

Léčba střevních zánětů ve 21. století – individualizovaná terapie a telemedicína

Milan Lukáš

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

Monitorování a léčba pacientů s idiopatickými střevními záněty prodělává od počátku nového století dramatické změny, a to s ohledem na způsob sledování, na určení léčebných cílů a sledování terapeutické odpovědi. Nepochybně větší dostupnost moderní a inovativní konzervativní léčby vyžaduje pečlivou rozvahu při volbě nejvhodnějšího preparátu na počátku terapie. Prevalence nemocných s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou postupně narůstá, takže během následujících deseti let se zvětší minimálně o 20–30 %. To bude vyžadovat větší nároky na sledování nemocných a také na nový způsob monitorování efektu zavedené léčby. V tomto kontextu se telemedicína jeví jako jeden z nejvýznamnějších a nejperspektivnějších projektů u pacientů s chronickými a zatím nevyléčitelnými nemocemi.

Klíčová slova: Crohnova nemoc, ulcerózní kolitida, telemedicína.

Treating inflammatory bowel diseases in the 21st century: individualized therapy and telemedicine

Monitoring and therapy in patients with inflammatory bowel disease have been completely changed with regards of monitoring tools, therapeutic aims and pursuance of therapeutic responses since of beginning this century. Uncomparable higher access to the modern and innovative conservative treatment requires precise consideration how to choose optimal drug at the therapy beginning. Crohn's disease and ulcerative colitis prevalence is stable increasing and within next ten years has been expanded more than 20–30%. Higher IBD prevalence will dictate implementation of new tools for long-term follow up. Telemedicine seems to be the most important project implemented in those patients with chronic and incurable disorders.

Key words: Crohn's disease, ulcerative colitis, telemedicine.

V průběhu posledních dvaceti let došlo k významným změnám ve sledování i v léčbě nemocných s idiopatickými střevními záněty (IBD-inflammatory bowel disease), ulcerózní kolitidou a Crohnovou chorobou. Nejeefektivnější terapií je léčba, která není šablonovitě nastavená, ale která je přizpůsobená nejen aktivitě a rozsahu nemoci, ale také jejím vedoucím – fenotypickým projevům. Určující pro výběr terapie je věk pacienta a dosavadní průběh nemoci, odpověď na předcházející léčbu a přítomnost koincidujících chorob. Díky dostupnosti inovativní terapie v běžné klinické praxi se individuální přístup v léčbě stává klinickou náležitostí. Individuální terapie sice musí rámcově dodržovat standardní schémata, avšak plně zohledňuje klinický stav pacienta. Léčebnou strategií rozumíme celkový přístup k léčbě s ohledem na cíle, které chceme dosáhnout. Léčebnou taktikou chápeme konkrétní léčebný postup v konvenční nebo biologické léčbě. Nejedná se pouze o léčbu medikamentózní,

ale často se také ve stanovené léčebné taktice uplatňuje plánovaná chirurgická intervence.

Prognostická kritéria

Idiopatické střevní záněty jsou značně heterogenní klinické jednotky co do klinických projevů a léčebné odpovědi. Obvykle se zahajuje medikamentózní terapie postupným navyšováním dávek léčiv a také rozšiřováním počtu protizánětlivých léků. Není-li dosažen klinický efekt, pak je zpravidla zahájena biologická terapie. Taková léčebná strategie je tradičně označována jako „step-up“. Diskutuje se o tom, zda zavedení nejeefektivnější léčby hned od stanovení diagnózy IBD změní celý průběh choroby a bude minimalizovat vznik komplikací. Takový přístup je označován jako „top-down“ strategie. Hlavním omezením pro „top-down“ postup je, jak selektovat nejvhodnější pacienty, a to hned od stanovení diagnózy, a naopak vyloučit takové nemocné, kteří

ji potřebovat nebudou. Lokalizace Crohnovy nemoci na trávicí trubici se od stanovení diagnózy většinou nemění, kdežto chování choroby se u mnohých pacientů v průběhu doby mění. V době stanovení diagnózy převládá zánětlivá forma nemoci, kdežto po několika letech dominuje forma stenozující nebo perforující. Klinické zkušenosti ukázaly, že začátek choroby v dětském nebo adolescentním věku, extenzivní postižení tenkého střeva, přítomnost peri-análních projevů nemoci a pozitivita protilátek proti některým mikrobiálním antigenům v době diagnózy jsou spojeny s vyšší frekvencí opakovaných hospitalizací a chirurgických intervencí v porovnání s pacienty, kteří tyto fenotypické projevy nevykazují (1, 2).

Pro nemocné s ulcerózní kolitidou se potvrdilo, že lokalizace nemoci se od doby diagnózy mění nejméně u 1/3 nemocných. Více než 30 % nemocných s proktitidou v době diagnózy přejde v dalším průběhu v extenzivní kolitidu. Nepříznivými prognostickými parametry pro ulcerózní kolitidu jsou extenzivní rozsah nemoci, potřeba podávat kortikosteroidy pro vysokou aktivitu zánětu a mladý věk v době diagnózy. Tito nemocní mají horší dlouhodobou prognózu s vyšším rizikem vleklého průběhu nebo nutnosti provedení kolektomie.

Po stanovení diagnózy IBD je vhodné zvážit pravděpodobný další vývoj nemoci a v případě několika negativních klinických prediktorů zvolit neefektivnější terapii. V klinické praxi je v současné době nejvíce preferována tzv. „*akcelerovaná step-up*“ strategie, která je založena na stratifikaci rizika každého pacienta a následným intenzivním monitorováním léčebné odpovědi. Není-li dostatečná odpověď během 3–4 měsíců od zahájení konvenční léčby, pak by měl být pacient převeden na nejúčinnější biologickou terapii (1).

Léčebné cíle

Program STRIDE (Selecting Therapeutic Targets in IBD Patients) se pokusil stanovit nové léčebné cíle léčby u nemocných s IBD. Hlavní cíl léčby je komplexní povahy a zahrnuje nejen klinická hlediska, ale také parametry určené endoskopickým vyšetřením nebo zobrazovacími metodami a případně také laboratorní ukazatele (4).

Hlavním cílem u pacientů s Crohnovou nemocí je normalizace klinických ukazatelů aktivity zánětu, které jsou zpravidla určeny hodnotou symptomového indexu CDAI (< 150) nebo snížením aktivity nejméně o 100 bodů; případně normalizací hodnoty Harvey–Bradshaw indexu (H-B ≤ 4) nebo alespoň snížením celkového skóre o 3 body. Z hlediska pacientových obtíží (PRO-patients reported outcome) se jedná o úpravu bolestí břicha a snížení (normalizaci) počtu stolic. Dalším cílem léčby je považována úprava endoskopického nálezu – slizničního zhojení, za které je považováno zhojení všech vředovitých defektů (6, 7).

U ulcerózní kolitidy je hlavním léčebným cílem normalizace hodnoty tzv. Mayo indexu, který hodnotí frekvenci stolic, krvácení do stolice, bolesti břicha a celkový stav pacienta. Dalším cílem léčby je dosažení úplného endoskopického zhojení sliznice. Z hlediska pacientových obtíží je to úprava hodnoty PRO (patients reported outcome) – které v případě UC znamenají normalizaci počtu stolic a nepřítomnost krve ve stolici. Normalizace histologických změn je novým a relevantním cílem, protože je spojena s dlouhotrvající remisí onemocnění (6, 7).

Léčba k cíli („*Treat to target concept; T² – strategie*“)

Nejvýznamnější důkaz potvrzující správnost T² strategie přinesl projekt CALM. Cílem studie bylo posoudit podíl nemocných dosahujících slizničního zhojení v týdnu 48 od zahájení terapie adalimumabem. Jednoznačně lepší výsledky byly zjištěny ve skupině nemocných, kteří byli monitorováni komplexně, tj. podle klinických a laboratorních kritérií v porovnání se sledováním pouze klinickým. Celkem 30,3 % nemocných, kteří byli monitorováni pouze klinicky pomocí indexu CDAI, dosáhlo slizničního zhojení v porovnání s 45,9 % pacientů, jejichž odpověď na léčbu byla hodnocena komplexně klinicky a pomocí laboratorních parametrů. Využití biologických ukazatelů v hodnocení aktivity nemoci vedlo u 2/3 pacientů v komplexně sledované skupině k optimalizaci (eskalaci nebo de-eskalaci) léčby. Recentně zveřejněná data dlouhodobého sledování, medián sledování 3 roky, potvrdila, že nemocní, kteří docílí v jednom roce léčby endoskopického zhojení, mají v dalším průběhu významně nižší výskyt závažných komplikací, jako je vznik striktur, píštělí nebo mezenterálních infiltrátů, a nižší nutnost hospitalizací a potřebu chirurgické léčby (5, 8, 9, 10, 11).

Individuální přístup a terapie šitá na míru („*Tailored therapy*“)

Patofyziologický mechanismus u Crohnovy nemoci a ulcerózní kolitidy je nejspíše řízena několika odlišnými cestami, které vedou ke stejným fenotypickým projevům těchto nemocí. Ovlivnění pouze jedné patofyziologické dráhy může vést k preferenci jiné, která se do té doby příliš v řízení zánětu neuplatňovala. Jinou příčinou selhání léčby může být pozdní zavedení imunosupresivní a biologické léčby, která působí především na aktivní Th1 populaci lymfocytů, které se uplatňují především v časně fázi nemoci. U déle trvajícího průběhu IBD jsou rozhodující Th2 lymfocyty, které nejsou současnou biologickou léčbou tak významně ovlivněny. Zůstává nezodpovězenou otázkou, zda umíme současnou biologickou terapii správně používat, a to s ohledem na výběr léků a dávkování. Po dvaceti letech užívání infliximabu (anti-TNFa protilátka) v klinické praxi se ukázalo, že metabolismus monoklonálních protilátek je komplexní povahy, je přísně individuální a navíc u konkrétního pacienta se může měnit v průběhu léčby. Z toho vyplývá potřeba nejen individuálního přístupu při výběru léku, ale při dlouhodobém a systematickém sledování pacienta.

Volba biologického preparátu

V současné době nabývá tato otázka velké aktuálnosti. Úvaha o vhodném preparátu je postavena na několika aspektech, z nichž některé jsou také ne-medicínské povahy. Jde především o ekonomickou nákladnost příslušné terapie. Z pochopitelných důvodů se do první linie zařazují léčiva nejlevnější, a teprve při jejich neúčinnosti nebo zvýšenému riziku vedlejších a nežádoucích účinků přicházejí na řadu léky nákladnější. Rozhodnutí managementu zdravotnického zařízení, jaká terapie bude preferována, ochota plátců zdravotní péče podanou léčbu uhradit a také osobní zkušenosti lékaře, jsou významnými okolnostmi v tomto rozhodování. Druhou ne-medicínskou, avšak významnou oblastí je přání pacienta, zda preferuje léčbu s podáním

intravenózním, nebo subkutánním, a také jeho schopnost a ochota aplikovat si léčbu sám, nebo docházet pravidelně do zdravotnického zařízení. Třetím a rozhodujícím hlediskem jsou medicínské aspekty vyplývající z farmakokinetického a farmakodynamického chování podávaného léčiva, aktivita a lokalizace nemoci, předcházející terapie, věk pacienta, komorbiditám a konkomitantní terapii. Pečlivé zhodnocení příslušných kritérií je předpokladem pro zavedení tzv. „terapie na míru“ („tailored therapy“). Bohužel v současné době nejsou v klinické praxi využitelné žádné genetické, biochemické ani histologické prediktory, které by umožnily terapii kauzální nebo alespoň takovou, která blokuje převládající patofyziologický mechanismus zánětu. Princip tzv. „precision medicine“ zůstává i v současné době nedostižným ideálem a v klinické praxi se musíme řídit výhradně empirickými zkušenostmi. Proto je volba biologického preparátu a léčebné strategie kompromisem založeným na zhodnocení několika faktorů. V klinické praxi se ukázalo, že správný „medicínský“ výběr léčby je současně také nejefektivnější strategií ekonomickou. Terapie preparátem sice nejlevnějším, avšak u konkrétního pacienta nevýhodným pro vyšší riziko vedlejších účinků nebo nižší klinické účinnosti, bývá spojena s dalšími náklady na léčbu při řešení komplikací nemoci nebo vedlejších účinků léčby a je navýšena o náklady po nutném převedení na vyšší, zpravidla dražší linii léčby. V terapii IBD platí, že léčba, jež byla zavedena jako první u nemocných, kteří ještě nebyli exponováni biologikem, je nejefektivnější, a to bez ohledu na mechanismus protizánětlivého účinku. Je-li nemocný léčen méně vhodným preparátem v první linii, pak převedení na druhou nebo třetí linii biologické léčby může být spojeno s významně nižší efektivitou. Jinými slovy nesprávné „předléčení“ v první linii biologické léčby snižuje vyhlídky na dlouhodobou efektivitu po převedení na jiné preparáty (11).

Monitorování farmakokinetiky biologických léčiv

Terapeutické monitorování koncentrace léčiv (TDM – therapeutic drug monitoring) a detekce přítomnosti protilátek (ADA – anti-drug antibody) proti anti-TNF léčivům by mělo přinést posun v zavedených léčebných přístupech. Cílem farmakokinetického monitorování je určit optimální dávku biologického léku, která by zajistila dostatečnou hladinu léku v séru a byla uvnitř „terapeutického okna“ tak, aby byla léčba pro pacienta bezpečná a zároveň maximálně efektivní. Monitorování farmakokinetiky se potenciálně může uplatnit u všech biologických léčiv, avšak nejvíce doložených informací se týká infliximabu. V případě biologických monoklonálních protilátek byl zaveden termín C_{trough} , což je nejnižší (údolní) koncentrace léku v séru zjištěná před intravenózním podáním další dávky. Klinické výzkumy potvrdily, že existuje přímá korelace mezi klinickou efektivitou biologické léčby a údolní plazmatickou koncentrací (C_{trough}) biologik. Protilátky proti biologikům (ADA – Anti Drug Antibodies) jsou detekovatelné nejméně u třetiny léčených anti-TNF preparáty a jejich přechodný výskyt se jeví z klinického hlediska jako bezvýznamný. Setrvalé nízké hladiny ADA se však mohou podílet na rozvoji alergických reakcí. Vysoké titry ADA zvyšují rychlost odbourávání léčiva a minimalizují jeho farmakodynamický efekt (15, 19, 22).

Nejvyšší imunogenicitu byla potvrzena u chimerické monoklonální protilátky infliximabu. Klinické výzkumy s novou formou infliximabu,

která se podává subkutánně, přinesly dvě významná zjištění. Vysoká imunogenicitu infliximabu je vedle jeho chimérické struktury podmíněna především intravenózním podáváním, jež vede k prudkým změnám plazmatických koncentrací v době před a po podání infuze. C_{trough} infliximabu je při podávání subkutánním v dávce 120 mg s.c. 1× za 2 týdny několikanásobně vyšší, než je tomu při aplikaci intravenózní 5 mg/kg po 8 týdnech. Tvorba protilátek je při subkutánním podávání velmi nízká, dosahující hodnot, jako je tomu u nových léčiv vedolizumabu a ustekinumabu, řádově jen několika procent. Pro vznik anti-infliximabových protilátek je rozhodující hodnota C_{trough} v týdnu 14, po dokončení indukční fáze. Nižší hladiny pod 3 µg/ml jsou spojeny s významně vyšší pravděpodobností vytvoření ADA v dalším průběhu léčby (20).

Retrospektivní studie ukázaly, že C_{trough} koncentrace infliximabu a adalimumabu mají prediktivní význam pro dlouhodobou terapeutickou odpověď. Důležité terapeutické rozmezí pro dosažení dlouhodobé klinické odpovědi je v případě infliximabu vyšší než 5 µg/ml v týdnu 14 a v případě adalimumabu vyšší než 10 µg/ml v týdnu 6. Jsou důkazy pro to, že slizniční zhojení vyžaduje vyšší hladiny biologik, než které jsou nutné k dosažení symptomatické remise. V případě infliximabu je to rozmezí 6–10 µg/ml, u adalimumabu 8–12 µg/ml. Pro klinickou práci je znalost TDM důležitá pro predikci dlouhodobé odpovědi nebo remise v týdnu 14. Terapeutické monitorování pomáhá optimalizovat monoterapii infliximabem a vyhnout se nadbytečné kombináční terapii, a tím zároveň snižovat potenciální vedlejší účinky kombinované imunosuprese. Velkou výhodou „pro-aktivního“ monitorování TDM je významné snížení potřebných nákladů na podávanou léčbu nutnou k udržení remise. V současné době se uplatňuje monitorování farmakokinetiky v klinické praxi nejčastěji jako „reaktivní“ přístup u těch nemocných, kteří již ztratili klinickou nebo biologickou odpověď na zavedenou terapii, a výsledky o přítomnosti protilátek a výše hladiny (C_{trough}) léčiva se uplatňuje při úpravě dávkování nebo rozhodnutí o ukončení léčby. V budoucnosti lze předpokládat daleko větší uplatnění druhého způsobu, při kterém je monitorování TDM implementováno do pravidelného léčebného a terapeutického schématu. Tento „pro-aktivní“ přístup by mohl umožnit upravit dávkování ještě před vznikem klinických obtíží a také před nastartováním tvorby protilátek. Pro klinickou praxi je vhodné monitorování TDM (C_{trough} / ADA) v těchto situacích: Sekundární selhání se ztrátou odpovědi na biologickou léčbu, u které je vysoký titr ADA indikací ke změně (switch) na jiný anti-TNF preparát, naopak nízká hladina C_{trough} v nepřítomnosti ADA je indikací k optimalizaci léčby (intenzifikaci biologické léčby nebo přidání imunosupresiva). Stanovení C_{trough} a ADA ve 14. týdnu má prediktivní význam pro odhad setrvalé terapeutické odpovědi a může optimalizovat dlouhodobou udržovací terapii a zabránit druhotnému selhání (1, 22).

Monitorování koncentrace biologika v pupečnickové krvi u novorozenců matek léčených biologickou léčbou v graviditě je z klinického hlediska dalším a velmi významným přínosem pro úpravu vakcinačního programu (živé vakcíny) a další sledování novorozenců. Koncentrace biologik dosahuje v průměru trojnásobně vyšší v porovnání s koncentrací léčiva v séru matek, nepříznivé dopady na zdravotní stav takto intrauterinně exponovaných dětí nejsou zatím zaznamenány. Přerušování léčby do 26. týdnu gravidity významně snižuje expozici novorozenců biologiky, nicméně

ně o ukončení nebo přerušení léčby v graviditě by mělo být rozhodnuto v kontextu klinického stavu matky a předchozího vývoje nemoci (1, 16).

Telemedicína

Individualizace péče o nemocné s IBD se zachováním co nejvyšší kvality této péče je aktuálně velkou výzvou pro zdravotnické systémy všech vyspělých zemí. Důvodem je narůstající incidence IBD a s tím spojený velmi vysoký tlak na kapacity specializovaných ambulantních center. Neméně důležitým faktorem je skutečnost, že IBD jsou chronickými zánětlivými chorobami střev se systémovými projevy a komplikacemi, ke kterým může docházet náhle. Specifikem nemocných s IBD je, že ve velké části případů jde o mladé lidi v produktivním věku, kteří mohou vnímat nutnost celoživotního a pravidelného docházení k lékaři za omezující, kteří se ovšem chtějí aktivně podílet na péči o své zdraví a o svou nemoc se aktivně zajímají. Jedním z možných způsobů řešení této výzvy je implementace telemedicínského přístupu do diagnostických a léčebných postupů při péči o nemocné se střevními záněty. Důležitými a očekávanými přínosy telemedicíny je ušetření času pacientům, který je nezbytný k dopravě do zdravotnického zařízení, a také jejich cestovních nákladů. Jde o to, že telemedicína umožňuje vzdálenou komunikaci se zdravotnickým zařízením, a tak pacienti, aniž by museli docházet na pravidelné vizity, zůstávají pod kontrolou a v trvalém spojení se zdravotnickým centrem. Pro poskytovatele zdravotní péče by tento přístup umožnil selekci a větší koncentraci času pro nemocné, kteří jsou nestabilní, komplikovaní nebo vysoce aktivní, kteří vyžadují okamžité a často časově náročné řešení.

Ministerstvo zdravotnictví ČR přijalo v roce 2015 Národní strategii elektronického zdravotnictví ČR 2016–2020, jejímž cílem je podpora poskytování zdravotních služeb s využitím prostředků informačních technologií, což by mělo vést ke zlepšení dostupnosti, kvality, bezpečí a efektivity zdravotnických služeb. Implementace moderních technologií do zdravotnictví by mohla být benefitem pro pacienty, kteří by mohli profitovat ze snadnějšího a rovného přístupu k potřebným zdravotním službám a z přesných informací o svém zdravotním stavu, léčebných plánech a metodách. Zdravotníkům nabízí elektronické zdravotnictví mimo jiné dostupné, přesné a včasné informace o pacientech, úplné a uspořádané přehledy o jejich zdravotním stavu a léčbě nebo možnost snadné týmové komunikace a kooperace s ostatními poskytovateli zdravotních služeb. V neposlední řadě z elektronického zdravotnictví mohou profitovat zdravotní pojišťovny a orgány státní správy, například díky věcným přehledům o parametrech a výkonech příslušné části zdravotnického systému nebo díky účelnějšímu plánování a distribuci zdrojů v souladu s potřebami a očekáváním pacientů a zdravotníků (23).

Další nezbytnou podmínkou implementace telemedicínských postupů do klinické praxe je rozvoj, standardizace a implementace tzv. POCT (Point Of Care Testing) diagnostických systémů. Dle defi-

nice České společnosti klinické biochemie ČLS JEP (5) je POCT nástrojem k optimalizaci diagnostického procesu současnou integrací měření, monitorování a fyziologických pozorování v místě péče o nemocného, kdekoli je to potřebné, přičemž zahrnuje používání techniky u lůžka (včetně přenosných analyzátorů), v ambulanci, anebo techniky vlastněné pacientem (24).

Při distančním monitorování pacientů s IBD se uplatňují POCT systémy s detekcí nejznámějšího a nejrozšířenějšího biomarkeru tíže střevního zánětu, a to fekálního kalprotektinu (FC) (25, 26, 27, 28, 29).

Obecným problémem všech POCT systémů je úroveň analytické validace výsledků měření. Analytické požadavky by měly být shodné s požadavky na klinické laboratoře. K hlavním zdrojům chyb při měření na POCT systémech je nedodržování postupů a nedostatečná kontrola reagentů. Ve vyspělých zemích existují nezávislé organizace k analýze a testování POCT systémů, které poskytují objektivní a na výrobcích a dodavatelích nezávislé informace o kvalitě detekčních systémů a jejich analytických a metrologických charakteristikách. Je ovšem skutečností, že ani nejspokojenější evropská organizace tohoto druhu, skandinávská SKUP (Scandinavian evaluation of laboratory equipment for primary health care) zatím nevydala žádná doporučení k využití POCT systémů k detekci FC.

V České republice byl zahájen pilotní projekt IBD Asistent, který zkoumá možnosti využití telemedicíny v péči o nemocné s IBD, v roce 2018. Jeho primárním cílem je zjistit, zda je telemonitoring vhodným nástrojem pro monitoraci efektivity medikamentózní léčby IBD a zkvalitnění jak poskytované péče, tak i života IBD pacientů (30). Dalšími otázkami, které jsou v projektu analyzovány, je zvýšení kvality péče, např. časnější odhad blížícího se relapsu, oddálení vzniku závažných komplikací, zvýšení motivace pacienta k lepší péči o své chronické onemocnění, zvýšení efektivity péče při současném snížení nákladů na poskytování zdravotní péče, jakož i časová úspora pacienta i lékaře.

Systém IBD Asistent využívá kombinace webového rozhraní se „self-monitoringem“ fekálního kalprotektinu (11). Obě aplikace jsou nenáročné a rychlé. Po proškolení a s pomocí edukačních materiálů je naprostá většina nemocných schopna napoprvé správně provést domácí měření FC, přičemž úspěšnost není závislá na věku, pohlaví či dosaženém vzdělání nebo povolání pacientů. Možnými komplikacemi, na které je třeba při telemonitoringu myslet, jsou výpadky mobilní a internetové sítě a opomenutí nastavení automatických aktualizací softwaru v mobilních telefonech a jiných elektronických zařízeních. Na základě pozitivních zkušeností s uvedeným pilotním telemedicínským projektem IBD-asistent a s velkým přispěním coronavirové pandemie byl v Klinickém centru ISCARE, a. s., v červenci 2020 zahájen provoz Virtuální IBD kliniky. V současné době je zde zaregistrováno přes 600 nemocných se střevními záněty, kteří využívají sledování v podobě pravidelného „reportu“ validovaných dotazníků a vyšetřování fekálního kalprotektinu v domácích podmínkách.

LITERATURA

1. Lukáš M. Cílená a biologická léčba v gastroenterologii. In Cílená a biologická léčba Edited by: Vladimír Tesář, Mladá fronta 2019.
2. Charpentier C, Salleron J, Savoye G et al. Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. Gut 2014; 63: 423–432 doi: 10.1136/gutjnl-2012-303864.
3. Pariente B, Cosnes J, Danese S et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Léman score. Inflamm Bowel Dis 2011; 17: 1415–1422.
4. Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ, Sands BE et al. Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): Determining therapeutic goals for treat to target. Am J Gastroenterol 2015; doi: 10.1038/ajg.2015.233.

5. Pariente B, Mary JY, Danese S et al. Development of the Léhmann index to assess digestive tract damage in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2015; 148(1): 52–63.
6. Ďuricová D, Pfeiferová M, Bortlík M et al. Kvalita života pacientů s idiopatickými střevními záněty v České republice – multicentrická studie. *Gastroent Hepatol* 2018; 72(1): 11–19.
7. Jowett SL, Seal CJ, Barton JR et al. The short inflammatory bowel disease questionnaire is reliable and responsive in clinically important change in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(10): 2921–2928.
8. Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P et al. Effect of tight control management of Crohn's disease (CALM): a multicenter, randomized controlled phase 3 trial. *Lancet* 2017; doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32641-7.
9. Yzet C, Ungaro B, Bossuyt P et al. Endoscopic and deep remission at 1 year prevents disease progression in early Crohn's disease: long term data from CALM. *J Crohn's Colitis* 2019; 13: S25–S26.
10. Khanna R, Bressler B, Levesque BG et al. Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): a cluster randomized controlled trial. *The Lancet* 2015; doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00068-9.
11. Bortlík M, Ďuricová D, Kohout P et al. Doporučení pro podávání biologické léčby. Čtvrté přepracované vydání. *Gastroenterol Hepatol* 2019; 73(1): 15–27.
12. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005; 353(23): 2462–2476.
13. Ďuricová D, Lukáš M. Který typ biologické léčby zvolit u nemocných s IBD? *Remedia* 2019; 29: 67–71.
14. Lukáš M. Biologická léčba idiopatických střevních zánětů. In: Pavelka K, Arenberger P, Lukáš M et al (eds). *Biologická léčba zánětlivých autoimunitních onemocnění v revmatologii, dermatologii a gastroenterologii*. Praha: Grada 2014.
15. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010; 362(15): 1383–1395.
16. Ďuricová D, Dvorakova E, Hradsky O et al. Safety of Anti-TNF-Alpha Therapy During Pregnancy on Long-term Outcome of Exposed Children: A Controlled, Multicenter Observation. *Inflamm Bowel Dis*. 2019; 25(4): 789–796.
17. Moens A, van Hoeve 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*. 2019; 13(Suppl 1): S041–S042.
18. Lund T, Thomsen SF. Use of TNF-inhibitors and ustekinumab for psoriasis during pregnancy: A patient series. *Dermatol Ther*. 2017; 30(3).
19. Lukáš M. Klinický význam monitorování farmakokinetiky biologických léčiv u nemocných s idiopatickými střevními záněty. In: *Novinky v gastroenterologii*. Edited by Julius Špičák, Grada 2017.
20. Schreiber S, Ben Horin S, Ye BD et al. Development of novel autoinjector of subcutaneous infliximab CT-P13: Phase 1 Randomized open – label, single dose trial to compare to pharmacokinetics and safety to prefilled syringe in healthy subjects. *J Crohn's Colitis* 2019; 13: S458.
21. Pudilová K, Kolář M, Ďuricová D et al. Early vedolizumab trough level are not associated with a short term response in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2019; 13: S356.
22. Papamichael K, Cheifetz A S. Therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease: for every patient and every drug. *Curr Opin Gastroenterol* 2019; 35: 302–310.
23. Ministerstvo zdravotnictví ČR. Posouzení realizovatelnosti vybraných oblastí Národní strategie elektronického zdravotnictví. Verze 2.04. Praha, 2016. Licencováno pod CC BY 4.0, licenční podmínky dostupné z: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.
24. Doporučení výboru ČSKB 2006. Správné zavádění a používání POCT. Dostupné z: www.cskb.cz
25. Elkjaer M. E-health: web guided therapy and disease-self management in ulcerative colitis. Impact on disease outcome, quality of life and compliance. *Dan Med J* 2012; 59(7): B4478.
26. de Jong M et al. Development and Feasibility Study of a Telemedicine Tool for All Patients with IBD: MyIBDcoach. *Inflamm Bowel Dis*. 2017; 23(4): 485–493.
27. de Jong MJ et al. Telemedicine for management of inflammatory bowel disease (myIBDcoach): a pragmatic, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017(2); 390(10098): 959–968.
28. Singh S, Brill JV, Proudfoot JA, Metcalfe L, Vu L, Sandborn WJ, Kosinski LR. Project So-nar: A Community Practice-based Intensive Medical Home for Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018; 16(12): 1847–1850.
29. Atreja A, Khan S, Rogers JD, Otobo E, Patel NP, Ullman T, Colombel JF, Moore S, Sands BE. HealthPROMISE Consortium Group. Impact of the Mobile HealthPROMISE Platform on the Quality of Care and Quality of Life in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Study Protocol of a Pragmatic Randomized Controlled Trial. *JMIR Res Protoc*. 2015; 4(1): e23.
30. Malíčková K, Pešinová V, Kolář M, Lukáš M. POCT systém detekce hladin fekálního kalprotektinu při telemonitoringu pacientů s idiopatickými střevními záněty. *Klin Biochem Metabol* 2019; 27(48): 72–77.