

těhotenství byla podána poslední dávka. Bortlík ve svém souboru prezentuje, že plazmatická koncentrace infliximabu pozitivně koreluje s gestačním věkem v době poslední infuze i s hladinou léku v séru matky při porodu. V pupečníkové krvi novorozenců hladina infliximabu převyšuje hladinu u matky v době porodu tři až čtyřikrát (3, 8) (graf 1, 2). Vysvětlením je patrně nezralost retikuloendoteliálního systému dítěte, který se na eliminaci anti-TNF protilátek podílí. Detekovatelné hladiny tak v krvi novorozence přetrvávají až do dvanáctého měsíce po porodu, i když obvykle mizí do šesti měsíců. Tento fakt má zásadní význam při plánování očkování živými vakcínami. Stanovení koncentrací anti-TNF léčiva v séru dítěte se doporučuje před případným očkováním živými vakcínami v průběhu prvního půl roku až roku života dítěte. Pokud toto měření není k dispozici, doporučuje se odložit očkování (proti tuberkulóze a rotavirové infekci) minimálně do věku 6 měsíců. Očkování neživými vakcínami není omezeno (17). Abychom snížili intrauterinní expozici plodu a tím minimalizovali hladiny léku v krvi novorozence v době po porodu, lze ukončit léčbu monoklonální protilátkou na konci druhého trimestru. Poslední dávku infliximabu nebo adalimumabu aplikujeme na konci druhého trimestru gravidity, kdy u většiny pacientek je tento postup bezpečný z hlediska udržení remise do konce těhotenství. Pokud se gravidní žena nachází v riziku vzplanutí choroby (má komplikovaný průběh nemoci, přetrvávající aktivitu, vysoké riziko relapsu apod.) je možné pokračovat v léčbě po celou dobu. Anti-TNF protilátky přecházejí dle posledních dat do mateřského mléka ve velmi omezeném množství, laktace proto v průběhu léčby není omezena (6, 17).

Dávkování IFX a ADA není v průběhu gravidity změněno. V indukční fázi podáváme infliximab v dávce 5 mg na kilogram hmotnosti pacientky v podobě i.v. infuze v týdnech 0, 2 a 6. V udržovací léčbě pak v stejné dávce v intervalu co 8 týdnů. Adalimumab ve formě subkutánní injekce v dávce 160 mg v týdnu 0, 80 mg v týdnu 2, 40 mg pak každých 14 dní v udržovacím režimu. Intenzifikace léčby (intervalem a/nebo dávkou) je možná i v průběhu těhotenství, pokud to vyžaduje situace. Cílová sérová koncentrace pro IFX je 5 µg/ml, u ADA 7.5 µg/ml.

Vedolizumab

Vedolizumab je monoklonální protilátka typu IgG1c1céná na integrin $\alpha 4\beta 7$, která selektivně

brání migraci lymfocytů do střevní submukózy a tím zamezuje rozvoji zánětu v trávicí trubici. Je určená k léčbě nemocných s ulcerózní kolitidou a Crohnovou chorobou, v České republice je dostupný od roku 2016. Provedený klinický výzkum nazvaný GEMINI I–III ukázal vysokou účinnost a bezpečnost vedolizumabu v léčbě nemocných se středně až vysoce aktivní Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou. Výhodou léčby vedolizumabem je vysoká účinnost také u nemocných, u nichž selhala léčba cílená proti tumor nekrotizujícímu faktoru alfa nebo jejichž organismus přestal na léčbu těmito přípravky odpovídat. Jeho velkou předností je setrvalý účinek, který v průběhu dlouhodobého podávání narůstá, minimální imunogenita a velmi vysoká bezpečnost, která je dána selektivním účinkem na gastrointestinální trakt. Určitou nevýhodou může být relativně pomalý nástup protizánětlivého účinku, omezené působení na mimostřevní projevy idiopatických střevních zánětů a malý potenciál pro léčení perianální formy Crohnovy nemoci.

Dávkování vedolizumabu je v podobě i.v. infuze v dávce 300 mg týdnů 0, 2 a 6. Poté v udržovacím režimu co 8 týdnů. U pacientů s Crohnovou chorobou je možno při nedostatečném efektu zvážit další aplikaci v týdnu 10. U těhotných žen dávkování ani intervaly neměníme, cílová sérová hladina zatím není stanovena (19).

Limitovaná data o léčbě vedolizumabem v době těhotenství neprokazují zvýšené riziko pro průběh gravidity, vývoj plodu ani stav novorozence. Při léčbě v graviditě je nutné sledování stavu matky, novorozence a dalšího vývoje dítěte obdobně, jako při terapii anti-TNF preparáty. Jedná se stejně jako u anti-TNF IgG1 (imunoglobulin G1) protilátku, která ve druhé polovině gravidity aktivně prostupuje placentární bariérou. Podle Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv FDA patří do kategorie B a nebylo u ní prokázáno zvýšené riziko poškození plodu. V souborech čítajících několik desítek pacientek exponovaných v graviditě nebyl zjištěn negativní vliv (vedolizumab a ustekinumab) na vývoj plodu nebo stav novorozenců (21, 22). Je však potřeba dalších dat k ověření bezpečnosti této léčby v graviditě. Obě biologika byly rovněž detekovány v séru novorozenců exponovaných těmito léky intrauterinně (12, 23). Vzhledem však k omezenému množství informací je vhodné u dětí exponovaných intrauterinně tomuto léčivu postupovat obdobně jako při expozici anti-TNF protilátkám.

Ustekinumab

Ustekinumab je humánní monoklonální IgG1 protilátka proti podjednotce p40 interleukinu 12 a 23, které sehrávají zásadní roli v onemocnění zprostředkovaném imunitním systémem.

V České republice je dostupný od roku 2017 pro léčbu Crohnovy choroby. Klinické sledování UNITY (1,2) potvrdilo efekt ustekinumabu u pacientů s CN, kteří selhali na konvenční léčbě. Z výsledků provedených studií dále vyplývá, že ustekinumab je bezpečný a efektivní v rámci indukční i udržovací léčby, a to bez ohledu na předchozí léčbu inhibitory TNF- α .

Indukční dávka ustekinumabu spočívá v intravenózním podání v závislosti na tělesné hmotnosti – u pacientů s hmotností ≤ 55 kg se podává intravenózní infuze v dávce 260 mg, u osob s váhou 55 až ≤ 85 kg je doporučena dávka 390 mg a pro pacienty s váhou > 85 kg dávka 520 mg i.v. Udržovací terapie spočívá v subkutánním podávání 90 mg ustekinumabu. První dávku je doporučeno aplikovat v týdnu 8 a dále podle odpovědi a stavu pacienta ve 12týdenních, resp. 8týdenních intervalech. V těhotenství není dávkování změněno, cílová sérová hladina zatím není stanovena.

Dostupná data o léčbě ustekinumabem v těhotenství jsou zatím srovnatelná jako u vedolizumabu. V době těhotenství se zatím neprokázalo zvýšené riziko pro průběh gravidity, vývoj plodu ani stav novorozence. Nutné je však další sledování a vzhledem k omezenému množství informací spojených s léčbou UST v graviditě, k této situaci přistupujeme obdobně jako při léčbě anti-TNF protilátkami.

Závěr

Biologická léčba představuje v dnešní době nejúčinnější medikamentózní léčbu chronických střevních zánětů. Monoklonální protilátky proti tumor nekrotizujícímu faktoru infliximab a adalimumab jsou již běžně využívány v léčbě IBD těhotných pacientek a jejich bezpečnost je opakovaně prokazována ve velkých observačních studiích. Vedolizumab a ustekinumab jsou biologika s krátkou dobou dostupnosti na trhu, ale i přesto dosavadní dostupná data nesvědčí pro negativní vliv na průběh těhotenství a vývoj plodu. Vzhledem k celkovému malému počtu doposud studovaných pacientek chybí však zatím jednoznačná spolehlivá evidence o bezpečnosti této léčby v průběhu gravidity.