

Úvod

Crohnova choroba (MC – *morbus Crohn*) patrí spolu s ulceratívnou kolitídou (UC – *ulcerative colitis*) medzi chronické zápalové choroby gastrointestinálneho traktu (IBD – *inflammatory bowel diseases*), ktoré sú charakterizované obdobiami remisie a relapsu (1, 2). MC je typická fokálnym, nepravidelným, transmurálnym či granulomatóznym zápalom, ktorý môže zasiahnuť ktorúkoľvek časť tráviacej trubice. Najčastejšie postihuje terminálne ileum a hrubé črevo (3). V 20. storočí sa IBD vyskytovali hlavne v západných krajinách Severnej Ameriky, Európy a Oceánie. Od roku 1990 bola incidencia IBD v západných krajinách stabilizovaná, ale prevalencia zostala vysoká. Týmto ochorením trpí 2,6 miliónov ľudí v Európe a 1,2 milióna ľudí v Severnej Amerike (1). Avšak v 21. storočí sa IBD stáva globálnym ochorením so zvyšujúcou sa incidenciou v nových industrializovaných krajinách Ázie, Južnej Ameriky a Afriky. Z toho vyplýva, že zvyšujúca sa globálna incidencia IBD prináša nové výzvy pre systémy zdravotnej starostlivosti na celom svete, keďže ide o zložité a nákladné ochorenie (4). Toto ochorenie postihuje aj detí, aj dospelých. V priemere 25% pacientov s IBD je diagnostikovaných pred 18. rokom (1). MC sa v detstve vyskytuje dvakrát častejšie ako UC na rozdiel od dospelých pacientov, u ktorých je častejšie diagnostikovaná UC. Deti majú zvýšené riziko extraintestinálnych prejavov ochorenia, ako sú neskorší rast, strata telesnej hmotnosti, anémia a kĺbové postihnutie. MC u detí do 15 rokov sa častejšie vyskytuje u chlapcov ako u dievčat (5). Včasná diagnostika MC a dosiahnutie skoršej remisie má pozitívny vplyv na normálny rast a vývoj dieťaťa (1). Súčasné etiologické dôkazy naznačujú, že MC môže vzniknúť z komplexnej súhry medzi genetickou predispozíciou, poruchami črevného imunitného systému a faktormi prostredia vrátane fajčenia, cvičenia, stravovania, dojčenia, liekov a hygieny, avšak príčina choroby zostáva neznáma (6, 7). Predpokladá sa, že tieto faktory menia funkciu epitelovej bariéry, ktorá narúša vrodenný aj adaptívny imunitný systém a črevnú mikroflóru. Diagnostika MC sa zakladá na anamnéze a fyzikálnych vyšetreniach, dominantne na kolonoskopii, zobrazovacích metódach vrátane magnetickej rezonancie, endoskopii, histológii a laboratórnych vyšetreniach (8).

Súčasná liečba zápalových ochorení čriev zahŕňa užívanie kortikosteroidov, aminosalicylátov, imunomodulačných a biologických liekov (9). Aminosalicyláty sú liekom prvej voľby na vyvolanie a udržanie remisie pri ľahkej až stredne ťažkej MC. Do tejto skupiny liečiv patria sulfasalazín a mesalazín (10). Kortikosteroidy sa aplikujú na liečbu akútnych exacerbácií stredne ťažkej až ťažkej MC. Bežne používanými kortikosteroidmi sú prednizón, hydrokortizón, metylprednizolón, a budezonid. Kortikosteroidy zmiernujú zápal a môžu viesť k indukciu remisie aktívnej MC. Obvykle sa predpisujú, keď sú zlúčeniny kyseliny 5-aminosalicylovej (ASA) neúčinné (10). Medzi klasické imunosupresívne liečivá na liečbu MC patrí azatioprín (AZA), 6-merkaptopurín (6-MP), metotrexát (MTX), cyklosporín-A a takrolimus. Metotrexát sa naďalej využíva na indukciu a udržanie remisie pri MC, azatioprín sa často indikuje na udržanie remisie pri MC aj UC. Vzhľadom na oneskorený nástup účinku sa využívajú hlavne ako udržiavacia terapia (11). Neadekvátna odpoveď na konvenčnú terapiu vrátane kortikosteroidov a imunomodulátorov indukuje predpisovanie biologických látok. Podľa miesta zásahu v zápalovej kaskáde môžeme rozdeliť biologické preparáty používané v liečbe MC do štyroch skupín: anti-TNF α liečivá, inhibítory adhezívnych molekúl, anti-IL-12/IL-23 monoklonálne protilátky a inhibítory intracelulárnych cytoplazmatických tyrozínkinázových enzýmov Janus kinázy (JAK) (12, 13).

Anti-TNF α liečivá sú monoklonálne protilátky blokujúce prozápalový cytokín *tumor necrosis factor α* (TNF α), ktorý je výrazne zvýšený v *lamina propria* v tenkom a hrubom čreve pacientov s MC (14). Do tejto skupiny liečiv patrí infliximab (IFX), adalimumab (ADA), certolizumab pegol. Uvedené liečivá sa ukázali ako účinné v terapii pacientov s aktívnou MC s indukciou trvalej klinickej a endoskopickej remisie bez steroidov (15). Na Slovensku sú anti-TNF α látky IFX a ADA, schválené FDA alebo EMA, v súčasnosti jedinými biologickými látkami, ktoré sa využívajú na liečbu MC u detí a dospievajúcich.

Pri MC dochádza k chronickému zápalu gastrointestinálneho traktu v dôsledku migrácie zápalových mediátorov do cieľových orgánov. Je charakterizovaný infiltráciou lymfocytov v intestinálnej *lamina propria*

a proces migrácie lymfocytov pri MC je regulovaný interakciou niekoľkých integrínov s tkanivovo špecifickými adhéznymi molekulami. Preto boli ako nové možnosti terapie MC vyvinuté liečivá so zameraním na adhéziu s lymfocytmi (16). Do tejto skupiny liečiv patrí plne humanizovaná monoklonálna protilátka IgG1 vedolizumab (VDZ), ktorá selektívne inhibuje interakciu medzi $\alpha 4\beta 7$ integrínom a adhezívnou molekulou bunkovej adhézneho molekuly-1 (MAdCAM-1). Zabraňuje translokácii lymfocytov z krvi do zapáleného črevného tkaniva, čo vedie k zníženiu lokálneho zápalu (17). Účinnosť a bezpečnosť VDZ sa hodnotila u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou UC a MC. Podľa dostupných štúdií môže byť VDZ účinnou liečbou u pediatrických pacientov s IBD, ktorí nereagujú, netolerujú alebo u ktorých nastáva strata účinnosti pri iných terapiách vrátane antagonistov TNF- α (18).

Keďže dráha interleukínu IL-23 zohráva kľúčovú úlohu v patogenéze MC podporovaním patologickej reakcie Th17, zacielenie na IL-23 je pri tomto ochorení terapeuticky účinné (19). Do využívanej skupiny biologických liečiv patrí ustekinumab, ktorý je monoklonálnou protilátkou zameranou na podjednotku p40 IL-12/IL-23. Je schválený na liečbu stredne závažnej až závažnej MC u dospelých (19).

Medzi inhibítory JAK patrí napr. upadacitinib a tofacitinib. Inhibícia JAK vedie k modulácii imunitnej a zápalovej odpovede (20). Tofacitinib, inhibítor JAK, preukázal účinnosť pri UC a bol schválený na liečbu pacientov so stredne ťažkou až ťažkou UC. Naopak, štúdie u pacientov s MC boli sklamaním, pretože nebolo možné dosiahnuť klinickú remisiu v príslušných klinických štúdiách fázy II. Následne bol klinický vývoj tofacitinibu pri MC prerušený (21). Upadacitinib je selektívny inhibítor JAK-1 schválený na liečbu reumatoidnej artritídy a nedávno aj UC. Štúdie fázy II dokázali, že upadacitinib vyvoláva endoskopickú remisiu u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou MC. Chýbajú však reálne údaje. V skupine medicínsky refraktérnych pacientov s MC viedla liečba upadacitinibom k subjektívnej a objektívnej odpovedi u 25% pacientov a 42% pacientov. Dokonca aj pri dávkach, ktoré sa považujú za nižšie, ako sa v súčasnosti skúmajú pre MC, sa upadacitinib spájal s priaznivým pomerom prínosu a rizika (13).