovaných studií potvrdily příznivý efekt antiTNF protilátek na klinický stav nemocných s UC. Poměr šancí (odds ratio) pro dosažení krátkodobé odpovědi nebo remise byl při léčbě biologikem kolem 2,4 oproti kontrolním skupinám, dlouhodobý efekt byl ještě o něco vyšší (OR 2,8–3,2) ve srovnání s kontrolami. Biologická léčba navíc snížila riziko kolektomie přibližně na třetinu [82].

Stejně jako v případě CD je ztráta odpovědi v klinické praxi nejčastějším problémem terapie UC infliximabem

a spolu s výskytem nežádoucích účinků bývá hlavním důvodem k ukončení léčby. Efekt terapie lze u části pacientů obnovit intenzifikací léčby, ev. změnou preparátu (terapeutický switch). Celkově je podíl pacientů s UC se setrvalou odpovědí na infliximab nižší a potřeba intenzifikace léčby naopak vyšší ve srovnání s nemocnými s CD. V souboru více než 400 pacientů léčených infliximabem byla intenzifikace nutná u 67 % nemocných s UC a 46 % pacientů s CD, medián doby do intenzifikace byl u nemocných s UC signifikantně kratší (7 měsíců) ve srovnání s CD (27 měsíců) [83]. Významný rozdíl v potřebě intenzifikovat léčbu infliximabem jsme zaznamenali i v našem souboru pacientů. V průběhu 1. roku léčby byla terapie navýšena u 56 % nemocných s UC a 27 % pacientů s CD (vlastní soubor).

Oproti infliximabu je adalimumab pomalejší v nástupu účinku, přibližně po roce léčby se celkový počet respondérů na infliximab i adalimumab vyrovnává [84]. Data z klinické praxe ukazují, že krátkodobé odpovědi na adalimumab dosáhne 50–75 % nemocných s UC, v průběhu 1. roku léčby pak podíl respondérů klesne na 35–50 %. Relativně nižší účinnost adalimumabu ve srovnání s infliximabem může souviset s několika faktory. V klinické praxi je adalimumab obvykle biologikem druhé volby v léčbě UC po selhání či intoleranci infliximabu. Jeho efekt, podobně jako v případě infliximabu, závisí na sérové koncentraci léku, která může být nedostatečná u pacientů s vysokou aktivitou zánětu a u pacientů s tělesnou hmotností nad 80 kg. Lze proto předpokládat lepší efekt vyšších dávek adalimumabu od samého počátku léčby, taková strategie však zatím nebyla adekvátně testována. V praxi je adalimumab používán více u nemocných se střední než vysokou aktivitou UC. Jeho předností může být pro řadu pacientů možnost aplikace v domácím prostředí a také fakt, že účinnost adalimumabu v terapii UC není pravděpodobně ovlivněna konkomitantní imunosupresivní léčbou, která potenciálně zvyšuje riziko infekčních komplikací léčby.

Golimumab je stejně jako adalimumab plně humánní formou protilátky proti TNFα (IgG1). Od adalimumabu se liší způsobem produkce (k výrobě golimumabu jsou používány transgenní myši); výsledná protilátka se pak vyznačuje vyšší afinitou k TNFα ve srovnání s infliximabem i adalimumabem, vysokou rozpustností a stabilitou a celkově nižší imunogenicitou [85]. Golimumab byl ve 2. polovině roku 2013 schválen Evropskou lékovou agenturou pro léčbu nemocných s UC na základě pozitivních výsledků studií PURSUIT. Vzhledem ke krátké době je k dispozici jen minimum informací o účinnosti a bezpečnosti golimumabu z reálné klinické praxe. Výsledky kontrolované studie svědčí pro to, že ideální pacient pro léčbu golimumabem je nemocný se střední (spíše než vysokou) aktivitou UC, s nutností použít kortikosteroidy od počátku nebo časné fáze onemocnění, s vysokým rizikem kolektomie a přítomností extraintestinálních projevů souvisejících s aktivitou zánětu. Vhodný se jeví i pro nemocné se známkami kortikodependence a intolerance konvenčních imunosupresiv [37].

Vedolizumab (humanizovaná IgG1 protilátka proti leukocytárním integrinovým receptorům α4β7) je u nemocných s UC obvykle biologikem druhé volby [86]. U pacientů s kontraindikacemi systémově působících biologik nebo autoimunitními chorobami je možno zařadit tento lék na první místo.

Akutní těžká ataka UC (tzv. záchranná terapie)

Pacienti s akutní těžkou atakou UC mají vysoké riziko kolektomie – pravděpodobnost chirurgického výkonu dosahuje v průměru 25–30 %, ovšem u nemocných s extenzivním tvarem kolitidy stoupá až k 60 % [87]. Základem léčby je v takovém případě hospitalizace, celková intenzivní péče a aplikace intravenózních kortikoidů – metylprednisolonu v dávce 1 mg/kg/den. Při jejich neúčinnosti v průběhu 5–10 dnů je třeba rozhodnout buď o provedení kolektomie nebo podání léčby druhé volby (tzv. second line terapie). Od 90. let 20. století bylo hlavním lékem druhé volby kalcineurinové imunosupresivum cyklosporin A, výsledky Järnerotovy studie s infliximabem publikované v roce 2005 však zásadně změnily přístup k léčbě této závažné komplikace UC [88].

Výsledky uvedené studie potvrdily předpokládaný efekt infliximabu: do 3 měsíců od podání jedné infuze v dávce 5 mg/kg nebyla kolektomie provedena u 71 % pacientů léčených infliximabem oproti 33 % ve skupině placebové (poměr šancí – odds ratio – byl 4,9 ve prospěch infliximabu). Infliximab v této studii nezvyšoval riziko nežádoucích účinků včetně rizika časných pooperačních komplikací u nemocných, kteří museli podstoupit kolektomii. Ačkoli studie musela být pro pomalý náběr pacientů ukončena předčasně, její výsledky přispěly k zavedení infliximabu jako záchranné terapie u nemocných s UC nereagujících na intravenózní podání kortikoidů.

Už v Järnerotově studii se ovšem ukázalo, že efekt standardní dávky infliximabu není dostatečný u podskupiny pacientů s velmi vysokou aktivitou (fulminantní) UC. Stejné výsledky ukázala i další pozorování a zejména klinická praxe. Ukázalo se, že na rozdíl od CD, u níž vysoká zánětlivá aktivita zvyšuje šance na příznivý efekt biologické léčby, u těžké ataky UC standardní dávky infliximabu často selhávají. Za příčiny jsou považovány ztráty infliximabu zánětem poškozenou sliznicí tračníku do stolice [89], rozsah zánětem poškozené plochy, který je mnohonásobný ve srovnání s relativně ložiskovým zánětem u CD, a zvyšuje tak nároky na neutralizační aktivitu antiTNF protilátky a snížená hladina albuminu, která je nezávislým prediktorem nižších sérových hladin infliximabu [90,91]. Nedostatečná hladina infliximabu v séru je v důsledku zvýšené clearance navíc příčinou zvýšené imunogenicity – tvorby protilátek proti infliximabu s dalším negativním dopadem na farmakokinetické a posléze i klinické parametry [92].

V praxi se proto v současné době jednoznačně prosazuje intenzifikace léčby těžké ataky UC infliximabem od samého počátku terapie, přičemž existují různé varianty tohoto postupu. K nejčastějším patří podání dvojnásobné dávky (10 mg/kg) na počátku léčby, zkrácení intervalu do 2. infuze na 1 týden, aplikace prvních 3 dávek v intervalu 2 týdnů atd. V retrospektivní studii prokázali Gibson et al signifikantní redukci počtu časných kolektomií při podání intenzifikovaného režimu ve srovnání s režimem standardním [93]. Intenzifikovaný režim v léčbě akutní těžké ataky UC podporuje většina expertů Mezinárodní organizace pro IBD (IOIBD), a to přesto, že spolehlivá data z kontrolovaných studií nejsou k dispozici [94].

Literatura

1. Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. Gut 2014; 63(4): 588–597. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2013–304636>.

2. 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(6): 501–509.

3. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. Lancet 2012; 380(9853): 1590–1605. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(12)60026–9>. Erratum in Lancet 2013; 381(9862): 204.

4. de Souza HS. Etiopathogenesis of inflammatory bowel disease: today and tomorrow. Curr Opin Gastroenterol 2017; 33(4): 222–229. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MOG.0000000000000364>.

5. Gower-Rousseau C, Vasseur F, Fumery M et al. Epidemiology of inflammatory bowel diseases: new insights from a French population-based registry (EPIMAD). Dig Liver Dis 2013; 45(2): 89–94. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2012.09.005>.

6. Charpentier C, Salleron J, Savoye G et al. Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. Gut 2014; 63(3): 423–432. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2012–303864>.

7. Gower-Rousseau C, Dauchet L, Vernier-Massouille G et al. The natural history of pediatric ulcerative colitis: a population-based cohort study. Am J Gastroenterol 2009; 104(8): 2080–2088. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2009.177>.

8. Stange EF, Travis SP, Vermeire S et al. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. J Crohns Colitis 2008; 2(1): 1–23. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2007.11.001>.

9. Lukáš M. Idiopatické střevní záněty: nejistoty, současné znalosti a klinický přístup. Galén: Praha 1998. ISBN 80–85824–79–5.

10. Bajer L, Kamenář D, Sticová E et al. Idiopatický střevní zánět u pacientů s primární sklerozující cholangitidou – samostatný fenotyp IBD. Gastroent Hepatol 2014; 68(1): 24–35.

11. Colombel JF, Rutgeerts PJ, Sandborn WJ et al. Adalimumab induces deep remission in patients with Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2014; 12(3): 414–422. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2013.06.019>.

12. 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. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2009.04.004>.

13. Flourié B, Hagège H, Tucat G et al. Randomised clinical trial: once- vs. twice-daily prolonged-release mesalazine for active ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2013; 37(8): 767–775. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/apt.12266>.

14. Travis SP, Stange EF, Lémann M et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. Gut 2006; 55(Suppl 1): i16-i35. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2005.081950b>.

15. Prokopová L, Ďuricová D, Bortlík M et al. [Consensus of the Czech IBD working group]. Guidelines for the administration of aminosalicylates in patients with inflammatory bowel diseases. Gastroent Hepatol 2012; 66(5): 391–400.

16. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. Br Med J 1955; 2(4947): 1041–1048.

17. Ardite E, Panés J, Miranda M et al. Effects of steroid treatment on activation of nuclear factor kappaB in patients with inflammatory bowel disease. Br J Pharmacol 1998; 124(3): 431–433. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjp.0701887>.

18. Edsbäcker S, Andersson T. Pharmacokinetics of budesonide (Entocort EC) capsules for Crohn's disease. Clin Pharmacokinet 2004; 43(12): 803–821. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/00003088–200443120–00003>.

19. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M et al. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. Gut 1994; 35(3): 360–362.

20. 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. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2009.12.002>.

21. Sandborn WJ, Travis S, Moro L et al. Once-daily budesonide MMX® extended-release tablets induce remission in patients with mild to moderate ulcerative colitis: results from the CORE I study. Gastroenterology 2012; 143(5): 1218–1226. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2012.08.003>.

22. Cara CJ, Pena AS, Sans M et al. Reviewing the mechanism of action of thiopurine drugs: towards a new paradigm in clinical practice. Med Sci Monit 2004; 10(11): RA247-RA254.

23. Gabbani T, Deiana S, Lunardi S et al. Safety profile of methotrexate in inflammatory bowel disease. Expert Opin Drug Saf 2016; 15(10): 1427–1437. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/14740338.2016.1218468>.

24. Matsuda S, Koyasu S. Mechanisms of action of cyclosporine. Immunopharmacology 2000; 47(2–3): 119–125.

25. Pearson DC, May GR, Fick GH et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. Ann Intern Med 1995; 123(2): 132–142.

26. Prefontaine E, Sutherland LR, Macdonald JK et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2009; (1): CD000067. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000067.pub2>.

27. Panés J, López-Sanromán A, Bermejo F et al. Early azathioprine therapy is no more effective than placebo for newly diagnosed Crohn's disease. Gastroenterology 2013; 145(4): 766–774. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2013.06.009>.

28. Cosnes J, Bourrier A, Laharie D et al. Early administration of azathioprine vs conventional management of Crohn's Disease: a randomized controlled trial. Gastroenterology 2013; 145(4): 758–765.e2; quiz e14–5. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2013.04.048>.

29. Laharie D, Bourreille A, Branche J et al. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. Lancet 2012; 380(9857): 1909–1915. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(12)61084–8>.

30. Gionchetti P, Dignass A, Danese S et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. J Crohns Colitis 2017; 11(2): 135–149. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw169>.

31. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. J Crohns Colitis 2017; 11(6): 649–670. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx008>.

32. Gomollón F, Dignass A, Annese V et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. J Crohns Colitis 2017; 11(1): 3–25. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org10.1093/ecco-jcc/jjw168>.

33. Lukáš M. Teoretická východiska a současná klinická praxe. In: Pavelka K (ed). Biologická léčba zánětlivých autoimunitních onemocnění v revmatologii, gastroenterologii a dermatologii. Grada: Praha 2014: 247–252. ISBN 978–80–247–5048–4.

34. Lukáš M Obecné principy biologické léčby u IBD. In: Pavelka K (ed). Biologická léčba zánětlivých autoimunitních onemocnění v revmatologii, gastroenterologii a dermatologii. Grada: Praha 2014: 253–264. ISBN 978–80–247–5048–4.

35. Derkx B, Taminiau J, Radema S et al. Tumour-necrosis-factor antibody treatment in Crohn's disease. Lancet 1993; 342(8864): 173–174.

36. Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. Biological therapies for inflammatory bowel diseases. Gastroenterology 2009; 136(4): 1182–1197. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2009.02.001>.

37. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2014; 146(1): 96–109. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2013.06.010>.

38. Lukáš M. Ustekinumab – a new biologic drug for the treatment of Crohn's disease. Gastroent Hepatol 2017; 71(1): 36–39.

39. Lukáš M. Biologická léčba Crohnovy choroby. In: Pavelka K (ed). Biologická léčba zánětlivých autoimunitních onemocnění v revmatologii, gastroenterologii a dermatologii. Grada: Praha 2014: 277–284. ISBN 978–80–247–5048–4.

40. Lukáš M Perspektivy biologické léčby u idiopatických střevních zánětů. Gastroent Hepatol 2014; 68(3): 225–229.

41. Bortlík M, Ďuricová D, Kohout P et al. Guidelines for the administration of biological therapy in patients with inflammatory bowel diseases: Third, updated edition | Doporučení pro podávání biologické terapie u idiopatických střevních zánětů: 3. aktualizované vydání. Gastroent Hepatol 2016; 70(1): 11–26.

42. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. Gut 2009; 58(4): 492–500. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2008.155812>.

43. Peters CP, Eshuis EJ, Toxopeüs FM et al. Adalimumab for Crohn's disease: long-term sustained benefit in a population-based cohort of 438 patients. J Crohns Colitis 2014; 8(8): 866–875. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2014.01.012>.

44. Allez M, Karmiris K, Louis E et al. Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: definitions, frequency and pharmacological aspects. J Crohns Colitis 2010; 4(4): 355–366. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2010.04.004>.

45. Billiet T, Cleynen I, Ballet V et al. Prognostic factors for long-term infliximab treatment in Crohn's disease patients: a 20-year single centre experience. Aliment Pharmacol Ther 2016; 44(7): 673–683. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/apt.13754>.

46. Bortlík M. Současný pohled na léčbu perianálních píštělí u nemocných s Crohnovou chorobou. Gastroent Hepatol 2013; 67(1): 25–29.

47. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. N Engl J Med 2004; 350(9): 876–885.Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa030815>.

48. Sands BE, Gasink C, Jacobstein D et al. Fistula Healing in Pivotal Studies of Ustekinumab in Crohn's Disease. Gastroenterology 2017; 152: S185.

49. Yarur AJ, Kanagala V, Stein DJ et al. Higher infliximab trough levels are associated with perianal fistula healing in patients with Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2017; 45(7): 933–940. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/apt.13970>.

50. Bouguen G, Levesque BG, Feagan BG et al. Treat to target: a proposed new paradigm for the management of Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2015; 13(6): 1042–1050. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2013.09.006>.

51. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. Am J Gastroenterol 2015; 110(9): 1324–1338. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2015.233>.

52. Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. Lancet 2018; 390(10114): 2779–2789. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(17)32641–7>.

53. Khanna R, Bressler B, Levesque BG et al. Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): a cluster randomised controlled trial. Lancet 2015; 386(10006): 1825–1834. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(15)00068–9>.

54. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL et al. Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. Lancet 2015; 385(9976): 1406–1417. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(14)61908–5>.

55. Ahmed T, Rieder F, Fiocchi C et al. Pathogenesis of postoperative recurrence in Crohn's disease. Gut 2011; 60(4): 553–562. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2010.221705>.

56. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. Gastroenterology 2009; 136(2): 441–450. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2008.10.051>.

57. Herfarth HH. Anti-tumor necrosis factor therapy to prevent Crohn's disease recurrence after surgery. Clin Gastroenterol Hepatol 2014; 12(9): 1503–1506. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2014.02.014>.

58. Regueiro M, Feagan BG, Zou B et al. Infliximab Reduces Endoscopic, but Not Clinical, Recurrence of Crohn's Disease After Ileocolonic Resection. Gastroenterology 2016; 150(7): 1568–1578. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.072>.

59. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. N Engl J Med 2010; 362(15): 1383–1395. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0904492>.

60. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. Gastroenterology 2014; 146(2): 392–400. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2013.10.052>.

61. Sokol H, Seksik P, Carrat F et al. Usefulness of co-treatment with immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease treated with scheduled infliximab maintenance therapy. Gut 2010; 59(10): 1363–1368. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2010.212712>.

62. Cosnes J, Sokol H, Bourrier A et al. Adalimumab or infliximab as monotherapy, or in combination with an immunomodulator, in the treatment of Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2016; 44(10): 1102–1113. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/apt.13808>.

63. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. Gastroenterology 2007; 132(1): 52–65. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2006.11.041>.

64. Kopylov U, Al-Taweel T, Yaghoobi M et al. Adalimumab monotherapy versus combination therapy with immunomodulators in patients with Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. J Crohns Colitis 2014; 8(12): 1632–1641. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2014.07.003>.

65. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. Gut 2011; 60(6): 780–787. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2010.221127>.

66. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2012; 142(2): 257–265. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2011.10.032>.

67. Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. Gastroenterology 2008; 134(7): 1861–1868. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2008.03.004>.

68. Filippi J, Laharie D, Michiels C et al. Efficacy of sustained combination therapy for at least 6 months with thiopurines and infliximab in patients with ulcerative colitis in clinical remission: a retrospective multicenter French experience. J Crohns Colitis 2015; 9(3): 252–258. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv001>.

69. Christophorou D, Funakoshi N, Duny Y et al. Systematic review with meta-analysis: infliximab and immunosuppressant therapy vs. infliximab alone for active ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2015; 41(7): 603–612. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/apt.13102>.

70. Yarur AJ, Kubiliun MJ, Czul F et al. Concentrations of 6-thioguanine nucleotide correlate with trough levels of infliximab in patients with inflammatory bowel disease on combination therapy. Clin Gastroenterol Hepatol 2015; 13(6): 1118–1124. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2014.12.026>.

71. Drobne D, Bossuyt P, Breynaert C et al. Withdrawal of immunomodulators after co-treatment does not reduce trough level of infliximab in patients with Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2015; 13(3): 514–521. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2014.07.027>.

72. Bortlík M. Vedolizumab – A novel anti-integrin antibody with high gastrointestinal selectivity. Gastroent Hepatol 2014; 68(6): 481–483.

73. 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. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1215734>.

74. 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. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1215739>.

75. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. Gastroenterology 2014; 147(3): 618–627. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2014.05.008>.

76. Lukáš M. Vedolizumab in the therapy of Crohn's disease. Gastroent Hepatol 2015; 69(2): 146–150.

77. Engel T, Ungar B, Yung DE et al. Vedolizumab in IBD-Lessons From Real-world Experience; A Systematic Review and Pooled Analysis. J Crohns Colitis 2018; 12(2): 245–257. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx143>.

78. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. N Engl J Med 2016; 375(20): 1946–1960. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1602773>.

79. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2005; 353(23): 2462–2476. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa050516>.

80. Lukáš M. Current position and future trends of therapy in ulcerative colitis. Gastroent Hepatol 2013; 67(3): 212–218.

81. Bortlík M. Biologická léčba ulcerózní kolitidy. In: Pavelka K (ed.) Biologická léčba zánětlivých autoimunitních onemocnění v revmatologii, gastroenterologii a dermatologii. Grada: Praha 2014: 265–270. ISBN 978–80–247–5048–4.

82. Huang X, Lv B, Jin HF et al. A meta-analysis of the therapeutic effects of tumor necrosis factor-α blockers on ulcerative colitis. Eur J Clin Pharmacol 2011; 67(8): 759–766. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00228–011–1079–3>.

83. O'Donnell S, Stempak JM, Steinhart AH et al. Higher Rates of Dose Optimisation for Infliximab Responders in Ulcerative Colitis than in Crohn's disease. J Crohns Colitis 2015; 9(10): 830–836. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv115>.

84. Sparrow MP. Adalimumab in ulcerative colitis – efficacy, safety and optimization in the era of treat-to target. Expert Opin Biol Ther 2017; 17(5): 613–621. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/14712598.2017.1309390>.

85. Shealy DJ, Cai A, Staquet K et al. Characterization of golimumab, a human monoclonal antibody specific for human tumor necrosis factor α. MAbs 2010; 2(4): 428–439.

86. Lukáš M. Vedolizumab v léčbě ulcerózní kolitidy. Gastroent Hepatol 2015; 69(1): 29–32.

87. Lynch RW, Churchhouse AM, Protheroe A et al. Predicting outcome in acute severe ulcerative colitis: comparison of the Travis and Ho scores using UK IBD audit data. Aliment Pharmacol Ther 2016; 43(11): 1132–1141. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/apt.13614>.

88. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. Gastroenterology 2005; 128(7): 1805–1811.

89. Brandse JF, van den Brink GR, Wildenberg ME et al. Loss of Infliximab Into Feces Is Associated With Lack of Response to Therapy in Patients With Severe Ulcerative Colitis. Gastroenterology 2015; 149(2): 350–355. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.016>.

90. Fasanmade AA, Adedokun OJ, Olson A et al. Serum albumin concentration: a predictive factor of infliximab pharmacokinetics and clinical response in patients with ulcerative colitis. Int J Clin Pharmacol Ther 2010; 48(5): 297–308.

91. Malíčková K, Bortlík M, Ďuricová D et al. Vliv albuminemie na farmakokinetiku infliximabu u nemocných s idiopatickými střevními záněty. Čes a Slov Gastroent Hepatol 2011; 65(2): 70–74.

92. Hindryckx P, Novak G, Vande Casteele N et al. Review article: dose optimisation of infliximab for acute severe ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2017; 45(5): 617–630. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/apt.13913>.

93. Gibson DJ, Heetun ZS, Redmond CE et al. An accelerated infliximab induction regimen reduces the need for early colectomy in patients with acute severe ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2015; 13(2): 330–335. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2014.07.041>.

94. Herfarth HH, Rogler G, Higgins PD. Pushing the pedal to the metal: should we accelerate infliximab therapy for patients with severe ulcerative colitis? Clin Gastroenterol Hepatol 2015; 13(2): 336–338. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2014.09.045>.

MUDr. Martin Bortlík, Ph.D.
✉ **mbortlik@seznam.cz**

Klinické a výzkumné centrum pro střevní záněty
ISCARE I.V.F., a.s., Praha
www.iscare.cz

Doručeno do redakce: 9. 4. 2018
Přijato po recenzi: 18. 4. 2018