

Několik poznámek k léčbě idiopatických střevních zánětů

MUDr. Karel Lukáš, CSc.

IV. interní klinika VFN a 1. LF UK Praha

Ulcerózní kolitida a Crohnova nemoc jsou chronické střevní záněty projevující se zejména krvavým průjmem, bolestmi břicha a malabsorpcí. Dohromady jsou obě nemoci označovány jako idiopatické střevní záněty. Jsou léčeny aminosalicyláty, kortikosteroidy, imunosupresivy a anti-TNF α . Pokud nemoc odpoví na indukční léčbu, je užitá k prevenci relapsu tzv. léčba udržovací. Chirurgická léčba je rezervována pro nemocné s perzistující nemocí nebo pro léčbu komplikací. Je-li chirurgická léčba nezbytná, je po operaci též aplikována udržovací léčba.

Klíčová slova: ulcerózní kolitida, Crohnova nemoc, idiopatický střevní zánět, aminosalicyláty, kortikosteroidy, azathioprin, infliximab, adalimumab.

Notes to treatment inflammatory bowel diseases

Ulcerative colitis (UC) and Crohn disease (CD) are chronic intestinal inflammatory diseases that can present as bloody diarrhea, abdominal pain, and malnutrition. Collectively, these disorders are referred to as inflammatory bowel disease. This article reviews current approaches to the management of patients with UC and CD with aminosalicylates, corticosteroids, immunosuppressives and anti-TNF α . When patient respond to the induction regimen is used maintenance therapy to prevent disease relapse. Surgical treatment is reserved for patients with persistent symptoms and disease or for the management of complications of the disease. When surgery is necessary, maintenance medications administered postoperatively will postpone recurrence.

Key words: ulcerative colitis, Crohn's disease, inflammatory bowel disease, aminosalicylates, corticosteroids, azathioprin, infliximab, adalimumab.

Interní Med. 2012; 14(12): 466–469

Idiopatické střevní záněty (ISZ) jsou chronická celoživotní relabující zánětlivá onemocnění trávicího traktu s různým průběhem. Jako ISZ jsou označovány zejména dvě onemocnění: ulcerózní kolitida a Crohnova nemoc.

Ulcerózní kolitida (UC) je zánět sliznice konečníku a přilehlé části nebo celého tračníku s nárazovým nebo chronicky exacerbuujícím průběhem. Sir Samuel Wilks byl první, kdo v r. 1859 popsal tuto jednotku jako „idiopatickou kolitidu“ a postavil ji proti daleko častěji se v té době popisované bacilární dyzentérii. V našem písemnictví je často užíván název Mařatkův (idiopatická proktokolitida), který v sobě zahrnuje nejasnost vzniku (idiopatická, ř. *idios vlastní*, ř. *pathos – utrpení, nemoc* – vzniklá samostatně), ale toto poměrně logické pojmenování se ve světě bohužel neujalo.

Crohnova nemoc (CN) je zánět střeva tenkého nebo tlustého nebo obou (nebo některé části trávicí trubice), segmentální, transmuralní. Nemoc má eponymní pojmenování dle Burilla B. Crohna (1884–1983), který spolu s L. Ginzburgem a G. Oppenheimerem popsali nemoc („terminal ileitis“) v roce 1932, ale zřejmě úplně první popis střevního zánětu je od Morgagniho již z roku 1761.

Etiopatogeneze ISZ je zatím stále neznámá, obviňována je dědičnost a vlivy zevního prostředí,

a tak je uváděno, že se jedná o „multifaktoriální onemocnění, kde mají stejným dílem roli faktory hereditární a faktory zevního prostředí“. Roli hraje jistě hyperaktivita slizničních CD4+T-lymfocytů, které tvoří nadměrné množství cytokinů TNF- α a INF- γ , které působí prozánětlivě a snižují apoptózu CD4+T-lymfocytů. Potlačení TNF- α je v současnosti nejúčinnější cesta léčby ISZ.

Klinika – pacient trpící ISZ je sužován obvyklými subjektivními příznaky (zejména průjmem, bolestmi břicha, horečkou) a komplikacemi (píštěle, stenózy, abscesy) nebo komplikacemi život ohrožujícími (toxické megakolon) a extraintestinálními manifestacemi (např. erytéma nodózum, ankylozující spondylitida, sarkoiditida, primární skreózujič cholangitida) nebo fulminantním průběhem, který může výjimečně mít i fatální zakočení. Ale nemocný může být zatěžován i vedlejšími účinky léčby, kterou nezbytně potřebuje.

Léčba

Protože neznáme etiologii ISZ, nejsou tato onemocnění v současnosti konzervativně trvale vyléčitelná a cílem léčby je udržení remise. U většiny pacientů současná léčba umožňuje potlačit příznaky, zabránit komplikacím, zabezpečit dobrou kvalitu života.

Léčba ISZ závisí zejména na průběhu onemocnění, rozsahu postižení, tíži a aktivitě nemoci, komplikacích, používaných léčebných standardech, záhytu stadia nemoci (první ataka vs. recidiva), předchozím podáváním kortikosteroidů a odpovědi na ně a event. kortikodependenci nebo kortikorezistenci.

Základním cílem léčby ISZ je odstranění symptomů a jejím cílem definitivním je v současnosti udržení remise (1, 2). Dalším důležitým úkolem léčby je předcházení komplikacím (3).

Konvenční terapie zůstává základem léčby pro velkou část pacientů s ISZ a část nemocných s aktivním zánětem, který na ni nereaguje, potřebuje léčbu biologickou (4).

Medikamentózní léčba indukční má co nejrychleji snížit zánětlivou aktivitu a zajistit ústup známek nemoci klinických, laboratorních a endoskopických. Léčba ISZ zahrnuje režimová opatření (např. dietní, zásadní je zanechání kouření u CN), léčbu konzervativní a chirurgickou. Medikamentózní léčba dlouhodobá udržovací má zabránit návratu subjektivních příznaků i objektivních znaků nemoci.

Aminosalicyláty

Aminosalicyláty (ASA) jsou obvykle prvním lékem, který je pacientům podáván. K dispozici je stále salazosulfapyridin a kyselina 5-aminosalicylová.

cylová (mesalazin). Po desetiletí jsou s nimi dobré zkušenosti, je známa jejich účinnost a většinou jsou dobře tolerovány. Jsou minimálně toxické, bezpečné a mají nízký výskyt vedlejších účinků. Jsou-li aminosalicyláty bez efektu, vyžadují časné podání kortikosteroidů (5). ASA jsou standardním lékem pro indukční a udržovací léčbu UC (6). Indikace ASA pro CN jsou považovány za „kontroverzní“ (7), protože ASA nemají dle některých studií klinický efekt ani na aktivní, ani na inaktivní CN (8). Ale i přes výhody je CN s lehkými a středně těžkými symptomy obvykle ASA léčena (9).

Kortikosteroidy

Jsou-li ASA bez efektu, pak je nutné časné podání kortikosteroidů (KS) (5). KS dostává do 3 let od stanovení diagnózy 42 % pacientů s CN. Výrazně změní průběh nemoci. Rychle navodí remisi. Nejsou doporučovány pro udržovací léčbu – mohou působit komplikace (10). Ale u CN jsou užívány i v této indikaci „tradičně“ u mnoha pacientů. Nemoc lépe reaguje a rychle odpoví na léčbu časnou, rezistence se zvyšuje s přibývajícím časem (11).

Indikace léčby KS (před podáním je zásadou vyloučit přítomnost abscesu, který může být komplikací, zejména CN): aktivní onemocnění, protrahovaný průběh, rozsáhlé postižení trávicího traktu, postižení anorektální a fulminantní průběh nemoci.

Dlouhodobá léčba KS může mít, jak je obecně známo, vedlejší účinky. Kortikodependence vzniká pravděpodobně po 12 měsících jejich podávání. Proto je zásadou dát včas imunosupresiva, protože jsou „steroidy šetřící“ (12). KS mohou být vysazeny při současné anti-TNFa léčbě (13).

Budesonide je alternativou u části pacientů např. s pouchitidou nebo s mikroskopickými kolitidami (14).

Imunosupresiva

Imunosupresiva (IS) jsou v léčbě ISZ účinná, ale jejich nástup je pomalý a podávání může být spojeno s jejich intolerancí a vedlejšími účinky (10). Indikace léčby IS jsou následující: chronický aktivní ISZ („šetření“ vysoké dávky KS), chronicky probíhající ISZ rezistentní k léčbě KS, refrakterní zánět, anoperineální postižení, píštěle, CN horní části trávicího traktu a k udržení remise (i jako monoterapie). Thiopuriny jsou lékem první volby v udržovací terapii ISZ. Dlouhodobé užívání azathioprinu není spojeno ani se zvýšením ani se snížením rizikem rekurence (12).

Cyclosporin je silné imunosupresivum užívané, nikoliv příliš často, u pacientů s těžkým

vzplanutím UC, která nereaguje na konvenční léčbu (4).

Antibiotika

Racionální užití antibiotik (ATB) je založeno na předpokladu, že bakterie jsou zapojeny do patogeneze ISZ. Terminální ileum a tračník jsou oblasti nejčastěji ISZ zasažené a tračník představuje území s největší bakteriální koncentrací. Při inkompetenci ileocekální chlopně pak dochází pravděpodobně i k osídlení terminálního ilea. Nejobvyklejší kombinací užívanou v léčbě ISZ je ciprofloxacin a metronidazol (4). Maximální délka aplikace ATB by neměla přesahovat 3 měsíce.

Anti-tumor necrosis factor α

V oblasti zánětu je hyperaktivita slizničních CD4+T-lymfocytů, dochází ke zvýšení hladiny tumor necrosis factoru α (TNFa), který působí prozánětlivě – zasahuje do buněčné proliferace, buněčné diferenciaci, lipidového metabolismu, koagulace a výrazně snižuje apoptózu CD4+T-lymfocytů. V současnosti jsou anti-TNFa klíčovými léky, protože zasahují do zánětlivé kaskády. Jsou nesmírně účinné (10). Indikacemi podání anti-TNFa jsou: ISZ, které neodpovídají na léčbu KS a imunosupresivy, u pacientů s intolerancí na léčbu KS a imunosupresivy, s fistulizující formou CN, s extraintestinálními manifestacemi a s agresivní formou nemoci.

Léčba anti-TNFa vede ke slizničnímu hojení, uzavření píštělí, snížení nutnosti hospitalizace, indukci a udržení remise a tím i ke zlepšení kvality života. Kontraindikacemi aplikace jsou přecitlivělost na přípravek, tuberkulóza, závažné infekce (pozor na abscesy při CN) a srdeční selhání. Při dlouhodobém podání je popisováno možné riziko výskytu malignit a lymfomů. Ale poměr riziko/prospěch je jednoznačně ve prospěch užití (15).

U nás jsou používány dva preparáty anti-TNFa: infliximab (IFX) a adalimumab (ADA). IFX je DNA sekvence řetězců variabilní části myšího Ig s DNA sekvencí konstantní domény lidského Ig, jedná se o hybrid povahy myš/člověk (25 : 75 %). ADA je humanizovaná protilátka, tzn., že sekvence je plně identická s konstrukcí lidského Ig. Biologické léky by měly mít optimální dávkovací interval a jednoduchou cestu podání (16, 17).

IFX je aplikován v dávce 5mg/kg v i.v. infuzi jednou za 6–8 týdnů. Cesta aplikace ADA je jednodušší – s.c. injekcí v odstupu 2 týdnů; v současnosti je doporučována sekvence 160 mg – 80 mg – 40 mg každé dva týdny. ADA je prospěšný i u pacientů netolerujících nebo

neodpovídajících na IFX (4, 17, 18, 19, 20). ADA je nyní k dispozici i ve formě pera.

Léčbu anti-TNFa není vhodné ukončit u pacientů, kteří jsou při ní ve stabilní remisi a dobře ji tolerují. Dlouhodobá remise navozená anti-TNFa je výhodná, protože snižuje potřebu chirurgických revizí, nutnosti hospitalizace a zlepšuje kvalitu života. ISZ lépe reaguje a rychle odpoví na léčbu časnou. Rezistence k léčbě se zvyšuje s přibývajícím časem (10, 11, 21).

Včasná aplikace kombinované léčby anti-TNFa s imunosupresivy má zásadní vliv na indukci a udržení remise u luminální i fistulizující CN a je prevencí komplikací. Tato léčba změní přirozený průběh nemoci a je prevencí pozdních komplikací. U nemocných s nedostatečnou odpovědí na tuto léčbu nebo u těch, kteří jsou intolerantní, je doporučeno zvýšení dávky nebo změna na alternativní biologické agens (22). Včasné nasazení léčby (anti-TNFa a IS) snižuje riziko chirurgického zákroku a prodlužuje čas, než je chirurgický zákrok potřebný nebo nutný. Ale! Neprodlouží čas k reoperaci u kuřáků i nekuřáků s CN. Ale je známo, že kouření snižuje riziko kolektomie u UC (23).

Anti-TNFa hojí slizniční léze, uzavírají píštěle, a tak snižují potřebu chirurgických výkonů a hospitalizací. Časná aplikace kombinované léčby má vliv na dlouhodobý průběh CN (24, 25, 26).

Při imunosupresivní léčbě před podáním anti-TNFa nedojde po vysazení imunosupresiv, po 6 měsících podávání kombinované léčby, k ovlivnění výsledků. Ale pro konečné výsledky je důležitá (ještě před nasazením léčby biologické): 1. předchozí léčba a 2. tíže onemocnění (27, 28). Ale proti tomu je uváděno, že je-li CN v klinické remisi při kombinaci azathioprinu a infliximabu, je po vysazení azathioprinu vysoké riziko relapsu u pacientů s dlouhodobou kombinací léčbou (< 27 měsíců) a se známky zánětu (CRP > 5 mg/l a trombo > 298) (29).

Léčba dlouhodobá – udržovací

Léčba indukuje remisi a po jejím dosažení je cílem ji dlouhodobě udržet. Jen dlouhodobá léčba zachová remisi. 5-ASA dokáže udržet remisi u pacientů s distálním postižením. Za léky účinné v zachování remise jsou považovány thiopuriny (AZA), infliximab a adalimumab. V současné době je biologická léčba nejefektivnější a není k dispozici farmakoterapie, která by ji spolehlivě nahradila. Schéma aplikace léků musí být jednoduché a stereotypní (16, 17). Při počínajících příznacích relapsu, i jen subklinického, je nutno ihned reagovat úpravou léčby. Ukončení efektivní biologické terapie s přechodem na imu-

nosupresivní profylaxi je zatíženo do 12 měsíců 50 % rizikem relapsu. Trvale podávaná udržovací léčba je menším zdrojem protilátka než léčba epizodická. Anti-TNF α není vhodné vysazovat u pacientů po četných operacích, mnohočetné lékové intoleranci a špatně kontrolované nemoci. Léčba má pokračovat – i je-li pacient asymptomatický (30)!

Enterální a parenterální výživa

Enterální výživa má u ISZ dvě zásadní indikace:

- U pacientů malnutričních (BMI pod 18,5, pokles albuminu, klinicky významný váhový úbytek) je indikována dlouhodobě.
- K ovlivnění aktivity a udržení remise vlastní choroby (u UC nezlepšuje průběh ani nesnižuje riziko relapsu, u CN snižuje riziko relapsu při dávce větší jak 1 000–1 200 kcal/den).

Parenterální výživu lze užívat u ISZ v indikaci „udržovací“ do doby definitivní operace nebo nástupu účinku biologické léčby v trvání několika měsíců. U CN po operaci je aplikována dlouhodobě individuálně u syndromu krátkého střeva (30).

Léčba chirurgická

Chirurgický zákrok je obvyklý u ISZ refrakterního ke konzervativní léčbě a komplikovaného (obstrukce, septikémie). UC je daleko lépe ovlivnitelná konzervativní léčbou; ve dvacetiletém průběhu je operováno 20 % nemocných. CN je daleko refrakternější k medikamentózní léčbě; ve třicetiletém průběhu je operováno až 90 % nemocných. U CN je pravděpodobnost operačního řešení v 1. roce nemoci 20–40 %, do 10 let nemoci je 30–70 % a po 15. roce nemoci je dokonce 70–90 % (31, 32, 33, 34, 35, 36, 37).

Retrospektivní studie z let 1955–1989 u 907 pacientů ukázala následující výsledky. U pacientů s primární ileocekální CN je procento resekce 61 %, 77 % a 83 % v prvním, pátém a desátém roce po stanovení diagnózy. Relapsy se vyskytují v 28 a 36 % v pěti a deseti letech po první resekci. Přítomnost perianální CN a dlouhý resekovaný segment zvyšují incidenci rekurence. Resekce pro palpovatelnou rezistenci a/nebo pro absces snižují procento rekurence (38).

Chirurgický zákrok při CN není obvykle definitivně kurativní, protože rekurence endoskopická je v prvním roce po resekci nalézána jako nová léze v neoterminálním ileu v 70 %, jako rekurence klinická po 5 letech ve 20–60 % a jako rekurence chirurgická v 15–60 %, což znamená, že tito nemocní potřebují další re-

sekcí pro komplikaci nebo refrakternost (31, 39, 40, 41, 42). Tíže pooperační rekurence u CN může napomoci v předpovědi rizika klinického relapsu a potřeby dalšího nutného chirurgického zákroku (43).

Včasná chirurgická resekce zlepší kvalitu života, sníží pooperační morbiditu a je při ní kratší resekát (44, 45, 46). Ještě není k dispozici prospektivní studie ke zhodnocení prospěšnosti časného chirurgického zákroku vs. konvenční konzervativní léčba (47).

Další studie ukazují jiná čísla: po ileokolonické resekci se endoskopická rekurence objeví u 88,3 % s CN, ale jen ve 36,7 % je symptomatická. Rizikovými faktory pro rekurenci jsou pokračující kouření, apendektomie a ISZ v rodinné anamnéze (48, 49). Prevence rekurence po operaci se jeví jako jeden ze základních problémů léčby CN. Žádná preventivně užívaná léčba (ASA, KS, IS, antibiotika) se nejeví v této problematice jako jednoznačně prospěšná (50). Ale nadějná je pooperační konzervativní léčba. Pooperační aplikace imunomodulačních látek (6-MP, AZA, MTX) snižuje riziko chirurgické rekurence (51). Anti-TNF α jsou účinné v prevenci komplikací po resekci ilea u většiny pacientů (18, 52).

Alternativní léčba ISZ

Jistě je u nemocných s ISZ nutné vyloučení potravin, které dráždí, např. v období relapsu je nutné vyřadit ořechy a jádra (zraňují křehkou sliznici), čerstvé ovoce a zeleninu, kávu, syčené nápoje, a někdy potraviny s obsahem sorbitolu. Při laktóze intoleranci je pochopitelné vyloučení většího množství mléka.

Výsledky s aplikací eikosapentaenové kyseliny (EPA 180–1 500 mg/d) odvozené z rybího oleje, která inhibuje aktivitu leukotrienů, jsou nepřesvědčivé, stejně jako aplikace mastných kyselin s krátkým řetězcem (butyrát) v klysmatu.

V léčbě ISZ byly zkoušeny i různé rostliny obsahující sulphydryl – dle hypotézy, že „sulfá“ je účinná složka sulfasalazinu (53, 54). S-methylmethionin = „vitamin U“ je produkován z methioninu enzymem methionin S-methyltransferázou v ovoci, zelenině, luštěninách a zejména v zelí (*Brassica oleracea* L. var. *capitata*) (55).

Jako více opodstatněná se zdá být bakteriální rekolonizace probiotiky – *Escherichia coli* kmen *Nissle 1917*, sérotyp *O6:K5:H1* (55, 56). Indikací podání probiotik je UC s lehkou a střední aktivitou.

Jsou práce, které ukazují, že parazité snižují imunitní odpověď střeva a tím by měli odstranit ISZ; byl zkoušen *Trichuris suis* (tenkohlavec prasečí) (56). Jsou zprávy i o možnosti užití

Heligmosomoides polygyrus (*Nematospiroides dubius*), což vyplývá z teorie, že méně rozvinuté země mají nízkou incidenci ISZ, protože prevencí je vysoká prevalence parazitárních infekcí v jejich populaci, což prokazují na myším modelu kolitidy (57).

Zvláštní zmínku zaslouží „tradiční léčba ISZ“ v Iránu, kde jsou užívány následující rostliny: *Pistacia lentiscus* (Řečník lentiškový), *Bunium persicum* (Černucha setá), *Solanum nigrum* (Lilek černý), *Plantago ovata* (Jitrocel indický), *Boswellia serrata* (Kadidlovník pilovitý), *Commiphora mukul* (Guggul), *Commiphora myrrha* (Myrha obřadní), *Ocimum basilicum* (Bazalka vonná), *Linum usitatissimum* (Len setý), *Dracaena cinnabari* (Dračí krev), *Plantago major* (Jitrocel větší), *Lallemantia royleana* (Olejníčka iberská), *Allium porrum* (Pór pravý) (58).

Budoucnost?

Ve světě stoupá prevalence ISZ, což je dozajista dáno i větší znalostí a informovaností.

Na Novém Zélandu, v Austrálii a v Asii jsou ISZ častější než epilepsie, úrazy z dopravních nehod, diabetes mellitus 1. typu a schizofrenie (59). ISZ představují (a představovat budou) velkou zátěž pro zdravotní systémy a celosvětovou ekonomiku (60).

Jsou zkoušeny nové biologické léky, namátkou lze uvést anti-adhezni (anti-integrinové) molekuly, natalizumab, MLN-02 (humanizovaná IgG1 monoklonální protilátka proti $\alpha 4\beta 7$ integrinu, který selektivně inhibuje leukocyty ve sliznici trávicího traktu), anti ILR6 protilátky (tocilizumab), sargramostim (faktor stimulující granulocyty) a další (4).

Závěr

Čím dříve léčba ISZ začne – tím je lepší odpověď. Relativní rezistence na léčbu roste s časem. Čím dříve lze léčbou průběh nemoci ovlivnit, tím dříve lze zabránit zhoršování, komplikacím, hospitalizaci, nutnosti chirurgického výkonu a zvyšování dávek KS (a tím jejich vedlejším účinkům) a dosáhnout kompletního slizničního hojení. Současná léčba je velmi účinná, prospěch z léčby anti-TNF α jasně převyšuje její vysokou cenu (61).

Literatura

1. Peyrin-Biroulet L, Lémann M. Review article: remission rates achievable by current therapies for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33(8): 870–879.
2. Prantero C, Scribano ML. Which type of treatment is advisable in the prevention of recurrence after surgery in Crohn's disease? *Inflamm Bowel Dis*. 2008 Oct; 14(Suppl 2): S277–278.
3. Morrison G, Headon B, Gibson P. Update in inflammatory bowel disease. *Aust Fam Physician*. 2009 Dec; 38(12): 956–961.

4. Triantafyllidis JK, Merikas E, Georgopoulos F. Current and emerging drugs for the treatment of inflammatory bowel disease. *Drug Design, Development Therapy*. 2011; 5: 185–210.
5. Engel MA, Neurath MF. New pathophysiological insights and modern treatment of IBD. *J. Gastroenterol*. 2010; 45: 571–583.
6. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SPL. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004; 53(Suppl V): V1–V6.
7. Geary RB, Ajlouni Y, Nandurkar S, Iser JH, Gibson PR. 5-aminosalicylic acid (mesalazine) use in Crohn's disease: A survey of the opinions and practice of Australian gastroenterologists. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1009–1015.
8. Nielsen OH, Munck LK. Drug insight: aminosaliclates for the treatment of IBD. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2007 Mar; 4(3): 160–170.
9. Shergill AK, Terdiman JP. Controversies in the treatment of Crohn's disease: The case for an accelerated step-up treatment approach. *World J Gastroenterol* 2008 May 7; 14(17): 2670–2677.
10. Etchevers MJ, Ordás I, Ricart E. Optimizing the use of tumour necrosis factor inhibitors in Crohn's disease: a practical approach. *Drugs*. 2010; 70(2): 109–120.
11. Oldenburg B, Hommes D. Biological therapies in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2007; 23: 395–399.
12. Wolters FL, Russel MG, Sijbrandij J, et al. Phenotype at diagnosis predicts recurrence rates in Crohn's disease. *Gut*. 2006; 55: 1124–1130.
13. Bultman E, Kuipers EJ, van der Woude CJ. Systematic review: steroid withdrawal in anti-TNF-treated patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Aug; 32(3): 313–323.
14. Gionchetti P, Rizzello F, Poggioli G, et al. Oral budesonide in the treatment of chronic refractory pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 25(10): 1231–1236.
15. Peyrin-Biroulet L. Anti-TNF therapy in inflammatory bowel diseases: a huge review, *Minerva Gastroenterol Dietol*, 2010; 56(2): 233–243.
16. Louis E, Belaiche J, Reenaers C. Anti-TNF and Crohn's disease: when should we stop? *Curr Drug Targets*. 2010 Feb; 11(2): 148–151.
17. Behm BW, Bickston SJ. Tumour necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23; (1): CD006893.
18. Triantafyllidis JK, Mantzaris G, Karagiannis J, et al. Similar response to adalimumab in patients with active Crohn's disease either naive to biologic agents or with prior loss of response or intolerance to infliximab. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2010; 114(1): 85–90.
19. Loftus EV, Pan X, Zurawski P, et al. Patterns and predictors of dosage increase in patients treated with adalimumab for Crohn's disease in the United States. *J Crohns Col*. 2009; 3(4): S 7.
20. Schmidt KJ, Büning J, Jankowiak C, Lehnert H, Fellermann K. Crohn's targeted therapy: myth or real goal? *Curr Drug Discov Technol*. 2009 Dec; 6(4): 290–298.
21. Orchard, T. NICE guidance for anti tumour necrosis factor therapy in Crohn's disease: What does it mean for the inflammatory bowel disease. *Frontline Gastroenterology*, October 2010; 1(3): 144–146.
22. Krygier DS, Ko HH, Bressler B. How to manage difficult Crohn's disease: optimum delivery of anti-TNFs. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009; 3(4): 407–415.
23. Szamosi T, Banai J, Lakatos L, et al. Early azathioprine/biological therapy is associated with decreased risk for first surgery and delays time to surgery but not reoperation in both smokers and nonsmokers with Crohn's disease, while smoking decreases the risk of colectomy in ulcerative colitis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2010; 22(7) 872–879.
24. Hanauer SB. Positioning biologic agents in the treatment of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1570–1582.
25. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1383–1395.
26. D'Haens G, Baert F, van Assche G, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet*, 23 February 2008; 371(9613), 660–667.
27. Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Safety issues with biological therapies for inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22: 370–376.
28. Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Immunosuppression in inflammatory bowel disease: traditional, biological or both? *Current Opinion in Gastroenterology* 2009; 25(4): 323–328.
29. Oussalah A, Chevaux JB, Fay R, Sandborn WJ, Bigard MA, Peyrin-Biroulet L. Predictors of infliximab failure after azathioprine withdrawal in Crohn's disease treated with combination therapy. *Am J Gastroenterol*. 2010 May; 105(5): 1142–1149.
30. Lukáš K, Dastych M, Novotný A, Prokopová L, Zbořil V. Dlouhodobá udržovací léčba idiopatických střevních zánětů. *Čas Lék čes* 2012; 151: 231–242.
31. Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease. *Ann Surg* January 2000; 231: 38–45.
32. Shivananda S, Hordijk ML, Pena AS, Mayberry JF. Crohn's disease: risk of recurrence and reoperation in a defined population. *Gut*. 1989 Jul; 30(7): 990–995.
33. Hellers G. Crohn's disease in Stockholm county 1955–1974. A study of epidemiology, results of surgical treatment and long-term prognosis. *Acta Chir Scand Suppl*. 1979; 490: 1–84.
34. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol*. 1995 Jul; 30(7): 699–706.
35. Moum B, Ekbo A, Vatn MH, et al. Inflammatory bowel disease: re-evaluation of the diagnosis in a prospective population based study in south eastern Norway. *Gut*. 1997 Mar; 40(3): 328–332.
36. Moum B, Ekbo A, Vatn MH, et al. Clinical course during the 1st year after diagnosis in ulcerative colitis and Crohn's disease. Results of a large, prospective population-based study in southeastern Norway, 1990–93. *Scand J Gastroenterol*. 1997 Oct; 32(10): 1005–1012.
37. Witte J, Shivananda S, Lennard-Jones JE, et al. Disease outcome in inflammatory bowel disease: mortality, morbidity and therapeutic management of a 796-person inception cohort in the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Scand J Gastroenterol*. 2000 Dec; 35(12): 1272–1277.
38. Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and recurrence in 907 patients with primary ileocaecal Crohn's disease. *Br J Surg*. 2000 Dec; 87(12): 1697–1701.
39. Shivananda S, Hordijk ML, Pena AS, Mayberry JF. Crohn's disease: risk of recurrence and reoperation in a defined population. *Gut*. 1989 Jul; 30(7): 990–995.
40. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et al. Natural history of recurrent Crohn's disease at the ileocolonic anastomosis after curative surgery. *Gut* 1984; 25: 665–672.
41. Borley NR, Mortensen NJ, Jewell DP. Preventing post-operative recurrence of Crohn's disease. *Br J Surg* 1997; 84: 1493–1502.
42. Cottone M, Orlando A, Viscido A, Calabrese E, Cammà C, Casà A. Review article: prevention of postsurgical relapse and recurrence in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Jun; 17(Suppl 2): 38–42.
43. Allez M, Lemann M. Role of endoscopy in predicting the disease course in inflammatory bowel disease *World J Gastroenterol* 2010; 16(21): 2626–2632.
44. Hulten L. Surgical management and strategy in classical Crohn's disease. *Int Surg* 1992; 77: 2–8.
45. Hulten LA. Long-term follow-up in Crohn's disease. *World J Surg* 1988; 12: 180–185.
46. Hulten L. Surgical treatment of Crohn's disease of the small bowel or ileocecum. *World J Surg* 1988; 12: 185–188.
47. Aratari A, Papi C, Leandro G, Viscido A, Capurso L, Caprilli R. Early versus late surgery for ileo-caecal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Nov 15; 26(10): 1303–1312.
48. Onali S. Frequency, pattern, and risk factors of postoperative recurrence of Crohn's disease after resection different from ileo-colonic. *J Gastrointest Surg*. 2009 Feb; 13(2): 246–252.
49. Unkurt JT. Risk factors for surgical recurrence after ileocolic resection of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2008; 51(8): 1211–1216.
50. Sorrentino D, Paviotti A, Fiorino G. Anti-TNF's for post-operative recurrence in Crohn's disease: the if's and how's. *Curr Drug Targets*. 2010 Feb; 11(2): 219–226.
51. Unkurt JT, Anderson L, Li E. Risk factors for surgical recurrence after ileocolic resection of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2008 Aug; 51(8): 1211–1216.
52. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, Kip KE, Sepulveda AR, Pesci M, Harrison J, Plevy SE. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology*. 2009 Feb; 136(2): 441–450.
53. Borody TJ, Warren EF, Leis S, Surace R, Ashman O. Treatment of ulcerative colitis using fecal bacteriotherapy. *J Clin Gastroenterol*. 2003 Jul; 37(1): 42–47.
54. Borody TJ, Warren EF, Leis SM, Surace R, Ashman O, Siarakas S. Bacteriotherapy using fecal flora: toying with human motions. *J Clin Gastroenterol*. 2004 Jul; 38(6): 475–483.
55. Trusov VV, Oreshkov TM. Therapeutic effect of MMSC1 (vitamin U) on gastric and intestinal function in the treatment of patients with chronic gastritis. *Sovetskaia meditsina* 1974; 8(0): 121–124.
56. Summers RW, Elliott DE, Urban JF Jr, Thompson RA, Weinstock JV. Trichuris suis therapy for active ulcerative colitis: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2005; 128(4): 825–832.
57. Hang L, et al. Heligmosomoides polygyrus Infection Can Inhibit Colitis through Direct Interaction with Innate Immunity. *J Immunol*. 2010 Sep 15; 185(6): 3184–3189.
58. Rahimi R, Shams-Ardekani MR, Abdollahi M. A review of the efficacy of traditional Iranian medicine for IBD. *World J Gastroenterol* 2010 September 28; 16(36): 4504–4514.
59. Geary RB, Richardson A, Frampton CM, et al. High incidence of Crohn's disease in Canterbury, New Zealand: results of an epidemiologic study. *Inflamm Bowel Dis*. 2006 Oct; 12(10): 936–943.
60. Access Economics. www.crohnsandcolitis.com.au.
61. Less CW, Ali AI, Thompson AI, et al. The safety profile of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease in clinical practice: analysis of 620 patient-years follow-up. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 286–297.

Článek přijat redakcí: 17. 7. 2012
Článek přijat k publikaci: 29. 8. 2012

MUDr. Karel Lukáš, CSc.

IV. interní klinika VFN a 1. LF UK Praha
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
klukas@vfn.cz