

Doporučení Pracovní skupiny dětské gastroenterologie a výživy ČPS pro diagnostiku a léčbu idiopatických střevních zánětů u dětí – doplněk k 1. vydání

Czech Working Group for Paediatric Gastroenterology and Nutrition guidelines for diagnostics and treatment of inflammatory bowel diseases in children – 1st edition update

Článek lze stáhnout zde:



Informace o stahování QR kódů naleznete na: www.qr-kody.cz/qr-ctecka



J. Bronský¹, K. Beránková¹, Z. Černá², I. Čopová¹, D. Ďuricová^{3,4}, M. Durilová⁵, O. Hradský¹, E. Karásková⁶, K. Mitrová^{1,3}, J. Nevořal¹, L. Pošš⁵, J. Schwarz², P. Szitányi⁷, R. Škába⁵, A. Šuláková⁸, J. Tuková⁷

¹ *Pediatrická klinika 2. LFUK a FN Motol, Praha*

² *Dětská klinika LFUK a FN Plzeň*

³ *Klinické a výzkumné centrum pro střevní záněty ISCARE I.V.F. a. s., Praha*

⁴ *Farmakologický ústav, 1. LFUK a VFN v Praze*

⁵ *Klinika dětské chirurgie 2. LFUK a FN Motol, Praha*

⁶ *Dětská klinika LFUP a FN Olomouc*

⁷ *Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LFUK a VFN v Praze*

⁸ *Klinika dětského lékařství LFOU a FN Ostrava*

Úvod

Tento text slouží jako doplnění (update) k doporučeným postupům vydaným Pracovní skupinou pro dětskou gastroenterologii a výživu (PSDG) ČPS v roce 2012 (viz www.gastroped.cz v sekci Doporučené postupy) a vznikl z důvodu některých nových skutečností, které se objevily v odborné literatuře či v klinické praxi v posledních letech. Plná verze doporučení obsahuje následující kapitoly: Enterální výživa, Biologická léčba, Farmakokinetické monitorování anti-TNF- α a thiopurinových metabolitů, Léčba pacientů s IBD neodpovídajících na běžnou medikamentózní terapii (refrakterní IBD), Orofaciální postižení při IBD, Diferenciální diagnostika u pacientů s podezřením na zánětlivá střevní onemocnění manifestující se do 6 let věku, Primární

sklerozující cholangitida a idiopatický střevní zánět (PSC-IBD), Perianální CD, Chirurgická léčba UC, Infekční komplikace a problematika vakcinace, Komplikace medikamentózní léčby IBD, Anémie u IBD a Orální kontracepce a prevence trombóz u IBD. V tištěné verzi časopisu Gastroenterologie a hepatologie, jehož čtenáři jsou zejména gastroenterologové pro dospělé, jsou publikovány pouze souhrny vybraných kapitol s krátkým vysvětlujícím textem, které jsou pro tuto skupinu čtenářů zajímavé, a v nichž se zároveň částečně liší diagnostický nebo terapeutický přístup v pediatrii ve srovnání s medicínou dospělých. Nezkrácená verze doporučení je v pdf verzi k dispozici na webových stránkách časopisu www.csgh.info a také na www.gastroped.cz.

Původní doporučení zůstávají nadále v platnosti, pokud není uvedeno jinak. K některým tématům bylo třeba doplnit pouze dílčí informace, proto nebyl původní text přepisován, pouze je uveden doplněk či komentář ke kapitole (např. tematika enterální výživy). Některé kapitoly těchto doporučení se týkají více různých kapitol z doporučení původních (např. Biologická léčba). Pokud bylo třeba původní text významně změnit či doplnit, je kapitola uvedena v těchto doporučeních v plném znění (např. kapitola o refrakterních IBD, chirurgická léčba UC). Některé kapitoly nebyly součástí původních doporučení, a jsou tedy uvedeny zcela nově (např. PSC-IBD, Orální kontracepce a prevence trombóz).

Do tištěné verze doporučení byly zařazeny následující kapitoly:

- Biologická léčba,
- Léčba pacientů s IBD neodpovídajících na běžnou medikamentózní terapii (refrakterní IBD),
- Diferenciální diagnostika u pacientů s podezřením na zánětlivá střevní onemocnění manifestující se do 6 let věku,
- Primární sklerozující cholangitida a idiopatický střevní zánět (PSC-IBD),
- Infekční komplikace a problematika vakcinace,
- Orální kontracepce a prevence trombóz u IBD.

Biologická léčba

1. Pro indukční a udržovací léčbu Crohnovy nemoci (CD – Crohn's disease) je u dětských pacientů schválen adalimumab (ADA) i infliximab (IFX). Obě léčiva lze použít i pro léčbu fistulující formy CD.
2. Účinnost ADA je vyšší u pacientů naivních k biologické léčbě (BL) než u pacientů, kteří dříve selhali na léčbě IFX.
3. V průběhu BL již není paušálně vyžadován pravidelný monitoring IGRA testem (Quantiferon, T-SPOT).
4. Biosimilární léčiva (BS) lze v pediatrii použít v indikacích schválených EMA a SÚKL. Preferováno je použití u pacientů naivních k BL. Switch u pacienta, který je v remisi na originálním BL, se nedoporučuje. Důležitý je důsledný monitoring a hlášení nežádoucích účinků BS. O zahájení terapie BS rozhoduje ošetřující lékař.
5. Vedolizumab lze v pediatrii použít v režimu „off-label“ u dětských pacientů s ulcerózní kolitidou (UC) i CD, kteří selhali na IFX i ADA nebo uvedenou léčbu netolerují. Účinnost je pravděpodobně vyšší u UC než u CD a nástup účinku delší než u anti-TNF molekul.

6. S jinými preparáty BL jsou v pediatrii jen kazuistické zkušenosti.

7. U pacientů s těžkou akutní UC lze pro dosažení efektivních terapeutických hladin v rámci indukční fáze léčby opakovaně podat IFX ve vyšší dávce (až 10 mg/kg) a/nebo v kratším intervalu za současné monitorace hladin IFX.

Od vydání doporučení v roce 2012 došlo v BL u dětí k několika zásadním změnám. ADA byl oficiálně povolen k indukční a udržovací léčbě CD. Dle doporučení ECCO/ESPGHAN pro léčbu CD u dětí je pravděpodobně efektivita IFX i ADA u pacientů naivních k BL srovnatelná a má podobný bezpečnostní profil. Proto je možné těmto pacientům nabídnout jakýkoli z uvedených léků v závislosti na lokální dostupnosti, preferovaném způsobu aplikace, preferenci pacienta, ceně a lokálních doporučeních [1].

Biosimilární léčiva

Vzhledem k tomu, že doposud jsou k dispozici pouze omezená data u dospělých pacientů s idiopatickými střevními záněty (IBD – inflammatory bowel diseases) [2–5] a ojedinělá data na malé skupině dětských pacientů (n = 32) zejména s CD [6], je třeba při použití BS obezřetnosti. Recentní systematické review u dospělých pacientů s IBD neprokázalo významné rozdíly v účinnosti ani bezpečnosti BS ve srovnání s originálním IFX [7]. Indikace schválené EMA a SÚKL je třeba respektovat, použití BS u dětí by však mělo být důsledně monitorováno (účinnost, bezpečnost, imunogenicita). Toto stanovisko je v souladu s recentním stanoviskem ESPGHAN [8].

Při použití BS je vzhledem k současným poznatkům možno akceptovat jejich nasazení u pacienta dosud naivního k BL. U pacientů, kteří jsou v remisi na léčbě originálním léčivem, není doporučeno terapii měnit (switch) ani zaměňovat (interchangeability). Roz-

hodnutí o použití BS by mělo být učiněno pouze ošetřujícím lékařem po předchozím souhlasu pacienta.

Ostatní BL

Vedolizumab

U 23 dětských pacientů (15 CD, 8 UC, medián věku 14 let) byl podáván vedolizumab v dávce 6 mg/kg (max. 300 mg). Remise v týdnu 6 bylo dosaženo u 56,5 % pacientů (u 88 % s UC a u 40 % s CD), v týdnu 14 u 57,1 % pacientů. V týdnu 14 bylo všech 14 pacientů s UC v remisi. Remise v týdnu 6 byla predikto-rem remise v týdnu 14. Delší období od posledního podání anti-TNF bylo asociováno s vyšší mírou remise. Bezpečnostní profil léčiva byl dobrý [9]. Zlepšení na léčbě vedolizumabem bylo pozorováno i u 17 adolescentních pacientů (15 CD, 2 neklasifikovatelný IBD, věk 13–21 let) s těžkým průběhem onemocnění, kteří selhali na anti-TNF léčbě [10]. Vedolizumab lze v pediatrii použít v režimu „off-label“ u dětských pacientů u UC i CD, kteří selhali na IFX i ADA nebo uvedenou léčbu netolerují.

Golimumab

Limitované zkušenosti s použitím golimumabu u šesti dětských pacientů s CD neprokazují klinicky významnou efektivitu [11].

Ustekinumab

Účinnost ustekinumabu byla prokázána i v léčbě dospělých pacientů se středně a vysoce aktivní CD, kteří selhali na IFX [12]. V dětské populaci se již používá v léčbě psoriázy. U dětských pacientů s CD jsou kazuistické zkušenosti s dosud rozporuplnými výsledky (klinická odpověď u přibližně poloviny pacientů) [13–15].

Léčba pacientů s IBD neodpovídajících na běžnou medikamentózní terapii (refrakterní IBD)

1. Refrakterní IBD je definováno jako onemocnění neodpovídající

na medikamentózní terapii (vč. anti-TNF protilátek) schválenou pro léčbu CD, resp. UC u dětí.

2. U refrakterního onemocnění je vždy nutno myslet na možnost non-compliance pacienta k léčbě.
3. Dále je v diferenciální diagnostice nutno myslet na možnost infekční příčiny aktivity zánětu (*Clostridium difficile* a cytomegalovirus (CMV) u UC) nebo neoplazie.
4. Možností medikamentózní léčby refrakterního onemocnění je:
 - a) léčba pomocí kombinace antibiotik (ATB),
 - b) „restart“ imunosupresivní terapie,
 - c) volba některé z méně obvyklých forem terapie (jiné druhy BL nebo imunosupresivní léčby).
5. V selektovaných případech je nutno zvážit chirurgické řešení.

Compliance k léčbě a vyloučení infekce

Pravděpodobně nejčastější příčinou selhání dlouhodobé imunosupresivní terapie zejména u mladých dospělých a adolescentů je nízká compliance k léčbě [16–19]. V případě selhání terapie při dobré compliance pacienta by mělo být prvním krokem zhodnocení stavu onemocnění a vyloučení možné infekce (zejména *C. difficile*, CMV u UC) či neoplazie.

Antibiotická terapie u refrakterní CD

Osmítýdenní perorální léčba azithromycinem a metronidazolem může být účinná při indukci klinické remise u lehké až středně těžké lumenální formy CD u dětí a mladých dospělých [20]. Ačkoli byl tento způsob léčby publikován primárně pro lehkou a středně těžkou formu onemocnění, lze jej zkusit aplikovat i u pacientů s těžkým, resp. refrakterním onemocněním. Dávkování azithromycinu je 7,5–10 mg/kg denně až do maximální dávky 500 mg 1× denně, po dobu 5 po sobě jdoucích dnů v týdnu po dobu

4 týdnů, a následně 3× týdně po dobu 4 týdnů. Podává se současně s metronidazolem v dávce 15–20 mg/kg/den ve dvou dílčích dávkách, denně po dobu 8 týdnů.

Antibiotická terapie u refrakterní UC

Dostupnou léčbou aktivní refrakterní UC je antibiotická terapie. U dětí nad 7 let zahajujeme terapii trojkombinací s amoxicilem 50 mg/kg ve třech dávkách, metronidazolem 5 mg/kg 3× denně a doxycylinem 2 mg/kg 2× denně. Doxycylin je nahrazen ciprofloxacinem (10 mg/kg 2× denně) u dětí ve věku 2–7 let a gentamycinem (2,5 mg/kg 3× denně) u dětí mladších 2 let. Za hospitalizace je možné podávat vankomycin každých 6 hod v dávce 250 mg nebo 125 mg u dětí mladších 8 let. Terapie trvá 2–3 týdny. Všechny preparáty jsou u nás dostupné v perorální formě, s výjimkou vankomycinu a gentamycinu, kdy se doporučuje intravenózní podávání za hospitalizace [21].

Ostatní možnosti terapie

Tyto možnosti nejsou součástí běžných terapeutických postupů a chybí dostatek studií u dětských pacientů. Nejslibněji se v této oblasti jeví nové preparáty BL. Podrobnější informace jsou uvedeny v kapitole Biologická léčba.

Použití cyklosporinu A, takrolimu, mykofenolátu a thalidomidu by vzhledem k potenciální toxicitě těchto imunosupresiv mělo být vyhrazeno pro případy, kdy selhala veškerá běžná medikamentózní léčba a pacient není vhodným kandidátem chirurgické léčby. Aferéza granulocytů může být účinná u refrakterních forem CD i UC (kortikodependentní, kortikorezistentní). Zdá se být bezpečná a dobře tolerovaná i u dětí [22]. Autologní transplantace krvetvorných buněk mění přirozený průběh CD i UC a může být možností léčby u pacientů s refrakterním onemocněním [23].

Diferenciální diagnostika u pacientů s podezřením na zánětlivá střevní onemocnění manifestující se do 6 let věku

1. K podezření na geneticky podmíněnou formu IBD či onemocnění IBD napodobující vede (young age MATTERS MOST):
 - a) časný věk manifestace (young age),
 - b) mnohočetné postižení v rodině nebo konsangvinita (M),
 - c) přidružené autoimunitní onemocnění (A),
 - d) neprospívání (T),
 - e) refrakternost na konvenční léčbu (T),
 - f) endokrinní problematika (E),
 - g) opakované infekce nebo nevyšvitelné horečky (R),
 - h) těžké perianální onemocnění (S),
 - i) syndrom aktivovaných makrofágů a hemofagocytující lymfocytóza (M),
 - j) obstrukce či atrezie střeva (O),
 - k) kožní léze, abnormality zubů či vlasů (S),
 - l) tumory (T).
2. Doporučená laboratorní vyšetření u dětí pod 6 let věku (jejich rozsah se liší dle míry klinického podezření):
 - a) krevní obraz, burst test či NBT (Nitro blue tetrazolium) test, IgA, IgG, IgM, IgE, lymfocytární subpopulace,
 - b) FOXP3⁺ CD25⁺ CD4⁺ T lymfocyty, event.
 - c) funkční test IL-10 signalizace (suprese) pomocí lipopolysacharidové aktivace polymorfonukleárů,
 - d) sekvenace kandidátních genů, celoexomová či celogenomová sekvenace.
3. U některých onemocnění, která napodobují IBD, je za určitých okolností indikována transplantace hematopoetických buněk (defekty IL-10 signalizace, IPEX, Wiscott-Aldrichův syndrom, chro-

nická granulomatóza (CGD), deficiencie XIAP) nebo léčba antagonistou IL-1 β receptoru (deficiencie mevalonát kinázy, chronická granulomatóza).

V této skupině pacientů je výrazně vyšší výskyt neklasických forem IBD a dalších onemocnění, které IBD napodobují. U některých onemocnění je k dispozici specifická léčba, a potvrzení genetického defektu tak může zcela změnit léčebný postup. Je to především alogenní transplantace hematopoetických kmenových buněk (defekty IL-10 signalizace, IPEX, Wiscott-Aldrichův syndrom, CGD, deficiencie XIAP) a léčba antagonistou IL-1 β receptoru (deficiencie mevalonát kinázy, CGD). Zásadní je znalost defektu také pro předcházení komplikacím (infekce, malignity) a pro rodiny vzhledem k dalšímu výskytu.

V prvním kroku je nutné postupovat jako u podezření na zánětlivá střevní onemocnění (viz kapitola Diagnostika v doporučeních PSDG 2012).

U všech dětí diagnostikovaných do 6 let doporučujeme provedení testů k vyloučení CGD – NBT test a test pomocí průtokové cytometrie se stimulovanými neutrofilů (Neutrophil Oxidative Burst Test). U všech těchto dětí je také vhodné provést základní imunologická vyšetření k vyloučení běžného variabilního imunodeficitu, agamaglobulinemie, hyper-IgM a hyper-IgE syndromu: IgA, IgG, IgM a IgE. Dále je vhodné indikovat průtokovou cytometrii z periferní krve k vyloučení těžkého kombinovaného imunodeficitu a agamaglobulinemie.

Pokud vznikne závažné podezření na primární imunodeficienci, je na místě podrobnější vyšetření lymfocytárních subpopulací s možností identifikovat FOXP3⁺ CD25⁺ CD4⁺ (IPEX) a vyloučit XIAP. Užitečné může být také vyšetření protilátek proti enterocytům či protilátek proti pohárkovým buňkám (IPEX). V některých laboratořích je dostupný také test umožňující vyše-

řit IL-10 způsobené potlačením aktivity mononukleárních buněk pomocí lipopolysacharidů.

Vzhledem k velké rozmanitosti a variabilitě výskytu příznaků primárních imunodeficitních onemocnění doporučují autoři nedávno publikované práce [24] při velkém podezření na monogenní typ IBD či IBD podobné onemocnění paralelně s dříve uvedenými vyšetřeními provést také celoexomovou či celogenomovou sekvenaci.

Při závažném podezření (manifestace kolitidy během prvních 3 měsíců, perianální onemocnění, folikulitida, rekurentní teploty či infekce) na defekt v signalizaci IL-10 je možno přímo sekvenovat geny *IL-10*, *IL-10RA*, *IL-10RB*.

Primární sklerozující cholangitida a idiopatický střevní zánět (PSC-IBD)

1. PSC je idiopatické, chronické, zánětlivé, fibroobliterující, hepatobiliární onemocnění intra- a/nebo extrahepatických žlučovodů.
2. IBD, zejména UC, je často s PSC asociována. Kombinace obou diagnóz (PSC-IBD) tvoří samostatný fenotyp IBD a má svá specifika.
3. Diagnóza je založena na klinických a laboratorních známkách hepatopatie a zobrazovacím vyšetření (MRCP (magnetic resonance cholangiopancreatography)), event. ERCP (endoskopická retrográdní cholangiopankreatografie).
4. Biopsie jater není při jasné diagnóze podle laboratorních a zobrazovacích vyšetření nutná. Její provedení je doporučeno u nejasných nebo atypických forem a při overlap syndromu s autoimunitní hepatitidou (AIH).
5. V terapii PSC se uplatňuje:
 - ursodeoxycholová kyselina v dávce 15 mg/kg/den,
 - kortikosteroidy (KS): indukční dávka prednisonu je 2 mg/kg/den,

max. 40–60 mg/den, udržovací dávka 2,5–5 mg/den,

- azathioprin v dávce 2–2,5 mg/kg/den.

6. Terapie IBD se řídí doporučeními pro léčbu IBD. Při současně PSC mají v léčbě přednost KS a azathioprin před exkluzivní enterální výživou (EEV) a mesalazinem. Pro hepatotoxicitu není doporučen metotrexát.

7. Vznik kolorektálního karcinomu při PSC-IBD je v dětském věku vzácný, proto není u dětí s PSC-IBD rutinně doporučena pravidelná screeningová koloskopie častěji než u UC.

Incidence PSC u dětí je 0,23/100 000/rok s predominancí chlapců (62 %). Onemocnění vzniká nejčastěji mezi 7. a 15. rokem s mediánem 11 let [25]. V dětském věku má PSC častěji než u dospělých autoimunitní rysy (AIH-PSC overlap syndrom, autoimunitní sklerozující cholangitida) [26]. Až 81 % dětí s PSC trpí nebo v budoucnu onemocní IBD. A naopak při diagnóze IBD je u 4 % pacientů diagnostikována PSC [27]. Podstatně častěji onemocní děti s PSC UC (89 %) než CD (11 %) [28]. Při CD se téměř vždy jedná o kolonickou formu [26,29]. UC při PSC má řadu specifík. Často probíhá mírně nebo asymptomaticky. Endoskopicky jde nejčastěji o pankolitidu nebo pravostrannou kolitidu, zánět zcela chybí nebo je minimální v rektu a závažnější změny začínají v sigmatu („rectal sparing“).

Primárním zobrazovacím vyšetřením u dítěte se suspekci na PSC je MRCP [30]. MRCP má pro PSC 100% specifitu a 81% senzitivitu [31]. ERCP je senzitivnější, ale invazivní, a měla by proto být rezervována pro pacienty s biliární obstrukcí, při podezření na cholangiokarcinom nebo nejednoznačné diagnóze.

Provedení biopsie jater je doporučeno u nejasných, atypických forem a při overlap syndromu s AIH [32].

Koloskopické vyšetření je doporučeno provést u všech pacientů s nově diagnostikovanou PSC [26,28]. Nezbytné je provedení pankoloskopie s terminální ileoskopií vzhledem ke specifickému IBD fenotypu při PSC (rectal sparing, back-wash ileitis).

Terapie IBD

Terapie IBD se řídí doporučeními pro léčbu pediatrické formy IBD se zřetelem kladeným na potenciální hepatotoxicitu jednotlivých léků. Z imunomodulačních léků je doporučen azathioprin. BL (IFX, ADA) ovlivňuje aktivitu IBD. Její vliv na aktivitu PSC nebyl prokázán [33].

Terapie PSC

Názory na terapii UDCA nejsou jednoznačné. Při dvojité slepé kontrolované studii s vysokými dávkami UDCA (30 mg/kg/den) vs. placebo byly zjištěny závažné nežádoucí účinky při vysoké dávce a studie byla předčasně ukončena [34]. Eventuální chemopreventivní účinek UDCA proti vzniku neoplastických změn tlustého střeva není dosud jednoznačně potvrzen [26]. U dětí je léčba UDCA doporučena v dávce 15 mg/kg/den [35].

Kortikosteroidy

U dětí s overlap syndromem PSC-AIH je doporučena úvodní terapie kortikoidy. Indukční dávka prednisonu je 2 mg/kg/den, max. 40–60 mg/den, udržovací dávka 2,5–5 mg/den [36].

Imunomodulační léčba

K udržovací terapii PSC je doporučen azathioprin (2–2,5 mg/kg/den) [36]. Metotrexát není doporučen u pokročilého jaterního onemocnění z důvodu jeho silné hepatotoxicity [29].

Antibiotika

Podle literárních údajů byl zjištěn příznivý efekt vankomycinu a také metronidazolu podávaného *per os* [37,38]. Ve studii u dětí (n = 14) s PSC byl prokázán dlouhodobý příznivý efekt van-

komycinu *per os* v dávce 50 mg/kg/den. Léčba vedla ke zlepšení jaterních testů a k redukcii zánětlivé aktivity jater podle biopsie. Lepší byly výsledky u dětí bez komplikující cirhózy jater [39].

Nutriční a vitaminová terapie

U dětí s PSC je doporučeno zvážit monitoraci hladiny vitaminů rozpustných v tucích, parametry kostního metabolismu a podle výsledků pak podávat event. substituční terapii.

Při dominantní striktuře žlučodu je doporučeno provedení ERCP s dilatací, biliární drenáž a event. implantace stentu [26,40].

Infekční komplikace a problematika vakcinace

1. BL a imunosupresivní léčba je rizikovým faktorem vzniku infekčních komplikací, a to především oportunních infekcí.
2. Vakcinace neživými vakcínami je možná v jakékoli fázi imunosupresivní a BL.
3. Vakcinace živými vakcínami je možná 3 týdny před zahájením nebo min. 3 měsíce po ukončení imunosupresivní nebo BL.
4. U dětských pacientů s IBD doporučujeme očkování proti pneumokoku, varicele, lidskému papilomaviru a chřipce a event. přeočkování proti hepatitidě B.
5. Efekt vakcinace může být u pacientů na imunosupresivní terapii změněný. Tvorba protilátek může být snížena a „booster efekt“ nedostatečný. Vhodné je proto v některých případech sérologické ověření titru protilátek, event. přeočkování pacienta.
6. U některých pacientů s CD může poskytnout indukční terapie EEV v době diagnózy časový prostor pro doplnění chybějícího očkování, avšak vždy je nutné zvážit nevýhody odložení zahájení imunosupresivní léčby.

Denní dávka KS odpovídající nejméně 20 mg prednisonu po dobu alespoň 2 týdnů je spojena se zvýšeným rizikem infekčních komplikací [41,42]. Riziko infekce významně stoupá v případě kombinované terapie (BL, imunosupresivum, KS) [42]. Kombinace dvou skupin léčiv zvyšuje riziko trojnásobně, trojkombinace 17násobně. Malnutrice je pak dalším významným rizikovým faktorem oportunních infekcí, nutriční rehabilitace je tedy u takových pacientů naprosto zásadní [1,41,42]. BL bývá spojena s vyšším rizikem rozvoje intracelulárních infekcí (např. tuberkulóza (TBC)), ale i jiných bakteriálních (pneumokok), virových (herpetické viry) nebo mykotických infekcí. Při BL se relativně často objevují kožní (pyodermie) a respirační infekce. U pacientů s relapsem kolitidy je důležité vždy vyloučit infekci *C. difficile* a CMV.

Infekce TBC

Potlačení účinku TNF- α může vést ke vzplanutí latentní TBC. Proto je nutné před zahájením anti-TNF léčby vyloučit latentní formu TBC [41,42]. Vzhledem ke zvýšenému riziku intracelulárních infekcí v průběhu anti-TNF léčby je nutné klinické monitorování pacientů s cílem vyloučení aktivní formy TBC, která by byla důvodem k vysazení terapie. Očkování ani přeočkování není v současné době povinné a jeho případná aplikace by se měla řídit zásadami pro podání živé vakcíny u pacientů léčených imunosupresivou a BL.

Infekce virem varicella-zoster

Primoinfekce nebo reaktivace latentní infekce (pásový opar) u imunosuprimovaného pacienta může být spojena s rozvojem závažných orgánových komplikací (pneumonie, hepatitida, encefalitida, trombocytopenie). Před zahájením imunosupresivní léčby je proto důležité ověřit, zda byl nemocný očkovaný proti viru varicel-

la-zoster (VZV) nebo jestli onemocnění již v minulosti prodělal [41]. V případě negativní anamnézy je vhodné zvážit očkování dvěma dávkami vakcíny, pokud to klinický stav pacienta dovolí. Pokud pacient jeví příznaky infekce (neštovice, pásový opar), je indikováno podání antivirové terapie (aciclovir) a přerušeni imunosupresivní léčby.

U těžce imunosuprimovaného neimunizovaného pacienta, který byl v kontaktu s VZV infekcí, je doporučeno do 96 hod od expozice provést pasivní imunizaci hyperimunním imunoglobulinem VZV-IgG (VZIG, podání intramuskulárně, v dávce 125 IU/10 kg tělesné hmotnosti; nepřekračovat však dávku 625 IU) a následně pacienta pečlivě monitorovat po dobu 28 dnů, jelikož v důsledku pasivní imunizace může dojít k prodloužení inkubační doby nemoci [41].

Infekce lidským papilomavirem

Očkování proti lidskému papilomaviru (HPV – human papillomavirus) je určeno dívkám a ženám ve věku od 9 do 26 let pro prevenci prekancerózních nebo dysplastických lézí, které jsou způsobeny HPV virem typu 1, 6, 11 a 16. Vhodné je zahájit toto očkování ještě před prvním sexuálním kontaktem, tj. před prvním možnou expozicí HPV. Pro pacienty s IBD platí v tomto ohledu stejná doporučení jako pro běžnou populaci.

Ke zhodnocení aktuálního stavu imunizace lze využít protokolu na www.gastroped.cz.

Orální kontracepce a prevence trombóz u IBD

1. IBD patří mezi trombofilní stavy. Riziko hluboké žilní trombózy (VTE – venous thromboembolism) se při relapsu zvyšuje až 15x.
2. U každého pacienta s IBD by měla být známa osobní i rodinná anamnéza s ohledem na rizikové faktory trombózy.

3. Orální kontraceptiva (OC) zvyšují riziko trombózy. Před event. nasazením OC je potřeba důkladného vyšetření a stanovení rizika VTE. Zvážení užívání OC je individuální. Je třeba vybrat vhodnou formu OC. Jsou situace, kdy je OC u pacientů s IBD kontraindikována.

4. Prevence a profylaxe VTE u pacientů s IBD:

- a) indikace antikoagulační profylaxe nejsou definovány žádnou klinickou studií,
- b) u pacientů s IBD bez dalšího rizikového faktoru se paušálně podávání prevence VTE nedoporučuje,
- c) pokud bude pacientka užívat OC, měla by být v přítomnosti dalšího rizikového faktoru zajištěna antitrombotickou prevencí,
- d) profylaxe u IBD v přítomnosti dalšího rizikového faktoru bez užívání OC se řídí dle hladiny D-dimerů.

5. Metotrexát nezvyšuje riziko VTE u pacientů s IBD. Thalidomid výrazně zvyšuje riziko VTE u pacientů s myelomem, výše rizika u pacientů s IBD není přesně známa.

6. Léčba VTE je stejná jako u non-IBD pacientů. O délce a způsobu léčby rozhoduje hematolog.

Pacienti s IBD mají přibližně 3x vyšší riziko vzniku VTE komplikací ve srovnání se zdravou populací. Relativní riziko se zvyšuje až 15x v době relapsu onemocnění [43,44]. Zvýšené riziko představuje hlavně imobilizace během hospitalizace a exacerbace zánnětu [45]. U adolescentních pacientek s IBD přistupuje jako další riziko VTE druh OC.

Užívání OC posunuje pacientky s IBD do vyššího rizika tromboembolické choroby. Toto riziko se významně zvyšuje při použití OC s estrogenní složkou zejména v souvislosti s dalšími rizikovými faktory. Adolescentní dívky s trombofilním stavem mají relativní kontraindikaci k užívání kombinované

OC [46]. Pacientky s IBD je třeba upozornit na možnost snížené účinnosti či event. selhání OC v důsledku ovlivnění resorpce při aktivním onemocnění (snížení absorpční plochy, urychlení pasáže, užívání ATB).

U pacientů s IBD bez dalšího rizikového faktoru se paušálně podávání prevence VTE nedoporučuje. Pokud bude pacientka s aktivním IBD užívat OC, měla by být v přítomnosti dalšího rizikového faktoru zajištěna antitrombotickou prevencí nízkomolekulárním heparinem po dobu trvání rizikových faktorů.

Léčba VTE u IBD je stejná jako u non-IBD pacientů. U pediatrických pacientů s remisí IBD a první epizodou VTE, v důsledku nesouvisejících vratných provokujících faktorů, je doporučována antikoagulační terapie po dobu min. 3 měsíců nebo 1 měsíc po odstranění příčiny VTE. V případech, že VTE vznikla v souvislosti s aktivitou IBD, je antikoagulační terapie doporučována po dobu min. 3 měsíců po dosažení remise [47].

Literatura

1. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL et al. Consensus guidelines of ECCO/ESP-GHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2014; 8(10): 1179–1207. doi: 10.1016/j.crohns.2014.04.005.
2. Keil R, Wasserbauer M, Zádorová Z et al. Clinical monitoring: infliximab biosimilar CT-P13 in the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51(9): 1062–1068. doi: 10.3109/00365521.2016.1149883.
3. Smits LJ, Derikx LA, de Jong DJ et al. Clinical outcomes following a switch from Remicade® to the biosimilar CT-P13 in inflammatory bowel disease patients: a prospective observational cohort study. *J Crohns Colitis* 2016; 10(11): 1287–1293.
4. Farkas K, Rutka M, Golovics PA et al. Efficacy of infliximab biosimilar CT-P13 induction therapy on mucosal healing in ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2016; 10(11): 1273–1278.
5. Gecse KB, Lovász BD, Farkas K et al. Efficacy and Safety of the biosimilar infliximab CT-P13 treatment in inflam-

- matory bowel diseases: a prospective, multicentre, nationwide cohort. *J Crohns Colitis* 2016; 10(2): 133–140. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv220.
6. Siczekowska J, Jarzębicka D, Banaszkiwicz A et al. Switching between infliximab originator and biosimilar in paediatric patients with inflammatory bowel disease. Preliminary observations. *J Crohns Colitis* 2016; 10(2): 127–132. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv233.
 7. Radin M, Sciascia S, Roccatello D et al. Infliximab biosimilars in the treatment of inflammatory bowel diseases: a systematic review. *BioDrugs* 2017; 31: 37. doi: 10.1007/s40259-016-0206-1.
 8. de Ridder L, Waterman M, Turner D et al. Use of biosimilars in paediatric inflammatory bowel disease: a position statement of the ESPGHAN paediatric IBD Porto Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 61(4): 503–508. doi: 10.1097/mpg.0000000000000903.
 9. Singh N, Patel M, Rabizadeh S et al. Vedolizumab use in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015; 148(4): S72. doi: 10.1016/s0016-5085(15)30250-x.
 10. Conrad MA et al. The use of vedolizumab for treatment of severe pediatric inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015; 148(4): S72.
 11. Merras-Salmio L, Kolho KL. Golimumab therapy in six patients with severe pediatric onset Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 63(3): 344–347. doi: 10.1097/MPG.0000000000001165.
 12. 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.
 13. Cameron FL, Garrick V, Russell RK. Ustekinumab in treatment of refractory paediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62(3): e30. doi: 10.1097/MPG.0000000000000608.
 14. Bishop C, Simon H, Suskind D et al. Ustekinumab in pediatric Crohn disease patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 63(3): 348–351. doi: 10.1097/MPG.0000000000001146.
 15. Rinawi F, Rosenbach Y, Assa A et al. Ustekinumab for resistant pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62(4): e34–e35. doi: 10.1097/MPG.0000000000000503.
 16. Shale MJ, Riley SA. Studies of compliance with delayed-release mesalazine therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18(2): 191–198.
 17. Geary RB, Barclay ML. Azathioprine and 6-mercaptopurine pharmacogenetics and metabolite monitoring in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20(8): 1149–1157.
 18. Roter DL, Hall JA, Merisca R et al. Effectiveness of interventions to improve patient compliance: a meta-analysis. *Med Care* 1998; 36(8): 1138–1161.
 19. Bernal I, Domènech E, Garcia-Planella E et al. Medication-taking behavior in a cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2006; 51(12): 2165–2169.
 20. Levine A, Turner D. Combined azithromycin and metronidazole therapy is effective in inducing remission in pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2011; 5(3): 222–226. doi: 10.1016/j.crohns.2011.01.006.
 21. Turner D, Levine A, Kolho KL et al. Combination of oral antibiotics may be effective in severe pediatric ulcerative colitis: a preliminary report. *J Crohns Colitis* 2014; 8(11): 1464–1470.
 22. Fukuda Y, Matsui T, Suzuki Y et al. Adsorptive granulocyte and monocyte apheresis for refractory Crohn's disease: an open multicenter prospective study. *J Gastroenterol* 2004; 39(12): 1158–1164.
 23. Cassinotti A, Annaloro C, Ardizzone S et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation without CD34+ cell selection in refractory Crohn's disease. *Gut* 2008; 57(2): 211–217.
 24. Uhlig HH, Schwerdt T, Koletzko S et al. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2014; 147(5): 990–1007. doi: 10.1053/j.gastro.2014.07.023.
 25. Miloh T, Bulut P. Primary sclerosing cholangitis during childhood and adolescence. *Clinical Liver Disease* 2013; 2(5): 215–218.
 26. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; 51(2): 237–267. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.009.
 27. Kerkar N, Miloh T. Sclerosing cholangitis: pediatric perspective. *Curr Gastroenterol Rep* 2010; 12(3): 195–202. doi: 10.1007/s11894-010-0104-5.
 28. Faubion WA Jr, Loftus EV, Sandborn WJ et al. Pediatric "PSC-IBD": a descriptive report of associated inflammatory bowel disease among pediatric patients with psc. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33(3): 296–300.
 29. Bajer L, Kamenář D, Sticová E et al. Idiopatický střední zánět u pacientů s primární sklerozující cholangitidou – samostatný fenotyp IBD. *Gastroent Hepatol* 2014; 68(1): 24–35.
 30. Rossi G, Sciveres M, Maruzzelli L et al. Diagnosis of sclerosing cholangitis in children: blinded, comparative study of magnetic resonance versus endoscopic cholangiography. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013; 37(6): 596–601. doi: 10.1016/j.clinre.2013.05.014.
 31. Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN (eds). *Pediatric inflammatory bowel disease*. 2nd ed. New York: Springer-Verlag 2013: 592.
 32. Dezsöfi A, Baumann U, Dhawan A et al. Liver biopsy in children: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60(3): 408–420. doi: 10.1097/MPG.0000000000000632.
 33. Hommes DW, Erkelens W, Ponsioen C et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized study of infliximab in primary sclerosing cholangitis. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42(5): 522–526. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181662426.
 34. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2009; 50(3): 808–814. doi: 10.1002/hep.23082.
 35. Nevorál J. *Praktická pediatriká gastroenterologie, hepatologie a výživa*. Praha: Mladá fronta 2013: 677.
 36. Dhawan A (ed). *Concise pediatric and adolescent hepatology*. London: Karger 2012: 264.
 37. Tabibian JH, Weeding E, Jorgensen RA et al. Randomised clinical trial: vancomycin or metronidazole in patients with primary sclerosing cholangitis – a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37(6): 604–612. doi: 10.1111/apt.12232.
 38. Abarbanel DN, Seki SH, Davies Y et al. Immunomodulatory effect of vancomycin on Treg in pediatric inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *J Clin Immunol* 2013; 33(2): 397–406. doi: 10.1007/s10875-012-9801-1.
 39. Davies YK, Cox KM, Abdullah BA et al. Long-term treatment of primary sclerosing cholangitis in children with oral vancomycin: an immunomodulating antibiotic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47(1): 61–67. doi: 10.1097/MPG.0b013e318166fe95.
 40. Ibrahim SH, Lindor KD. Current management of primary sclerosing cholangitis in pediatric patients. *Paediatr Drugs* 2011; 13(2): 87–95. doi: 10.2165/11586500-000000000-00000.
 41. Rahier F, Magro F, Abreu C et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014; 8(6): 443–468. doi: 10.1016/j.crohns.2013.12.013.
 42. Veereman-Wauters G, de Ridder L, Veres G et al. Risk of infection and prevention

in pediatric patients with IBD: ESPGHAN IBD Porto Group commentary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54(6): 830–837. doi: 10.1097/MPG.0b013e31824d1438.

43. Zitomersky NL, Verhave M, Trenor CC 3rd. Thrombosis and inflammatory bowel disease: a call for improved awareness and prevention. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(1): 458–470. doi: 10.1002/ibd.21334.

44. Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandembroucke JP. Female hormones and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22(2): 201–210.

45. Nylund CM, Goudie A, Garza JM et al. Venous thrombotic events in hospitalized children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastro-*

enterol Nutr 2013; 56(5): 485–491. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182801e43.

46. Blickstein D, Blickstein I. Oral contraception and thrombophilia. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007; 19(4): 370–376.

47. Nguyen GC, Bernstein CN, Bitton A et al. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian Association of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2014; 146(3): 835–848. doi: 10.1053/j.gastro.2014.01.042.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy. The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

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

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

Doručeno/Submitted: 20. 10. 2016

Přijato/Accepted: 30. 10. 2016

doc. MUDr. Jiří Bronský, Ph.D.

Pediatrická klinika

2. LF UK a FN Motol

V Úvalu 84

150 06 Praha 5

jiri.bronsky@gmail.com

Gastro Update Europe 2017

4th European Update Congress in Gastroenterology

Vienna, 6–8 April 2017



- Complete field update in two days
- Cutting-edge study results
- Ensured clinical relevance

Scientific Board

Peter Layer, Germany

Lars Lundell, Sweden

Jan Tack, Belgium

Guido Tytgat, Netherlands

Registration and further information

www.gastro-update-europe.eu



© A. Kambolz/FotoAustria.com

Platinum Partner



Silver Partner



Bronze Partner



Media Partner



Congress Host

