

Bezpečnost biologické léčby vedolizumabem a ustekinumabem podávané v průběhu gravidity pro idiopatický střevní zánět matek – multicentrická retrospektivně-prospektivní observační studie

Safety of vedolizumab and ustekinumab in the treatment of pregnant women with inflammatory bowel disease – a multicentre retrospective-prospective observational study

B. Pipek¹⁻³, D. Ďuricová^{4,5}, K. Mitrová^{4,6}, M. Bortlík^{5,7,8}, L. Bouchner⁹, J. Březina¹⁰, T. Douda¹¹, T. Drašar¹², P. Drastich¹⁰, P. Falt², P. Klvaňa¹³, P. Kohout¹⁴, V. Leksa¹⁵, A. Novotný¹⁶, P. Svoboda^{3,17}, J. Škorpík¹⁸, J. Ulbrych^{19,20}, M. Veinfurt²¹, B. Zbořilová²¹, M. Lukáš⁴

¹ Centrum péče o zažívací trakt,

Nemocnice AGEL Ostrava-Vítkovice a.s.

² II. interní klinika – gastroenterologická a geriatrická LFUP a FN Olomouc

³ Katedra interních oborů, LFOU v Ostravě

⁴ Klinické a výzkumné centrum pro idiopatické střevní záněty, Klinické centrum ISCARE a.s. a I. LFUK v Praze

⁵ Farmakologický ústav, I. LFUK v Praze

⁶ Pediatrická klinika 2. LFUK a FN v Motole, Praha

⁷ Oddělení gastroenterologie, Nemocnice České Budějovice, a.s.

⁸ Interní klinika 1. LFUK a ÚVN Praha

⁹ Interní oddělení, FN Plzeň

¹⁰ Klinika hepatogastroenterologie, Transplantcentrum, IKEM, Praha

¹¹ II. interní gastroenterologická klinika LFUK a FN Hradec Králové

¹² Gastroenterologie, Krajská nemocnice Liberec, a.s.

¹³ Beskydské gastrocentrum, Interní oddělení, Nemocnice ve Frýdku-Místku, p.o.

¹⁴ Interní oddělení, Thomayerova nemocnice, Praha

¹⁵ Interní oddělení, Pardubická nemocnice

¹⁶ IV. interní klinika – klinika gastroenterologie a hepatologie 1. LFUK a VFN v Praze

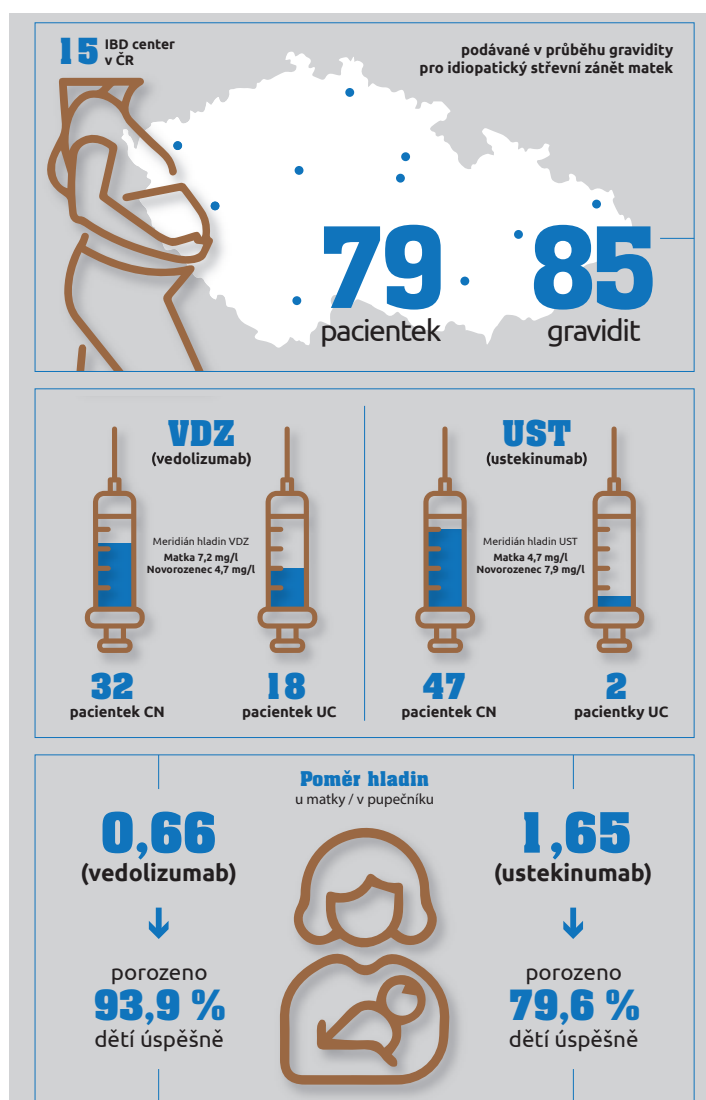
¹⁷ Interní klinika, FN Ostrava

¹⁸ Oddělení gastroenterologie, Nemocnice Jihlava, příspěvková organizace

¹⁹ Interní oddělení, FN u sv. Anny v Brně

²⁰ SurGal Clinic, Brno

²¹ Gastroenterologické oddělení, Karlovarská krajská nemocnice a.s.



Souhrn: Úvod: Idiopatické střevní záněty (IBD – inflammatory bowel disease) jsou onemocněním převážně mladého a fertálního věku, kdy i značná část pacientek otěhotní v průběhu nemoci. Jako nejdůležitější faktor zdárného průběhu těhotenství je klidová fáze nemoci, které dosáhneme často intenzivní protizánětlivou léčbou. Vedolizumab (VDZ) a ustekinumab (UST) jsou nové monoklonální protilátky s rozdílným mechanismem účinku. VDZ je protilátka proti $\alpha 4\beta 7$ integrinovému receptoru, UST proti interleukinu 12/23 a obě v posledních letech rozšířily spektrum biologické léčby IBD. **Cíle:** Prezentace výsledků multicentrické observační studie. Primárním cílem našeho sledování bylo posoudit bezpečnost VDZ a UST na průběh gravidity, vývoj plodu a novorozence. Sekundárním cílem bylo zhodnocení transplacentárního přenosu léků prostřednictvím analýzy hladin léků v pupečnickové krvi a žilní krvi matky. **Metodika:** Multicentrická retrospektivně-prospektivní observační studie. Demografické údaje, informace o charakteru IBD v průběhu těhotenství a detaily terapie byly získávány z preformovaného dotazníku, údaje o porodu a stavu novorozence byly doplněny z porodnické dokumentace. Ke stanovení míry transplacentárního přenosu byly měřeny hladiny VDZ a UST z odběrů pupečnickové krve a žilní krve matky v době porodu pomocí metody ELISA. **Výsledky:** Od března 2019 do září 2021 bylo do studie zařazeno celkem 85 dokončených gravidit u 79 pacientek z 15 center biologické léčby IBD v České republice, z nichž 36 bylo léčeno VDZ (s mediánem věku žen 32 let) a 49 UST (s mediánem věku žen 30,5 let). Ve skupině s VDZ došlo k porodům živých dětí u 32 gravidit (88,9 %), zaznamenány byly dva časné spontánní aborty a dvě instrumentálně přerušená těhotenství (4; 11,1 %). Celkem 31 dětí (93,9 %) bylo porozeno v termínu, medián porodních hmotností byl 3 097,5 g. V linii s UST bylo porozeno 39 živých dětí (79,6 %), devět těhotenství skončilo časným spontánním abortem a jedno bylo instrumentálně přerušeno (10; 20,4 %). Celkem 38 dětí (97,4 %) bylo narozeno v termínu s mediánem porodních hmotností 3 265 g. Farmakokinetické parametry byly sledovány u 44 párů novorozence-matka (21 VDZ, 23 UST). Medián hladin VDZ v žilní krvi matky byl 7,2 mg/l, v pupečnickové krvi novorozence 4,7 mg/l (poměr hladin v pupečnicku / u matky 0,66), u UST byl medián hladin u matky 4,7 mg/l a novorozence 7,9 mg/l (poměr hladin v pupečnicku / u matky 1,65). **Závěr:** Námi prezentované výsledky pacientek léčených pro IBD a exponovaných v průběhu gravidity minimálně jedné dávce biologické léčby UST nebo VDZ jsou v souladu s dříve publikovanými údaji a potvrzují příznivý bezpečnostní profil nových biologik v graviditě. Vzhledem ke stále limitovaným počtům zařazených pacientek bude potřeba do budoucna ještě dalšího sledování.

Klíčová slova: IBD – těhotenství – vedolizumab – ustekinumab – transplacentární přenos

Summary: Background: Inflammatory bowel disease (IBD) is mostly diagnosed in young women of fertile age, and a significant number of patients become pregnant while they have the disease. The remission of the illness, which is often achieved by intensive anti inflammatory treatment, has been found to be the most important factor of a successful pregnancy. Vedolizumab (VDZ) and ustekinumab (UST) are newer types of monoclonal antibodies with different mechanisms of effect when compared to anti-TNF treatment. VDZ is a monoclonal antibody against the $\alpha 4\beta 7$ integrin receptor, and UST against interleukin 12/23; both have expanded the spectrum of the biological treatment of IBD in recent years. **Aims:** To present the results of a multicentre observational study. The primary aim was to assess the safety of vedolizumab and ustekinumab for pregnancy, foetal development and the neonatal outcome. The secondary aim was to measure the drug concentration in maternal and cord blood at the time of delivery. **Methods:** It was a multicentre, retrospective-prospective observational study. Data on patients' demographics, clinical characteristics and pregnancy were collected by the treating physician using a predefined questionnaire, data on newborn outcome were obtained from medical documentation. The ELISA method was used to measure the VDZ and UST concentrations. **Results:** The study took place in 15 IBD clinical centres in the Czech Republic. 79 women with 85 completed pregnancies were included in the study, and they were exposed to VDZ or UST during pregnancy. 36 women were treated with vedolizumab (median age 32 years) and 49 with ustekinumab (median age 30.5 years). In the group with VDZ, live births occurred with 32 women (88.9%), and there were two early spontaneous abortions up to the eighth week of gestation in addition to two instrumentally aborted pregnancies (4, 11.1%). 31 children (93.9%) in the group with VDZ were born at term with a median birth weight of 3,097.5 grams. In the ustekinumab group, 39 women (79.6%) had live births, there were nine early abortions and one instrumentally aborted pregnancy (10, 20.4%). 38 (97.4%) children were born at term with a median birth weight of 3,265 grams. The drug levels of VDZ and UST at birth were measured in 44 neonate-mother pairs (21 VDZ, 23 UST). The median level of VDZ in maternal venous blood was 7.2 mg/l, and in cord blood it was 4.7 mg/l (infant / maternal ratio 0.66). With UST, the median maternal level was 4.7 mg/l, and in neonates it was 7.9 mg/l (infant / maternal ratio 1.65). **Conclusion:** The results found in a group of women that were being treated for IBD and were exposed to at least one dose of biologic treatment with UST or VDZ during pregnancy are consistent with previously published evidence showing no adverse events, and they confirm the safety profile of new biologics in pregnancy. Due to the still limited number of enrolled patients, further studies are needed on the outcomes of pregnancies with new biologics drugs.

Key words: IBD – pregnancy – vedolizumab – ustekinumab – placental pharmacokinetics

Úvod

Idiopatické střevní záněty (IBD – inflammatory bowel disease) zahrnují Crohno-vu chorobu a ulcerózní kolitidu. Jsou chronickým zánětlivým onemocněním zažívacího traktu diagnostikovaným převážně v adolescentním a mladším do-

spělém věku. Plány na založení rodiny a případné těhotenství tak zasahují do léčebného schématu našich pacientek, a aby bylo předejito případným komplikacím, je potřeba graviditu plánovat do klidové fáze nemoci a pacientky již s časovým předstihem o těchto skutečnos-

tech informovat [1,2]. Dosažení a udržení klidového stadia IBD však vyžaduje často intenzivní protizánětlivou léčbu, včetně biologické léčby. Anti-TNF α preparáty (adalimumab, infliximab) představují první typ biologické léčby IBD a jejich bezpečné použití v průběhu těhotenství

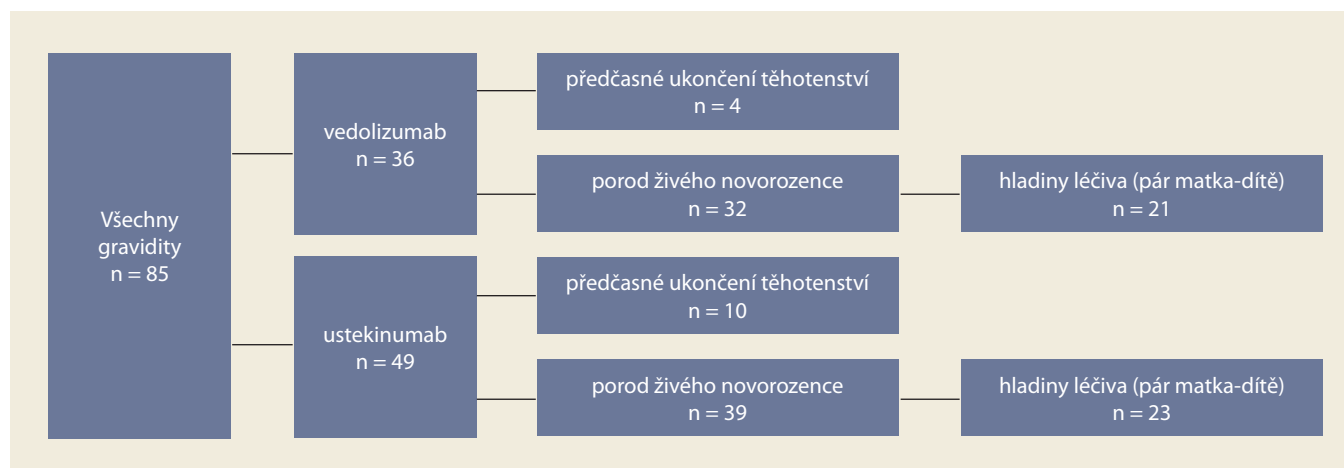


Schéma 1. Studijní populace.

Scheme 1. Study population.

je již doloženo četnými observačními studiemi [3]. V posledních několika letech se však spektrum biologické léčby IBD rozšířilo o dvě nové monoklonální protilátky s odlišným mechanismem účinku: protilátku proti $\alpha 4\beta 7$ integrinovému receptoru – vedolizumab (VZD) – a protilátku proti interleukinu 12/23 – ustekinumab (UST) [4–6]. I když dosavadně publikované údaje neprokazují jednoznačně negativní vliv těchto nových preparátů na průběh těhotenství a vývoj plodu, vzhledem k celkovému omezenému počtu doposud studovaných pacientek chybí spolehlivá evidence o bezpečnosti této léčby v průběhu gravidity [7–13].

Metodika

Design studie a studijní populace

Jedná se o retrospektivně-prospektivní observační multicentrickou studii, která probíhala od února 2019 do září 2021 v 15 centrech biologické léčby IBD v České republice. Zařazeny byly pacientky s IBD, které byly v období 2 měsíců před koncepcí, v době koncepce nebo v průběhu gravidity exponovány minimálně 1 dávkou VZD nebo UST.

Sběr dat

Data byla sbírána pomocí preformovaného dotazníku ošetřujícím gastroenterologem pacientky. Byly zaznamenány demografické a klinické charakteristiky matky související se základní nemocí

před početím, výsledek gravidity, detailní informace o biologické léčbě, jako jsou dávkování, interval podávání, potřeba intenzifikace v průběhu těhotenství. Dále pak údaje o konkomitanti léčbě, nutnosti hospitalizace, nově vzniklých chorobách v průběhu gravidity, aktivitě IBD matky kdykoli v průběhu těhotenství (hodnoceno podle ošetřujícího gastroenterologa). Závěrečná část dotazníku byla věnována způsobu vedení porodu a informacím o novorozenci včetně porodní hmotnosti, délky, pohlaví, Apgar skóre, přítomnosti vrozených vývojových vad či komplikací do 30 dní od porodu. Jako zdroj informací posloužila gastroenterologická a gynekologická zdravotní dokumentace pacientky, zdravotní průkaz dítěte a přímé dotazování matky.

Druhá část studie byla zaměřena na posouzení transplacentární farmakokinetiky nových biologik. V den porodu byla odebrána žilní krev matky a pupečnickové krve novorozence pro stanovení hladiny VZD nebo UST, a tím určení míry transplacentárního přenosu léčiva do oběhu dítěte. Odběr 3–5 ml krve byl proveden do komerční odběrové soupravy pro srážlivou krev, promíchán několikanásobným převrácením zkumavky a následně po doručení do laboratoře centrifugován po dobu 10 minut, při 1 600 otáčkách za minutu a při teplotě okolí k oddělení séra. Všechny vzorky byly analyzovány v certifikovaných laboratořích.

Sérové hladiny UST a VZD byly detekovány metodou ELISA. Jedná se o testy založené na průkazu monoklonální protilátky (mAb) ustekinumabu ELISA (IG-AB121) a mAb vedolizumabu ELISA (IG-AB116), oba vyráběné společností ImmunoGuide, AybayTech Biotechnology Ltd. Tyto testy jsou založeny na stanovování protilátek specifických pro dané léčivo (lapač Ab, klon ImmunoGuide IG-9C7 pro ustekinumab a klon IG-19F3 pro vedolizumab). U ustekinumabu byla nejnižší detekovatelná hladina, kterou lze odlišit od nulového standardu, 1,5 ng/ml, zatímco horní mez detekce byla 600 ng/ml. U vedolizumabu byla analytická citlivost 5 ng/ml a horní mez 6 000 ng/ml.

Statistická analýza

Byla provedena standardní deskriptivní statistická analýza, včetně distribucí frekvencí pro kategorická data, výpočtu mediánu a průměru pro spojitá data. K analýze vztahu mezi hladinami UST a VZD v pupečnickové a žilní krvi matky s gestacionálním týdnem posledního podání léčiva byla použita Spearmanova korelace (p). Hodnota $p < 0,05$ byla považována za statisticky významnou. Statistické analýzy byly provedeny pomocí softwaru SPSS (verze 17.0, Chicago III, USA).

Etické aspekty

Schválení centrální etické komise proběhlo před zahájením studie v lednu

Tab. 1. Demografické a klinické údaje pacientek.

Tab. 1. Demographic and clinical data of patients.

Všechny gravidity souboru	Vedolizumab (n = 36)	Ustekinumab (n = 49)
věk v době koncepce (medián, rozmezí)	32 (20–40)	30,5 (21–41)
Crohnova choroba (n, %)	18 (50,0)	47 (95,6)
<i>Lokalizace postižení při CN (n, %)*</i>		
• L1 (ileální)	7 (38,9)	8 (17)
• L2 (kolonické)	2 (11,1)	6 (12,8)
• L3 (ileokolické)	9 (50,0)	33 (70,2)
• L4 (horní postižení)	8 (44,4)	6 (12,8)
<i>Chování Crohnovy choroby (n, %)*</i>		
• B1 (nestríkturující, nepenetrující)	14 (77,8)	29 (61,7)
• B2 (stríkturující)	4 (22,2)	13 (27,7)
• B3 (penetrující)	0 (0)	5 (10,6)
• perianální postižení	7 (38,9)	19 (40,4)
Ulcerózní kolitida (n, %)	18 (50,0)	2 (4,1)
<i>Rozsah postižení (n, %)</i>		
• extenzivní	18 (100)	0 (0)
• jednostranný typ postižení	1 (50)	1 (50)
střevní operace (n, %)	7 (19,4)	26 (53,1)
kouření (n, %)	3 (8,3)	4 (8,2)
těhotenství z IVF (n, %)	2 (5,6)	8 (16,3)

* Montrealská klasifikace; IVF – *in vitro* fertilizace

2019 v Klinickém centru ISCARE a.s. v Praze (referenční číslo: 2019/II a). Všechny účastnice studie poskytly před zařazením do sledování písemný informovaný souhlas.

Výsledky

Od března 2019 do září 2021 bylo do studie zařazeno celkem 86 dokončených gravidit u 79 pacientek z 15 center biologické léčby IBD v České republice (schéma 1).

Těhotenství exponované vedolizumabem

V průběhu sledovaného období bylo dokončeno 36 těhotenství u 35 pacientek léčených VZD, s rovnoměrným zastoupením obou typů IBD (18 těhotenství s Crohnovou chorobou a 18 s ulcerózní kolitidou). Medián věku žen v době koncepce byl 32 let. Většina pacientek s Crohnovou chorobou (77,8 %) měla nekomplikovaný zánětlivý typ onemocnění, polovina (50 %) ileokolické postižení a až 44,4 % nemocných mělo anamnézu proximální lokalizace Crohnovy choroby. U všech pacientek s ulcerózní kolitidou

Tab. 2. Průběh a výsledek gravidity.

Tab. 2. The course and outcome of pregnancy.

Všechny gravidity souboru	Vedolizumab (n = 36)	Ustekinumab (n = 49)
předčasné ukončení těhotenství (n, %)	4 (11,1)	10 (20,4)
• spontánní aborty	2	9*
• instrumentálně přerušené těhotenství	2	1
	(v 19. g.t. pro chromozomální vadu a v 22. g.t. pro vývojovou vadu mozku)	(v 17. g.t. pro chromozomální vadu)
Těhotenství ukončené porodem (n, %)	32 (88,9)	39 (79,6)
předčasný porod (n, %)	1 (3,1)	1 (2)
gestační týden porodu**	39 (26–41)	39 (35–41)
porod císařským řezem (n, %)	19 (59,4)	23 (59)
prvorodička (n, %)	22 (68,8)	25 (64,1)
kouření v těhotenství (n, %)	2 (6,3)	3 (7,7)
aktivita nemoci v těhotenství (n, %)#	6 (18,8)	8 (20,5)
<i>konkomitanti terapie#</i>		
• azathioprin	10 (31,3)	11 (28,2)
• systémové kortikosteroidy	0 (0)	2 (5,1)
• topické kortikosteroidy	4 (12,5)	3 (7,7)
intenzifikovaný režim biologické léčby # (n, %)	5 (15,6)	12 (30,8)
gestační týden poslední aplikace biologické léčby**	31 (18–38)	33 (18–38)

*3 časné aborty u jedné pacientky s následně zjištěnou hereditární trombofilií, #kdykoliv v průběhu těhotenství; **medián (rozmezí)

Tab. 3. Klinické údaje o novorozenci.

Tab. 3. Newborn clinical data.

	Vedolizumab (n = 32)	Ustekinumab (n = 39)
ženské pohlaví (n, %)	20 (62,5)	16 (46,2)
porodní hmotnost novorozence*	3 097 g (650–3 780)	3 265 g (2 240–4 230)
Apgar skóre méně než 7 (n, %)	1 (3,1)	0 (0)
vrozené vývojové vady (n, %)	3 (9,4) diskrétní rozštěp rtu hypoplazie levé ledviny susp sinus pilonidalis	7 (17,9) kraniotabes a valgozita pravé dolní končetiny mírná dysplazie kyčlí 2× asymetrická dilatace postranních komor mozku hemangiom levého spánku a foramen ovale apertum hydrokéla defekt síňového septa a Currarino syndrom
perinatální komplikace (n, %)	3 (9,4) protrahovaná hypoglykemie a pravostranná bronchopneumonie toxoalergický ekzantém nejasného původu potřeba dočasné neinvazivní plicní ventilace u předčasného porodu	3 (7,7) prodloužená poporodní adaptace s nutností oxygenoterapie toxoalergický exantém nejasného původu kongenitální toxoplazmóza léčena daraprimem

*medián (rozmezí)

tidou byl přítomen extenzivní typ postižení (tab. 1).

Průběh a výsledek těhotenství

Z 36 těhotenství exponovaných biologické léčbě VZD bylo porozeno 32 živých dětí (88,9 %) a většina dětí byla počata přirozeně (96,7 %).

Registrovali jsme čtyři (11,1 %) těhotenství, která byla ukončena předčasně. Ve dvou případech se jednalo o časně spontánní aborty do 8. t.t. gestace a u dvou nemocných došlo k umělému přerušení těhotenství z důvodu chromozomální vady typu Downova syndromu v 19.g.t. a pro vrozenou vývojovou vadu (VVV) mozku při agenesi corpus calosum v 22.g.t. Ve druhém případě se jednalo o velmi málo spolupracující pacientku, která nerespektovala doporučení pro otěhotnění v období remise svého onemocnění, nedocházela na pravidelné kontroly do gastroenterologické ambulance a nepodstoupila ani standartní screeningové vyšetření gynekologem na konci prvního trimestru těhotenství. Byla léčena pro ulcerózní pankolitidu od roku 2016, od roku 2019 intenzifikovaným VDZ v intervalu až 4 týdny, s přetrvávající aktivitou zánětu

v průběhu těhotenství. Souběžně s VDZ užívala mesalazin v dávce 4 g denně, občasné analgetickou léčbu metamizolem či paracetamolem a systémové kortikoidy opakovaně odmítala.

Ve skupině těhotenství ukončených porodem bylo pět pacientek (15,6 %) léčeno intenzifikovaným režimem biologické léčby (interval aplikace po 4–6 týdnech) a u šesti nemocných (18,8 %) byla přítomna aktivita nemoci kdykoli v průběhu těhotenství. Třetina žen užívala konkomitantní léčbu azathioprinem a čtyři ženy byly léčeny topickými kortikosteroidy (12,5 %), systémové kortikosteroidy neužívala žádná pacientka. Medián gestačního týdne poslední aplikace VZD byl týden 31 (tab. 2).

Všechny děti kromě jednoho byly porozeny v termínu, císařským řezem se narodila více než polovina z nich (19; 59,4 %) a medián porodních hmotností byl 3 097 g (650–3 780). Jeden předčasný porod byl akutně ukončen císařským řezem ve 26. týdnu pro těžkou progresující preeklampsii matky a patologické průtoky plodu.

Vrozené vývojové vady byly v souboru popisovány u třech dětí (9,4 %) a jednalo se o diskretní rozštěp rtu, hypoplazii levé

ledviny a susp. sinus pilonidalis. Časně poporodní komplikace vyvinuly tři děti (9,4 %). Konkrétně šlo o:

- protrahovanou hypoglykémii a pravostrannou streptokokovou bronchopneumonii u jednoho dítěte, s kompletní úpravou po parenterální aplikaci glukózy s hydrokortizonem a po podání antibiotické léčby;
- výskyt toxoalergického exantému nejasného původu;
- potřebu dočasné neinvazivní plicní ventilace u předčasného porodu dítěte ve 26.g.t. (tab. 3).

Transplacentární farmakokinetika

Farmakokinetické parametry byly hodnoceny u 21 párů novorozenec-matka (tab. 4). Medián hladin VZD u matky byl 7,2 mg/l a v pupečnickové krvi novorozence 4,7 mg/l (poměr hladin pupečník/matka 0,66). Hladiny v pupečnickové krvi pozitivně korelovaly s mateřskými hladinami při porodu ($r = 0,837$; $p < 0,0001$) a současně s gestačním týdnem poslední aplikace ($r = 0,813$; $p < 0,0001$). Pozitivní korelaci vykazovaly i hladiny VZD v žilní krvi matky s gestačním týdnem poslední aplikace ($r = 0,922$; $p < 0,0001$). Medián gestačního týdne posledního

Tab. 4. Sérové hladiny vedolizumabu a ustekinumabu v žilní krvi matky a pupečnickové krvi v době porodu.

Tab. 4. Serum levels of vedolizumab and ustekinumab in maternal venous blood and umbilical cord blood at the time of delivery.

	Vedolizumab (n = 21)	Ustekinumab (n = 23)
hladina biologika v pupečnickové krvi (mg/l)	4,7 (0–21)	7,9 (0,4–30)
hladina biologika v žilní krvi matky (mg/l)	7,2 (0–56)	4,7 (0–17,9)
IM ratio	0,66 (0,22–2,04)	1,65 (0,62–13,2)
gestační týden poslední aplikace	33 (1–38)	33 (18–38)

výsledky jsou prezentované jako medián (rozmezí), IM ratio-infant to maternal ratio – poměr hladin léčiva v pupečnicku a žilní krvi matky v době porodu

podání VDZ byl 33, kdy nejčasněji byla biologická léčba ukončena v 1.g.t. a nejpozději v 38.g.t.

Těhotenství exponované ustekinumabem

Za sledované období bylo dokončeno 49 těhotenství u 44 pacientek léčených UST. Medián věku žen v době koncepce byl 30,5 let. V souboru dominovaly pacientky s Crohnovou chorobou (95,9 %) s nejčastější lokalizací zánětu v ileokolické oblasti (70,2 %). Perianální postižení kdykoli v průběhu nemoci bylo reportováno u více než třetiny léčených nemocných (40,4 %) a současný výskyt proximální lokalizace Crohnovy choroby u šesti (12,8 %) žen. Jen dvě pacientky byly léčeny UST pro ulcerózní kolitidou (tab. 1).

Průběh a výsledek těhotenství

Ze 49 gravidit exponovaných UST došlo k porodu 39 živých dětí (79,6 %). Evidovali jsme celkem deset (20,4 %) předčasně ukončených těhotenství. V devíti případech se jednalo o spontánní abort, z toho však byly tři časné potraty u jedné pacientky, u které byla následně zjištěna hereditární trombofilie jako rizikový faktor spontánních potratů. Jedno těhotenství bylo ukončeno instrumentálně pro chromozomální vadu (Downův syndrom) v 17.g.t.

Ve skupině těhotenství ukončených porodem byla třetina žen (30,8 %) léčena intenzifikovaným režimem biologické léčby (zkrácení intervalu aplikace na 4–6 týdnů) a pětina pacientek (20,5 %) měla aktivní onemocnění (tab. 2). Konkomitantní te-

rapii azathioprinem bylo léčeno jedenáct žen (28,2 %), dvě ženy užívaly systémové (5,1 %) a tři topické kortikosteroidy (7,1 %). Medián gestačního týdne poslední aplikace UST byl týden 33 (tab. 2).

Všechny děti kromě jednoho byly porozeny v termínu s mediánem porodních hmotností 3 265 g, kdy se císařským řezem narodila více než polovina z nich (59 %). U sedmi dětí (17,9 %) byly zjištěny vrozené vývojové vady, avšak u všech až na jeden případ se jednalo o nezávažné vady (tab. 3). U jednoho novorozence byla zjištěna srdeční vada typu přetrvávajícího defektu síňového septa a současně tzv. Currarinův syndrom, který je definován jako genetická anomálie se sakrální malformací. Jednalo se o 29letou pacientku léčenou pro Crohnovu chorobu od roku 2012 a na biologické léčbě UST od roku 2020 s fyziologickým průběhem těhotenství. V průběhu těhotenství byla pacientka v remisi svého onemocnění, kromě UST neužívala žádnou jinou medikaci a nebyla léčena ani dispenzarizována v žádné odborné ambulanci.

Perinatální komplikace se objevily u tří (7,7 %) novorozenců a zahrnovaly prodlouženou poporodní adaptaci s nutností oxygenoterapie, toxoalergický exantém nejasného původu a kongenitální toxoplazmózu, která byla následně léčena daraprimem (tab. 3).

Transplacentární farmakokinetika

Farmakokinetické parametry byly sledovány u 23 párů novorozenec-matka (tab. 4). Medián hladin UST u matky byl 4,7 mg/l a v pupečnickové krvi novorozence 7,9 mg/l. Poměr hladin UST v pu-

pečnickové krvi a v žilní krvi matky v době porodu byl 1,65.

Hladiny UST v pupečnickové krvi pozitivně korelovaly s mateřskými hladinami při porodu ($r = 0,834$; $p < 0,0001$). Pozitivní korelace byla pozorována i u hladiny UST v pupečnickové krvi s gestačním týdnem poslední aplikace ($r = 0,567$; $p < 0,0001$) a u hladiny UST v žilní krvi matky v den porodu s gestačním týdnem poslední aplikace ($r = 0,767$; $p < 0,0001$). Medián gestačního týdne posledního podání biologika byl 33, kdy nejčasněji byla biologická léčba ukončena v 18.g.t. a nejpozději v 38.g.t.

Diskuze

V této studii jsme se zabývali problematikou bezpečnosti léčby UST a VZD podávaných v průběhu těhotenství žen léčených pro IBD.

Obecné aspekty léčby Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy v době gravidity dominantně zahrnují plánování koncepce do klidové fáze onemocnění a precizní edukaci nemocných o bezpečnosti jim podávané léčby pro ně samotné i pro novorozence [14].

Všechna biologická léčiva dostupná v České republice určená pro léčbu IBD (infliximab, adalimumab, golimumab, ustekinumab a vedolizumab) jsou látky bílkovinné povahy (IgG1 monoklonální protilátky), které jsou aktivně transportovány přes placentu, a tím se dostávají i do oběhu plodu. Tento přenos začíná mezi 14. a 16. týdnem gestace a dosahuje vrcholu ve třetím trimestru těhotenství [15,16].

U anti-TNF α léčiv (infliximab, adalimumab) již máme k dispozici velké množ-

ství dat, která se týkají bezpečnosti této léčby pro samotnou pacientku, průběh těhotenství i pro novorozence, a tato biologika jsou obecně doporučována k léčbě IBD v průběhu těhotenství i kojení [1–3,17]. Dále přibývají i informace a studie prokazující dobrou bezpečnost prenatální expozice plodu anti-TNF α na dlouhodobější vývoj exponovaných dětí a riziko rozvoje infekcí [18–23].

Doposud dostupné údaje o využití VZD pro léčbu IBD v těhotenství jsou zatím limitovány počtem sledovaných pacientek. Zatím největší soubor pacientek exponovaných léčbě VDZ publikovali A. Moens et al v roce 2020, kdy prezentovali výsledky studie CONCEIVE. Jednalo se retrospektivní sledování 79 těhotenství u 73 žen léčených VDZ ve srovnání se dvěma kontrolními skupinami (těhotenství exponovaná anti-TNF α a těhotenství neexponovaná biologické ani imunosupresivní léčbě). V době koncepce mělo 36 % žen na VZD prokázanu aktivní formu IBD ve srovnání se 17 % žen v anti-TNF α skupině a 24 % ve skupině žen neléčených imunosupresivou nebo biologikem. Podíl živě narozených dětí byl signifikantně vyšší v kontrolní skupině žen neléčených imunosupresivou ani biologikem ve srovnání se skupinou exponovanou VZD (89 % kontrolní skupina vs. 78 % u pacientek léčených VZD; $p = 0,038$). Vyloučením pacientek s aktivitou nemoci však byly počty živě narozených dětí ve všech skupinách srovnatelné. Počet abortů byl ve všech sledovaných skupinách obdobný a riziko závažných VVV nízké (ve skupině s VDZ 5 %, v obou kontrolních skupinách 2 %) [24].

Studie CONCEIVE tak opětovně potvrdila remisi onemocnění jako základní předpoklad bezpečného průběhu těhotenství [14].

Další studie z Izraele prezentovala soubor 24 těhotenství u 21 žen exponovaných VZD. Podobně jako v předchozí studii došlo u většího počtu žen exponovaných VZD k předčasnému ukončení gravidity ve srovnání s kontrolní skupinou (37,5 vs. 0 %). Nicméně až třetina žen na VZD měla aktivní onemocnění

v období koncepce ve srovnání s 13 % a 23,5 % žen v kontrolní skupině (anti-TNF α nebo konvenční terapie) [25]. Recentně byla publikována francouzská multicentrická retrospektivní studie, která srovnávala 44 těhotenství exponovaných VZD s kontrolní skupinou 76 žen na anti-TNF léčbě. K porodu živého novorozence došlo v 86 % případů léčených VZD, pět (11 %) těhotenství skončilo spontánním abortem a jedno (3 %) interrupcí. Tyto údaje byly srovnatelné s kontrolní skupinou [8].

Výsledky naší studie s 84 % graviditami ukončenými porodem živého plodu jsou v souladu s výše uvedenými údaji a podporují dobrou bezpečnost terapie VZD v průběhu gravidity.

Dostupná data o bezpečnosti UST pro léčbu IBD v těhotenství jsou obdobná jako ve skupině s VZD zatím limitována počtem sledovaných pacientek. Zatím největší soubor těhotenství exponovaných UST, který ale zatím nebyl plně publikován, zahrnoval 478 gravidit pacientek s psoriázou (334), psoriatickou artritidou (9), Crohnovou chorobou (124) a ulcerózní kolitidou (11), které byly exponovány UST 3 měsíce před koncepcí anebo v průběhu gravidity, a vycházel z údajů hlášených případů a klinických studií. Živé dítě bylo porozeno 71,3 % žen v souboru, z toho bylo 20 (5,9 %) porodů předčasných a 18,4 % žen prodělalo spontánní abort. Výskyt všech VVV byl 3,8 % (z toho 3,3 % závažných vad). Ve skupině, která byla exponována UST jen v prvním trimestru (66,5 % souboru), bylo hlášeno 65,1 % živě narozených dětí, z toho 5,3 % bylo porozeno předčasně. Ve srovnání s běžnou populací či skupinou žen léčenou anti-TNF zde nebyl pozorován signifikantní rozdíl ve frekvenci živě narozených dětí, spontánních abortů nebo VVV [26].

Francouzská multicentrická retrospektivní studie prezentovala soubor 29 pacientek léčených UST, kde 90 % žen porodilo živé dítě, v 7 % případů došlo ke spontánnímu abortu a 3 % těhotenství bylo ukončeno instrumentálně. Ani zde nebyl prokázán rozdíl v předčas-

ných porodech, spontánních časných abortech či VVV ve srovnání s kontrolní skupinou exponovanou anti-TNF α [8]. V našem souboru žen exponovaných alespoň jedné dávce UST jsme zaznamenali 80 % těhotenství ukončených porodem živého dítěte, zatímco devět (18 %) těhotenství skončilo spontánním potratem. Nicméně tři časné aborty proběhly u jedné rizikové pacientky s následně zjištěnou hereditární trombofilií.

Záchyt jedné závažné VVV v našem souboru (2 %) je ve srovnání s předchozími studiemi nižší a jednalo se o sakrální malformaci při Currariho syndromu se současně se vyskytujícím defektem septa síní. VVV novorozence byla zachycena u pacientky-matky s Crohnovou chorobou na biologické léčbě UST od roku 2020 s fyziologickým průběhem gravidity. I v průběhu těhotenství byla pacientka v remisi svého onemocnění, kromě UST neužívala žádnou jinou medikaci a nebyla léčena ani dispenzarizována v žádné odborné ambulanci.

Druhá část studie byla zaměřena na posouzení transplacentární farmakokinetiky nových biologik u těhotných žen s IBD. Naše výsledky prokázaly odlišnou placentární farmakokinetiku obou biologik. Zatímco farmakokinetika VZD vedla k nižším hladinám v pupečníkové krvi ve srovnání s žilní krví matky v době porodu, farmakokinetika UST byla shodná s farmakokinetikou anti-TNF α léčiv. Tyto výsledky odpovídají dosavadně publikovaným (u UST zatím velmi limitovaným) údajům [27–29]. Potenciálním vysvětlením odlišného placentárního přenosu VZD by mohlo být jakési „vychytávání“ tohoto léčiva placentou. Nicméně je potřeba dalších studií k objasnění tohoto mechanismu.

Náš soubor zahrnující 23 párů hladin UST matka/pupečnicková krev je největším publikovaným souborem posuzujícím farmakokinetiku tohoto biologika. Dosud největší soubor placentární farmakokinetiky UST (celkem sedm párů novorozence/matka) prezentovala studie Piano, s obdobným poměrem lé-

čiva v pupečníkové krvi a žilní krvi matky v době porodu (1,4 vs. 1,65 v našem souboru).

Jedinou prací, která se zabývala clearance VDZ z oběhu kojence, publikovali Julsgaard et al v roce 2020. Ve svém souboru 50 těhotných exponovaných VDZ udávali medián poměru hladin VDZ v pupečníkové krvi dítěte a žilní krvi matky 0,44 a průměrnou clearance VDZ u kojence 3,8 měsíce. U žádného dítěte nedetekoval hladiny v půl roce věku života. Clearance VDZ je tedy považována za poměrně rychlou a nebyla nalezena korelace mezi hladinami VDZ u dítěte s rizikem rozvoje infekce v prvním půlroce života. Ani expozice VDZ ve třetím trimestru či kombinovaná imunosupresivní terapie nevedla k zvýšenému výskytu infekce [29].

Naše studie má několik limitací. I když je náš soubor ve srovnání s doposud publikovanými údaji porovnatelný, jedná se stále o relativně malý počet těhotenství k potvrzení jednoznačné bezpečnosti použití nových biologik v graviditě. Další limitací je absence kontrolní skupiny a chybějící údaje o hladinách biologik v krvi kojenců v postnatálním období k možnosti posouzení clearance těchto léčiv z oběhu dětí.

Největší předností naší práce je převážně prospektivní charakter sledování. Dle dostupných údajů je naše sledování největším prospektivním souborem pacientek exponovaných UST a také dosud největším publikovaným souborem farmakokinetických dat o transplantárním přenosu UST v léčbě těhotných pacientek s IBD.

Závěr

Naše výsledky podporují dosud publikovaná limitovaná data o bezpečnosti vedolizumabu a ustekinumabu v těhotenství a naznačují dobrý bezpečnostní profil těchto biologik v graviditě. Zatímco je placentární farmakokinetika ustekinumabu shodná s farmakokinetikou anti-TNF α léčiv, u vedolizumabu byl pozorován rozdílný transplacentární přenos, který vedl k nižším hladinám léku v pu-

pečníkové krvi ve srovnání s žilní krvi matky v době porodu.

Literatura

1. van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB et al. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2015; 9(2): 107–124. doi: 10.1093/ecco-jcc/jju006.
2. Lukáš M. Idiopatické střevní záněty: nové trendy a mezioborové souvislosti. Praha: Grada Publishing 2020.
3. Bortlik M, Machkova N, Duricova D et al. Pregnancy and newborn outcome of mothers with inflammatory bowel diseases exposed to anti-TNF- α therapy during pregnancy: three-center study. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48(8): 951–958. doi: 10.3109/00365521.2013.812141.
4. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med* 2012; 367(16): 1519–1528. doi: 10.1056/NEJMoa1203572.
5. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013; 369(8): 711–721. doi: 10.1056/NEJMoa1215739.
6. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013; 369(8): 699–710. doi: 10.1056/NEJMoa1215734.
7. Mitrova K, Pipek B, Bortlik M et al. Differences in the placental pharmacokinetics of vedolizumab and ustekinumab during pregnancy in women with inflammatory bowel disease: a prospective multicentre study. *Therap Adv Gastroenterol* 2021; 14: 17562848211032790. doi: 10.1177/17562848211032790.
8. Wils P, Seksik P, Stefanescu C et al. Safety of ustekinumab or vedolizumab in pregnant inflammatory bowel disease patients: a multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2021; 53(4): 460–470. doi: 10.1111/apt.16192.
9. Terjung B, Schmelz R, Ehehalt R et al. Safety of vedolizumab in the treatment of pregnant women with inflammatory bowel disease: a targeted literature review. *Therap Adv Gastroenterol* 2020; 13: 1756284820952592. doi: 10.1177/1756284820952592.
10. Moens A, van Hoeve K, Humblet E et al. Outcome of pregnancies in female patients with inflammatory bowel diseases treated with vedolizumab. *J Crohns Colitis* 2019; 13(1): 12–18. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy142.
11. Mahadevan U, Vermeire S, Lasch K et al. Vedolizumab exposure in pregnancy: outcomes from clinical studies in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45(7): 941–950. doi: 10.1111/apt.13960.
12. Rowan CR, Cullen G, Mulcahy HE et al. Ustekinumab drug levels in maternal and cord blood in a woman with Crohn's disease treated until 33 weeks of gestation. *J Crohns Colitis* 2018; 12(3): 376–378. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx141.
13. Lund T, Thomsen SF. Use of TNF-inhibitors and ustekinumab for psoriasis during pregnancy: a patient series. *Dermatol Ther* 2017; 30(3). doi: 10.1111/dth.12454.
14. de Lima A, Zelinkova Z, Mulders AG et al. Preconception care reduces relapse of inflammatory bowel disease during pregnancy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 1285–1292. doi: 10.1016/j.cgh.2016.03.018.
15. Pham-Huy A, Sadarangani M, Huang V et al. From mother to baby: antenatal exposure to monoclonal antibody biologics. *Expert Rev Clin Immunol* 2019; 15(3): 221–229. doi: 10.1080/1744666X.2019.1561282.
16. Kane SV, Acquah LA. Placental transport of immunoglobulins: a clinical review for gastroenterologists who prescribe therapeutic monoclonal antibodies to women during conception and pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(1): 228–233. doi: 10.1038/ajg.2008.71.
17. Restellini S, Biedermann L, Hruz P et al. Update on the management of inflammatory bowel disease during pregnancy and breastfeeding. *Digestion* 2020; 101(Suppl 1): 1–6. doi: 10.1159/000502886.
18. Klenske E, Osaba L, Nagore D et al. Drug levels in the maternal serum, cord blood and breast milk of a ustekinumab-treated patient with Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2019; 13(2): 267–269. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy153.
19. Rowan CR, Cullen G, Mulcahy HE et al. Ustekinumab drug levels in maternal and cord blood in a woman with Crohn's disease treated until 33 weeks of gestation. *J Crohns Colitis* 2018; 12(3): 376–378. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx141.
20. Mahadevan U, Long MD, Kane SV et al. Pregnancy and neonatal outcomes after fetal exposure to biologics and thiopurines among women with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2021; 160(4): 1131–1139. doi: 10.1053/j.gastro.2020.11.038.
21. Julsgaard M, Christensen LA, Gibson PR et al. Concentrations of adalimumab and infliximab in mothers and newborns, and effects on infection. *Gastroenterology* 2016; 151(1): 110–119. doi: 10.1053/j.gastro.2016.04.002.
22. Bortlik M, Machkova N, Duricova D et al. Pregnancy and newborn outcome of mothers with inflammatory bowel diseases exposed to anti-TNF- α therapy during pregnancy: three-center study. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48(8): 951–958. doi: 10.3109/00365521.2013.812141.
23. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11(3): 286–292. doi: 10.1016/j.cgh.2012.11.011.
24. Moens A, van der Woude CJ, Julsgaard M et al. Pregnancy outcomes in inflammatory bowel disease patients treated with vedolizumab, anti-TNF or conventional therapy: results of the European CONCEIVE study. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51(1): 129–138. doi: 10.1111/apt.15539.

25. Bar-Gil Shitrit A, Ben Ya'acov A, Meir Livovsky D et al. Exposure to vedolizumab in IBD pregnant women appears of low risk for mother and neonate: a first prospective comparison study. *Am J Gastroenterol* 2019; 114(7): 1172–1175. doi: 10.14309/ajg.0000000000000186.

26. Geldhof A, Volger S, Lin CB et al. Pregnancy outcomes in women with psoriasis, psoriatic arthritis, Crohn's disease and ulcerative colitis treated with ustekinumab. *J Crohns Colitis* 2020; 14(Suppl 1): S460. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz203.666.

27. Mahadevan U, Long MD, Kane SV et al. Pregnancy and neonatal outcomes after fetal exposure to biologics and thiopurines among women with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2021; 160(4): 1131–1139. doi: 10.1053/j.gastro.2020.11.038.

28. Flanagan E, Gipson PR, Wrick EK et al. Infliximab, adalimumab and vedolizumab concentrations across pregnancy and vedolizumab concentrations in infants following intrauterine exposure. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52(10): 1551–1562. doi: 10.1111/apt.16102.

29. Julsgaard M, Baumgart D, Jorgensen SMD et al. Vedolizumab levels in mothers and newborns, clearance on neonates, susceptibility to infection, and achievement of developmental milestones. *United European Gastroenterol J* 2020; 8: 16.

ORCID autorů

B. Pipek ORCID 0000-0002-0315-8845,
D. Ďuricová ORCID 0000-0002-6090-3522,
K. Mitrová ORCID 0000-0002-1836-3745,
M. Bortlík ORCID 0000-0002-6769-3003,
T. Douda ORCID 0000-0002-5716-2655,

P. Drastich ORCID 0000-0002-5656-9242,
P. Falt ORCID 0000-0001-8843-4716,
P. Klvaňa ORCID 0000-0002-7160-6929,
P. Kohout ORCID 0000-0003-1505-9972,
A. Novotný ORCID 0000-0002-7163-6095,
P. Svoboda ORCID 0000-0002-9176-6655,
M. Lukáš ORCID 0000-0002-1463-3840.

Doručeno/Submitted: 4. 1. 2022

Přijato/Accepted: 11. 1. 2022

*MUDr. Barbora Pipek
Centrum péče o zažívací trakt
Nemocnice AGEL Ostrava-Vítkovice a. s.
Zalužanského 1192/15
703 84 Ostrava-Vítkovice
barbora.pipek@vtn.agel.cz*

Konflikt zájmů: Autoři deklarují, že text článku odpovídá etickým standardům, byla dodržena anonymita pacientů a prohlašují, že v souvislosti s předmětem článku nemají finanční, poradenské ani jiné komerční zájmy.

Publikační etika: Příspěvek nebyl dosud publikován ani není v současnosti zaslán do jiného časopisu pro posouzení. Autoři souhlasí s uveřejněním svého jména a e-mailového kontaktu v publikovaném textu.

Dedikace: Článek není podpořen grantem ani nevznikl za podpory žádné společnosti.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

Conflict of Interest: The authors declare that the article/manuscript complies with ethical standards, patient anonymity has been respected, and they state that they have no financial, advisory or other commercial interests in relation to the subject matter.

Publication Ethics: This article/manuscript has not been published or is currently being submitted for another review. The authors agree to publish their names and e-mails in the published article/manuscript.

Dedication: The article/manuscript is not supported by a grant nor has it been created with the support of any company.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



esgedays.org

ESGE DAYS 2022

**Advancing endoscopy
Forging connections**

A HYBRID EVENT

Prague Congress Centre
Prague, Czech Republic
April 28 – 30, 2022

EARLY BIRD REGISTRATIONS OPEN: DECEMBER 1, 2021
ABSTRACT SUBMISSION DEADLINE: DECEMBER 7, 2021

ESGE

Slovenská gastroenterologická spoločnosť



Onkologická sekcia SGS

SAVE THE DATE



XXI. Vráblikov deň onkologickej gastroenterológie

25. 03. 2022

Národný Onkologický Ústav v Bratislave

Klenová 1, 833 10 Bratislava

Hlavná téma:

„POVRCHOVÉ NEOPLÁZIE HRUBÉHO ČREVA A KONEČNÍKA“



Endoskopická sekcia Slovenskej gastroenterologickej spoločnosti
Endoskopická sekce České gastroenterologické společnosti ČLS JEP

43

**SLOVENSKÉ A ČESKÉ
ENDOSKOPICKÉ
DNI 2022**

2. - 3. júna 2022 / Trenčín



**Zvolte optimální
možnost, která
vyhovuje vašim
pacientům**

Rychlý nástup odpovědi^{1,2} Komfort následné léčby^{3,4}

1. Targan SR et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor α for Crohn's disease. *New Engl J Med* 1997;337(15):1029-1035. 2. Westhovens R et al. Subcutaneous Administration of a Novel Formulation of CT-P13 (Infliximab Biosimilar) is Safe and achieves Projected Drug Levels: A Phase I Study in Healthy Subjects. P0387. Příspěvek prezentován na UEGW 2017, 30. října, Barcelona. 3. Schwartzman, Sergio, and G. James Morgan. "Does route of administration affect the outcome of TNF antagonist therapy?" *Arthritis research & therapy* 6.2 (2004): S19. 4. Cha JM et al. Physicians Should Provide Shared Decision-Making for Anti-TNF Therapy to Inflammatory Bowel Disease Patients, *Journal Korean Med Sci* 2017;32:85-94

Základní informace o přípravku:

Remsima 120 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce, Remsima 120 mg injekční roztok v předplněném peru

Složení: Jedna předplněná jednodávková injekční stříkačka/předplněné jednodávkové pero o objemu 1ml obsahuje infliximabum 120 mg.

Indikace: Revmatoidní artritida, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, ankylozující spondylitida, psoriatická artritida, psoriáza. **Dávkování a způsob podání:** Doporučené dávkování při udržovací léčbě je 120 mg s.c. každý 2. týden. Léčbu je třeba zahájit jako udržovací léčbu 4 týdny po posledním podání 2 intravenózních infuzí infliximabu 5 mg/kg (3 mg/kg při léčbě revmatoidní artritidy) podaných v rozmezí 2 týdnů. U revmatoidní artritidy je možné léčbu zahájit úvodní dávkou 120 mg s.c. následovanou další dávkou 120 mg s.c. v 1., 2., 3. a 4. týdnu po podání první injekce, a pak pokračovat v obvyklém dávkování. Při přechodu z udržovací léčby infliximabem i.v. na s.c. formu, lze infliximab s.c. podat 8 týdnů po posledním podání infliximabu i.v.. Dávkování u zvláštních skupin pacientů viz platné SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku, na jiné myší proteiny nebo na kteroukoli pomocnou látku, aktivní tuberkulóza nebo jiné závažné infekce, jako je sepse, abscesy a oportunní infekce, středně závažné nebo závažné srdeční selhání (NYHA třída III/IV). **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** V zájmu lepší sledovatelnosti biologických léčivých přípravků je třeba pečlivě zaznamenat název a číslo šarže podávaného léčivého přípravku. Užívání infliximabu bylo spojeno s akutními reakcemi souvisejícími s injekcí, včetně anafylaktického šoku, a opožděnými hypersenzitivními reakcemi. Pacienti užívající TNF-antagonisty jsou více náchylní k závažným infekcím, včetně sepse, pneumonie, oportunních infekcí (invazivní mykotické, virové), tuberkulózy, listeriózy, kandidózy, pneumocystózy a dalších. U pacientů, kteří jsou chronickými nositeli viru, může dojít k reaktivaci hepatitidy B. Infliximab může způsobit vzácně demyelinizační onemocnění CNS, poruchy jater a žlučových cest, imunosupresi, maligní onemocnění, bylo též pozorováno zhoršení městnavého srdečního selhání a zvýšení mortality na ně. **Interakce:** Přípravek se nedoporučuje kombinovat s jinou biologickou léčbou používanou k léčbě stejných stavů jako přípravek, včetně anakinry a abataceptu. Současně s přípravkem se nedoporučuje aplikovat živé vakcíny. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji infekce horních dýchacích cest, sinusitida, virové infekce (např. chřipková onemocnění, infekce virem herpes simplex), bolest hlavy, bolest břicha, nauzea, reakce spojená s injekcí, bolest v místě aplikace a další, viz platné SPC. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Přípravek lze uchovávat při teplotách maximálně až 25 °C po dobu až 28 dnů. **Balení:** 1 ml x 2 předplněné injekční stříkačky nebo 2 předplněná pera. **Držitel rozhodnutí o registraci: Držitel rozhodnutí o registraci:** Celltrion Healthcare Hungary Kft., 1062 Budapest Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony, Maďarsko. **Registrační čísla:** EU/1/13/853/010 a EU/1/13/853/013. **Datum poslední revize textu:** 6. 12. 2021. **Způsob výdeje:** Vázaný na lékařský předpis. **Způsob úhrady:** Hrazený z veřejného zdravotního pojištění. **Dříve, než přípravek předepíšete, seznáňte se, prosím, s úplnou informací o přípravku (SPC).**