

západní a východní Evropou a věrně tak odráží geografickou polohu ČR (5).

IBD a gravidita

Chronické střevní nemoci jsou velmi často diagnostikovány v mladém produktivním věku a značná část pacientek otěhotní v průběhu nemoci. Proto i léčba v době těhotenství je u nemocných s IBD velmi aktuálním tématem. Současné poznatky jednoznačně prokazují, že nikoliv medikamentózní léčba, ale aktivita střevního zánětu je hlavním zdrojem komplikací v průběhu gravidity. Remise neboli klidová fáze nemoci se tak ukazuje jako nejdůležitější faktor zdárného průběhu těhotenství (6, 7).

U těhotných pacientek s IBD se ve srovnání se zdravými těhotnými ženami častěji vyskytují komplikace včetně spontánního potratu, předčasného porodu a nižší porodní hmotnosti dítěte. Tyto komplikace jsou do značné míry způsobeny aktivitou choroby. I proto je nutné dodržet již zmíněnou podmínku remise jako základního předpokladu nekomplikovaného průběhu plánovaného těhotenství. V případě aktivity ulcerózní kolitidy v době koncepce dojde ke zhoršení stavu u 50 % pacientek, 25 % je stabilních (s nezměněnou aktivitou onemocnění) a u 25 % dojde ke zmírnění příznaků onemocnění. Při aktivní Crohnově chorobě se v době koncepce u třetiny pacientek stav zhorší, u třetiny zůstane stabilně aktivní a u třetiny dojde ke zlepšení stavu. Snížení aktivity choroby často souvisí s ukončením kouření v době těhotenství a exacerbace v prvním trimestru může být způsobena svévolným přerušením léčby. Někdy pozorované zlepšení choroby po porodu charakterizované redukcí stenóz a snížením počtu resekčních výkonů je vysvětlováno vlivem těhotenství na imunitní odpověď, rozdílností hlavního histokompatibilního systému (HLA) matky a plodu a tvorbou hormonu relaxinu v době porodu (3, 6).

Dosažení a udržení klidového stadia IBD však vyžaduje často intenzivní protizánětlivou léčbu, včetně biologické léčby. Nejstarší typ biologické léčby, jehož podávání v průběhu těhotenství je s úspěchem doloženo observačními studiemi, jsou monoklonální protilátky proti TNF-alfa (8). V posledních několika letech se však spektrum biologické léčby IBD rozšířilo o další dvě nové monoklonální protilátky s odlišným mechanismem účinku: protilátku proti $\alpha 4\beta 7$ integrinovému

Tab. 1. Přehled monoklonálních protilátek užívaných v léčbě IBD těhotných pacientek včetně mechanismu účinku, kategorie dle FDA, dávky a doporučené sérové koncentrace

Název léčiva	Mechanismus účinku	Kategorie dle FDA	Dávka (udržovací léčba)	Dávkovací interval	Sérové koncentrace (cílová hladina)
Adalimumab	protilátka proti TNF- α	B	40 mg s.c.	2 týdny	7,5 μ g/ml
Infliximab	protilátka proti TNF- α	B	5 mg/kg i.v.	8 týdnů	5 μ g/ml
Vedolizumab	antiintegrinová protilátka (podjednotka $\alpha 4\beta 7$)	B	300 mg i.v.	8 týdnů	není určeno
Ustekinumab	antiinterleukinovaná protilátka IL-12 a IL-23	B	90 mg s.c.	8 týdnů	není určeno

receptoru vedolizumab a protilátku proti interleukinu 12/23 – ustekinumab. I když dosavadně publikované údaje neprokazují jednoznačně negativní vliv těchto nových preparátů na průběh těhotenství a vývoj plodu, vzhledem k celkovému malému počtu doposud studovaných pacientek chybí zatím spolehlivá evidence o bezpečnosti této léčby v průběhu gravidity (9–13).

Anti-TNF léčiva

Kritéria FDA (Food and Drug Administration) patří ve světě k nejuznávanějším pro posuzování rizik jakékoliv léčby z hlediska početí, průběhu těhotenství, porodu a možnosti kojení (14, 15). Podle FDA jsou anti-TNF léčiva, tj. infliximab, adalimumab, golimumab a certolizumab pegol zařazené do skupiny B, protože chybí kontrolované studie u těhotných žen. Jsou však k dispozici údaje o studiích s pokusnými zvířaty, které jsou vesměs bez průkazu nežádoucích účinků pro plod a fertilitu. Podobně i ECCO (European Crohns and Colitis Organisation) považuje tyto preparáty za pravděpodobně bezpečné a aktuální doporučení ECCO umožňují jejich používání pro léčbu IBD v graviditě a laktaci (6, 7).

V současné době je k dispozici velké množství dat o léčbě anti-TNF přípravky (infliximab, adalimumab) v graviditě.

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

Certolizumab pegol je pegylovaný Fab fragment schválený k léčbě Crohnovy choroby mimo země EU. Vzhledem k absenci Fc části molekuly imunoglobulinu není možný aktivní transplacentární přenos a přestup do krevního oběhu plodu při aplikaci v průběhu gravidity

může probíhat pouze pasivní difuzí. Na rozdíl od IFX a ADA dosahují koncentrace certolizumabu v krvi novorozenců jen zlomek hladin, které detekujeme v krvi matky. Pravděpodobně ani zde nebude léčba v průběhu gravidity spojena s vyšším rizikem komplikací u novorozenců (7).

Údaje o možných nežádoucích účincích na plodnost a těhotenství vycházejí původně z velkých revmatologických sledování, jednak z údajů národních a firemních registrů a z klinických studií.

Studie Piano je multicentrická, prospektivní studie u souboru 1289 pacientů, kdy byla sledována jak expozice monoterapií azathioprinu, tak anti-TNF léčba a také konkomitantní léčba azathioprinem a anti-TNF. Získané údaje byly hodnoceny ještě rok po narození dětí a bylo prokázáno, že ani azathioprin, ani anti-TNF přípravky nejsou asociovány s vyšším rizikem spontánního potratu, vrozených vad, předčasného porodu, intrauterinního zpomalení růstu, s vyšší frekvencí porodů císařským řezem nebo s pobytem na jednotce intenzivní péče. Pouze ve skupině léčené dvojkombinací se vyskytly častější infekce u dětí do jednoho roku věku (3, 15, 16). Současné poznatky tedy ukazují, že užití anti-TNF léčby v graviditě je relativně bezpečné a jen mírně zatížené vyšším rizikem vzniku infekčních komplikací u dítěte exponovaného kombinované léčbě. Intrauterinní expozice plodu infliximabu nebo adalimumabu nezvyšuje riziko komplikací v těhotenství, porodu nebo vrozených vad, nicméně chybí data na dlouhodobý vliv na imunitní systém (17, 18, 19, 20).

Infliximab a adalimumab jsou IgG1 protilátky a v průběhu těhotenství jsou aktivně transportovány přes placentární bariéru do krevního oběhu plodu. Tento transport se zvyšuje od druhé poloviny těhotenství a maxima dosáhne ke konci gravidity. Oba léky se proto objevují v krvi novorozence a jejich hladiny závisí na tom, ve které fázi