

# Kýžené cíle léčby IBD a jak jich dosáhnout

## Desired IBD treatment goals and how to achieve them

**Společnost Takeda do svého tradičního IBD Fóra, které se letos konalo 8.–9. června v Jičíně, pozvala prof. Fernanda Magra, MD, PhD, z Universidade do Porto, ředitele oddělení klinické farmakologie a konzultujícího gastroenterologa v Centro Hospitalar Universitário de São João v portugalském Portu. Prof. Magro byl letos zvolen za příštího prezidenta Evropské organizace pro Crohnovu nemoc a ulcerózní kolitidu (ECCO).**

Úvodní dvě přednášky IBD Fóra byly věnovány společnému tématu – jaké cíle by měly být dosaženy v léčbě Crohnovy nemoci (CD) a ulcerózní kolitidy (UC) a jak jich dosáhnout pokud možno již dnes s využitím aktuálně dostupných možností léčby a těsného monitoringu jejího účinku. O své pohledy na tuto problematiku se podělili již uvedený prof. Magro a prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc., AGAF, přednosta Klinického a výzkumného centra pro střevní záněty ISCARE. Protože se jejich přednášky vzájemně doplňovaly, je následující text kompilací obou sdělení podle hlavních témat.

### Cíle léčby

Prof. Lukáš připomněl existenci mezinárodního konsenzu STRIDE-II, který pro léčbu idiopatických střevních zánětů (IBD) v čase definuje tři skupiny cílů:

- **krátkodobé** (v horizontu týdnů): klinická remise s ústupem symptomatologie;
- **střednědobé** (v horizontu měsíců): normalizace biochemických markerů, tzn. hladin fekálního kalprotektinu (FCal) a C-reaktivního proteinu (CRP), endoskopická remise, předcházení vzniku strukturálních změn, budoucím hospitalizacím a operacím;
- **dlouhodobé** (v horizontu mnoha let): slizniční zhojení, transmurní zhojení (CD), histologické zhojení a eliminace/clearance onemocnění (UC) – bez invalidity a s kvalitou života srovnatelnou se zdravou populací. „Nemůžeme bohužel zatím hovořit o vyléčení coby finálním cíli, protože dosud neznáme příčiny vzniku IBD,“ připomněl prof. Lukáš.

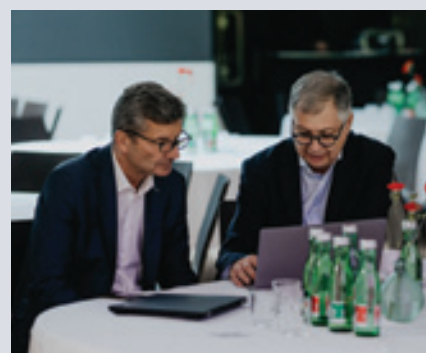
Základem je podle konsenzu STRIDE-II těsný monitoring pacientů v čase – pokud se ukáže, že některý cíl není naplněn nebo jej pacient po předchozím dosažení zase ztratil, je podle uvedeného konsenzu doporučeno intenzifikovat stávající terapii, kombinovat ji s dalšími možnostmi, popřípadě ji změnit (Turner D et al, *Gastroenterology* 2021; 160: 1570–1583).

### Proč klinická remise sama o sobě nestačí

Prof. Magro se věnoval IBD coby progresivnímu onemocnění. Uvedl, že téměř 30 % pacientů s CD má již v čase diagnózy strikturující (B2) nebo penetrující (B3) onemocnění. V průběhu 30 let trvání nemoci se k těmto komplikacím dopracují tři čtvrtiny všech pacientů s CD.

„Je to proto, že pouhá kontrola symptomů sama o sobě negarantuje ani řešení střevního zánětu, ani prevenci poškození střeva. Symptomy jsou jen špičkou ledovce, pod nimiž se skrývá zánět ve všech svých rovinách – slizniční, transmurní, histologické i molekulární. Léčba nad rámec symptomů je proto nezbytná, aby se předešlo dlouhodobému poškození střeva,“ zdůraznil prof. Magro (Cleylen I et al, *Lancet* 2016; 387: 156–167; Noor NM et al, *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 80–92; Sandborn WJ et al, *J Crohns Colitis* 2014; 8: 927–935; LeBerre C et al, *Gastroenterology* 2021; 160: 1452–1460).

Prof. Lukáš ve stejné souvislosti uvedl výsledky evropské populační kohorty 488 pacientů s nově diagnostikovanou CD (Burisch J et al, *Gut* 2019; 68(3): 423–433). Z nich 14 % v mediánu 21 měsíců pro-



V přestávce letošního IBD Fóra – na snímku (zleva) prof. Milan Lukáš a prof. Fernando Magro.

Foto: archiv redakce.

greovalo do strikturujícího anebo penetrujícího onemocnění, 36 % v mediánu 6 měsíců vyžadovalo hospitalizaci a 22 % v mediánu 7 měsíců potřebovalo operaci. „Rozpor mezi 14 a 22 % si vysvětlují tím, že třetina pacientů má už v době diagnózy strukturální změny na trávicí trubici,“ přidal svůj komentář prof. Lukáš.

### Window of opportunity u CD se neotevírá nadlouho

Prof. Magro zdůraznil, že biologická léčba IBD užívaná v posledních desetiletích pravděpodobně narazila na strop svých možností. Publikoval systematický přehled a metaanalýzu (Magro F et al, *United European Gastroenterol J* 2023; 11: 202–217) obsahující 25 studií s celkem 8 879 pacienty s CD. „Zjednodušeně řečeno jsme zjistili, že výsledky biologické léčby oproti placebo zůstávají po celou dobu beze změny a šance na dosažení klinické remise ani klinické odpovědi se s postupem času nemění,“ uvedl prof. Magro.

Na těch samých studiích Ben-Horin ve své metaanalýze (Ben-Horin S et al, *Gastroenterology* 2022; 162: 482–494) prokázal, že časná intervence je účinnější než pozdější – alespoň u CD, v případě UC se taková souvislost neprojevila. „Ale 84 % pacientů s CD a 80 % pacientů s UC v analyzovaných studiích mělo délku svého onemocnění již > 18 měsíců, medián byl 6,6 roku u CD a 4,5 roku u UC, v žádném případě se tedy nejednalo o časné onemocnění,“ upozornil na důležitý detail prof. Magro.

Klíčová je tedy – alespoň u CD – definice časného onemocnění. Jak uvedl prof. Magro, nepoužívanější je tzv. pařížská definice, v níž se pod pojmem „pacienti s časnou CD“ rozumějí osoby s délkou trvání onemocnění ≤ 18 měsíců, které dosud neužívaly žádné léky modifikující chorobu, tedy ani imunomodulátory, ani biologické léky (Peyrin-Biroulet L et al, *Am J of Gastroenterol* 2012; 107: 1770–1776). Ovšem je zde také práce (Esteveinho MM et al, *Therap Adv Gastroenterol* 2022; 15: 1–19), kde se hovoří o délce trvání < 2 roky, bez užívání kortikosteroidů, antimetabolitů i biologických léků, bez klinické, endoskopické nebo radiologické aktivity, bez píštěl, abscesů, striktur, operace či dysfunkce trávicího traktu.

„Odhadovaná doba pro zahájení léčby po stavení diagnózy CD vychází v klinických a kohortových studiích na 18 měsíců, po které zůstává otevřeno window of opportunity i pro nasazení terapie, která by mohla modifikovat další průběh nemoci,“ uvedl k danému tématu prof. Lukáš. Z recentních literárních dat zrekapituloval, že:

- biologická léčba zahájená do 3 let od diagnózy CD snižuje významně – až o polovinu – potřebu chirurgických výkonů, především resekčních (Hamdeh S et al, *Inflamm Bowel Dis* 2022; 26: 1808–1818);
- biologická léčba zahájená do 2 let od diagnózy CD významně zvyšuje šanci nemocných na dosažení slizničního zhojení, zlepšuje hodnotu Lemanna indexu pro hodnocení stupně

ireverzibilního poškození střeva a snižuje riziko strukturálních změn trávicí trubice (Ungaro RC et al, *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51: 831–842; Lauriot dit Prevost C et al, *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51: 889–898; Safroneeva E et al, *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 977–989);

- biologická léčba zahájená do 1 roku od diagnózy CD zdvojnásobuje šanci pacientů dosáhnout hluboké remise, tedy remise bez potřeby kortikosteroidů a zároveň se slizničním zhojením (Mastrorandi M et al, *Front Med (Lausanne)* 2019; 6: 234; Panaccione R et al, *J Crohns Colitis* 2019; 13: 725–734).

### Důkazy ve prospěch časné léčby CD

Prof. Magro při rekapitulaci důkazů uvedl jako první systematický přehled a metaanalýzu 47 studií s více než 18 000 pacienty s CD (Ungaro RC et al, *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51: 831–842) prokazující, že časná anti-TNF léčba do 2 let od diagnózy je spojena s vyšším poměrem šancí (OR – odds ratio) na dosažení klinické remise u dospělých (OR 1,99) i dětských (OR 2,10) pacientů. Totéž platilo i pro slizniční zhojení u dospělých (OR 2,44) a pediatrických (OR 1,15) pacientů.

Window of opportunity pro zahájení léčby do 2 let od diagnózy CD platí i pro jiné biologické léky – konkrétně pro vedolizumab. US VICTORY Consortium sledovalo pacienty s CD a dobou trvání nemoci ≤ 2 roky vs. > 2 roky – ti z první skupiny měli při léčbě vedolizumabem vyšší míru dosažení klinické remise (38 vs. 23 %), kortikoid-free remise (43 vs. 14 %) i slizničního zhojení (29 vs. 13 %) (Faleck D et al, *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: P2497–P2505).

Ve studii LOVE-CD s vedolizumabem (Löwenberg M et al, *Gastroenterology* 2019; 157: 997–1006) byla vyšší míra endoskopických remisí (SES-CD < 4) dosažena po 52 týdnech v nejnižším kvartilu podle délky trvání onemocnění ≤ 5 let (46 %) oproti vyšším kvartilům – v tom nejvyšším (> 15,5 roku) se jednalo jen o 26 %.

(Pozn. red.: design studie LOVE-CD – open label forma, dospělí pacienti se středně těžkou až těžkou aktivní CD, n = 110, vedolizumab 300 mg i.v. v běžném dávkování po 8 týdnech, s možností dávky v 10. týdnu, primární cíl – klinická remise [CDAI ≤ 150], endoskopická remise [SES-CD < 4] v týdnu 26 a 52).

Ve studii VERSIFY (Danese S et al, *Gastroenterology* 2019; 157: 10007–11018) vedla léčba vedolizumabem k vyšší míře endoskopických remisí u pacientů s CD s kratší dobou trvání nemoci (< 1 rok) ve 26. týdnu (primární cíl) 37,5 % vs. 10,5 % (3–7 let) a vs. 7,1 % (> 7 let). Totéž platilo i po 52 týdnech (ve stejném pořadí 100 % vs. 8,3 % vs. 11,5 %).

(Pozn. red.: design studie VERSIFY – open label forma, dospělí pacienti se středně těžkou až těžkou aktivní CD, rozdělena na část A [trvajících 26 týdnů, n = 101] a část B [probíhala jako 26týdenní extenze, n = 54], vedolizumab 300 mg i.v. v běžném dávkování po 8 týdnech, bez možnosti dávky v 10. týdnu, primární cíl – endoskopická remise [SES-CD ≤ 4] v 26. týdnu).

### Disease clearance – nový koncept pro UC

Jak uvedl prof. Lukáš, koncept disease clearance, chcete-li eliminace či „vyčištění od jakýchkoli známek onemocnění“ UC, navrhl Silvio Danese (Danese S et al, *J Crohn's Colitis* 2021; 15(Suppl 1): S305; d'Amico F, Peyrin-Biroulet L, Danese S, *United European Gastroenterol J* 2023; 11: 717–719).

Koncept disease clearance jako cíl léčby UC je definován jako kombinace dosažení:

- **klinické remise** (částečné skóre Mayo ≤ 2 a hodnota žádného subskóre > 1 – vyjma sigmoidoskopického subskóre);
- **endoskopického zlepšení** (endoskopické subskóre ≤ 1);
- **minimální histologické aktivity** onemocnění (skóre RHI < 5).

Podle Daneseho subanalýzy dosáhlo výše definované clearance UC v 52. týdnu 30 % pacientů s vedolizumabem.

Prof. Lukáš zdůraznil, že pokud je dosaženo clearance UC, má to dlouhodobý význam pro snížení nutnosti hospitalizací i kolekto-mií (Travis et al, *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2011; 34: 113–124).

### Výběr léčby IBD – účinnost vedolizumabu lze predikovat

V situaci, kdy je pro léčbu IBD k dispozici více monoklonálních protilátek i malých molekul s různým mechanismem účinku, nabývá na významu otázka, který lék pro konkrétního pacienta vybrat. Na rozdíl např. od onkologie nebyly dosud identifikovány biomarkery, které by odpověď na určitou léčbu predikovaly.

Alespoň pro jeden lék, konkrétně vedolizumab, ale již určitý nástroj existuje – jedná se o tzv. clinical decision support tool (CDST), který byl validován díky VIC-

TORIA Consortium (*Dulai PS, Gastroenterology* 2018; 155: 687–695).

Pro predikci účinku vedolizumabu u pacientů s CD se v něm používá kombinace pěti parametrů, z nichž každý má určitou bodovou hodnotu. Konkrétně:

- žádná předchozí operace střeva;
- žádná předchozí anti-TNF léčba;
- nepřítomnost fistulujícího onemocnění;
- výchozí koncentrace albuminu;
- výchozí koncentrace CRP.

Prof. Magro uvedl, že podobný CDST byl validován i pro predikci účinku vedolizumabu u pacientů s UC (*Dulai PS, Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2020; 18: 2952–2961). V tomto případě se jedná o kombinaci čtyř parametrů:

- délka trvání onemocnění  $\geq 2$  roky;

- žádná předchozí anti-TNF léčba;
- výchozí střední endoskopická aktivita onemocnění;
- výchozí koncentrace albuminu.

Prof. Magro zdůraznil, že CDST je nástroj specifický pouze pro vedolizumab, pro predikci odpovědi na léčbu anti-TNF nebo ustekinumabem není určen.

Ing. Kateřina Michnová  
šéfredaktorka Care Comm s.r.o.  
katerina.michnova@carecomm.cz

Videozáznamy všech přednášek letošního IBD Fóra v Jičíně můžete zhlédnout po naskenování následujícího QR kódu.



## Registry – okno do skutečného světa klinické praxe

Pozornost byla na letošním IBD Fóru věnována i významným tuzemským registrům pacientů s léčbou onemocnění gastrointestinálního traktu – CREDIT, PROFIT a REDNUP.

### CREDIT

Je koncipován jako neinterventní multicentrická retrospektivně prospektivní databáze pacientů s IBD, kteří jsou léčeni biologiky a v posledních letech také inovativními malými molekulami. Registr vznikl z iniciativy Pracovní skupiny pro idiopatické střevní záněty, funguje od března roku 2016, je zaštitěn Českou gastroenterologickou společností ČLS JEP a aktuálně je do něj zapojeno 40 center z celé ČR.

V současné době jsou v registru CREDIT data od bezmála 8 000 pacientů. Zatímco v prvním roce fungování výrazně převládaly osoby s CD (přibližně ze tří čtvrtin), tento poměr se postupně mění a dnes tvoří cca třetinu pacienti s UC.

### PROFIT

Tato multicentrická retrospektivně prospektivní databáze zahrnuje data pacientů s perianální Crohnovou nemocí. Od srpna roku 2019 se zde soustředí i vý-

sledky léčby perianálních píštělí darvadstrocelem, tedy mezenchymálními kmenovými buňkami.

V registru PROFIT jsou zatím vyhodnocena data 101 pacientů, kterým byl darvadstrocel aplikován mezi srpnem 2019 a listopadem 2022, tedy kteří mají za sebou minimálně 6měsíční dobu sledování. Celkem 85 % z nich je na imunosupresivní léčbě a až na jednoho již všichni absolvovali i biologickou léčbu, což je mj. i aktuálně platná podmínka indikace léčby mezenchymálními kmenovými buňkami. Důležitým detailem je, že po střední dobu 20 měsíců byli před výkonem na stabilní léčbě, tzn. že jejich onemocnění bylo v klidové fázi. K aplikaci mezenchymálních buněk došlo v mediánu 50 měsíců po první drenáži perianálních píštělí a pacienti před aplikací podstoupili 7 malých výkonů, aby byla choroba kolem konečníku co nejvíce v klidu, což je pro konečný výsledek důležité.

### REDNUP

Registr domácí nutriční podpory byl založen v roce 1993 Společností klinické výživy a intenzivní metabolické péče za účelem shromažďování dat o dospělých a dětských pacientech na domácí parenterální výživě – nyní jsou v registru REDNUP k dispozici záznamy od 1 840 pacientů, pro něž je domácí parenterální výživa život zachraňující intervencí při chronickém střevním selhání, kdy gastrointestinální trakt není schopen zajistit dostatečnou resorpci nutrientů a tekutin.

V současné době je v ČR 28 center domácí parenterální výživy – 21 pro dospělé a 7 pro dětské pacienty. Podle aktuálních dat z registru činila v roce 2022 prevalence chronického střevního selhání 5,6/100 tis. obyvatel a v témže roce bylo vykázano více než 150 tis. katétr-dnů, což je důležitý údaj pro možnosti přesnějšího srovnávání a analýz.

# Nejdůležitějším cílem je kvalita života

S prof. Fernandem Magrem jsme měli možnost hovořit osobně – a to byla příležitost doptat se jej na některé detaily související s obsahem úvodních přednášek IBD Fóra.

**Jako zvoleného příštího prezidenta ECCO se Vás nemohu úvodem nezeptat na to, které dosud nenaplněné potřeby v managementu a léčbě pacientů s IBD považuje ECCO za prioritní?**

Nepochybně jde o hledání a nalézání takových strategií léčby, které nám umožní zasáhnout cíle ležící dál než „pouhá“ klinická remise. Nejde jen o nové léky, ale také o způsob jejich používání a monitoring jejich účinku. Nesmíme se zastavit, když pacient dosáhne kortikoid-free remise, musíme se soustředit na normalizaci biochemických, endoskopických i histologických parametrů a bránit dlouhodobým strukturálním změnám, hospitalizacím, operacím a invaliditě. Protože tím nejdůležitějším cílem, se kterým se musíme naučit dobře zacházet, je kvalita života našich pacientů, pokud možno plně srovnatelná s většinou populací (pozn. red.: Turner D et al, *Gastroenterology* 2021; 160: 1570–1583; LeBerre C et al, *Gastroenterology* 2021; 160: 1452–1460).

Dnešním problémem je, že všechny pacienty s CD a UC léčíme stejným způsobem podle předpokladu, že „one size fits all“. Ale to není adekvátní – průběh onemocnění je heterogenní, léky a léčebné strategie mají k dokonalosti daleko a je třeba je personalizovat a zvažovat individuální rizika (pozn. red.: Turner D et al, *Gastroenterology* 2021; 160: 1570–1583; LeBerre C et al, *Gastroenterology* 2021; 160: 1452–1460).

**Velký prostor byl v přednáškách věnován „oknu příležitosti“ pro časnou biologickou léčbu CD. Mohl byste shrnout, kdo z ní bude pravděpodobně profitovat nejvíce?**

Určitě pacienti ve vysokém riziku, v případě CD se začátkem onemocnění v mladém věku, perianálním onemocněním, extenzí do ilea, dále kuřáci, ne-

mocní s pozitivní sérologií, s nedostačným slizničním hojením po indukci a s potřebou časného podávání kortikosteroidů (pozn. red.: LeBerre C et al, *Gastroenterology* 2021; 160: 1452–1460). Dále pacienti po selhání konvenční léčby, pokud mají perianální anebo rektální CD s rizikem permanentní stomie, s extenzivním onemocněním, po předchozích operacích s rizikem krátkého střeva a s extraintestinálními projevy.

V případě UC přímé důkazy o významu časného zahájení biologické léčby zatím nemáme, tato nemoc se jeví být svou biologii odlišná. Není u ní, zdá se, tak důležité intervenovat časně, ale intervenovat účinně a usilovat o clearance onemocnění na slizniční a histologické úrovni (pozn. red.: Danese S et al, *J Crohn's Colitis* 2021; 15(Suppl 1): S305–S305; d'Amico F, Peyrin-Biroulet L, Danese S, *United European Gastroenterol J* 2023; 11: 717–719). Nicméně i u pacientů s UC může mít časná léčba smysl, např. pokud si jejich stav vyžadoval brzké nasazení kortikosteroidů.

Obecně je časná biologická léčba vhodná u pacientů s akceptovatelným rizikem nežádoucích účinků léčby posuzovaných podle mechanismu účinku v závislosti na věku a přítomnosti rizikových faktorů pro oportunní infekce anebo malignity (pozn. red.: LeBerre C et al, *Gastroenterology* 2021; 160: 1452–1460).

**Závisí výběr počáteční biologické léčby na jejím mechanismu účinku a selektivitě nejen z hlediska bezpečnosti, ale také z hlediska optimalizace následných léčebných sekvencí a zachování určitých terapeutických možností pro vyšší linie terapie?**

Ano, to je další důležitý aspekt. Nejenže máme začít ve správný čas a mít správný cíl, ale také použít správný bio-

logický lék podle mechanismu jeho účinku, abychom si předčasně nevyčerpali možnosti pozdějších úprav terapie, pokud pacient nedosahuje stanovených cílů.

Osobně jsem přesvědčen, že s tou neúčinnější léčbou bychom neměli vyčkávat a měli bychom ji nasadit hned v první linii – všechny léky totiž mají nižší účinnost, když se užijí ve vyšších liniích. Z mého pohledu by neměl být opomíjen v první linii vedolizumab.

Víme, že působí již v časně fázi onemocnění, má příznivý bezpečnostní profil, a to i u pacientů ve vyšším věku, s komorbiditami či rizikem malignity (pozn. red.: Colombel JF et al, *Gut* 2017; 839–851; Card T et al, *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51: 149–157), a jeho imunogenicita je nízká (pozn. red.: Colombel JF et al, *Gut* 2017; 839–851). Perzistence nemocných na léčbě vedolizumabem je lepší, než je tomu třeba u jiných skupin protiláték (pozn. red.: Patel H et al, *Crohn's & Colitis* 2019; 360).

**Jak vybíráte pacienty vhodné pro léčbu vedolizumabem na Vaší klinice?**

Největší efekt lze očekávat u pacientů dosud neléčených protilátkami proti TNF. Za druhé bereme v úvahu perzistenci na léčbě, která je u vedolizumabu velmi příznivá. A samozřejmě zohledňujeme pacienty s komorbiditami a rizikem infekcí či malignity, protože vedolizumab má mezi léky v oblasti farmakoterapie IBD velmi příznivý bezpečnostní profil.

Navíc máme pro vedolizumab jako jediný biologický lék v oblasti IBD k dispozici prediktivní nástroj CDST, o kterém jsme s prof. Lukášem hovořili ve svých přednáškách, podle něž můžeme s vysokou mírou pravděpodobnosti určit, u kterého pacienta bude jeho užití efektivní (pozn. red.: Dulai PS, *Gastroenterology* 2018; 155: 687–695).

**Jak postupujete, pokud pacient některý z dosažených léčebných cílů v první linii ztratí? Dáváte aktuální léčbě ještě šanci, nebo přecházíte na další linii terapie s vědomím, že jedna možnost pro pacienta mohla být vyčerpána?**

Výborná otázka... Osobně se snažím vždy využít potenciál stávající léčby na maximum, tedy prozkoumat všechny možnosti intenzifikace. Teprve když navzdory všem snahám zůstává cíl stále nedosažen, léčbu změním – ale skutečně až poté, kdy jsem přesvědčen, že už jsem s daným lékem dosáhl maxima možného.

**V programu IBD Fóra byl velký prostor věnován registrům. Mohou jejich data pomoci identifikovat optimální léčebné sekvence, když nejsou k dis-**

**pozici přímé srovnávací studie mezi léky?**

Ano, to je nezastupitelný přínos registrů, že shromažďují důkazy z reálného světa klinické praxe. A to jak o efektivitě v různých liniích, což nám poskytuje alespoň nepřímé informace, jak se léky v různých sekvencích chovají, tak o bezpečnosti. V tomto ohledu nemohou být randomizované klinické studie nikdy natolik dokonale designovány, aby podchytily i opravdu vzácné nežádoucí účinky, které mohou být u určitých pacientů s léčbou spojeny.

**Existují nějaké rezervy ve vedení národních registrů, které by bylo vhodné odstranit, aby data byla přesnější a celoevropsky srovnatelnější?**

Osobně velmi silně podporuji myšlenku profesionalizace správy a vedení regis-

trů. Není dobré nechávat to jen na klinických lékařích, potřebujete zapojit i administrativní síly, které budou data zadávat, datové analytiku, kteří budou kontrolovat jejich správnost, statistiky, kteří je vyhodnotí, a také dobré „medical writers“, kteří je dokážou publikovat. Protože je klíčové, abychom měli přesná, srovnatelná a interpretovatelná data pro celou Evropu.

**Vyslechl jste i výsledky z českých registrů – zaujaly Vás?**

České registry jsou unikátní – ať už CREdIT, nebo PROFIT shromažďující data o pacientech s perianální CD. Mám dojem, že se o ní a o její léčbě s pomocí vašeho registru budeme moci určitě ještě hodně naučit.

*Ing. Kateřina Michnová  
šéfredaktorka Care Comm s.r.o.*

## Zkrácené informace o léčivém přípravku

**Revestive 1,25 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok****Revestive 5 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8 SPC.

**Složení:** Léčivá látka: Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 1,25 (5 mg) teduglutidu<sup>†</sup> Po rekonstituci jedna injekční lahvička obsahuje 1,25 mg (5 mg) teduglutidu v 0,5 ml roztoku, což odpovídá koncentraci 2,5 mg/ml (10 mg/ml).

<sup>†</sup>Analog glukagonu podobného peptidu-2 (*glucagon-like peptide-2*, GLP-2) vyrobený v buňkách *Escherichia coli* technologií rekombinantní DNA. Pomocné látky: prášek: histidin, mannitol, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, (HCl, NaOH), rozpouštědlo: voda pro injekci.

**Indikace:**\* Léčba pacientů ve věku od 4 měsíců korigovaného gestačního věku se syndromem krátkého střeva (*Short Bowel Syndrome*, SBS). Stav pacientů by měl být po uplynutí období pooperační adaptace střeva stabilní.

**Dávkování a způsob podání:**\* Léčba musí být zahájena pod dohledem lékaře se zkušenostmi v léčbě SBS. Doporučená dávka přípravku Revestive u dospělých, dětí a dospívajících (ve věku od 4 měsíců korigovaného gestačního věku do 17 let) je 0,05 mg/kg tělesné hmotnosti jednou denně. Objemy injekce pro aplikaci ve vztahu k tělesné hmotnosti jsou uvedeny v SPC. Způsob podání: Rekonstituovaný roztok má být podáván subkutánní injekcí jednou denně, a to střídavě do jednoho ze čtyř kvadrantů břicha. V případě, že podání do břicha není možné z důvodu bolesti, zjizvení nebo ztvrdnutí tkání, lze injekci podat do stehna. Revestive není určen k intravenóznímu nebo intramuskulárnímu podání.

**Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku nebo na stopová rezidua tetracyklinu. Aktivní maligní onemocnění nebo podezření na malignitu. Pacienti s anamnézou výskytu maligního onemocnění gastrointestinálního traktu včetně hepatobiliárního systému a pankreatu v posledních pěti letech.

**Upozornění:** Dospělí: Kolonoskopii s odstraněním polypů je třeba provést při zahájení léčby přípravkem Revestive. V průběhu prvních 2 let léčby přípravkem Revestive se doporučují kolonoskopické kontroly jednou ročně (nebo alternativní zobrazovací metody). Následně kolonoskopie je doporučeno provádět minimálně v pětiletých intervalech. Ve studii kancerogenity provedené na potkanech byly nalezeny benigní nádory v tenkém střevě a extrahepatálních žlučových cestách. Tato pozorování nebyla potvrzena v klinických studiích trvajících déle než jeden rok. V klinických studiích byly zaznamenány případy cholecystitidy, cholangitidy a cholelitiázy, nežádoucí příhody související se slinivkou břišní, jako jsou chronická a akutní pankreatitida, stenóza vývodu pankreatu, infekce pankreatu a zvýšená hladina amylázy a lipázy v krvi, střevní obstrukce a přetížení krevního oběhu tekutinami. Vzhledem ke zvýšené absorpci tekutin je třeba pacienty s kardiovaskulárním onemocněním, jako např. srdeční nedostatečností a hypertenzí, monitorovat s ohledem na přetížení oběhu tekutinami, a to především při zahájení léčby. V klinických hodnoceních bylo pozorováno kongestivní srdeční selhání. U pacientů léčených přípravkem Revestive má být míra parenterální podpory snižována opatrně; parenterální podpora se nemá ukončit náhle. Pacienty, kterým jsou podávány souběžně perorální léčivé přípravky vyžadující titraci nebo přípravky s úzkým terapeutickým indexem, je třeba pečlivě sledovat kvůli možné zvýšené absorpci. Vzhledem k riziku dehydratace je třeba při přerušení léčby přípravkem Revestive postupovat opatrně. Pediatriká populace: Viz také obecná opatření pro dospělé v tomto bodě. U všech dětí a dospívajících má být před zahájením léčby přípravkem Revestive proveden test okultního krvácení do stolice. Kolonoskopické/sigmoideoskopické vyšetření je požadováno, pokud existuje důkaz nevysvětlitelné přítomnosti krve ve stolici. Po dobu užívání přípravku Revestive se má u dětí a dospívajících test okultního krvácení do stolice následně provádět každý rok. Doporučuje se provedení kolonoskopického/sigmoideoskopického vyšetření u všech dětí a dospívajících po jednom roce léčby a poté, při kontinuální léčbě přípravkem Revestive, každých 5 let nebo pokud se u nich objeví nové nebo nevysvětlitelné gastrointestinální krvácení. Při každém podání přípravku Revestive se důrazně doporučuje zaevidovat jméno a číslo šarže přípravku, aby se zachovala spojitost mezi pacientem a šarží přípravku.

**Interakce:** Nebyly provedeny žádné klinické farmakokinetické studie lékových interakcí.

**Hlavní nežádoucí účinky:** Nejčastěji uváděnými nežádoucími účinky byly bolest břicha a distenze, infekce dýchacích cest (zahrnující zánět nosohltanu, chřipku, infekci horních dýchacích cest a infekci dolních dýchacích cest), nauzea, reakce v místě vpichu, bolest hlavy a zvracení. Přibližně 38 % léčených pacientů se stomií zaznamenalo komplikace související s gastrointestinální stomií.

**Uchování:** Revestive 1,25mg: uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Revestive 5mg: uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

**Držitel rozhodnutí o registraci:** Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch, Dublin, Irsko.

**Registrační čísla:** EU/1/12/787/001-003

**Poslední revize SPC:** 06/2023.

\*Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.

**Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění a je vydáván pouze na lékařský předpis. Před předepsáním se seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku, které naleznete na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz).**

Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na SÚKL nebo společnosti Takeda emailem na [AE.CZE@takeda.com](mailto:AE.CZE@takeda.com). Podezření na nežádoucí účinky hlaste také podle národních legislativních požadavků.

## Zkrácené informace o léčivém přípravku

**Alofisel 5 x 10<sup>6</sup> buněk/ ml injekční suspenze**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

**Název:** Alofisel 5 x 10<sup>6</sup> buněk/ ml injekční suspenze. **Složení:** Darvadstrocel je výtáček expandovaných alogenních lidských mezenchymálních dospělých kmenových buněk odvozených z adipózní tkáně (expandované adipózní kmenové buňky – eASC). Jedna injekční lahvička obsahuje 30 x 10<sup>6</sup> buněk (eASC) v 6 ml suspenze, což odpovídá koncentraci 5 x 10<sup>6</sup> buněk/ml. Seznam pomocných látek viz SPC. **Indikace:** Léčba komplexních perianálních píštělí u dospělých pacientů s neaktivní/mírně aktivní lumenální Crohnovou nemocí, kdy píštěle nevykazují adekvátní odpověď minimálně na jednu konvenční nebo biologickou léčbu. Přípravek Alofisel se má používat pouze k ošetření píštělí. **Dávkování a způsob podání:** Jedna dávka darvadstrocelu sestává ze 120 x 10<sup>6</sup> buněk dodávaných ve 4 injekčních lahvičkách. K léčbě až dvou interních otvorů a až tří externích otvorů je třeba podat celý obsah 4 injekčních lahviček. Účinnost nebo bezpečnost při opakovaném podání přípravku Alofisel nebyla stanovena. Bezpečnost a účinnost darvadstrocelu u dětí a dospívajících ve věku do 17 let nebyly stanoveny. U starších pacientů nebo u pacientů se zhoršenou funkcí jater nebo ledvin není nutná úprava dávky. Ošetření píštělí před aplikací a vlastní způsob aplikace přípravku Alofisel viz SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku, hovězí sérum nebo kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:**\* Musí platit požadavky na sledovatelnost léčivých přípravků určených k buněčné léčbě. Pro zajištění sledovatelnosti je nutné po dobu 30 let od uplynutí doby použitelnosti uchovávat název přípravku, číslo šarže a jméno léčeného pacienta. Alofisel může obsahovat stopová množství gentamicinu nebo benzylpenicilinu a streptomycinu. Nedoporučuje se lokální anestezie, protože není znám účinek anestetik na injekčně podávané buňky. Injekce jakékoli jiné látky než roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) do píštělových traktů není povoleno před injekcí přípravku Alofisel, během injekce ani po injekci, protože to může mít nepříznivý vliv na životaschopnost buněk a tím i na účinnost léčby. Přípravek Alofisel nesmí být podáván jehlou tenčí než 22G. Protože přípravek Alofisel obsahuje živé kmenové buňky, nelze ho sterilizovat, a proto existuje riziko přenosu infekčních agens. Zdravotničtí pracovníci, kteří podávají darvadstrocel, musí tedy u pacientů sledovat známky a příznaky infekce a v případě potřeby infekci vhodným způsobem léčit. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Přítomnost klinicky relevantních koncentrací přípravků podávaných při konvenční léčbě Crohnovy nemoci (influximab, methotrexát a azatioprin) nemá vliv na životaschopnost buněk a na imunomodulační funkci přípravku Alofisel. **Těhotenství a kojení:** Podávání darvadstrocelu se v těhotenství, během kojení a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Darvadstrocel nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky během léčby byly perianální absces, proktalgie a anální píštěl. Ostatní viz SPC. **Doba použitelnosti:** 72 hodin. **Zvláštní požadavky na podmínky uchování:** Uchovávejte při teplotě od 15 °C do 25 °C, po celou dobu až do podání ve vnějším obalu, aby byl chráněn před světlem a vlhkostí, a uvnitř přepravního kontejneru. Kontejner chraňte před chladem nebo mrazem a mimo dosah zdrojů tepla a přímých zdrojů světla. Neozářujte nebo jinak nesterilizujte. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Takeda Pharma A/S, Delta Park 45, 2665 Vallengbaek Strand, Dánsko. **Registrační číslo:** EU/1/17/1261/001. **Datum revize textu:** 10. 1. 2023.

\*Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.

Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění a je vydáván pouze na lékařský předpis. Před předepsáním se seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku, které naleznete na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz).

C-APROM/CZ/ENTY/0192

ZACÍLENÍ  
NA LYMFOCYTY  
MÁ  
DOPAD  
NA KROKY VEDOUČÍ  
K PROGRESI IBD<sup>1-3</sup>

## ENTYVIO®

- je jediné GIT selektivní biologikum<sup>1</sup>
- ovlivňuje homing části lymfocytů do stěny střeva, tzv. **GSALT** účinek (Gut-Selective Anti-Lymphocyte Trafficking)<sup>1-3</sup>
- zacílením může modifikovat raná stádia zánětu<sup>4-8</sup>

Přípravek Entyvio® je indikován k léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou (UC) nebo se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou (CD), u nichž buď nastala neadekvátní odpověď na konvenční terapii nebo na antagonistu tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF $\alpha$ ), nebo došlo ke ztrátě odpovědi na léčbu, nebo kteří uvedenou léčbu netolerují. Přípravek Entyvio je indikován k léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní chronickou pouchitidou, kteří podstoupili proktokolektomii s ileopouch-anální anastomózou v rámci léčby ulcerózní kolitidy a mají nedostatečnou odpověď na antibiotickou léčbu nebo na ni přestali odpovídat.<sup>1</sup>

**GIT** – gastrointestinální trakt; **IBD** – Inflammatory Bowel Disease

### Reference:

**1.** SPC přípravku Entyvio®. **2.** Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. *New Eng J Med.* 2013;369:699–710. **3.** Wyant T, Leach T, Sankoh S, et al. *Gut.* 2015;64:77–83. **4.** Bamias G, Cominelli F. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19:2469–2480. **5.** Eksteen B, Liaskou E, Adams DH. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14:1298–312. **6.** Arseneau KO, Cominelli F. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;97:22–8. **7.** Neurath MF. *Nat Rev Immunol.* 2014;14:329–42. **8.** Silva FA, Rodrigues BL, Ayrizono ML, et al. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:2097274.

**Zkrácené informace o přípravku: Název:** Entyvio 300 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok (i.v.). Entyvio 108 mg injekční roztok v předplněném peru (s.c.). **Složení:** Entyvio 300 mg: Jedna injekční lahvička obsahuje vedolizumabum 300 mg. Po rekonstituci jeden ml obsahuje vedolizumabum 60 mg. Seznam pomocných látek viz SPC. Entyvio 108 mg: Jedno předplněné pero obsahuje vedolizumabum 108 mg v 0,68 ml. Seznam pomocných látek viz SPC. **Indikace:\*** Entyvio i.v. + s.c. Léčba dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou (UC) nebo se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou (CD), u nichž buď nastala neadekvátní odpověď na konvenční terapii nebo na antagonistu tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF $\alpha$ ), nebo došlo ke ztrátě odpovědi na léčbu, nebo kteří uvedenou léčbu netolerují. Entyvio i.v.: indikován k léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní chronickou pouchitidou, kteří podstoupili proktokolektomii s ileopouch-anální anastomózou v rámci léčby ulcerózní kolitidy a mají nedostatečnou odpověď na antibiotickou léčbu nebo na ni přestali odpovídat. **Dávkování a způsob podání:** Entyvio 300 mg: Doporučená dávka je 300 mg podávaných i.v. infuzí v týdnu 0, 2 a 6, a dále pak každých 8 týdnů (viz SPC); Entyvio 108 mg: Subkutánně podávaný vedolizumab (108 mg) je určen pro udržovací léčbu podávanou po alespoň 2 intra-venózních infuzích, každé 2 týdny (viz SPC). Bezpečnost a účinnost vedolizumabu u dětí ve věku od 0 do 17 let nebyla dosud stanovena. U starších pacientů se úprava dávkování nevyžaduje. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Aktivní závažné infekce, jako jsou tuberkulóza, sepse, cytomegalovirus, listerióza, a oportunní infekce, jako je progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). **Zvláštní upozornění:** U pacientů, kterým

byl podáván vedolizumab, byly hlášeny reakce související s infuzí (IRR) nebo reakce v místě aplikace a hypersenzitivní reakce. Existuje potenciální zvýšené riziko oportunních infekcí nebo infekcí, pro něž je střevo ochrannou bariérou. Před zahájením léčby musí být pacienti vyšetřeni na tuberkulózu. Souběžné používání přípravku s biologickými imunosupresivy se nedoporučuje. Při léčbě se může pokračovat v očkování neživými vakcínami. Entyvio 300 mg: Všechny pacienty je třeba nepřetržitě sledovat během každé infuze a dále přibližně 1 hodinu (u prvních 2 infuzí 2 hodiny) po ukončení infuze. **Lékové interakce:** Společné podávání kortikosteroidů, imunomodulátorů a aminosalicylátů nemá klinicky významný účinek na farmakokinetiku vedolizumabu. Živé vakcíny, zejména perorální živé vakcíny, je nutno s vedolizumabem používat s opatrností. **Nežádoucí účinky\*:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou infekce (jako jsou nazofaryngitida, infekce horních cest dýchacích, bronchitida, chřipka a sinusitida), bolest hlavy, nauzea, pyrexie, únava, kašel, artralgie. Byly také hlášeny reakce v místě injekce nebo v místě aplikace. Ostatní viz SPC. **Zvláštní požadavky na podmínky uchování:** Entyvio 300 mg: Injekční lahvičku nutno chránit před světlem, uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C) Entyvio 108 mg: Nutno chránit před světlem, Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C) Chraňte před mrazem. Předplněné pero je možno ponechat mimo chladničku v původní krabičce při pokojové teplotě (až do 25 °C) po dobu až 7 dnů. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Takeda Pharma A/S, Delta Park 45, 2665 Vallensbaek Strand, Dánsko. **Registrační číslo:** EU/1/14/923/001,005-007. **Datum poslední revize:** Entyvio s.c. – 6. července 2023. Datum poslední revize Entyvio i.v. – 6. července 2023.

\*Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.

**Přípravek Entyvio 300 mg je v indikaci CD a UC hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění a je vydáván pouze na lékařský předpis. Přípravek Entyvio 108 mg je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění a je vydáván pouze na lékařský předpis. Před předepsáním se seznamte s úplným zněním Souhrnů údajů o přípravcích.**

Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na SÚKL nebo společnosti Takeda emailem na [AE.CZE@takeda.com](mailto:AE.CZE@takeda.com).



Takeda Pharmaceuticals Czech s.r.o.  
Panorama Business Center, Škrétova 490/12, 120 00 Praha 2  
[www.takeda.cz](http://www.takeda.cz), [www.takeda4health.cz](http://www.takeda4health.cz)  
C-APROM/CZ/ENTYVIO/0191, datum přípravy: září 2023

