

česko - slovenská pediatrie

czech-slovak pediatrics

ČASOPIS ČESKÉ A SLOVENSKÉ PEDIATRICKÉ SPOLEČNOSTI

**Doporučení Pracovní skupiny
dětské gastroenterologie a výživy ČPS
pro diagnostiku a léčbu
nespecifických střevních zánětů u dětí**



S2

**ROČNÍK 67
ZÁŘÍ/ 2012**

ISSN 0069-2328 (PRINT), ISSN 1805-4501 (ON-LINE)
INDEXED IN EMBASE / EXCERPTA MEDICA, CHEMICAL ABSTRACTS
EBSCO – Academic Search Complete
EXCERPOVÁNO V BIBLIOGRAPHIA MEDICA ČECHOSLOVACA, SCOPUS

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně



česko - slovenská pediatrie

czech-slovak pediatrics

ROČNÍK 67
2012

(První číslo vyšlo 1. 4. 1946 pod názvem Pediatrické listy)

VEDOUcí REDAKTOR:

doc. MUDr. OLDŘICH POZLER, CSc.
Dětská klinika FN a LF UK
Hradec Králové

ZÁSTUPKYNĚ VEDOUcíHO REDAKTORA:

doc. MUDr. MARTA BENEDEKOVÁ, PhD.
1. dětská klinika LFUK a DFNSP
Bratislava, Slovenská republika

EDITOR EMERITUS:

prof. MUDr. LIDKA LISÁ, DrSc.
FN Motol, Praha

REDAKČNÍ RADA:

prof. MUDr. JÁN BUCHANEC, DrSc.
Klinika dětí a dorastu JLF UK a UNM Martin
Slovenská republika

prof. MUDr. SVETOZÁR DLUHOLUCKÝ, CSc.
Dětská klinika NsP F. D. Roosevelta
Banská Bystrica, Slovenská republika

prof. MUDr. ZDENĚK DOLEŽEL, CSc.
Pediatrická klinika LF MU
Fakultní nemocnice Brno

prim. MUDr. JOSEF GUT
Dětské oddělení NsP Česká Lípa

doc. MUDr. JANA HAMANOVÁ, CSc.
Subkatedra dorostového lékařství IPVZ Praha

doc. MUDr. HANA HOUŠKOVÁ, CSc.
Pediatrická klinika UK 1. LF ve FTNSP,
Dětská klinika IPVZ, Praha

doc. MUDr. JOZEF HOZA, CSc.
Klinika dětského a dorostového lékařství
UK 1. LF a VFN Praha

prof. MUDr. JAN JANDA, CSc.
Pediatrická klinika UK 2. LF, FN Motol, Praha

prim. MUDr. LUMÍR KANTOR, Ph.D.
Novorozenecké oddělení FN Olomouc

prof. BERTHOLD KOLETZKO, MD
Universitäts Poliklinik Mnichov, SRN

prof. MUDr. LÁSZLÓ KOVÁCS, DrSc., MPH
2. dětská klinika LFUK a DFNSP
Bratislava, Slovenská republika

prof. MUDr. JAN LEBL, CSc.
Pediatrická klinika UK 2. LF, FN Motol, Praha

prof. MUDr. LUDMILA PODRACKÁ, CSc.
I. Klinika dětí a dorastu LF UPJŠ Košice
Slovenská republika

prof. MUDr. PETR POHUNEK, CSc.
Pediatrická klinika UK 2. LF, FN Motol, Praha

MUDr. OLGA ROŠKOTOVÁ
Dětské středisko Litoměřice

MUDr. FRANTIŠEK SCHNEIBERG
Ústav pro humanitní studia v lékařství
UK 1. LF Praha

MUDr. ZDENĚK SLAVÍK, MD (UK), FRCPCH
Royal Brompton Hospital
Londýn, Velká Británie

prof. MUDr. FRANTIŠEK STOŽICKÝ, DrSc.
Dětská klinika, Fakultní nemocnice
Plzeň-Lochoťín

prim. MUDr. JAN ŠKOVŘÁNEK, CSc.
Kardiocentrum FN Motol, Praha

prof. RADVAN URBANEK, MD
Kirchzarten, SRN

prof. MUDr. JIŘÍ ZEMAN, DrSc.
Klinika dětského a dorostového lékařství
UK 1. LF a VFN Praha

prof. MUDr. MIRKO ZIBOLEN, CSc.
Neonatologická klinika JLF UK a UNM Martin
Slovenská republika

OBSAH

**Doporučení Pracovní skupiny dětské gastroenterologie
a výživy ČPS pro diagnostiku
a léčbu nespecifických střevních zánětů u dětí**

Přehled kapitol

| | |
|--|----|
| Úvod..... | 5 |
| 1. Doporučený postup pro diagnostiku IBD | 6 |
| 2. Indukce remise CD – enterální výživa..... | 12 |
| 3. Indukce remise CD – kortikosteroidy..... | 14 |
| 4. Indukce remise CD – biologická léčba | 15 |
| 5. Indukce remise CD – ostatní | 17 |
| 6. Udržovací léčba CD – azathioprin a 6-merkaptopurin..... | 18 |
| 7. Udržovací léčba CD – methotrexát..... | 19 |
| 8. Udržovací léčba CD – biologická léčba | 20 |
| 9. Udržovací léčba CD – ostatní..... | 21 |
| 10. Refrakterní CD | 22 |
| 11. Indukce remise UC – aminosalicyláty | 23 |
| 12. Indukce remise UC – kortikosteroidy..... | 25 |
| 13. Indukce remise UC – biologická léčba a ostatní | 26 |
| 14. Udržovací léčba UC – aminosalicyláty | 27 |
| 15. Udržovací léčba UC – azathioprin, 6-merkaptopurin, methotrexát | 28 |
| 16. Udržovací léčba UC – biologická léčba a ostatní..... | 29 |
| 17. Fulminantní kolitida a toxické megakolon..... | 31 |
| 18. Neklasifikovatelné zánětlivé střevní onemocnění (IBDU) | 34 |
| 19. IBD do 2 let věku..... | 35 |
| 20. Chirurgická léčba CD | 37 |
| 21. Chirurgická léčba UC..... | 38 |
| 22. Pouchitida | 40 |
| 23. Infekční komplikace a problematika vakcinace..... | 41 |
| 24. Anemie u IBD | 42 |
| Literatura | 47 |

<http://www.cls.cz>

ČESKO-SLOVENSKÁ PEDIATRIE

© Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, Praha 2012

Vydává: Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Sokolská 31, 120 26 Praha 2.

Vedoucí redaktor: doc. MUDr. O. Pozler, CSc., zástupkyně vedoucího redaktora: doc. MUDr. M. Benedeková, PhD.

Odpovědná redaktorka: B. Binědová, e-mail: binedova@centrum.cz

Tiskne: Tiskárna Prager – LD s.r.o., Kováků 9, 150 00 Praha 5.

Rozšiřuje v ČR: Nakladatelství Olympia, a.s., Praha, do zahraničí (kromě SR): Myris Trade s.r.o., V Štíhlách 1311/3, P.O. Box 2, 142 01 Praha 4, myris@myris.cz, tel.: 234 035 205, **v SR** Mediaprint-Kapa Pressgrosso, a.s., oddelenie inej formy predaja, P.O. Box 183, Vajnorská 137, 830 00 Bratislava 3,

tel.: 004212444 588 16, 00421 244 458 821, fax: 00421 244 458 819, e-mail: predplatne@abompkapa.sk.

Vychází: 6krát ročně. **Předplatné:** na rok 2012 pro ČR 588,00 Kč, SR 25,80 €, jednotlivé číslo 98,00 Kč, SR 4,30 €.

Informace o předplatném podává a objednávky českých předplatitelů přijímá:

Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 296 181 805 – J. Spalová, e-mail: spalova@cls.cz.

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Inzertní oddělení ČLS JEP,

tel.: 224 266 252, 224 266 265, tel./fax: 224 266 253, e-mail: ntsinzerce@cls.cz.

Registrační značka MK ČR E1678

Rukopisy zasílejte na adresu: doc. MUDr. Oldřich Pozler, CSc., Dětská klinika FN, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové,
e-mail: pozler@lfhk.cuni.cz.

Rukopis byl předán do výroby 16. 8. 2012.

Zaslané příspěvky se nevracejí.

Vydavatel získává otištěním příspěvku výlučné nakladatelské právo k jeho užití.

Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány, autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu.

Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent. Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována za účelem dalšího rozšiřování v jakémkoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým nebo elektronickým, včetně pořizování fotokopíí, nahrávek, informačních databází na mechanických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění.

Doporučení

Pracovní skupiny dětské gastroenterologie a výživy ČPS pro diagnostiku a léčbu nespecifických střevních zánětů u dětí

Kolektiv autorů (v abecedním pořadí):

MUDr. Miroslava Adamcová¹, MUDr. Milan Bajer, Ph.D.², MUDr. Kateřina Bajerová, Ph.D.², Doc. MUDr. Jiří Bronský, Ph.D.¹, MUDr. Petr Dědek, Ph.D.³, MUDr. Ondřej Hradský, Ph.D.¹, MUDr. Eva Karásková⁴, MUDr. Lucie Kavalcová⁵, MUDr. Katarína Mitrová¹, MUDr. Silvie Netvalová⁶, Prof. MUDr. Jiří Nevoral, CSc.¹, Doc. MUDr. Oldřich Pozler, CSc.³, MUDr. Jan Schwarz⁷, MUDr. Peter Szitányi, Ph.D.⁸, Prof. MUDr. Richard Škába, CSc.⁵, MUDr. Astrid Šuláková⁹

Všichni autoři přispěli rovným dílem.

Pracoviště autorů:

¹Pediatrická klinika UK 2. LF a FN Motol, Praha

²Pediatrická klinika, FN Brno

³Dětská klinika, FN a LF UK, Hradec Králové

⁴Dětská klinika LP UP a FN Olomouc

⁵Klinika dětské chirurgie UK 2. LF a FN Motol, Praha

⁶Pediatrická klinika TNsP, Praha

⁷Dětská klinika FN a LF UK, Plzeň

⁸Klinika dětského a dorostového lékařství UK 1. LF a VFN, Praha

⁹Klinika dětského lékařství OU LF a FN Ostrava

Vedoucí redaktor textu: doc. MUDr. Jiří Bronský, Ph.D.

SEZNAM ZKRATEK

| | |
|---|--|
| 5-ASA = 5-aminosalicylová kyselina | IBD = nespecifický střevní zánět |
| 6-MP = 6-merkaptopurin | IBDU = neklasifikovatelné zánětlivé střevní onemocnění |
| 6-MMP = 6-methylmerkaptopurin | IC = ileocékální |
| 6-TG = 6-thioguanin | IFX = infliximab |
| ADA = adalimumab | IgG4 = podtřída imunoglobulinu G |
| AEPC = alergická eozinofilní proktokolitida | IGRA = interferon gamma releasing assay |
| ALT = alaninaminotransferáza | IL10 = interleukin 10 |
| AMS = amyláza | IL10R = receptor pro interleukin 10 |
| ANA = anti-nukleární protilátky | IPAA = ileoanální pouch |
| ANCA = protilátky proti cytoplasmě neutrofilních granulocytů | IPEX = imunitní dysregulace, polyendokrinopatie, enteropatie, X-vázaná |
| ASC = těžká akutní kolitida | KO + dif. = krevní obraz a diferenciální rozpočet |
| ASCA = protilátky proti <i>Saccharomyces cerevisiae</i> | KS = kortikosteroidy |
| AST = aspartátaminotransferáza | log = logaritmus |
| ATB = antibiotika | LPS = lipáza |
| AZA = azathioprin | MEFV = středozevní familiární horečka |
| BL = biologická léčba | MRE = magneticko-rezonanční enterografie |
| BSPGHAN = Britská společnost pro dětskou gastroenterologii, hepatologii a výživu | MRI = magnetická rezonance |
| CD = Crohnova nemoc | MTX = methotrexát |
| CDAI = index aktivity Crohnovy nemoci | NGS = nazogastrická sonda |
| CGD = chronická granulomatóza | NSAID = nesteroidní antirevmatika |
| CMV = cytomegalovirus | PCDAI = pediatrický index aktivity Crohnovy nemoci |
| CRP = C-reaktivní protein | PCR = polymerázová řetězová reakce |
| CsA = cyklosporin A | PEG = perkutánní endoskopická gastrostomie |
| CT = počítačová tomografie | p.o. = perorální |
| CVID = běžný variabilní imunodeficit | PPI = inhibitory protonové pumpy |
| DNA = deoxyribonukleová kyselina | PSC = primární sklerózující cholangitida |
| dsDNA = dvouvláknová DNA | PUCAI = pediatrický index aktivity ulcerózní kolitidy |
| ECCO = Evropská společnost pro Crohnovu nemoc a ulcerózní kolitidu | QOL = kvalita života |
| EDA-ID = anhidrotická ektodermální dysplazie s imunodeficiencí, X-vázaná | RBC = erytrocyty |
| EEV = exkluzivní enterální výživa | RTG = rentgen, rentgenové vyšetření |
| EGD = ezofagogastroduodenoskopie | SCID = těžký kombinovaný imunodeficit |
| EPO = erytropoetin | SD = standardní odchylka |
| ESPGHAN = Evropská společnost pro dětskou gastroenterologii, hepatologii a výživu | SICUS = small intestine contrast ultrasonography |
| EV = enterální výživa | SLE = systémový lupus erythematoses |
| FPIES = potravinami indukovaný enterokolitický syndrom | SPC = souhrn údajů o léčivém přípravku |
| FW = sedimentace | sTfR = solubilní transferinový receptor |
| GIT = gastrointestinální trakt | TBC = tuberkulóza |
| GM-CSF = granulocyty a monocyty stimulující faktor | tbl. = tableta |
| GMT = gamaglutamyltransferáza | t.hm. = tělesná hmotnost |
| H1N1 = virus chřipky A | TK = krevní tlak |
| Hb = hemoglobin | TM = toxické megakolon |
| HBsAg – antigen viru hepatitidy B | TNF, TNF-alfa = tumor nekrotizující faktor alfa |
| HBV = virus hepatitidy B | TPMT = thiopurinmethyltransferáza |
| HLH = hemofagocytující lymfohistiocytóza | UC = ulcerózní kolitida, idiopatická proktokolitida |
| HPV = lidský papilomavirus | USG = ultrasonografie |
| | VZV = virus varicella-zoster |
| | WCE = kapslová endoskopie |

ÚVOD

Tato doporučení jsou založena na nejnovějších poznatcích z oblasti gastroenterologie dětí i dospělých a vychází z doporučení odborných společností (ECCO, ESPGHAN, BSPGHAN).

V oblasti diagnostiky je v současné době kladen velký důraz na kompletní vyšetření dítěte s podezřením na nespecifický střevní zánět (IBD), včetně zobrazení tenkého střeva – optimálně magneticko-rezonanční enterografií (MRE). Důraz je kladen na důkladné vyšetření intestinálních (abscesy, píštěle, striktury) a extraintestinálních (primární sklerozující cholangitida (PSC), artritida) komplikací IBD. V rutinní praxi je již zavedeno vyšetřování fekálního kalprotektinu, který se využívá k průběžné optimalizaci terapie a hodnocení zánětlivé aktivity. Podrobně jsou v doporučeních zmiňována specifika ulcerózní kolitidy (UC) u dětí včetně atypických fenotypů.

V oblasti terapie IBD je u Crohnovy nemoci (CD) kladen velký důraz na užití exkluzivní enterální výživy (EEV) v indukci remise a na časně zahájení imunosupresivní léčby – azathioprin (AZA). U dětí s UC určuje způsob léčby lokalizace onemocnění a jeho klinická závažnost. Protože však asi 80–90 % dětí má pankolitidu, je to potom klinická závažnost (index PUCAI), která hlavní měrou určuje způsob léčby. V indukci remise UC jsou nadále používány kortikosteroidy (KS) a aminosalicyláty včetně rektálních forem, vzhledem k častému výskytu pankolitidy u dětí je doporučeno v udržovací terapii také včas zahájit léčbu imunosupresivy. Podrobně jsou popsány indikace pro biologickou léčbu CD i UC, která by měla být nadále centralizována. Doporučená strategie léčby CD a UC u dětí je uvedena na schématu 1 a 2 (viz str. 7 a 8).

Samostatné kapitoly doporučení jsou věnovány chirurgické léčbě, která by měla být prováděna zkušeným proktochirurgem a typ výkonu by měl být uvážlivě volen podle nejmodernějších poznatků a doporučených postupů. Před chirurgickým výkonem je zcela zásadní, aby měl pacient provedena všechna nezbytná vyšetření k určení typu a rozsahu onemocnění.

Zvláštní pozornost je věnována také tzv. neklasifikovatelnému zánětlivému střevnímu onemocnění (IBDU) a pacientům, u nichž se střevní zánět projeví do 2 let věku. Kapitola o léčbě anemie podává praktické informace k parenterální i perorální suplementaci železa.

1 – DOPORUČENÝ POSTUP PRO DIAGNOSTIKU IBD

1. U dětí s podezřením na IBD je před provedením endoskopie nutné vyloučit střevní infekce.
2. Jako iniciální laboratorní vyšetření při podezření na IBD doporučujeme provést: KO + dif., CRP, FW, Fe, ferritin, saturaci transferinu (nebo sTfR), albumin, ALT, AST, GMT.
3. ASCA a p-ANCA mohou pomoci, ale nejsou pro diagnózu zásadní.
4. Fekální kalprotektin je nejsenzitivnějším markerem IBD. Je doporučeno jej vyšetřit u všech pacientů s IBD před provedením endoskopie. Vyšetření musí indikovat lékař, který má s touto metodou dostatek zkušeností.
5. Endoskopie má být provedena dětským gastroenterologem. Není-li to možné, měl by výkon provést lékař, který má dostatek zkušeností s diagnostikou IBD v dětském věku.
6. U všech pacientů se suspektním IBD musí vždy být provedena ileokolonoskopie i ezofagogastroduodenoskopie, přednostně v celkové anestezii.
7. Z každého úseku trávicí trubice je potřeba odebrat minimálně dvě biopsie i v případě normálního makroskopického nálezu (minimálně: jícen, žaludek, duodenum, terminální ileum, cékoascendens, transversum, descendens, rektum).
8. U každého pacienta s IBD je doporučeno zobrazení tenkého střeva, přednostně MRE.
9. Ultrazvuk (USG) je přínosná metoda při pátrání po IBD, není postačující k určení postižení tenkého střeva.
10. K diagnóze může za určitých situací přispět enteroskopie a kapslová endoskopie (WCE).

Cíle diagnostiky

Cílem diagnostiky IBD je vyloučení střevních infekcí, stanovení typu IBD (UC, CD, IBDU), rozsahu postižení, aktivity a chování nemoci, ev. hodnocení indexů aktivity (PCDAI/PUCAI) – viz tab. 1 a 2.

Anamnéza

Anamnéza musí zahrnovat údaje o cestování, lécích, dietě, rodinné zátěži, charakteru a četnosti stolic, nespecifických projevech a projevech extraintestinálních. Iniciální symptomy IBD mohou být velmi různorodé. Průjmy s krví jsou nejčastějším příznakem UC, zatímco CD se může prezentovat nevýraznými bolestmi břicha, průjmem, nevysvětlitelnou anémií, horečkou, ztrátou hmotnosti, či růstovou retardací. Pouze 25 % pacientů s CD má 3 klasické příznaky nemoci – bolest břicha, průjem a váhový úbytek. Děti starší 6 let mívají v 6–23 % extraintestinální příznaky. Absence krve ve stolici nevylučuje UC, 5–15 % dětí s UC nemá krvavé průjmy. Růstová retardace -2 SD je vzácná u UC.

Extraintestinální příznaky zahrnují postižení kloubní (nedeformující artritida, sakroileitida), kožní, oční (uveitida), postižení vnitřního ucha (oto-

skleróza). K jejich detekci je zapotřebí důsledně odebrání anamnézy, ev. spolupráce se specialistou.

Laboratorní vyšetření

Nejprve je nutno vyloučit **infekční příčinu obtíží** – výtěr z rekta na kultivaci (včetně salmonel, *Campylobacter jejuni*), clostridiový toxin, sérologie yersinií, zvážit další vyšetření dle lokálního epidemiologického rizika. Prokázané infekční agens nevylučuje přítomnost IBD, neboť může být spouštěcím faktorem vzniku nespecifického střevního zánětu. Před zahájením léčby UC je třeba vyloučit infekční kolitidu (včetně CMV a *Clostridium difficile*).

Onemocnění IBD není vždy spojeno s nálezem patologie v krevních testech. Až 54 % dětí s UC a 21 % dětí s CD má normální hodnoty Hb, FW, albuminu a CRP, tzn. hodnoty FW a CRP lépe korelují s aktivitou CD.

Kalprotektin ve stolici je senzitivnější marker střevního zánětu nežli CRP a FW, avšak je pozitivní i při jiných zánětlivých onemocněních GIT, je často pozitivní i u zdravých kojenců a batolat. Kalprotektin, stejně jako laktoferin, je velmi citlivým prediktorem přítomnosti střevního zánětu. 95 % dětských

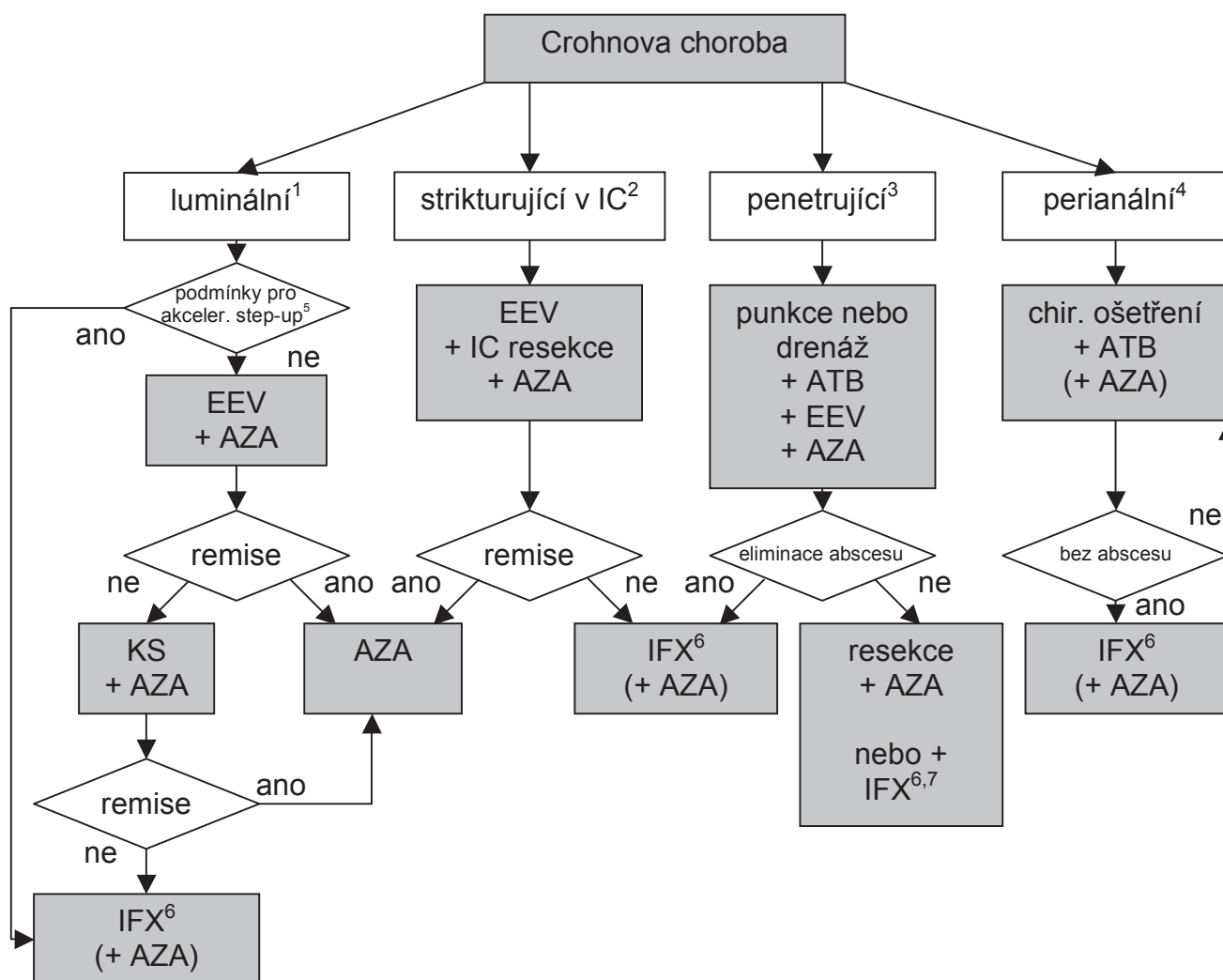


Schéma 1. Algoritmus pro terapii Crohnovy nemoci u dětí.

Legenda:

¹luminální formy včetně striktur bez klinických obtíží či dilatace kliček, intraabdominálních píštělí bez abscesu

²strikturující forma s prestrikturickou dilatací a/nebo poruchou pasáže

³penetrující forma s abscesem

⁴perianální postižení s píštělemi a/nebo abscesy

⁵podmínky pro akcelerovaný step-up: mnohočetné postižení tenkého střeva, velmi těžká porucha růstu, extraintestinální komplikace apod.

⁶při selhání IFX je indikována terapie ADA

⁷riziko recidivy penetrující formy CD je u mladých pacientů vysoké a IFX je pravděpodobně jediná terapie, která je schopna recidivě zabránit

Zkratky: IC = ileocékální, EEV = exkluzivní enterální výživa, KS = kortikosteroidy, AZA = azathioprin, IFX = infliximab, ADA = adalimumab

pacientů mělo pozitivní kalprotektin ve stolici v době primumataky IBD, zatímco pouze 86 % z nich mělo zvýšeno CRP a 83 % FW. Zvýšená hodnota kalprotektinu musí být zohledněna při extraintestinálních projevech IBD a měla by hrát důležitou roli v indikaci provedení endoskopie, resp. urychlit její provedení.

Vyšetření **jaterních testů** slouží k vyhledání he-

patobiliárního onemocnění, PSC a overlap syndromů. Sérologickými markery běžně užívanými v diagnostice IBD jsou **ASCA** a **p-ANCA**. p-ANCA je pozitivní v 60–70 % případů UC a 20–25 % CD. Pozitivní ASCA a negativní p-ANCA neznámá, že pacient nemůže onemocnět UC, pouze pravděpodobnost onemocnění CD je vyšší.

Před terapií imunopresivou a biologiky je indi-

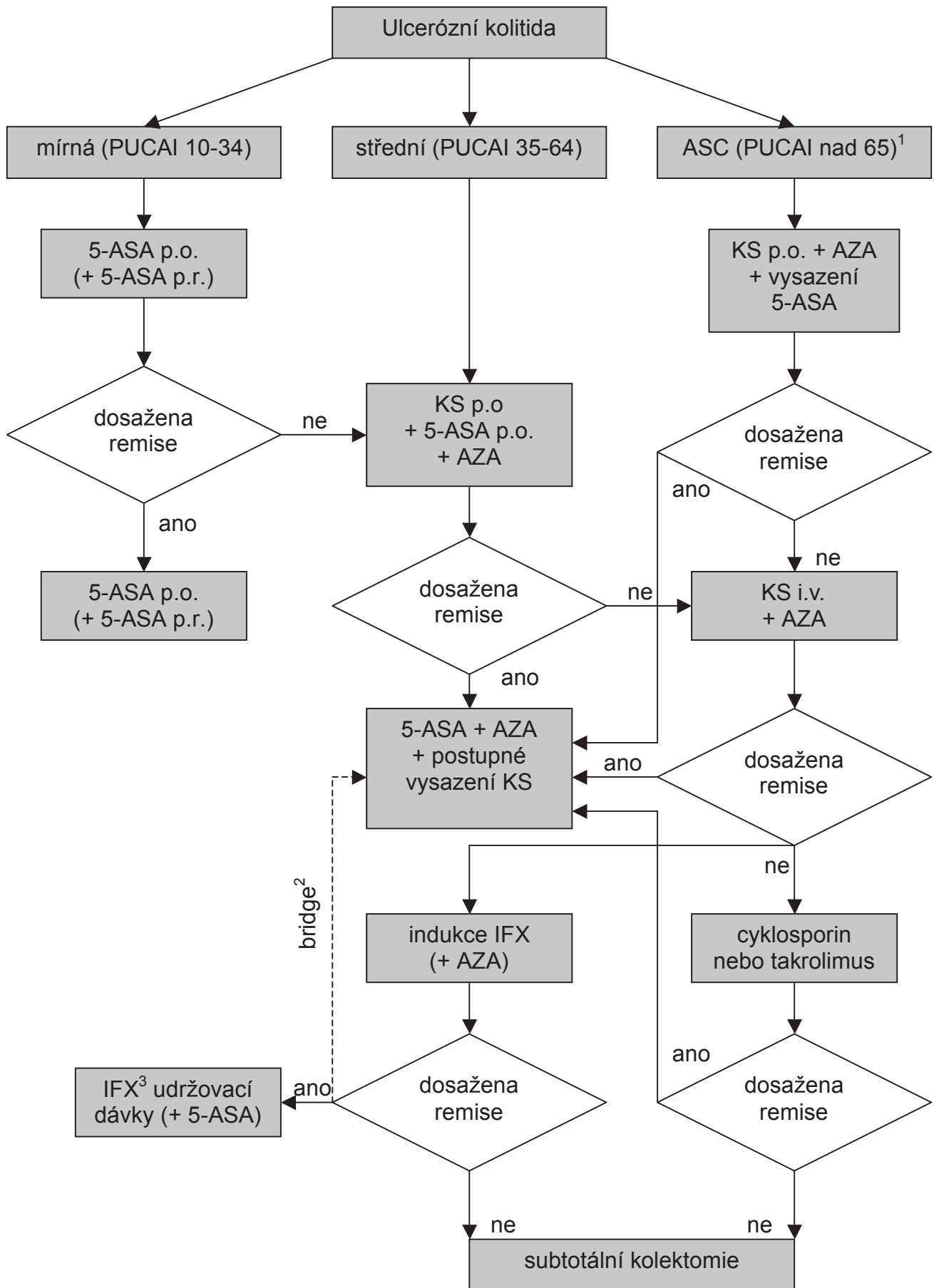


Schéma 2. Algoritmus pro terapii ulcerózní kolitidy u dětí.

Legenda:

¹těžká kolitida nebo ASC

²IFX lze v některých situacích užít jako bridge terapii k AZA

³při selhání IFX je indikována terapie ADA

Zkratky: PUCAI = pediatrický index ulcerózní kolitidy, 5-ASA = aminosalicyláty, KS = kortikosteroidy, AZA = azathioprin, IFX = infliximab, ADA = adalimumab

Tab. 1. Pediatrický index aktivity Crohnovy nemoci (PCDAI).

| Anamnéza | | Body |
|--|---|------|
| bolesti břicha | žádné | 0 |
| | mírné (krátce trvající, neruší denní aktivitu) | 5 |
| | těžké (déle trvající, noční, narušují denní aktivitu) | 10 |
| stolice za 24 h | 0 – 1 tekuté stolice, bez krve | 0 |
| | do 2 kašovitých s příměsí krve nebo 2–5 tekutých | 5 |
| | výrazné krvácení, 6 a více stolic, noční průjem | 10 |
| denní aktivita, únava | bez limitace, cítí se dobře | 0 |
| | občasné potíže, podprůměrný pocit | 5 |
| | časté omezení denní aktivity, velmi špatný pocit | 10 |
| Laboratorní hodnoty | | |
| hematokrit (%) 0–10 let | nad 32 | 0 |
| | 28–32 | 2,5 |
| | pod 28 | 5 |
| dívký 11–19 let | nad 33 | 0 |
| | 29–33 | 2,5 |
| | pod 29 | 5 |
| chlapci 11–14 let | nad 34 | 0 |
| | 30–34 | 2,5 |
| | pod 30 | 5 |
| chlapci 15–19 let | nad 36 | 0 |
| | 32–36 | 2,5 |
| | pod 32 | 5 |
| FW (mm/h) | pod 20 | 0 |
| | 20–50 | 2,5 |
| | nad 50 | 5 |
| albumin (g/l) | nad 34 | 0 |
| | 31–34 | 5 |
| | pod 31 | 10 |
| Fyzikální vyšetření | | |
| tělesná hmotnost | přiměřený přírůstek hmotnosti | 0 |
| | neúmyslně stabilní hmotnost, ztráta hmotnosti 1–9 % | 5 |
| | ztráta hmotnosti víc než 9 % | 10 |
| růstová rychlost | větší než -1 SD | 0 |
| | -1 SD až -2 SD | 5 |
| | menší než -2 SD | 10 |
| břicho | žádná palpační bolestivost, bez hmatné patologické rezistence | 0 |
| | palpační bolestivost nebo hmatný infiltrát bez bolestivosti | 5 |
| | bolestivost, dobře hmatná rezistence | 10 |
| perianální postižení | žádné, asymptomatické výrůstky v okolí konečníku | 0 |
| | 1–2 nebolestivé píštěle s malou sekrecí, žádná bolestivost | 5 |
| | aktivní píštěl se sekrecí, bolestivost nebo absces, drenáž | 10 |
| Extraintestinální projevy (horečka nad 38,5 °C po dobu tří dnů během týdne, artritida, uveitida, erythema nodosum, pyoderma gangrenosum): | | |
| | žádné | 0 |
| | jeden | 5 |
| | více než jeden | 10 |

Legenda: FW = sedimentace; SD = směrodatná odchylka

Maximální skóre: 100 bodů

Orientační rozmezí aktivity onemocnění:

- remise: PCDAI <10 bodů

- mírná zánětlivá aktivita: PCDAI 10–30 bodů

- střední až vysoká zánětlivá aktivita: PCDAI >30 bodů

Tab. 2. Pediatrický index aktivity ulcerózní kolitidy (PUCAI).

| | Body |
|--|------|
| Bolest břicha | |
| žádná | 0 |
| může být ignorována | 5 |
| nemůže být ignorována | 10 |
| Krev ve stolici | |
| žádná | 0 |
| malé množství, v méně než 50 % stolic | 10 |
| malé množství ve většině stolic | 20 |
| velké množství (více než 50 % objemu stolice) | 30 |
| Konzistence většiny stolic | |
| formované | 0 |
| částečně formované | 5 |
| zcela neformované | 10 |
| Počet stolic za 24 hodin | |
| 0–2 | 0 |
| 3–5 | 5 |
| 6–8 | 10 |
| >8 | 15 |
| Noční stolice (jakákoliv epizoda vedoucí k probuzení) | |
| ne | 0 |
| ano | 10 |
| Denní aktivita | |
| bez omezení | 0 |
| občasné omezení aktivity | 5 |
| významné omezení aktivity | 10 |

Maximální skóre: 85 bodů

Orientační rozmezí aktivity onemocnění:

- remise: PUCAI <10 bodů

- mírná zánětlivá aktivita: PUCAI 10–34 bodů

- střední zánětlivá aktivita: PUCAI 35–64 bodů

- vysoká zánětlivá aktivita: PUCAI >65 bodů

kováno provedení specializovaných odběrů a vyšetření, která jsou zmíněna v příslušných kapitolách. V posledních letech probíhají intenzivní studie genetické predispozice ke vzniku IBD. Jako hlavní IBD gen byl identifikován gen *NOD2/CARD15* na chromozomu 16. Genetické testování na přítomnost specifických mutací není v současnosti doporučováno jako součást diagnostického postupu.

Endoskopické vyšetření

Ezofagogastroduodenoskopie (EGD) je nezbytnou součástí diagnostického postupu při podezření na IBD. Až 35 % pacientů s IBD má v horním GIT přítomny makroskopické abnormality, které jsou ve 24 % typické pro CD. Makroskopické změny vedou ke stanovení diagnózy CD ve 4,5 %, u dalších 3 % pacientů jsou histologicky verifikovány izolované granulomy pouze v horním GIT. EGD tedy přispívá ke stanovení diagnózy CD v 7,5 % případů,

zvláště u pacientů s nespecifickou kolitidou. V různých pracích údaje o izolovaných granulomech horního GIT oscilují mezi 2–21 %, což je pravděpodobně dáno metodikou provedení vyšetření (četnost a lokalizace odebraných vzorků, zkušenost histopatologa).

Kolonoskopie s intubací terminálního ilea je základním vyšetřením nezbytným pro stanovení diagnózy IBD. Zákrok je u dětí doporučeno provádět v celkové anestezii či v analgosedaci. **Rektoskopie či pouze částečná kolonoskopie jsou nedostatečné.** Ne vždy je terminální ileum spolehlivě intubovatelné, specializovaná centra udávají selhání v 10 %. Bioptické vzorky pro histologické zpracování je vhodné odebrat alespoň v počtu 2 z každé etáže vyšetřeného GIT. Z dolního GIT dle doporučení ECCO se má provést odběr z 5 různých míst včetně rekta a terminálního ilea. **Vzorky musí být bioptovány i v případě, že nejsou přítomny makroskopické změny sliznice.** Nutno neopomínat CMV kolitidu a žádat o cílené vyšetření histologa.

Balonová (dvoubalonová) enteroskopie je dalším možným způsobem vyšetření tenkého střeva. V současnosti jsou dostupná jen limitovaná data o možnostech použití v pediatrické praxi.

Typický makroskopický nález u UC je: nepřerušované slizniční postižení tlustého střeva charakterizované zarudnutím, edémem, drobnými erozemi a přítomností hlenu na sliznici. V biopsiích jsou přítomny kryptové pseudoabscesy, bez nálezu granulomů. Dalším histologickým znakem typickým pro UC je bazální plazmocytóza. Terminální ileum může být zánětlivě změněno v rámci tzv. backwash ileitis, způsobené návratem obsahu kolon do terminálního ilea při insuficienci Bauhinské chlopně v rámci pankolitidy (6–20 % pacientů). Těžká akutní ataka UC (ASC) může napodobovat CD v histologickém nálezu – jsou přítomny hluboké vředy a infiltrace stěny kolon.

Kromě klasického obrazu lze nalézt též tzv. **atypické varianty UC:**

- UC bez postižení rekta (rectal sparing) – makroskopicky normální sliznice, avšak pozitivní histologický nález – tvoří až 5 % případů UC, častější v nižší věkové skupině.
- Nepravidelné makroskopické postižení tlustého střeva s minimálním postižením architektury krypt s krátkou anamnézou trvání nemoci – častá ve skupině dětí do 10 let.
- Levostranná kolitida s periapendikální infiltrací (caecal patch) – 2 % dětí při primodiagnostice UC.
- UC s postižením horního GIT – ulcerace makroskopicky detekovatelné u 4–8 % případů UC, histologicky verifikovaná fokálně aktivní gastritida nebo chronická gastritida. Takový nález neopravňuje ke stanovení diagnózy CD.

Typickým makroskopickým nálezem CD je neovislé postižení GIT, přítomny jsou jak aftózní vředy, tak vředy lineární, struktura dlažebních kostek (cobble stones), striktury a fistulace. Histologicky je CD charakterizována chronickou fokální zánětlivou aktivitou s přítomností granulomů nebo bez granulomů, transmuralním zánětlivým infiltrátem, submukózní fibrózou, změnami krypt, metaplastií Panethových buněk. Zánětlivé změny mohou postihnout kteroukoliv etáž GIT. Méně častým fenotypem jsou orální, perigenitální či perianální formy CD bez lumenálního postižení – až 5 % dětských pacientů. Lumenální postižení se vyvine u cca 70 % pacientů do 4 let od stanovení diagnózy CD. „Orofaciální granulomatóza“ jsou označovány ty případy onemocnění, kdy není postižena jiná část GIT, zatímco jako „orální CD“ je označováno postižení sliznice dutiny ústní a zároveň intestinální. **Perianální formu CD** lze nalézt až u 10 % nově diagnostikovaných případů. Granulomy jsou častějším histologickým nálezem u dětských pacientů než u dospělých, s věkem mohou vymizet. Ty případy, kdy nález IBD nelze jednoznačně klasifikovat jako UC nebo CD, je doporučováno zařadit do skupiny IBDU.

Zobrazení tenkého střeva a detekce komplikací onemocnění

U každého pacienta s IBD je doporučeno zobrazení tenkého střeva, přednostně MRE. Zobrazení tenkého střeva musí být provedeno ve všech případech, kdy je základní diagnózou CD či IBDU, nebo je atypický obraz UC.

USG zaživacího traktu je jednoduchá metoda využitelná při podezření na IBD ještě před invazivním vyšetřením GIT. Dobře poslouží i ke sledování průběhu onemocnění. Lze spolehlivě zobrazit jak střevo tenké, tak tlusté a detekovat známky probíhajícího zánětu, přítomnosti abscesů, resp. zhodnotit aktivitu a rozsah nemoci. Přínos USG je závislý na zkušenosti vyšetřujícího. Použitím speciální anechogenní intraluminální substance (metoda SICUS = small intestine contrast ultrasonography) lze zvýšit senzitivitu vyšetření. USG má vysokou negativní prediktivní hodnotu pro IBD. Problematické může být zobrazení zánětlivých změn izolovaných na sliznici, což vysvětluje nižší senzitivitu při detekci onemocnění zvláště v případě UC. Endosonografie rektálního kanálu je metodika umožňující vyšetření pacientů s perianální nemocí. Zobrazí přítomné píštěle a jejich průběh. Poměrně dobře se dá sledovat hojení perianálních afekcí.

MRE dává možnost detekovat zánětlivé změny střevní stěny, nitrobřišní abscesy, píštěle, striktury a prestenotické dilatace, umožní definovat rozsah postižení a chování nemoci. Známkami postižení je

zesílení střevní stěny, překrvení mesenteria, zvětšené lymfatické uzliny a infiltrace mezenterálního tuku. Výhodou oproti CT je nízká radiační zátěž. MRI malé pánve je vyšetření nezbytné u pacientů s perianálním postižením a informuje o poměrech mezi patologickým nálezem a anatomickými strukturami, což je nezbytné před případným chirurgickým řešením.

WCE je užitečná při detekci změn sliznice v tenkém střevě u dětí s podezřením na CD, u nichž se ostatními metodami nepodařilo jednoznačně stanovit diagnózu. Výhodou je zobrazení tenkého střeva v celém průběhu, nevýhodami jsou nemožnost získání biptických vzorků z kritických míst, komplikované stanovení aktuální polohy, neřízený pohyb kapsle střevem, riziko nezobrazení solitárních lézí, riziko retence kapsle před strikturou. Normální nález má vysokou negativní prediktivní hodnotu pro CD tenkého střeva. Před vyšetřením WCE je nutné minimalizovat riziko retence kapsle, resp. detekovat striktury lumen, kterými kapsle neprojde. Striktura GIT, předchozí chirurgický zákrok, vysoká aktivita nemoci, malnutrice a věk pod 1 rok jsou kontraindikacemi provedení zákroku. Diagnóza CD nemůže být postavena na pouhém zobrazení sliznice kapslovým snímáním, neboť existuje 10–20% riziko falešně pozitivních nálezů u zdravých osob (např. NSAID indukované postižení). U dětí s podezřením na CD byly léze vedoucí k diagnóze IBD patrné v 50 % případů, MRI tyto léze zobrazila pouze u 22 % dětí. V současnosti je vyšetření WCE v ČR dobře dostupné.

Diferenciální diagnostika

Při vyšetřování dětských pacientů s podezřením na IBD je nutné diferenciativně diagnosticky **odlišit jiné typy onemocnění** gastrointestinálního traktu (GIT), zejména onemocnění alergická, celiakii, intoleranci laktózy, dráždivý tračník, u UC i akutní intoleranci aminosalicylátů. Na primární imunodeficientní stavy je třeba pomýšlet v případech, kdy selhává standardní terapie. Do této skupiny patří IL10/IL10R deficiencie, Wiskottův-Aldrichův sy, chronická granulomatóza, X-vázaný lymfoproliferativní syndrom, IPEX (imunitní dysregulace, polyendokrinopatie, enteropatie, X-vázaná), agamaglobulinemie, familiární hemofagocytující lymfocytóza, glykogenóza Ib, cyklická neutropenie, těžká kongenitální neutropenie, EDA-ID (anhidrotická ektodermální dysplazie s imunodeficiencí, X-vázaná), trichohepatoenterický syndrom, sy Heřmanského-Pudlákova, deficiencie niacinu, CVID (běžný variabilní imunodeficit), Behcetova nemoc, enteritida/kolitida způsobená nesteroidními antirevmatiky (NSAID), takrolimem indukovaná potravinná alergie s enteropatií. Zvláštní skupinu

tvorí pacienti, kteří podstoupili transplantaci a u nichž vzniklo IBD *de novo* jako důsledek imunosupresivní terapie. V této skupině pacientů je pravděpodobnost vzniku IBD 10x vyšší než u běžné

populace. Výjimku tvoří IBD diagnostikované po transplantaci jaterní pro PSC, kdy je onemocnění střeva pokládáno za reaktivaci preexistujícího onemocnění.

2 – INDUKCE REMISE CD – ENTERÁLNÍ VÝŽIVA (EV)

1. **Exkluzivní enterální výživa (EEV) je první volbou při indukční léčbě všech forem CD a při léčbě relapsů.**
2. **Není rozdíl v účinnosti při použití polymerní, oligomerní nebo elementární diety.**
3. **EEV by měla být podávána 6–8 týdnů. Nejsou-li známky odpovědi po 2–3 týdnech, je třeba zvážit jiný druh terapie.**
4. **EEV se podává perorálně či nazogastrickou sondou (NGS), bolusově nebo kontinuálně.**
5. **Podává se 120 % kalorií vypočtených na ideální hmotnost pacienta k výšce pro umožnění růstu a hmotnostních přírůstků.**

U pacientů s CD je EEV modalita léčebná, u pacientů s UC se EV využívá ke zlepšení celkového nutričního stavu, např. před operačním výkonem. U pacientů s IBDU je terapie EEV pravděpodobně méně účinná než u CD.

Základní rozdělení

EEV představuje jediný dietní zdroj a slouží jako primární léčba k indukci remise (až v 85 % u dětí s nově diagnostikovanou CD).

Parciální EV se podává k normální či bezezbytkové dietě s cílem zlepšit stav výživy a/nebo udržet remisi.

Mechanismus účinku EEV

Mechanismus není plně objasněn, roli hrají pravděpodobně eliminace antigenů ze stravy, celkové zlepšení nutričního stavu, úprava střevní permeability, snížení syntézy zánětlivých střevních mediátorů mechanismem redukce dietních tuků, úprava střevní mikrobioty a také dodávka mikronutrientů.

Vliv EEV na stav výživy a růst

EV zlepšuje celkový stav výživy, ve srovnání s kortikoterapií podporuje lineární růst, zlepšuje anabolismus – potlačením proteolýzy a stimulací proteosyntézy. Zlepšuje se také tělesné složení.

Vliv různých preparátů EV

K léčebným účelům se používají různé tekuté preparáty umělé výživy (elementární, oligomerní či polymerické). Spektrum preparátů enterální výživy v současnosti dokáže kompletně zabezpečit energetickou a nutriční potřebu nemocných a existují speciální pediatrické přípravky vyvinuté a určené pro dětský věk. Není rozdíl v účinnosti při použití polymerní, oligomerní nebo elementární diety. **Polymerní diety mají mnohem lepší chuťové vlastnosti a tím i možnost perorálního podávání. Jsou dětmi lépe akceptovány a jsou levnější.** Účinek léčby EEV na slizniční hojení nezáleží na typu preparátu (polymerní, oligomerní nebo elementární).

Vliv lokalizace střevního postižení

Není jasné, zda je efekt EEV stejný u pacientů s CD s postižením ilea či kolon. Lépe na EEV odpovídají pacienti s relativně krátkou anamnézou nemoci (ve srovnání s chronickým průběhem).

Cesta a doba podávání EEV

K indukci remise se EEV podává perorálně (p.o.) či NGS. Z dostupných dat nelze upřednostňovat jednu formu před druhou. Výhodou p.o. podávání jsou nižší náklady, nevýhodou nelíbivé chuťové vlastnosti. Při nedostatečném p.o. příjmu či nedostatečné spolupráci lze nabídnout možnost sondové výživy. Sondou lze výživu podávat v bolusech či

Tab. 3. Běžná potřeba živin (g) a energie (kcal) na kg tělesné hmotnosti a den u dětí.

| Věk | Proteiny | Sacharidy | Lipidy | Energie |
|---------------|----------|-----------|--------|---------|
| 1. rok života | 1,5–2,5 | 8–15 | 2–3 | 90–110 |
| 2. rok | 1,5 | 12–16 | 2–3 | 80–100 |
| 3.–5. rok | 1,5 | 12 | 1–2 | 60–80 |
| 6.–10. rok | 1,0 | 10 | 1–2 | 50–70 |
| 10.–14. rok | 1,0 | 8 | 1 | 50–60 |

pumpou. Zavedení PEG u dětských pacientů s IBD považujeme ve většině případů za nevhodné. Délka trvání EEV je obvykle 6–8 týdnů. Pokud nedojde ke zlepšení během 2–3 týdnů, je vhodná změna terapie.

Dávkování EEV, způsob a doba podávání

EEV se podává v množství, které kryje 120 % kalorií vypočtených na ideální hmotnost pacienta k výšce (tab. 3) pro umožnění růstu a hmotnostních přírůstků.

Do NGS podáváme výživu:

- Bolusově – pouze do žaludku, před novým podáváním je zpočátku vhodná kontrola žaludečního rezidua, interval závisí na velikosti bolusu a celkové potřebné dávce výživy – optimálně 2–4 hodiny, dávka 1–5 ml/kg.
- Kontinuálně – do žaludku, duodena nebo tenkého střeva, pomocí nutriční pumpy a/nebo gravitačního setu. Rozhodnutí o přerušovaném či nepřerušovaném režimu závisí na toleranci pacienta. Před 24hodinovým režimem upřednostňujeme noční podávání. Počáteční denní dávka odpovídá 50 % celkové potřebné objemu.

Plnou dávku (6–8 ml/kg/hod) lze dosáhnout druhý až třetí den. Nezvyšujeme najednou objem i koncentraci EV, snaha je nejdříve navýšit objem a následně koncentraci přípravku.

Přechod na běžnou stravu

K EEV je možné po celou dobu podávání popíjet balené vody bez příchuti. Běžnou stravu zavádíme na konci indukce EEV postupně (během 2–3 dnů), indikována je bezsezbytková dieta. Přibližně 60 až 70 % pacientů má relaps onemocnění do 1 roku po ukončení EEV. Pro prodloužení remise se doporučuje buď **cyklická EV** – noční podávání tekuté umělé výživy po dobu jednoho měsíce ze 4, nebo tzv. **suplementární EV** – noční nazogastrická umělá výživa 4–5x týdně jako doplněk k neomezené klasické dietě pacienta. Za předpokladu, že není nutná hospitalizace pacienta z jiné indikace, je snahou pokračovat v EV v domácí péči. Pacient a jeho rodina nebo jedinec poskytující péči musí být zaučeni v péči o sondu, nutriční pumpu či set. Pacient musí být na stabilním režimu EV, musí být vybaven odpovídajícím preparátem EV a příslušenstvím – technickým vybavením.

3 – INDUKCE REMISE CD – KORTIKOSTEROIDY (KS)

1. Indukce systémovými KS se používá při intoleranci či neúčinnosti EEV, pokud není nutné užít infliximab (IFX).
2. Lékem volby je prednison.
3. Na rozdíl od dospělých pacientů je budesonid podstatně méně účinný a není tedy u dětí k indukci doporučován.
4. U onemocnění s těžkým průběhem mohou být podány intravenózní KS.
5. Během kortikoterapie je nutné zajistit adekvátní příjem kalcia a vitamínu D.
6. Suprese žaludeční acidity inhibitory protonové pumpy (PPI) není paušálně doporučována.
7. KS nelze použít k udržovací léčbě.

Dávkování KS

- **Prednison p.o.:** 1–2 mg/kg/den (maximálně 60 mg denně) v jedné ranní dávce je efektivní terapie při onemocnění tenkého a tlustého střeva.
- **Methylprednisolon p.o. (Medrol):** (poměr dávky k prednisonu 0,8:1) lze použít jako alternativu (má výhody z pohledu metabolismu kalia).
- **Methylprednisolon i.v. (Solu-medrol):** 1,5 mg/kg 1x denně (maximálně 60 mg/den)
- **Hydrocortison i.v.:** 2 mg/kg 4x denně (max. 100 mg 4x denně)

Léčba v plné dávce by měla trvat 2–4 týdny až do dosažení remise a poté postupně redukovat dávku během 4–8 týdnů do úplného ukončení v závislosti na klinické odpovědi (tab. 4).

Doplňková terapie

Během kortikoterapie je třeba zajistit adekvátní příjem **kalcia a vitamínu D** (pokud je nedostačující, zvážit suplementaci 800–1000 IU vit. D a 1000–1600 mg kalcia denně). Role rutinní suplementace je nejasná. Indikována je vždy u dětí s malnutricí a během pubertálního růstového spurtu. Suprese žaludeční acidity **PPI** není paušálně doporučována.

Nežádoucí účinky kortikoterapie

- **Časně:** acné, facies lunata, edémy, striae distensae, poruchy spánku a nálady, dyspepsie, glukosová intolerance, dysforie.
- **Při prodloužené kortikoterapii** (obvykle 12 týdnů, ale někdy i méně): zadní subkapsulární katarakta, osteopenie, myopatie, náchylnost k infektům, porucha lineárního růstu.
- **Při rychlém vysazování:** akutní adrenální insuficience.

Tab. 4. Doporučený režim pro snižování dávek kortikosteroidů.

| Týden 1 | Týden 2 | Týden 3 | Týden 4 | Týden 5 | Týden 6 | Týden 7 | Týden 8 | Týden 9 | Týden 10 | Týden 11 |
|--|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|----------|----------|
| 40 | 40 | 40 | 35 | 30 | 25 | 20 | 15 | 10 | 5 | 0 |
| 35 | 35 | 35 | 30 | 25 | 20 | 15 | 15 | 10 | 5 | 0 |
| 30 | 30 | 30 | 25 | 20 | 15 | 15 | 10 | 10 | 5 | 0 |
| 25 | 25 | 25 | 20 | 20 | 15 | 15 | 10 | 5 | 5 | 0 |
| 20 | 20 | 20 | 15 | 15 | 12,5 | 10 | 7,5 | 5 | 2,5 | 0 |
| 15 | 15 | 15 | 12,5 | 10 | 10 | 7,5 | 7,5 | 5 | 2,5 | 0 |
| Ve výjimečných případech lze zahájit maximálně dávkou 60 mg denně: | | | | | | | | | | |
| 60 | 50 | 40 | 35 | 30 | 25 | 20 | 15 | 10 | 5 | 0 |
| 50 | 45 | 40 | 35 | 30 | 25 | 20 | 15 | 10 | 5 | 0 |
| 45 | 40 | 40 | 35 | 30 | 25 | 20 | 15 | 10 | 5 | 0 |

4 – INDUKCE REMISE CD – BIOLOGICKÁ LÉČBA (BL)

1. **Terapie anti-TNF je indikována u dětí se střední až vysokou aktivitou nemoci ne-reagující na konvenční imunosupresivní terapii.**
2. **Indikace akcelerované step-up (event. top-down) terapie by měla být zvažena u dětí s perianálním postižením, extraintestinálními projevy, významnou růstovou retardací, nepříznivou rodinnou anamnézou, vysokou aktivitou IBD nebo rozsáhlým postižením tenkého střeva v době stanovení diagnózy.**
3. **Před zahájením anti-TNF léčby je nutné vyšetření pacienta k vyloučení latentní tuberkulózy (TBC), hepatitidy B (HBV) a střevní superinfekce.**
4. **Léčba je kontraindikována v případě náhlé příhody břišní, intraabdominálních abscesů, sepse, neošetřených píštělí a předchozí těžké alergické reakci na daný preparát.**
5. **V pediatrii je z anti-TNF preparátů používán infliximab (IFX). U pacientů, kteří ztratili odpověď na IFX nebo ho netolerují, je pak používán adalimumab (ADA).**
6. **Indukční léčba IFX spočívá v aplikaci tří infuzí v intervalu 0., 2. a 6. týden, v dávce 5 mg/kg t. hm. V 10. týdnu se klinicky zhodnotí odpověď na indukční terapii a rozhodne se o udržovací léčbě.**
7. **Iniciální dávka ADA je 100 mg/m² až do 160 mg, následováno dávkou 50 mg/m² až do 80 mg za 2 týdny a poté 25 mg/m² až do 40 mg každý druhý týden. Rozhodnutí o udržovací terapii podle odpovědi na iniciální léčbu se provádí teprve za 6–12 týdnů od zahájení léčby.**

Indikace BL

BL je možno podávat pouze v **centru biologické léčby**. U dětí, u kterých přetrvává aktivita onemocnění i přes zahájenou konvenční léčbu, nebo pokud ji netolerují, je indikována BL. Studie provedené u dětské populace potvrzují vyšší účinnost léčby u pacientů, u kterých v případě nepříznivého průběhu onemocnění byla zahájena BL do jednoho roku od stanovení diagnózy.

V některých vybraných případech je u dětí a mladých dospělých doporučována tzv. **akcelerovaná step-up léčba** (po krátkodobé konvenční terapii), event. **top-down léčba** (zahájení BL ihned po stanovení diagnózy) vzhledem k prognosticky nepříznivým známám průběhu onemocnění. Jedná se především o pacienty s perianální formou nemoci, extenzivním postižením tenkého střeva a rychlou progresí do stadia penetrujících komplikací (intraabdominální abscesy, píštěle), dále u pacientů s těžkou malnutricí, sníženou kostní mineralizací a růstovou retardací (odchylka 2 SD výšky k věku a více v době stanovení diagnózy), a to především v prepubertálním období nebo v době časně puberty. Dalšími podpůrnými nepříznivými faktory pro zvážení tohoto terapeutického postupu je pozitivní rodinná anamnéza (výskyt IBD), prodělaný chirurgický výkon a extraintestinální projevy onemocnění v době stanovení diagnózy.

Vyšetření před BL

Před zahájením léčby musí být u pacienta **vyloučena latentní forma TBC**, u dětí se standardně provádí intradermální tuberkulinový test. U dětí na imunosupresivní terapii může být falešně negativní. Dále se doplňuje RTG vyšetření plic a kvantitativní vyšetření IGRA testem (Quantiferon, T-SPOT). Při pozitivitě těchto testů je pacient odeslán k dětskému pneumologovi, který spolurozhoduje o zahájení léčby antituberkulotiky a možnosti opětovného zahájení BL. V případě diagnózy aktivní TBC nesmí být BL podávána. Je-li diagnostikována neaktivní (latentní) TBC, musí být před zahájením BL započata léčba antituberkulotiky. U pacientů s významnými rizikovými faktory TBC a negativním vyšetřením na latentní TBC by se měla před zahájením BL zvážit antituberkulózní terapie.

Dále musí být provedeno vyšetření k **vyloučení HBV infekce**. U pacientů HBV pozitivních je podávání BL spojeno s vysokým rizikem reaktivace HBV a možnosti rozvoje jaterního selhání.

Rizika BL

Pacienti léčení BL mají **vyšší riziko vzniku infekcí** způsobených intracelulárními patogeny. U menších dětí je vhodné zjistit titry postvakcinačních protilátek před zahájením anti-TNF terapie. Problematika infekčních komplikací a vakcinace je zmíněna v samostatné kapitole.

U pacientů s postižením tlustého střeva je zvýšené riziko infekce *Clostridium difficile* a u dětí již léčených imunosupresí a kortikosteroidy je i častější výskyt CMV kolidity v rámci reaktívace CMV infekce. Oba případy mohou svým průběhem připomínat relaps onemocnění a měly by být před zahájením BL vyloučeny (vyšetření clostridiových toxinů A a B ve stolici, vyšetření biotických vzorků střevní sliznice PCR metodou nebo imunohistochemicky na průkaz CMV).

Kontraindikace BL

Léčba anti-TNF preparáty je kontraindikována v případě akutní infekce nebo septického stavu. U pacientů s intraabdominálním abscesem musí být zajištěno chirurgické ošetření a drenáž abscesu před zahájením léčby, stejně tak musí být vyšetřeny perianální píštěle (MRI malé pánve) k vyloučení abscesů, případně musí být píštěle před zahájením léčby ošetřeny chirurgicky.

Další kontraindikací je náhlá příhoda břišní, závažná kardiální insuficience, demyelinizační onemocnění, těžká alergická reakce po předchozím podání daného léku. Při současném výskytu autoimunitního systémového onemocnění je třeba zvážit riziko jeho reaktívace.

Infliximab

V pediatrii je jako základní anti-TNF preparát používán IFX, schválený a registrovaný pro léčbu vysoce aktivní Crohnovy nemoci pro pacienty od 6 let věku. V indikovaných případech jej lze užít i u mladších dětí, jeho účinnost je však pod 2 roky věku pravděpodobně nižší. Jeho bezpečnost a efektivnost pro léčbu CD jak v indukci a navození remise, tak především v udržovací terapii nejpodrobněji popsala multicentrická, randomizovaná, dvojité zaslepená studie REACH.

Aplikace je ve formě infuzní terapie, indukční dávka je podávána v 0., 2. a 6. týdnu v dávce 5 mg/kg t. hm. I když nebyl jednoznačně prokázán efekt premedikace KS a/nebo antihistaminiky před podáním infuze anti-TNF v prevenci infuzních aler-

gických reakcí, doporučuje se tato medikace při výskytu předchozí infuzní reakce. Výskyt **alergické reakce** je podle dostupných dat ze studií u 15–25 % pacientů v závislosti na typu podání. Při výskytu infuzní reakce opožděného typu (1–14 dní po aplikaci; bolest a ztuhlost kloubů a svalů, horečka, únava) je doporučováno převezení na ADA.

Klinický efekt léčby se hodnotí v desátém týdnu (dle PCDAI) a rozhoduje o zavedení udržovací terapie. Měření hladin a protilátek proti IFX může dopomoci k optimalizaci léčby, pokud se nedaří dosáhnout remise (tab. 5). Při selhání terapie IFX (po kontrole protilátek a hladin) je vhodné provést endoskopickou kontrolu. Pokud na selhání léčby nemáme podezření z klinického vývoje (event. dle PCDAI), doporučujeme monitorování hladin kalprotektinu. Pokud bylo remise dosaženo IFX, je třeba v jeho podávání pokračovat (viz udržovací léčba CD).

Adalimumab

ADA je zatím v ČR registrován pro léčbu vysoce aktivní CD pro pacienty starší 18 let, u mladších zahajujeme léčbu v režimu „off-label“. Na základě studií byla potvrzena účinnost a bezpečnost léčby ADA v navození a udržení remise u dětských pacientů s CD, kteří ztratili odpověď na IFX nebo ho netolerovali. Iničiální dávka ADA je 100 mg/m² až do 160 mg, následováno dávkou 50 mg/m² až do 80 mg za 2 týdny a poté 25 mg/m² až do 40 mg každý druhý týden. Vzorec pro orientační výpočet tělesného povrchu je následující:

$$\text{tělesný povrch (m}^2\text{)} = \sqrt{(\text{hmotnost (kg)} \times \text{výška (cm)}) / 3600}$$

Přestože jako indukční léčbu klasifikujeme první dvě dávky ADA, je vhodné v terapii pokračovat dle uvedeného schématu a hodnotit efekt léčby až za 6–12 týdnů od zahájení léčby pro možný opožděný nástup účinku léčby. Podle efektu pak rozhodujeme o udržovací terapii. Problematika vakcinace, infekčních komplikací a vyšetření před podáním ADA je stejná jako v případě IFX.

Tab. 5. Strategie biologické léčby v závislosti na hladině a protilátkách proti infliximabu.

| Hladina IFX | Hladina anti-IFX | Interpretace nálezu |
|-------------|------------------|---|
| nízká | nízká | Intenzifikace léčby |
| nízká | vysoká | Lze očekávat selhání léčby. Pokud se neobjevila infuzní reakce, intenzifikovat léčbu. Pokud ano, změna biologika. |
| vysoká | nízká | 1. Ideální stav 2. Primární neodpovídavost k terapii, zvážit jinou dg. |
| vysoká | vysoká | Není pravděpodobné |

IFX = infliximab

5 – INDUKCE REMISE CD – OSTATNÍ

1. Úloha 5-ASA (mesalazinu), sulfasalazinu, antibiotik (ATB) a probiotik v indukci remise CD u dětí není jasná, neboť není dostatek relevantních pediatrických studií.
2. V současné době nejsou 5-ASA považovány za klinicky účinnější nežli placebo, proto nejsou v monoterapii u dětí s CD doporučovány.
3. Topicky působící formy 5-ASA mohou být účinné u mírně až středně aktivní levostranné CD kolitidy jako doplňková terapie v kombinaci s jinou indukční léčbou.
4. ATB jsou vhodná pouze pro řešení septických komplikací, příznaků způsobených bakteriálním přerůstáním nebo při postižení perinea a léčbě píštělí a abscesů.
5. Nejsou důkazy o účinnosti probiotik k navození remise CD.

Aminosalicyláty

Nejsou dostatečná data pro nebo proti používání aminosalicylátů v indukci remise CD u dětí. Na základě metaanalýz placebem kontrolovaných studií **v současné době není mesalazin považován za klinicky účinnější nežli placebo** při ileálním či kolickém postižení CD. Místo působení 5-ASA závisí na nosiči účinné látky, ze které je uvolňován. Topicky působící formy 5-ASA mohou být účinné u mírně a středně aktivní levostranné CD kolitidy v kombinaci s jinou indukční léčbou CD. V monoterapii nejsou aminosalicyláty u dětí s CD doporučovány vzhledem k tomu, že nízký věk v době diagnózy onemocnění je významný rizikový faktor progrese onemocnění.

Vysoké dávky 5-ASA mohou být účinné při mírné aktivitě CD (mesalazin 50–100 mg/kg/d, max. 3–4 g/d nebo sulfasalazin 40–60 mg/kg/d, max. 3 g/d, při toleranci až 100 mg/kg/d). V jedné studii u dospělých byl prokázán pozitivní léčebný efekt 5-ASA (mírné snížení CDAI indexu). Efekt byl pozorován při užití Pentasy 4 g na ileitidu, ileokolickou a kolickou formu, Sulfasalazinu 3–6 g/d při postižení tlustého střeva, Asacolu 3,2 g/d při ileokolickém a kolickém postižení. Klinický význam této studie je však diskutabilní.

Podrobné informace o aminosalicylátech jsou uvedeny v kapitolách týkajících se léčby UC.

Antibiotika

Nejsou pediatrická data pro užití ATB či antituberkulotik **k navození remise** CD. Použití ATB k navození remise se vzhledem k vedlejším účinkům **nedoporučuje**. Klinické studie naznačují, že

metronidazol má v navození remise obdobnou účinnost jako placebo. Ciprofloxacin má obdobnou účinnost jako mesalazin. **Širokospektrá ATB (zejm. aminopeniciliny) zvyšují riziko infekce *Clostridium difficile*.** Užití antituberkulotik v indukci remise CD nelze doporučit.

ATB jsou vhodná k řešení septických komplikací, při perineálním postižení, píštělích (event. v kombinaci s chirurgickou léčbou), strikturách či bakteriálním přerůstáním. Používány jsou následující preparáty:

- **Metronidazol** v dávce 7,5 mg/kg à 8 hod.
- **Ciprofloxacin** v dávce 5 mg/kg à 12 hod.

Při fistulující formě či perianálním postižením je doporučováno užití alespoň 6 týdnů. Metronidazol by neměl být podáván déle než 12 týdnů pro riziko vzniku periferní neuropatie při dlouhodobém podávání.

Ostatní terapeutické možnosti

Neexistuje dostatek důkazů o tom, že **probiotika** jsou účinná k navození remise CD. Použití **dalších terapeutických modalit** (cyklosporin, takrolimus, mykofenolát, thalidomid, sargramostim, natalizumab, certolizumab pegol, vedolizumab, aferéza granulocytů a autologní transplantace krvetvorných buněk) lze zvážit u pacientů nereagujících na žádnou jinou terapii. Vzhledem k potenciálním rizikům těchto terapeutických modalit by jejich použití mělo být vyhrazeno pro případy, kdy selhala veškerá konvenční léčba a pacient není vhodným kandidátem chirurgické léčby (viz refrakterní CD).

6 – UDRŽOVACÍ LÉČBA CD – AZATHIOPRIN (AZA)/6-MERKAPTOPURIN (6-MP)

1. Léčba má být zahájena u všech pacientů s jistou diagnózou CD pod 17 let věku se středně těžkou a těžkou formou onemocnění, nebo pokud prodělali alespoň 1 relaps CD nebo dosáhli remise za použití KS.
2. Dále je tato terapie indikována po chirurgické léčbě – resekci, není-li indikován IFX.
3. Dávkování AZA je 2,0–2,5 mg/kg/den per os v jedné dávce.
4. Dávkování 6-MP je 1,5 mg/kg/den per os v jedné dávce.
5. Dávku v průběhu léčby přizpůsobujeme zvyšující se tělesné hmotnosti pacienta.
6. Absolutní počet periferních lymfocytů 1000–1500 x 10⁶/l je spojován s větší pravděpodobností udržení remise.
7. Před zahájením terapie je doporučeno doplnit chybějící očkování (pokud je to časově možné) a stanovit genotyp nebo aktivitu enzymu thiopurinmethyltransferázy (TPMT).
8. Po zahájení a během léčby je nutné monitorovat KO a dif., ALT, AST, S-amylázu, a to první měsíc léčby každý druhý týden, druhý měsíc léčby 1x měsíčně, dále každé 3 měsíce.
9. Terapii ukončíme v případě, že není po 6–9 měsících dosaženo očekávaného efektu.
10. V případě dobrého efektu pokračujeme v léčbě minimálně 4–5 let. Je-li onemocnění po tuto dobu bezpříznakové, lze se po dohodě s rodiči a pacientem pokusit o vysazení s vědomím rizika relapsu.
11. U pacientů, kteří neodpovídají na terapii AZA, může být prospěšné zjistit hladinu nukleotidů 6-thioguaninu (6-TG) a 6-methylmerkaptopurinu (6-MMP) k určení případné non-compliance.

Zahájení terapie

Efekt AZA a 6-MP je srovnatelný. 6-MP se využívá především v případě intolerance AZA, protože až u poloviny pacientů s intolerancí AZA je dobře tolerován. Existují i významné geografické rozdíly v užití AZA nebo 6-MP. Udržovací léčba 6-TG není pro hepatotoxicitu (nodulární regenerativní hyperplazie) doporučována. Vzhledem k tomu, že je AZA používán v léčbě IBD více než 30 let, je povšechně považován za účinnou a bezpečnou léčbu. **Jeví se jako optimální současně s indukcí remise zahájit podávání AZA** a je proto zcela legitimní časně zahájení léčby AZA (iniciální léčba) u středně těžké a těžké CD. Efekt terapie AZA/6-MP je možno očekávat po minimálně 2–3 měsících. AZA/6-MP postihují zánětlivý proces selektivněji než KS.

Pokud má pacient nerizikový genotyp TPMT, můžeme zahájit terapii AZA v plné dávce (2–2,5 mg/kg/den). Při neznalosti genotypu a u intermediárních metabolizátorů je nutno začít redukovanou dávkou na 50 % a postupně ji navyšovat za současné monitorace KO + dif. a jaterních testů. Pokud je pacient pomalý metabolizátor, je podání AZA/6-MP kontraindikováno.

Mechanismy účinku

Hlavním mechanismem účinku je inhibice tvorby purinových nukleotidů vyvolaná kumulací nukleotidů 6-TG v buňkách a potlačení imunitní odpovědi zprostředkované především T-lymfocyty. AZA je farmakologicky neúčinné prolečivo, které je lépe vstřebáváno ve střevě než 6-MP. Biotransformace 6-MP v paralelních cestách účinkem TPMT je kvantitativně rozhodující pro množství 6-TG, které se kumulují v buňkách po opakovaném podávání AZA. Aktivita TPMT je geneticky polymorfní. V běžné populaci je možné nalézt 3 fenotypy: s vysokou aktivitou enzymu, který je nejčastější (rychlí metabolizátoři, 88 %), dále se střední aktivitou (intermediární metabolizátoři, 11 %) a konečně s velmi nízkou aktivitou enzymu (pomalí metabolizátoři, 0,3 %), který je relativně vzácný. Hladina 6-TG v erytrocytech >230 pmol/8 x 10⁸ RBC a poměr koncentrací 6-MMP/6-TG <11 byly v některých klinických studiích spojeny s vyšší pravděpodobností remise CD. Velmi nízká hladina 6-TG a 6-MMP umožní odhalit pacienta s nízkou compliance. Vyšetření aktivity a/nebo genotypu TPMT před zahájením léčby AZA je výhodné, ale není podmínkou.

Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky léčby AZA jsou dle současných znalostí farmakokinetiky a farmakodynamiky děleny na **dávkově závislé** (myelotoxicita, hepatotoxicita) a idiosynkratické – **dávkově nezávislé** (alergické kožní reakce, nauzea, únavnost, nechutenství, pankreatitida). V obou případech se může jednat o reakce, které vedou k ukončení léčby. Mezi nežádoucí účinky AZA patří „chřipkové“ příznaky (myalgie, bolesti hlavy, průjem) vyskytující se po 2–3týdenní léčbě u 20 % nemocných. Pokud je lék dobře tolerován po 3 týdnech léčby, obvykle se předpokládá jeho dlouhodobá tolerance. V 5 % případů je popisována hepatotoxicita nebo pankreatitida. Závažná leukopenie a/nebo lymfopenie se vy-

skytuje asi ve 3 % případů. Redukce dávky na 50 % se doporučuje při leukopenii méně než $4 \times 10^9/l$ nebo neutropenii $1,5 \times 10^9/l$ nebo trombocytopenii méně než $120 \times 10^9/l$. Ukončení terapie se doporučuje při leukopenii méně než $3 \times 10^9/l$ nebo neutropenii $1,0 \times 10^9/l$ nebo trombocytopenii méně než $100 \times 10^9/l$.

Při terapii AZA/6-MP existuje zvýšené riziko infekce (bakteriální, virové – CMV, VZV). Je popisována vyšší incidence lymfomu, ale na riziko jeho vzniku se pravděpodobně spolupodílí i závažnost základního onemocnění. Názor většiny autorit je takový, že benefit léčby thiopuriny převyší možné riziko rozvoje lymfomu. Je prokázána bezpečnost podávání AZA v době gravidity. Pokud je léčba indikována, není lék v průběhu gravidity vysazován.

7 – UDRŽOVACÍ LÉČBA CD – METHOTREXÁT (MTX)

1. **Indikací k zahájení terapie je kortikodependentní chronicky aktivní CD v případě, že není účinná nebo není tolerována léčba AZA/6-MP.**
2. **Při nasazení MTX ukončujeme terapii AZA/6-MP.**
3. **Dávkování MTX je $15 \text{ mg}/\text{m}^2$ 1x týdně.**
4. **Následující den po aplikaci MTX se podává kys. listová v dávce 10 mg p.o.**
5. **Dávku v průběhu léčby přizpůsobujeme tělesnému povrchu pacienta.**
6. **Před zahájením léčby provádíme RTG plic, plicní funkce, KO + dif., jaterní testy, těhotenský test.**
7. **V průběhu léčby kontrolujeme první a druhý měsíc: KO + dif. 1x za 2 týdny, třetí a další měsíce: KO + dif. 1x za 6 týdnů, jaterní testy 1x za 8–12 týdnů, RTG plic, plicní funkce 1x za rok.**
8. **Redukce dávky na 50 % se doporučuje při leukopenii méně než $4 \times 10^9/l$ nebo neutropenii $1,5 \times 10^9/l$ nebo trombocytopenii méně než $120 \times 10^9/l$.**
9. **Ukončení terapie se doporučuje při leukopenii méně než $3 \times 10^9/l$ nebo neutropenii $1,0 \times 10^9/l$ nebo trombocytopenii méně než $100 \times 10^9/l$ nebo zvýšení ALT více než 3x nad normu.**
10. **V případě dobrého efektu pokračujeme v léčbě dlouhodobě (předpokládá se, že při doporučeném dávkování nedosáhneme maximální povolené kumulativní dávky).**

Zahájení terapie

Vzhledem k dlouhodobým klinickým zkušenostem, počtu studií a bezpečnosti v době gravidity, je v udržovací léčbě CD před MTX upřednostňován AZA/6-MP. Obecně platí, že indikace k zahájení léčby MTX se neliší od indikací k léčbě AZA/6-MP. Léčba MTX se obvykle zahajuje v případě rezistence či intolerance na léčbu AZA/6-MP. Efekt terapie je patrný obvykle během 1 měsíce, ale další zlepšení můžeme očekávat ještě po 4 měsících léčby. Parenterální aplikace MTX (i.m. nebo s.c.) je účinnější,

proto ji v úvodu léčby upřednostňujeme. Je také výhodná v případě předpokládané non-compliance, kdy se musí aplikovat pod dohledem jiné osoby.

V dlouhodobé udržovací terapii je možný přechod na p.o. formu, obzvláště pokud není významné postižení tenkého střeva. Některé práce popisují příznivý efekt MTX u pacientů s predominantním postižením kolon a s přidruženou artritidou. Nejsou k dispozici data týkající se délky podávání MTX. Doporučení pro pokračování po prvním roce léčby chybí. Některé studie naznačují možnou ztrátu účinnosti s délkou léčby MTX.

Nežádoucí účinky

V průběhu počáteční léčby se mohou objevit gastrointestinální potíže (nauzea, zvracení, průjem, stomatitida). Mezi další nežádoucí účinky patří hepatotoxicita, hematologická toxicita (leukopenie, trombocytopenie) a pneumonitida. K prevenci těchto příznaků je doporučována léčba foláty – min. 5 mg 1x denně 1–3 dny po podání MTX.

V průběhu léčby kontrolujeme první 2 měsíce:

KO a dif. 1x za 2 týdny, třetí a další měsíce: KO a dif. 1x za 6 týdnů, jaterní testy 1x za 8–12 týdnů, RTG plic, plicní funkce 1x za rok. Při zvýšení aktivity ALT a/nebo AST se přechodně léčba MTX ukončuje. Jaterní biopsie není obvykle vyžadována, provádí se pouze při dlouhodobém zvýšení aktivity aminotransferáz. Pro vedlejší účinky je nezbytné ukončit léčbu MTX u 10–18 % nemocných. **Lék je kontraindikován v graviditě.**

8 – UDRŽOVACÍ LÉČBA CD – BIOLOGICKÁ LÉČBA (BL)

1. **K udržení remise CD u dětí je v současné době oficiálně schváleno použití IFX. K dlouhodobé udržovací terapii IFX přistupujeme pouze v případě pozitivní odpovědi na indukční terapii.**
2. **Udržovací terapie spočívá v intravenózním podávání IFX v dávce 5 mg/kg v intervalu 8 týdnů. Pravidelná udržovací terapie v 4–8týdenních intervalech je upřednostňována před léčbou epizodickou z důvodu vyšší účinnosti.**
3. **Stanovení hladin a protilátek proti IFX může být přínosné při rozhodování o další léčbě v případě sekundární ztráty odpovědi.**
4. **V případě sekundární ztráty odpovědi a nemožnosti farmakokinetického monitorování je indikována intenzifikace terapie, a to buď zkrácením intervalu na 6 až 4 týdny a/nebo navýšením dávky na 10 mg/kg. Další možností je převedení na jiný anti-TNF preparát (ADA).**
5. **Použití ADA zůstává zatím „off-label“, přestože jeho účinnost v terapii CD u dětí již byla prokázána. Jeho použití je indikováno v případě ztráty odpovědi na IFX nebo intolerance IFX.**
6. **Recentní studie dokládají přínos konkomitantní imunosupresivní terapie při léčbě IFX.**
7. **Pacient je v průběhu BL trvale monitorován; je sledovaná efektivita a bezpečnost biologické léčby (pravidelné kontroly laboratorních parametrů, klinického stavu a endoskopického nálezu). Je doporučována pečlivá monitorace oportunních infekcí.**
8. **Aplikace BL je spjata s některými nežádoucími účinky. K nejčastějším patří kožní projevy a tvorba autoprotilátek.**
9. **Těžká alergická reakce je důvodem k ukončení terapie IFX a převedení na terapii ADA.**
10. **BL – pokud je efektivní – u dětí s CD nevysazujeme před ukončením růstu a puberty, a to z důvodu udržení optimálního růstu a vývoje. Ukončení terapie lze následně zvážit, pokud je pacient v dlouhodobé hluboké remisi.**

Infliximab

IFX je v ČR povolen pro léčbu pacientů s vysoce aktivní formou CD (byla-li předchozí terapie imunosupresivní neúčinná nebo spojena s významnými nežádoucími účinky), a to od 6 let věku, přestože jsou již zkušenosti s podáváním IFX i pacientům mladším 6 let. **BL je možno podávat pouze v centru biologické léčby.** V případě pozitivní odpovědi

na indukční terapii (zhodnoceno v 10. týdnu terapie) je doporučeno pokračovat v dlouhodobé udržovací terapii v dávce 5 mg/kg v intervalu 8 týdnů. U 42–56 % dětí léčených IFX byl popsán vznik závislosti na IFX, tzv. „infiximab-dependence“, charakterizované časným relapsem nemoci při vysazení terapie s nutností opakovaného a dlouhodobého podávání terapie.

Adalimumab

ADA není doposud pro dětské pacienty s CD v ČR oficiálně povoleno, nicméně recentní data dokládají jeho efektivitu a bezpečnost u vysoce aktivní formy CD. Odpovědi na indukční terapii ADA u pacientů s vysoce aktivní CD je dosaženo v 82 %. Na indukční terapii ADA odpovědělo 63 % IFX-naivních pacientů a 57 % dosáhlo remise ve 26. týdnu. Dávkování ADA v průběhu udržovací léčby je 25 mg/m² až do 40 mg každý druhý týden, v případě ztráty odpovědi lze zkrátit interval mezi dávkami na 1 týden.

Konkomitantní terapie

Recentní studie dokládají vyšší účinnost kombinované léčby imunosupresivem (nejčastěji AZA) ve srovnání s monoterapií IFX u AZA-naivních dospělých pacientů. Kombinovaná terapie imunosupresivy a BL je spojena se zvýšeným rizikem oportunních infekcí, měla by být proto pečlivě monitorována. Při příznivém klinickém stavu lze po 6 měsících uvažovat o ukončení léčby imunosupresivy.

Monitorace v průběhu léčby

V průběhu udržovací terapie je doporučováno provádět pravidelně v intervalu 8 týdnů (ev. dle aktuálního stavu pacienta) kontroly FW, KO + dif.,

ALT, AST, GMT, urea, krea, moč, CRP. V delších časových odstupech pak kontrolu imunologických parametrů (především ANA, dsDNA). K odhalení latentní TBC infekce je doporučováno alespoň jednou za šest měsíců provádět IGRA test (Quantiferon nebo T-SPOT). Před zvažovaným přerušením či ukončením terapie je vhodné provést kontrolní endoskopické vyšetření k ověření endoskopické remise onemocnění.

Podle dostupných dat po asi pěti letech léčby IFX ztrácí odpověď 25–50 % léčených dětí. Při zhoršení klinických obtíží na terapii IFX je třeba vždy vyšetřit hladiny IFX a protilátky proti IFX a léčbu optimalizovat (tab. 5). Není zatím jasné, zda je výhodnější dříve zkracovat interval (6, event. 4 týdny) či navyšovat dávku (10 mg/kg/dávku). Alternativou je v tomto případě přechod na terapii ADA.

Nežádoucí a vedlejší účinky

Většina klinických studií nepopisuje závažné nežádoucí účinky BL. Vyskytují se infuzní a alergické reakce. Jsou však popisovány i méně časté nežádoucí účinky jako infekce, kožní afekce (psoriáza), demyelinizační onemocnění a lymfomy – zejména u pacientů s kombinovanou terapií thiopuriny. Indukce tvorby autoprotilátek (ANA, anti-dsDNA) je v průběhu BL relativně častá, avšak jenom u malé části pacientů vede k rozvoji klinicky manifestního polékového systémového lupusu (SLE). Rozvoj SLE je důvodem k ukončení BL, pouhá pozitivita ANA či anti-dsDNA protilátek nikoliv.

9 – UDRŽOVACÍ LÉČBA CD – OSTATNÍ

- 1. Orální KS nemají místo v udržovací terapii dětských pacientů s CD. V případě steroid-dependence (rekurence symptomů při snižování dávek KS nebo do 3 měsíců po vysazení) by měla být zahájena jiná účinná terapie.**
- 2. Aminosalicyláty nehrají významnou roli v udržení remise u dětských pacientů s CD.**
- 3. Doplňková EV může snížit riziko relapsu nemoci a může vést ke zlepšení růstu a nutričního stavu.**
- 4. Efekt dlouhodobé terapie ATB při udržení remise u CD je kontroverzní. Metronidazol stejně jako kombinaci metronidazolu s ciprofloxacinem lze použít v terapii perianální a fistulující formy CD.**
- 5. V současné době není dostatek dat dokladujících účinnost probiotik, omega-3 mastných kyselin (rybího oleje) a červů (*Trichuris suis*) v udržení remise u dětských pacientů s CD.**

Kortikosteroidy

Orální KS nemají místo v udržovací terapii dětských pacientů s CD. Terapie perorálními KS by ne-

měla trvat déle než 10 týdnů. Steroid-dependence (rekurence symptomů při snižování dávek KS nebo do 3 měsíců po vysazení) je popisována u 31 % dětských pacientů s CD po jednom roce od stanovení diagnózy.

U dětí by neměla být tolerována a měla by být důvodem k vynaložení veškerého úsilí k nalezení jiné účinné léčby. Topické KS lze použít u kolické formy CD, jejich účinek je však nižší a nelze je standardně doporučit k dlouhodobé léčbě u pacientů s CD.

Aminosalicyláty

Přestože jsou aminosalicyláty v klinické praxi často využívány, hrají jenom malou roli v udržení remise u dětských pacientů s CD. Limitovaný efekt byl prokázán při použití vysokých dávek mesalazinu (50–100 mg/kg/den) u mírné ileokolické a kolické formy CD. Klinické studie u dospělých pacientů prokázaly, že při udržení remise u CD nejsou efektivnější než placebo. V případě distální kolitidy lze využít jejich topické formy jako doplňkovou terapii v kombinaci s jinou udržovací léčbou.

Doplňková enterální výživa

Malnutrice je jedním ze základních znaků CD u dětí. Je významným rizikovým faktorem oportunních infekcí. I z toho pohledu má doplňková EV význam v udržovací terapii aktivní CD u dětí. Vede totiž ke zlepšení růstu a nutričního stavu a může snížit riziko relapsu nemoci.

Antibiotika

Použití ATB v dlouhodobé terapii CD je kontroverzní. Několik menších studií prokázalo účinnost ATB v terapii CD. Jejich limitovaný efekt byl prokázán u mírné formy CD a byl srovnatelný s terapií aminosalicyláty. U perianální a fistulující formy CD lze použít terapii metronidazolem, ev. v kombinaci metronidazolu s ciprofloxacinem. Při dlouhodobé terapii metronidazolem (více než 12 týdnů) je třeba myslet na riziko vzniku periferní neuropatie.

Ostatní

V současné době není dostatek údajů dokládajících účinnost probiotik, omega-3 mastných kyselin a červů (*Trichuris suis* apod.) v udržení remise u dětských pacientů s CD. Použití dalších terapeutických modalit (cyklosporin, takrolimus, mykofenolát, thalidomid, sargramostim, natalizumab, certolizumab pegol, vedolizumab, aferéza granulocytů a autologní transplantace krvetvorných buněk) lze zvážit u pacientů nereagujících na žádnou jinou terapii. Vzhledem k potenciálním rizikům těchto terapeutických modalit by jejich použití mělo být vyhrazeno pro případy, kdy selhala veškerá konvenční léčba a pacient není vhodným kandidátem chirurgické léčby (viz refrakterní CD).

10 – REFRAKTERNÍ CD

- 1. Jako refrakterní je označována CD u pacientů, kteří buď vůbec neodpoví na indukční léčbu (včetně vysokých dávek KS) v době stanovení diagnózy, nebo ztratí odpověď na terapii při některém z následných relapsů. Jako steroid-refrakterní CD je označována forma, kdy přetrvává vysoká aktivita onemocnění i při léčbě dostatečně vysokou dávkou KS (ekvivalent prednisolonu 1–2 mg/kg t. hm., minimálně 20 mg/den) a trvání léčby více než 2 týdny.**
- 2. U refrakterní CD je nutné myslet i na možnost non-compliance pacienta k léčbě.**
- 3. Dále je nutné posouzení případného přínosu chirurgického řešení (např. ileocékální resekce, strikturoplastika).**
- 4. Refrakterní CD vyžaduje imunosupresivní terapii – její zahájení nebo zhodnocení efektu probíhající léčby, případně její úpravu.**
- 5. Refrakterní CD je indikací k zahájení indukční BL, pokud byly vyčerpány předchozí možnosti.**
- 6. Pokud selže i BL, je možno zvážit některou z méně obvyklých forem terapie (jiné druhy BL nebo imunosupresivní léčby, aferéza granulocytů či autologní transplantace krvetvorných buněk).**

Compliance k léčbě

U dětských pacientů se středně těžkou a těžkou formou CD má být imunosupresivní terapie zahá-

jena ihned na počátku indukční léčby. Imunosupresivem první volby jsou thiopuriny, v dalším kroku MTX. Pravděpodobně nejčastější příčinou selhání dlouhodobé imunosupresivní terapie u mla-

dých dospělých a adolescentů je **nízká compliance k léčbě**. V případě selhání terapie při dobré compliance pacienta by prvním krokem mělo být zhodnocení stavu onemocnění, zda není indikace k chirurgickému řešení.

Chirurgické řešení

Chirurgický výkon není u akutních zánětlivých změn při CD kurativním výkonem, řeší až komplikace onemocnění (abscesy, píštěle). V konkrétních případech – striktury s prestrikturickou dilatací, izolovaná ileocékální forma nemoci – se stává chirurgický výkon významnou součástí terapie. Každý chirurgický výkon by měl být pečlivě zvažován tak, aby byly minimalizovány nepříznivé dopady na pacienta a další průběh onemocnění. Až 30 % pacientů vyžaduje chirurgický výkon v průběhu prvních deseti let od stanovení diagnózy CD, během života pak podstoupí chirurgický zákrok 70–80 % pacientů s CD. I po chirurgickém výkonu se u těžkých forem onemocnění doporučuje pokračovat v imunosupresivní léčbě k udržení dlouhodobé remise, není však třeba léčbu intenzifikovat nebo měnit.

Biologická léčba

V případě selhání imunosupresivní terapie a pokud není chirurgické řešení vhodné, je pacient indikován k indukční **biologické léčbě**, v případě dětských pacientů k léčbě IFX.

Ostatní možnosti terapie

Tyto možnosti nejsou součástí běžných terapeutických postupů a chybí dostatek studií u dětí. Nejslibněji se v této oblasti jeví nové preparáty biologické léčby.

Natalizumab (humanizovaná IgG4 monoklonální protilátka proti alfa4-integrinu) je účinný k navození klinické odpovědi u pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní CD. V zahraničí je pro terapii CD schválen také **certolizumab pegol** (pegylovaný humanizovaný Fab fragment monoklonální protilátky proti TNF-alfa). V pokročilé fázi klinického hodnocení je také **vedolizumab** (monoklonální protilátka proti integrinovému receptoru alfa4-beta7).

Použití **cyklosporinu A (CsA)**, **takrolimu**, **mykofenolátu** a **thalidomidu** by vzhledem k potenciální toxicitě těchto imunosupresiv mělo být vyhrazeno pro případy, kdy selhala veškerá konvenční i biologická léčba a pacient není vhodným kandidátem chirurgické léčby. Podrobné informace o CsA a takrolimu jsou uvedeny v kapitole o fulminantní kolitidě.

Sargramostim (GM-CSF) se nezdá být účinnější než placebo pro navození klinické remise nebo zlepšení v aktivní CD.

Aferéza granulocytů může být účinná u refrakterních forem CD (kortikodependentní, kortikorezistentní). Zdá se být bezpečná a dobře tolerovaná i u dětí.

Autologní transplantace krvetvorných buněk mění přirozený průběh CD a může být možností léčby u pacientů s refrakterním onemocněním.

11 – INDUKCE REMISE UC – AMINOSALICYLÁTY

- 1. P.o. podávání 5-ASA (mesalazin) je doporučováno jako lék první volby u mírné (v monoterapii) a středně těžké (v kombinaci s KS) UC u dětí.**
- 2. Lokální monoterapie 5-ASA může být účinná u mírné až středně těžké proktitidy u dětí. Proktitida je však u dětí vzácná.**
- 3. Kombinace p.o. a lokální léčby 5-ASA je účinnější než pouze p.o. léčba. U všech dětí, které tolerují 5-ASA klyzmata, má být proto použita kombinovaná léčba. Kombinovaná léčba je doporučována u těžších kolitid.**
- 4. Rektální 5-ASA jsou účinnější než rektální KS a má jim proto být dávana přednost.**

Perorální aminosalicyláty

P.o. **5-ASA (mesalazin)** jsou léky s dobrou účinností u pacientů s mírnou UC a jsou léčbou první volby. Novější generace léků obsahuje pouze 5-ASA. Nejsou důkazy o tom, že kontrolované uvolňování účinné látky nebo uvolňování v závislosti na pH

prostředí přináší výraznější výhody před ostatními preparáty.

5-ASA mohou být od počátku léčby podávány v plné dávce tj. 60–80 mg/kg/den, maximum 4,8 g/den rozděleno do dvou dávek. Použity byly i dávky 100 mg/kg/den. Mesalazin ve formě granulí může být vysypán a přidán do jídla dětem,

kteře nejsou schopny polknout větší kapsle. Zkušenosti s podáváním 5-ASA nebo nového **MMX mesalazinu** v jedné denní dávce u dětí chybí. Studie na dospělých pacientech ukazují, že tento způsob léčby je účinný.

Sulfasalazin (sulfapyridin je nosič účinné látky 5-ASA) se podává v dávce 40–60 mg/kg/den rozděleno do dvou dávek s maximální dávkou 4 g/den. Sulfasalazin může být s výhodou použit u pacientů s kloubní symptomatologií. Sulfasalazin má však více vedlejších účinků a není účinnější než 5-ASA. Doporučuje se začínat s nižší dávkou 25 mg/kg/den a postupně během dvou týdnů dávkou navyšovat. Tak lze předejít některým vedlejšími účinkům. Sulfasalazin je levnější a dostupný také ve formě sirupu.

Dostatečná **odpověď na léčbu** je definována jako pokles PUCAI nejméně o 20 bodů, kompletní klinická remise je definována jako PUCAI <10 bodů. Neprojeví-li se pozitivní účinek perorálního podávání 5-ASA do 2 týdnů, je indikována doplňující lokální léčba 5-ASA nebo perorální kortikoidy. Při nedostatečné odpovědi (pokles PUCAI o méně než 20 bodů) nebo vzestupu PUCAI o více než 20 bodů se do léčby přidávají KS.

Klyzmata 5-ASA

5-ASA klyzmata se podávají v dávce 25 mg/kg až do dávky 1 g a jsou účinnější než klyzmata s KS. Klyzmata mají být použita a mohou být sama o sobě dostatečnou léčbou u proktitidy. Avšak vzhledem k tomu, že izolovaná proktitida je nalézána jen u méně než 5 % dětí s UC, samotná lokální terapie je použitelná jen u velmi malého počtu pediatrických pacientů. Klyzmata se podávají na levém boku s výhodou po defekaci a na noc. Čípky jsou účinné u proktitidy, rektální pěny dosáhnou 15–20 cm a klyzmata dosáhnou až k lienální flexuře.

V závažnějších případech je kombinována lokální

terapie s celkovou. U dětí nejsou data pro stanovení maximální kombinované dávky perorálních a rektálních 5-ASA. U dospělých pacientů maximální perorální a rektální kombinovaná dávka by neměla překračovat 150 % standardní p.o. dávky nebo 6,4 g/den.

Přání dítěte odmítnout rektální léčbu musí být akceptováno. Jedna denní dávka rektální 5-ASA může naopak pozitivně zlepšit compliance bez ovlivnění klinických výsledků.

Nežádoucí účinky

Vedlejší nežádoucí účinky **5-ASA** jsou intersticiální nefritida, pankreatitida, pneumonitida, perikarditida, hepatitida, anemie, trombocytopenie, bolest hlavy, nevolnost, exantém a průjem. Udává se, že vodnaté průjmy se objevují až u 15 % pacientů léčených 5-ASA a jsou závislé na použité dávce. Obecně je doporučováno během terapie 5-ASA sledovat krevní obraz, kreatinin, amylázu, ALT, AST, GMT a moč v intervalech 3–6 měsíců.

Nežádoucí účinky **sulfasalazinu** (asi ve 20 %) jsou spojeny se sulfapyridinem a jsou to především bolesti hlavy a erytémy, může se vyskytnout i pankreatitida, leukopenie, hepatitida, nevolnost, bolest v epigastriu a průjem. Sulfapyridin může snižovat resorpci folátů, proto se doporučuje kontrola hladiny kys. listové 2x ročně, v případě zjištěného deficitu suplementace.

Akutní intolerance 5-ASA připomíná nové vzplanutí kolitidy. Vymizení symptomů po přerušení podávání 5-ASA a jejich objevení se po novém podání stanovuje diagnózu a vylučuje další použití 5-ASA u pacienta.

Kontraindikací podání aminosalicylátů je přecitlivělost na sulfasalazin, mesalazin, salicyláty, furosemid, onemocnění jater či ledvin, podání dětem mladším 2 let.

12 – INDUKCE REMISE UC – KORTIKOSTEROIDY

1. **Perorální KS jsou účinné a vhodné k indukci remise UC, ale nikoliv k udržovací léčbě UC.**
2. **Perorální KS jsou doporučovány u středně těžké kolitidy s celkovými symptomy a u vybraných pacientů se závažnou formou UC bez systémových projevů.**
3. **KS jsou také indikovány u pacientů, u kterých se nepodařilo dosáhnout remise pomocí optimální terapie s 5-ASA. Část těchto pacientů musí být hospitalizována a KS podávány parenterálně.**
4. **Obvyklá doporučená dávka prednisonu je 1 mg/kg/den až do maximální dávky 40 mg jednou denně (výjimečně více).**
5. **Závislost na KS („steroid-dependency“) je zjišťována u pacientů, kteří odpověděli na léčbu KS, ale u kterých je patrný relaps onemocnění po snížení dávky nebo do 3 měsíců po ukončení podávání KS. O závislosti na KS hovoříme též u pacientů, u kterých podávání KS nemohlo být ukončeno během 14–16 týdnů.**
6. **Závislost na KS nemá být tolerována, má být zahájena imunomodulační léčba.**

Zahájení léčby

Pediatrickí pacienti se středně těžkou UC se závažnější symptomatologií (PUCAI 40–60), kteří mají více jak čtyři stolice s krví během dne, bolesti břicha, které mohou a nemusí být provázeny teplotou, vyžadují více energickou indukční léčbu. Vedle 5-ASA jsou zpravidla použity KS.

Nejčastěji se podává **prednison**, který je vysoce účinný u pacientů, kteří jsou často refrakterní k terapii 5-ASA. Většina gastroenterologů podává KS v plné dávce dva týdny a potom postupně s dávkou klesá během 4–11 týdnů (tab. 4). Doporučuje se podávat KS v jedné celkové ranní dávce ve snaze minimalizovat jejich potenciálně nepříznivý účinek na růst.

Perorální budesonid není doporučován k léčbě UC.

Beklomethason dipropionat (BDP) je KS s lokálním účinkem. Studie u dospělých i u dětí prokázaly jeho účinnost při podávání p.o. nebo rektálně v navození remise u mírné nebo středně těžké UC.

Rektální kortikoterapie je považována za méně efektivní než rektální terapie 5-ASA, která by měla být upřednostněna, pokud je tolerována. Rektální kortikoterapie má být dítěti nabídnuta, ale nemá do ní být nuceno.

Strategie léčby

Většina pacientů reaguje pozitivně na léčbu KS během 2–3 týdnů. U dětí je zvláště důležité zhodnotit včas pozitivní odpověď na léčbu a začít postupně snižovat denní dávku KS a tak minimalizovat jejich vedlejší účinky (tab. 4). Pacienti, kteří neodpovídají na p.o. terapii KS, mohou reagovat na parenterální léčbu s lepší biologickou dostupností léku jako

methyprednisolon v dávce 1–2 mg/kg/den denně (maximum 60 mg/den).

Během prvních 2–3 týdnů se podává prednison 1 mg/kg/den, maximum 40 mg (pacienti zprvu léčení pro akutní těžkou kolitidu mohou mít dávky i vyšší 60 mg/den). Není-li patrné klinické zlepšení u pacientů se středně těžkou až těžkou kolitidou po 1–2 týdnech léčby (tj. při nedostatečné odpovědi – pokles PUCAI <20 bodů nebo při vzestupu PUCAI >20 bodů kdykoliv jindy v průběhu onemocnění), je třeba zvážit rozšíření léčby při vyloučení jiných příčin refrakternosti na KS. Ve 2.–3. týdnu léčby, pokud je PUCAI 15–30, se doporučuje podávat stejnou dávku a prodloužit celou terapii KS o 1 týden. Při PUCAI >35 se doporučuje zvýšit dávku o 1 až 2 předchozí stupně na 1 týden a potom opět, ale pomaleji zahájit postupné snižování dávky. Při PUCAI >60 nebo vzestupu PUCAI o 20 bodů kdykoliv v průběhu léčby je indikováno další rozšíření léčby.

U každého pacienta je třeba zabránit rozvoji kortikodependentního onemocnění **včasným zahájením rozšířené udržovací terapie**. Riziko exacerbace onemocnění je menší, pokud jsou dávky prednisonu vyšší než 20 mg denně, ale riziko vedlejších účinků KS je vyšší. Postupné snižování dávky má být proto zahájeno včas a má být na počátku léčby rychlejší u vyšších dávek a pozvolnější u nízkých dávek. U nízkých dávek je někdy používáno i **alternující podávání** ve snaze zabránit vedlejším účinkům KS.

Hodnoty **kalprotektinu** ve stolici při terapii KS klesají, ale nemusí se normalizovat. Zvýšená hodnota kalprotektinu proto u pacienta v klinické remisi nemusí být důvodem k pokračující léčbě KS.

U pacientů **refrakterních** na léčbu KS je třeba zkontrolovat optimální dávkování a compliance k léčbě. Nutné je zhodnotit znovu onemocnění

a zvážit možnost jiných příčin symptomů (infekce včetně CMV a *Clostridium difficile*, nesnášenlivost 5-ASA apod.).

U pacientů **kortikodependentních** se sice dosáhne úvodní klinické pozitivní odpovědi na léčbu KS, ale není možné docílit a/nebo udržet dlouhodobou klinickou remisi bez použití KS. U těchto pacientů je třeba **změnit strategii léčby**, tj. op-

timalizovat dávku 5-ASA, přidat doplňující léčbu klyzmaty 5-ASA a probiotika. V úvahu přichází imunomodulační terapie nebo BL. S jistotou musí být zjištěno, zda pacient užívá léky tak, jak jsou předepsány. Compliance k léčbě může být špatná zejména u adolescentů. **Kolektomie** je zvažována u pacientů, u kterých změněná strategie léčby nevyřešila závislost na KS.

13 – INDUKCE REMISE UC – BIOLOGICKÁ LÉČBA A OSTATNÍ

1. **Terapie IFX by měla být zvážena u dětí s trvale zvýšenou aktivitou UC či u steroid-dependentní UC, jestliže nelze dosáhnout dlouhodobé remise s využitím 5-ASA a thiopurinů.**
2. **Terapie IFX přichází v úvahu u pacientů se steroid-refrakterní (p.o. nebo i.v.) UC. Jestliže byla léčba IFX zahájena u dětí v akutním stavu, které dosud nedostávaly thiopuriny, může být IFX použit jako přemosťující (bridge) terapie k léčbě thiopuriny. V takových případech může být podávání IFX ukončeno po 4–8 měsících.**
3. **ADA by měl být zvažován u pacientů, kteří ztratili odpověď (nebo mají intoleranci) k IFX.**
4. **Nejsou dostatečné informace k doporučení rutinního používání ATB nebo probiotik v indukční léčbě mírné a středně těžké UC u dětí.**
5. **Použití probiotik může být zvažováno u dětí s mírnou UC s intolerancí 5-ASA nebo jako doplňující léčba u dětí s mírnou reziduální aktivitou onemocnění i při standardní léčbě.**
6. **Podání kalcineurinových inhibitorů (CsA nebo takrolimu) je omezeno na refrakterní a fulminantní formu UC nereagující na léčbu i.v. KS.**

Biologická léčba

IFX je v ČR povolen pro léčbu pacientů s UC **od 6 let věku**. Indikací je **závažná aktivní UC adekvátně nereagující na konvenční léčbu včetně kortikosteroidů a AZA nebo 6-MP, nebo u pacientů, kteří tuto léčbu netolerují nebo u kterých je kontraindikována**. V zahraničí i v ČR jsou epizodické zkušenosti i s léčbou dětí pod 6 let věku. BL je možno podávat pouze v centru biologické léčby. Dávkování a strategie léčby je obdobná jako u CD. **Měření hladin a protilátek** k IFX může dopomoci k optimalizaci léčby, pokud se nedaří dosáhnout remise (tab. 5).

ADA by měl být zvažován u pacientů, kteří ztratili odpověď (nebo mají intoleranci) k IFX. Doporučená iniciační dávka ADA je 100 mg/m² až do 160 mg, následováno dávkou 50 mg/m² až do 80 mg za 2 týdny a poté 25 mg/m² až do 40 mg každý druhý týden. Dávku je třeba individuálně upravit. Strategie léčby je obdobná jako u CD.

Recentní studie dokládají přínos konkomitantní imunosupresivní terapie (zejména AZA) při léčbě IFX. U pacientů, u nichž dříve terapie thiopuriny

selhala, lze zvážit jejich vysazení po 4–8 měsících kombinované terapie. Doposud není zcela zhodnocen poměr rizika a prospěšnosti kombinované terapie u těchto pacientů.

Jestliže byla léčba IFX zahájena u dětí v akutním stavu, které dosud nedostávaly thiopuriny, může být IFX použit jako přemosťující (**bridge**) terapie k léčbě thiopuriny. V takových případech může být podávání IFX ukončeno po 4–8 měsících.

Není známo, zda je výhodné kombinovat **terapii 5-ASA** s BL, ale vzhledem k možným přínosům (včetně pravděpodobné redukce rizika karcinomu) a dobrému bezpečnostnímu profilu 5-ASA není námitka proti kombinované terapii u UC.

Většina klinických studií nepopisuje závažné **nežádoucí účinky** BL. Vyskytují se infuzní a alergické reakce. Jsou však popisovány i méně časté nežádoucí účinky jako infekce, demyelinizační onemocnění, kožní afekce (psoriáza) a lymfomy – zejména u pacientů s kombinovanou terapií thiopuriny. Další informace o BL jsou uvedeny v kapitolách týkajících se léčby CD. Otázka **vakcinací a infekčních komplikací** imunosupresivní a biologické léčby je diskutována v samostatné kapitole.

Antibiotika a probiotika

Nejsou dostatečné informace k doporučení rutinního používání ATB nebo probiotik v indukční léčbě mírné a středně těžké UC u dětí.

Neprojevili-li se pozitivní účinek perorálního podávání 5-ASA do dvou týdnů, je na místě doplňující lokální léčba 5-ASA klyzmaty a zároveň je možno k léčbě přidat také probiotika. Použití probiotik může být zvažováno u dětí s mírnou UC s intolerancí 5-ASA nebo jako doplňující léčba u dětí s mírnou reziduální aktivitou onemocnění i při standardní léčbě.

Určitá účinnost v indukci remise UC u dětských a dospělých pacientů UC byla prokázána pro VSL#3® (obsahuje 8 probiotických kmenů – *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*, *Lactobacillus*

paracasei, *Lactobacillus plantarum*, *Streptococcus thermophilus*) a *E. coli Nissle* (Mutaflor®).

Opatrnost při podávání probiotik musí být u pacientů se závažnou poruchou imunity nebo u výrazně imunosuprimovaných pacientů.

Kalcineurinové inhibitory

Podání kalcineurinových inhibitorů (CsA nebo takrolimu) je omezeno na refrakterní a fulminantní formu UC nereagující na konvenční léčbu i.v. KS. Kalcineurinové inhibitory je možné v těchto případech využít k indukci remise a také k eventuálnímu odkladu chirurgického řešení na dobu, kdy bude pacient připraven na výkon fyzicky i psychicky. Podrobnější informace jsou uvedeny v kapitole o fulminantní kolitidě.

14 – UDRŽOVACÍ LÉČBA UC – AMINOSALICYLÁTY

1. **Perorální 5-ASA je doporučena jako první volba udržovací terapie u mírné UC.**
2. **Monoterapie lokálními 5-ASA může být dostatečná u vybraných pacientů s mírnou až středně závažnou proktitidou.**
3. **Není známo, zda je výhodné kombinovat terapii 5-ASA s thiopuriny nebo s BL, ale obecně je tento postup doporučován vzhledem k výbornému bezpečnostnímu profilu 5-ASA a jejich vysoké účinnosti u UC, včetně snížení rizika karcinomu.**
4. **5-ASA mohou částečně inhibovat aktivitu TPMT a tím zvyšovat hladiny 6-TG. Kombinovaná léčba také může snížit compliance pacienta.**

Strategie léčby

Z aminosalicylátů je používán mesalazin a sulfasalazin. Vedlejší účinky u sulfasalazinu jsou častější. Sulfasalazin může být vhodný při arthropatiích. Kombinovaná p.o. a lokální léčba 5-ASA je účinnější než jen léčba p.o. a proto by lokální léčba doprovázející léčbu p.o. měla být při zhoršení pacientům nabídnuta. Ukončení terapie lze zvážit u mírné formy po 2 letech trvání remise.

Dávkování aminosalicylátů

- **Mesalazin p.o.:** 60–80 mg/kg/den (do celkové dávky 4,8 g/den) ve dvou dávkách (lze i v jedné denní dávce pro zvýšení compliance – ačkoli u dětí to nebylo experimentálně potvrzeno). Není důkaz, že by některá p.o. podávaná léková forma mesalazinu byla účinnější než jiná.
- **Mesalazin rektálně:** 25 mg/kg/den do celkové dávky 1 g v jedné denní dávce.

- **Sulfasalazin p.o.:** 40–60 mg/kg/den (do celkové dávky 4 g/den) ve dvou denních dávkách (mohou být použity i dávky vyšší). Postupné navyšování dávky sulfasalazinu snižuje množství vedlejších účinků.
- Maximální kombinovaná perorální a rektální dávka by neměla překračovat 150 % standardní p.o. dávky nebo 6,4 g/den.

Kombinovaná terapie

Není známo, zda je výhodné kombinovat terapii **5-ASA s thiopuriny**, ale obecně je tento postup doporučován vzhledem k výbornému bezpečnostnímu profilu 5-ASA a jejich vysoké účinnosti u UC, včetně snížení rizika karcinomu. Je však třeba mít na paměti, že 5-ASA mohou částečně inhibovat aktivitu TPMT a tím zvyšovat hladiny 6-TG. Navíc zvýšení množství léků podávaných pacientovi může snížit jeho compliance.

Není známo, zda je výhodné kombinovat terapii

5-ASA s BL, ale vzhledem k možným přínosům (včetně pravděpodobné redukce rizika karcinomu) a dobrému bezpečnostnímu profilu 5-ASA není námitka proti kombinované terapii u UC.

Podrobnější informace o terapii aminosalicyláty (nežádoucí účinky, laboratorní sledování) jsou uvedeny v kapitole o indukční léčbě UC.

15 – UDRŽOVACÍ LÉČBA UC – AZATHIOPRIN, 6-MERKAPTOPURIN, METHOTREXÁT

- 1. Thiopuriny jsou doporučeny při intoleranci nebo nedostatečné účinnosti aminosalicylátů, častých relapsech onemocnění (více než 2x ročně) i přes adekvátní udržovací léčbu aminosalicyláty.**
- 2. Další indikací je kortikodependentní forma UC (rekurence onemocnění při snižování KS nebo do 3 měsíců od jejich vysazení).**
- 3. U těžké formy UC (PUCAI ≥ 65) s dobrou odpovědí na léčbu KS podáme thiopuriny současně s KS, protože riziko relapsu po vysazení KS je v tomto případě vysoké. Výjimku mohou tvořit pacienti naivní k aminosalicylátům při první atace UC, kdy lze aminosalicyláty použít v monoterapii k udržení remise.**
- 4. U těžké a fulminantní ataky UC, kdy bylo nutno k indukci remise podat cyklosporin A (CsA) nebo takrolimus u původně AZA-naivních pacientů, podáme AZA současně s CsA (takrolimem) s cílem podávání CsA ukončit do 4 měsíců od začátku jeho podávání.**
- 5. Další indikací podání thiopurinů je UC s extraintestinálními projevy.**
- 6. MTX je doporučen při selhání nebo intoleranci léčby thiopuriny.**

Thiopuriny

Doporučení vycházejí z randomizovaných klinických studií u dospělých pacientů, retrospektivních studií a jedné randomizované klinické studie u dětí.

Doporučená dávka AZA je 2–2,5 mg/kg/den, 6-MP 1,5 mg/kg/den. Před zahájením léčby thiopuriny je doporučeno stanovit genotyp (popř. fenotyp) TPMT. Pokud nemáme k dispozici aktivitu TPMT, léčbu thiopuriny zahajujeme redukovanou dávkou a při dobré toleranci navyšujeme na dávku terapeutickou. Mesalazin snižuje hladinu TPMT a tím zvyšuje hladinu 6-TG, tzn. zvyšuje riziko myelosuprese. Hladina lymfocytů mezi 1000–1500 $\times 10^6/l$ je indikátorem účinnosti léčby. Efekt thiopurinů lze očekávat nejdříve za 2 měsíce, nejpozději za 9 měsíců od zahájení léčby.

Podrobnější informace o léčbě thiopuriny jsou uvedeny v kapitole o udržovací léčbě CD.

O vysazení léčby thiopuriny uvažujeme v následujících situacích:

- Intolerance léčby nebo závažné nežádoucí účinky.
- Po 4–8měsíční konkomitantní léčbě s biologiky

v případě remise onemocnění je možno zvážit vysazení thiopurinů.

- Dlouhodobá remise onemocnění (není doporučeno vysadit léčbu před ukončením růstu a puberty).

Po zahájení terapie thiopuriny je možné současné pokračování podávání aminosalicylátů pro jejich protektivní efekt proti vzniku karcinomu. Thiopuriny nejsou efektivní v indukci remise UC.

Methotrexát

Publikovaná data jsou limitovaná – vycházejí z popisů několika sérií kazuistik u dětí a doporučení pro dospělé. Před zahájením léčby MTX je nutné vysadit AZA. Indikováno je parenterální podání (s.c., i.m.), které zvyšuje compliance. Převedení na perorální formu MTX je ovšem možné. Dávka je 15 mg/m² 1x týdně (p.o., s.c. nebo i.m.). Je nutné současně podávat kyselinu listovou (5–10 mg týdně), a to za 24 hodin po podání MTX. MTX je teratogen – je kontraindikován v graviditě. Podrobnější informace o léčbě MTX jsou uvedeny v kapitole o udržovací léčbě CD.

16 – UDRŽOVACÍ LÉČBA UC – BIOLOGICKÁ LÉČBA A OSTATNÍ

1. **Terapie IFX by měla být zvážena u dětí s trvale zvýšenou aktivitou UC či u steroid-dependentní UC, kde nelze dosáhnout dlouhodobé remise s využitím 5-ASA a thio-purinů.**
2. **ADA by měl být zvažován u pacientů, kteří ztratili odpověď (nebo mají intoleranci) k IFX.**
3. **Orální KS nejsou považovány za efektivní v udržení remise u dětských pacientů s UC.**
4. **Steroid-dependence (rekurence symptomů při snižování dávek steroidů nebo do 3 měsíců po vysazení) by u dětí neměla být tolerována a měla by být důvodem k intenzifikaci léčby.**
5. **Není dostatek dat pro paušální doporučení podávat antibiotika nebo probiotika k udržení remise u dětských pacientů s UC.**
6. **Částečný efekt u dospělých i dětských pacientů byl prokázán u probiotik VSL#3 a *E. coli* Nissle 1917.**
7. **Probiotika mohou být zvážena u dětí s mírnou UC, které netolerují 5-ASA, nebo jako doplňková terapie u pacientů s mírnou reziduální aktivitou onemocnění navzdory standardní léčbě.**
8. **Omega-3 mastné kyseliny nejsou účinné v udržení remise UC.**
9. **Terapii aferézou granulocytů/monocytů, intravenózními imunoglobuliny nebo červy nelze pro nedostatek dat doporučit.**
10. **Podání kalcineurinových inhibitorů (CsA nebo takrolimu) je omezeno na refrakterní a fulminantní formu UC nereagující na konvenční léčbu i.v. KS. Nelze je užít k léčbě udržovací.**

Biologická léčba

IFX je v ČR povolen pro léčbu pacientů s UC od 6 let věku. Indikací je **závažná aktivní UC adekvátně nereagující na konvenční léčbu včetně kortikosteroidů a AZA nebo 6-MP, nebo u pacientů, kteří tuto léčbu netolerují nebo u kterých je kontraindikována**. V zahraničí i v ČR jsou epizodické zkušenosti i s léčbou dětí pod 6 let věku. ADA by měl být zvažován u pacientů, kteří ztratili odpověď (nebo mají intoleranci) k IFX. BL je možno podávat pouze v centru biologické léčby. Dávkování a strategie léčby IFX i ADA je obdobná jako u CD. Měření hladin a protilátek k IFX může dopomoci k optimalizaci léčby (tab. 5).

Recentní studie dokládají přínos **konkomitantní imunosupresivní terapie** (zejména AZA) při léčbě IFX. U pacientů, u nichž dříve terapie thio-puriny selhala, lze zvážit jejich vysazení po 4–8 měsících kombinované terapie. Doposud není zcela zhodnocen poměr rizika a prospěšnosti kombinované terapie u těchto pacientů.

Není známo, zda je výhodné kombinovat **terapii 5-ASA s BL**, ale vzhledem k možným přínosům (včetně pravděpodobné redukce rizika karcinomu) a dobrému bezpečnostnímu profilu 5-ASA není námitka proti kombinované terapii u UC.

Kortikosteroidy

Orální KS nejsou považovány za efektivní v udržení remise u dětských pacientů s UC. Perorální budesonid není u pacientů s UC doporučován. Terapie perorálními KS by neměla trvat déle než 10 týdnů. **Steroid-dependence** (rekurence symptomů při snižování dávek steroidů nebo do 3 měsíců po vysazení) je popisována u 45 % dětských pacientů v 1. roce od stanovení diagnózy a u dětí by neměla být tolerována a měla by být důvodem k intenzifikaci léčby – t.j. optimalizace dávky 5-ASA, doplňková terapie klyzmaty nebo probiotiky a event. zahájení terapie thio-puriny nebo infliximabem. V úvahu je třeba vzít i jiné příčiny zhoršení stavu (např. dráždivý tračník, CMV kolitida, klostridiová infekce, intolerance 5-ASA a zejména u adolescentů i non-compliance k léčbě). Pokud i přesto přetrvává kortikodependence, je třeba zvážit kolektomii. Kortikoterapie snižuje hladiny **fekálního kalprotektinu**, avšak úplná normalizace je vzácná. Proto není důvod v pokračování kortikoterapie u pacientů se zvýšenou hladinou kalprotektinu, pokud jsou v klinické remisi.

Děti s UC mají obecně vyšší výskyt **nežádoucích účinků** kortikoterapie než dospělí (osteoporóza, glaukom, katarakta apod.) i po přepočtu dávky vzhledem k hmotnosti pacienta.

Rektální kortikoterapie je považována za méně efektivní než rektální terapie 5-ASA, která by měla

být upřednostněna, pokud je tolerována. Rektální kortikoterapie má být dítěti nabídnuta, ale nemá do ní být nuceno. V literatuře jsou také zmínky o rektálním podávání cyklosporinu, takrolimu, mastných kyselin s krátkým řetězcem, probiotik a beklomethason 17,21-dipropionátu (BDP).

Antibiotika a probiotika

Nebyly provedeny žádné randomizované kontrolované studie, které by prokazovaly účinnost ATB v udržení remise u dětí s UC. Tři studie na dospělých pacientech a jedna dětská studie neprokázaly rozdíl mezi *E. coli* Nissle 1917 a mesalazinem v udržení remise UC. Těmto studiím jsou však vytýkány metodologické nedostatky. Studie u 29 dětí léčených 5-ASA prokázala, že kombinace s VSL#3 je účinnější než placebo v indukci a udržení jednoleté remise UC. Při indikaci probiotiky u pacientů s UC je třeba brát v úvahu i cenu probiotika. Opatrnosti je třeba dbát u pacientů s vážným imunodeficientem a s centrálním žilním katétre.

Ostatní terapeutické modality

Aferéza granulocytů/monocytů je kontroverzní terapeutická metoda, která nebyla u dětí dostatečně ověřena a nelze ji rutinně doporučit. Na základě metaanalýzy je prokázáno, že omega-3 mastné kyseliny nejsou účinné v udržení remise UC ani ve velkých dávkách. Intravenózní imunoglobuliny ani červi (*Trichuris suis* apod.) nebyly v udržení remise u dětí s UC systematicky zkoumány. EEV není považována za účinnou v udržení remise u pacientů s UC.

Kalcineurinové inhibitory

Publikovaná data jsou limitovaná – vycházejí z popisů několika sérií kazuistik u dětí a doporučení pro dospělé. Podání kalcineurinových inhibitorů (CsA nebo takrolimu) je omezeno na formu UC nereagující na konvenční léčbu i.v. KS (viz fulminantní kolitida). Nelze je užít k léčbě udržovací.

17 – FULMINANTNÍ KOLITIDA (ACUTE SEVERE COLITIS, ASC) A TOXICKÉ MEGAKOLON (TM)

1. ASC je definována jako PUCAI minimálně 65 bodů při potvrzené diagnóze UC.
2. Při průkazu infekce *C. difficile* se doporučuje podávat p.o. vankomycin.
3. U dětí se steroid-rezistentním průběhem je doporučeno provést sigmoideoskopii s biopsií na imunohistochemický průkaz CMV. Při pozitivitě má být zahájena léčba antivirotiky.
4. Nutný je pravidelný monitoring PUCAI, vitálních funkcí a laboratoře.
5. Lékem první volby u ASC je methylprednisolon i.v. v dávce 1–1,5 mg/kg/den v 1–2 dávkách do max. denní dávky 60 mg.
6. Podání ATB u ASC nelze paušálně doporučit, ale mělo by být zváženo u infekčních komplikací a TM.
7. Heparin není efektivní v indukci remise ASC. Profylaktické podávání heparinu se u dětí nedoporučuje.
8. Při přijetí dítěte s ASC je doporučeno přerušit p.o. i rektální terapii 5-ASA.
9. Doporučuje se pokračovat v běžné stravě. Pokud není tolerována, lze zavést EV, event. i parenterální výživu. P.o. příjem musí být zastaven při předpokladu chirurgického výkonu a při TM.
10. Při silné či zhoršující se bolesti břicha je nutno vyloučit střevní perforaci nebo TM. U většiny pacientů postačí při bolesti p.o. paracetamol či teplé obklady.
11. Hodnota PUCAI 3. a 5. den léčby rozhodne o zahájení terapie 2. volby.
12. TM je u dětí definováno jako průměr c. transversum na RTG nad 56 mm (nad 40 mm u dětí do 10 let) a současné známky systémové odpovědi organismu.
13. U pacientů, u nichž není účinná i.v. kortikoterapie (nebo ji netolerují), je doporučeno zahájit terapii kalcineurinovými inhibitory (u AZA-naivních) nebo IFX a zvážit možnost chirurgického řešení. Při neúčinnosti se záměna za jiný druh záchranné terapie nedoporučuje.
14. Obecně preferovaným chirurgickým postupem je subtotální kolektomie s ileostomií a následným vytvořením pouche. U dětí se zvýšeným rizikem se doporučuje výkon ve 3 dobách.

Definice a diagnostika ASC

ASC je definována jako PUCAI index 65 bodů a více. Nutné je přijetí k hospitalizaci. Pokud nebyla dříve stanovena diagnóza UC, je nutná komplexní diagnostika včetně podrobné anamnézy, vyšetření stolice, zobrazení tenkého střeva a sigmoideoskopie s biopsiemi. **Totální kolonoskopie je riziková a nedoporučuje se.** Nutné je vyloučit střevní infekci a průjem v důsledku podávání 5-ASA nebo ATB. Nutný je podrobný denní monitoring stavu (PUCAI). U všech pacientů je nutno poslat 4–5 vzorků na toxiny A a B *C. difficile*. Typický nález pablán u pacientů s IBD často chybí. V případě potvrzení infekce se doporučuje podávat po dobu 10 dnů p.o. **vankomycin (40 mg/kg/den do 3–4 dávek, max. 2 g/den)**, při jeho intoleranci pak i.v. **metronidazol**. Není dostatek dat pro doporučení snížit dávku KS či imunosupresiv. Stolicí na virologické vyšetření je vhodné odeslat u pacientů s horečkou, zvracením nebo nekrvavým

průjmem. U dětí se steroid-rezistentním průběhem je doporučeno provést sigmoideoskopii s biopsií na imunohistochemický průkaz CMV. Při pozitivitě má být zahájena léčba antivirotiky.

Monitoring aktivity onemocnění

Denně je doporučeno stanovovat PUCAI. Nutný je pravidelný monitoring vitálních funkcí. Zvýšený pulz a horečka 3. den hospitalizace se zdají být prediktory špatné odpovědi na léčbu. Při přijetí pacienta a dále dle stavu je doporučeno vyšetřovat ionty, CRP, FW, albumin, jaterní testy a KO + dif. Při terapii kalcineurinovými inhibitory se navíc doporučuje monitorovat magnesium, kreatinin a sérový cholesterol. Fekální biomarkery nemají žádný význam v monitoringu aktivity ASC. Rekto(sigmoideo)skopie se doporučuje, pouze pokud je diagnóza nejasná nebo pro detekci komplikací (CMV). Totální kolonoskopie se nedoporučuje.

Kortikosteroidy

KS jsou metodou první volby u ASC. Doporučuje se podávat **methylprednisolon i.v. v dávce 1–1,5 mg/kg/den v 1–2 dávkách do max. denní dávky 60 mg** (odpověď u cca 71 % pacientů). Pokud pacient toleruje klyzmata, mohou být podána, protože nelze vyloučit jejich příznivý efekt. Vysokodávkované pulzní podání i.v. steroidů (např. 1 g methylprednisolonu denně po dobu několika dnů) nevede k rychlejší klinické remisi.

Antibiotika

Podání ATB u ASC nelze paušálně doporučit, ale mělo by být zvaženo u infekčních komplikací a toxického megakolon. Při podezření na infekci *C. difficile* (např. recentní léčba širokospektrými ATB) lze zahájit ATB terapii i během vyčkávání na průkaz toxinu a výsledky kultivací. Nejsou k dispozici žádné studie u dětí hodnotící efekt ATB léčby u ASC.

Heparin

Heparin není efektivní v indukci remise ASC. U dospělých je doporučováno profylaktické podávání heparinu vzhledem k vysokému riziku výskytu tromboembolických komplikací. U dětí je toto riziko významně nižší. Proto se profylaktické podávání heparinu nedoporučuje, dokud nebudou provedeny studie porovnávající přínos a rizika takovéto terapie.

5-ASA

Při přijetí dítěte s ASC je doporučeno přerušit orální i rektální terapii 5-ASA. U pacientů, kteří tuto terapii nedostávali, je doporučeno vyčkat s jejím zavedením až po odeznění akutní fáze onemocnění. Účinek 5-ASA v terapii ASC nebyl studován. Je nepravděpodobné, že při agresivní terapii ASC by byl aditivní efekt významný. Navíc 5-ASA mohou v některých případech vést ke zhoršení průjmu.

Nutriční podpora

Doporučuje se pokračovat v běžné stravě. Pokud není tolerována, lze zavést EV, event. i parenterální výživu. Nebyl prokázán příznivý efekt lačnění ani totální parenterální výživy. Perorální příjem musí být zastaven při předpokladu chirurgického výkonu a při TM. Denně se doporučuje zaznamenávat tělesnou hmotnost a kalorický příjem.

Léčba bolesti

Při silné či zhoršující se bolesti břicha je nutno vyloučit střevní perforaci nebo TM. U většiny pacientů postačí při bolesti p.o. paracetamol či teplé obklady. Rutinní použití silnějších analgetik či nesteroidních antirevmatik (NSAID) se nedoporučuje. Výjimečně lze podat malou dávku např. morfinu (0,1 mg/kg). NSAID byly u dospělých pacientů asociovány se zvýšením aktivity UC nezávisle na dávce. Pro doporučení ketaminu či kanabinoidů není dostatek dat.

Monitoring odpovědi na léčbu steroidy – kdy zahájit terapii druhé volby?

Pokud je 3. den léčby PUCAI větší než 45, měl by být konsultován chirurg, proveden screening TBC a sigmoideoskopie (k vyloučení CMV a granulomatózního typu zánětu). Vysoký CRP a vyšší frekvence stolic jsou prediktory kolektomie.

Pokud je 5. den léčby PUCAI větší než 65, měla by být zahájena terapie druhé volby.

Toxické megakolon

TM je u dětí definováno jako průměr c. transversum na RTG nad 56 mm (nad 40 mm u dětí do 10 let) a současné známky systémové odpovědi organismu (horečka nad 38 °C, akce srdeční nad 2 SD vzhledem k věku), dehydratace, iontové změny (Na, K, Cl), porucha vědomí, hypotenze nebo šok. Systémové známky mohou být vzácně zastřeny podáváním KS. Základem léčby TM je podávání i.v. ATB (metronidazol, ampicilin, gentamycin), korekce iontové dysbalance, restrikce p.o. stravy a příprava na chirurgický výkon. Chybí důkazy o prospěšnosti rektální dekomprese kolon a polohování pacienta.

Terapie druhé volby (záchranná terapie)

U pacientů, u nichž nejsou účinné i.v. KS (nebo je netolerují), je doporučeno zahájit terapii kalcineurinovými inhibitory nebo IFX. Zároveň je vždy nutno zvážit možnost chirurgického řešení. Cyklosporin A (CsA) a takrolimus jsou obvykle podávány po dobu 3–4 měsíců jako bridge terapie k AZA u thiopurin-naivních pacientů. U pacientů, u nichž dříve terapie AZA selhala, nebo u těch, kteří mají riziko kalcineurinové toxicity (hypomagnesemie, hypocholesterolemie, hyperglykemie, azotemie, hypertenze, neurologické abnormality), se doporučuje volit IFX. Účinnost záchranné terapie by měla být hodnocena po týdnu. Při neúčinnosti se záměna za jiný druh záchranné terapie nedoporučuje (riziko

infekčních komplikací a úmrtí, vysoká pravděpodobnost kolektomie).

Cyklosporin A

Indikací podání CsA je těžká a fulminantní forma UC, která nereaguje na 3–5denní podávání systémových KS v případě pacienta naivního k thiopurinům. CsA není doporučen u TM. Kombinace CsA s IFX není doporučena pro velmi vysoké riziko závažných infekčních komplikací.

Doporučené dávkování CsA je 2 mg/kg/den kontinuálně i.v. do dosažení remise (cílové hladiny 150–300 ng/ml), poté 5–8 mg/kg/den do 2 denních dávek p.o. (cílové hladiny 100–200 ng/ml). Efekt nastupuje za 7–14 dnů. Současně jsou podávány thiopuriny. Během indukce monitorujeme ob den, následně à 1 týden po dobu 1 měsíce, následně à měsíc: hladiny léku (začít po 3. dávce léku), kreatinin, glykemii, ionty (včetně Mg), lipidy, TK, neurologické symptomy.

Mezi nežádoucí účinky léčby patří arteriální hypertenze, neurotoxicita (tremor, křeče), nefrotoxicita, hirsutismus, riziko infekce *Pneumocystis jirovecii* nebo závažné bakteriální a mykotické infekce. Po dobu léčby CsA nebo takrolimem je nezbytná chemoprolaxe pneumocystové infekce (trimetoprim-sulfamethoxazol). Sérovou hladinu CsA mohou zvyšovat některá antimykotika (např. ketokonazol), makrolidová antibiotika (např. erythromycin), grapefruitový džus.

Takrolimus (FK 506)

Indikace jsou stejné jako u CsA (fulminantní UC), někdy je lépe tolerován. Nástup účinku je rychlý. Délka trvání léčby je 3–4 měsíce.

Léčbu zahajujeme dávkou 0,05 mg/kg/den, podle sérové hladiny je nutné ji upravit (až na

0,1 mg/kg/dávku 2x denně p.o., cílové hladiny 10–15 ng/ml, po dosažení remise 5–10 ng/ml). Monitoring během léčby a nežádoucí účinky jsou stejné jako u CsA, navíc je riziko indukce diabetes mellitus.

Infliximab

IFX podáváme v dávce 5 mg/kg i.v. po dobu 2–4 hod. V některých centrech až 10 mg/kg nebo se 2. dávkou podává již po 7–10 dnech. Měření hladin není při ASC indikováno. Ostatní doporučení jsou uvedena v kapitole indukce remise UC.

Chirurgické řešení

Obecně preferovaným postupem je **subtotální kolektomie s ileostomií a následným vytvořením pouče**. Ileorektální anastomóza není doporučována pro riziko inkontinence. Restorativní proktokolektomie je u dívek spojena s rizikem infertility. U dětí se zvýšeným rizikem (urgentní operace, vysokodávkované KS, malnutrice, možnost dg. CD, děti pod 5 let věku) se doporučuje výkon ve 3 dobách. Vysokodávkované KS jsou primárním prediktorem netěsnosti anastomózy a zvyšují riziko infekčních komplikací (stejně jako Hb <10 g/dL a albumin <30 g/L). Naopak podávání AZA či IFX v předoperačním období u ASC pravděpodobně nezvyšuje riziko pooperačních komplikací. Chirurgický výkon nemá být zbytečně odkládán za účelem postupného vysazování KS ani zlepšení stavu výživy pacienta. ATB terapie by měla být zahájena alespoň 1 hodinu před výkonem. Vzhledem ke zvýšenému riziku je nutno zvážit profylaxi tromboembolické nemoci. V indikovaných případech by prevence měla být zahájena před chirurgickým výkonem a pokračovat do doby, než je pacient schopen chůze.

18 – NEKLASIFIKOVATELNÉ ZÁNĚTLIVÉ STŘEVNÍ ONEMOCNĚNÍ (IBDU)

1. **Doporučujeme používat termín neklasifikovatelné zánětlivé střevní onemocnění (inflammatory bowel disease – unclassified, IBDU).**
2. **Termín IBDU se používá jen po kompletním diagnostickém postupu (ezofagogastroskopii, totální kolonoskopii do terminálního ilea, zobrazení tenkého střeva). Je třeba vyvinout maximální úsilí pro zařazení jako CD či UC.**
3. **Je třeba vyloučit jiné typy kolitidy (infekční, eozinofilní, mikroskopickou, polékovou a vaskulitidy).**
4. **Terapii volíme individuálně dle tíže postižení, spíše jako u UC.**
5. **Častěji používáme AZA než při terapii UC.**
6. **Při refrakterní kolitidě lze užít IFX.**
7. **Před plánovanou resekci je třeba znovu vyloučit CD.**

Definice a diagnóza

Diagnózu IBDU stanovujeme, když po kompletním diagnostickém procesu není možné IBD zařadit jako CD nebo UC. Tato diagnóza může být použita až po ezofagogastroskopii, totální kolonoskopii do terminálního ilea a zobrazení tenkého střeva (MR enterografie, enteroklyza nebo WCE).

Pro diagnózu IBDU je typické:

- Anamnéza, fyzikální a laboratorní vyšetření svědčí pro IBD.
- Endoskopický obraz svědčí pro IBD, ale není typický pro CD ani UC, nebo má znaky specifické pro obě onemocnění (tab. 6). Tenké střevo není postiženo. Pacient nemá perianální nemoc (absces, velké strážní hrbolky (skin tags), striktury, píštěle). Backwash ileitida, nepostižené rektum (rectal sparing), periapendikulární infiltrace a gastritida – vše může být i u UC (viz atypický fenotyp UC v kapitole o diagnostice). Předchozí léčba modifikuje nález a může vést např. ke skip lézím.
- Histologické vyšetření svědčí pro IBD. Nejsou přítomny granulomy.

Vždy je nutno vyloučit **infekce** – běžná kultivace stolice, *Campylobacter jejuni*, sérologie yersinií, parazitologické vyšetření stolice (vylučující infekci kryptokoky, isospor, lamblie), *Clostridium difficile* toxin A a B, **vaskulitidu** (např. Behcet, Wegener, Churg-Strauss, polyarteritis nodosa, SLE, Henoch-Schönlein) – pátráme po postižení jiných orgánů, **eozinofilní zánět** (gastroenteritidu, alergickou eozinofilní proktokolitidu, proteinem indukovaný enterokolitický syndrom a hypereozinofilní syndrom) – eozinofilie v krevním obraze, atopie, histologický obraz eozinofilního zánětu, eozinofilní zánět jiných orgánů, **mikroskopickou kolitidu** a **polékovou kolitidu** (především po NSAID).

Termín **indeterminovaná kolitida** by měl být re-

zervován pro histologické hodnocení resekátu kolon (po kolektomii). Preparát má známky CD i UC, ale nelze jej jednoznačně zařadit.

Výskyt

IBDU představuje 9 % IBD u dětí. Část je během sledování reklasifikována na CD nebo UC. Po více než 5–7 letech zůstává diagnóza IBDU u cca 3,5 % pacientů. Po kolektomii byla změněna diagnóza na CD u 13 % pacientů původně vedených jako UC a 14 % pacientů vedených jako IBDU. IBDU mívá těžší průběh než UC.

Klinická a laboratorní charakteristika

Pro věk v době diagnózy jsou typické 3 vrcholy: 2 (4 %), 9 a 10 (9 %) a 14 (12 %) let. IBD u prvostupňového příbuzného se vyskytuje v 10 %. Poměr pohlaví M/Ž je 1,5/1. Rozsah postižení je následující: 75 % pankolitida, 20 % levostranná kolitida, 5 % proktitida.

Klinické příznaky před nebo v době diagnózy jsou: hematochezie (80 %), průjem (79 %), bolest břicha (64 %), porucha růstu (7 %), teplota (13 %), anemie (23 %), ztráta hmotnosti nebo neprospívání (42 %), únava (27 %), anorexie (20 %), extraintestinální manifestace (17 %). Většina dospělých pacientů má negativní ASCA i p-ANCA. CD v rodinné anamnéze a pozitivita ASCA v IgA je prediktivní faktor pro pozdější reklasifikaci na CD.

Léčba

Běžně je užívána stejná léčba jako pro UC nebo CD. V literatuře je popsáno užití následujících preparátů: 5-ASA, KS, AZA, 6-MP, MTX, CsA, IFX, takrolimus, thalidomid. Je prokázána účinnost IFX

Tab. 6. Diagnostické známky u dítěte s kolickým fenotypem IBD.

| Pravděpodobnost diagnózy UC | Nález |
|--|---|
| Třída 1 Není u UC – jedná se o CD | Dobře patrný granulom kdekoli v GIT (nutno odlišit rupturu pseudokrypty) |
| | Hluboká vinutá ulcerace, dlaždicový reliéf nebo striktura kdekoliv v tenkém střevě nebo horním GIT |
| | Fistule (interní i perianální) |
| | Jakékoli postižení ilea bez přítomnosti zánětu v céku (tedy nález neslučitelný s backwash ileitidou) |
| | Ztluštění klíčky jejunu nebo ilea nebo jiná známka signifikantního zánětu tenkého střeva (závažnější než mírné roztroušené eroze), který není kompatibilní s „backwash ileitidou“ |
| | Makroskopicky a mikroskopicky normální úseky u neléčeného IBD (s výjimkou „rectal sparing“) |
| Třída 2 Vzácné u UC (<5 %) – může být CD nebo IBDU | Kombinovaný (histologický a makroskopický) „rectal sparing“ |
| | Makroskopický obraz skvrnitosti kolon |
| | Signifikantní růstová retardace (výška <2 SD) nevysvětlitelná jinak |
| | Transmurální zánět při absenci těžké kolitidy |
| | Fokální aktivní kolitida nebo fokální duodenitida při histologickém vyšetření z více než jednoho biotického vzorku z makroskopicky postižené sliznice |
| | Vřed v duodenu či jícnu bez jiného vysvětlení (<i>H. pylori</i> , NSAID apod.) |
| | Mnohočetné aftózní ulcerace v žaludku bez jiného vysvětlení (<i>H. pylori</i> , NSAID) |
| | Ileitida, kompatibilní s backwash, v přítomnosti mírného zánětu v kolon ascendens |
| Pozitivní ASCA při negativitě p-ANCA | |
| Třída 3 Zřídka u UC (~5–10 %) – může být CD nebo IBDU | Velké zánětlivé perianální strážní hrbolky („skin tags“) |
| | Výrazná elevace CRP nebo FW při mírném onemocnění |
| | Aftózní léze (vředy) v kolon nebo horním GIT |
| | Výrazné zřasení (scalloping) žaludku či duodena, bez jiného vysvětlení (celiakie a <i>H. pylori</i>) |
| | Fokální duodenitida |
| Protrahované horečky při mírném onemocnění | |

Zkratky: CD = Crohnova nemoc, UC = ulcerózní kolitida, GIT = gastrointestinální trakt, IBD = nespecifický střevní zánět, IBDU = neklasifikovatelné zánětlivé střevní onemocnění, SD = směrodatná odchylka, NSAID = nesteroidní antirevmatika, ASCA = protilátky proti *Saccharomyces cerevisiae*, p-ANCA = protilátky proti cytoplasmě neutrofilních granulocytů, CRP = C-reaktivní protein, FW = sedimentace

při refrakterní IBDU kolitidě. Dle doporučení ECCO i BSPGHAN je vhodné tyto pacienty léčit jako UC.

Při nutnosti resekce s vytvořením pouche je u těchto pacientů vyšší riziko komplikací.

19 – IBD DO 2 LET VĚKU

- 1. Diagnózu IBD do 2 let věku lze stanovit až po vyloučení dalších příčin (především infekce, eozinofilní záněty a imunodeficience).**
- 2. K indukci jsou vhodnější spíše KS než EV či IFX.**
- 3. Při jisté diagnóze IBD je vhodné nasadit všem pacientům již iniciálně AZA.**
- 4. Je-li onemocnění refrakterní ke standardní terapii, je třeba znovu přehodnotit diagnózu.**
- 5. Malá skupina pacientů s určeným genovým defektem může profitovat z transplantace hematopoetických kmenových buněk.**

Diagnóza

Střevní onemocnění u dětí během prvních dvou let života prezentující se jako IBD zahrnují hetero-

genní skupinu onemocnění s velmi odlišnou prognózou a různým průběhem. Onemocnění se může prezentovat jedinou epizodou, nebo naopak může být zcela refrakterní k terapii a končit úmrtím dí-

těte. Od 2 do 6 let lze spíše aplikovat doporučení pro obecnou dětskou populaci.

U dětí do 2 let jsou častější jiná střevní onemocnění, která imitují IBD. Proto je třeba při diagnostice IBD vyloučit všechny relevantní **infekční příčiny, eozinofilní střevní záněty** (alergickou eozinofilní proktokolitidu – AEPC, potravinami indukovaný enterokolitický syndrom – FPIES), chronickou granulomatózu (CGD), Wiskottův-Aldrichův syndrom (WAS), běžný variabilní imunodeficit (CVID), těžký kombinovaný imunodeficit (SCID), IPEX (imunitní dysregulace, polyendokrinopatie, enteropatie, X-vázaný) a další **imunodeficitní stavy** prezentující se jako IBD vč. deficitu IL10 a IL10R a onemocnění při homozygotní mutaci v genu *MEFV* (familiární středozemní horečka). Dále jsou uváděna následující onemocnění, která taktéž mohou napodobovat IBD v útlém věku: Heřmanského-Pudlákův syndrom, deficit NEMO (hypohidrotická ektodermální dysplazie), deficiencie adhezních molekul, Behcetova choroba, hemofagocytující lymfocytóza (HLH) a enterokolitida při Hirschsprungově nemoci.

Diagnóza IBD do 2 let věku by měla být stanovena na terciárním dětském gastroenterologickém pracovišti, kde je možno diagnostikovat výše uvedené klinické jednotky. Od každého takového pacienta doporučujeme po souhlasu **odebrat DNA a sérum** a tento materiál uskladnit při $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ pro pozdější možnost vyšetření.

Velmi často není v počátku možné onemocnění zařadit jako CD či UC a je třeba užít diagnózu **IBDU** a co nejdříve se snažit onemocnění zařadit, aby bylo možno lépe cílit léčbu (viz kapitola IBDU).

Výskyt

IBD do 2 let představují zhruba 1–2 % IBD u dětí, výjimečně jsou uváděna čísla vyšší (6 %). Často je pozitivní rodinná anamnéza IBD.

Klinická a laboratorní charakteristika

Typickými příznaky jsou průjem, neprospívání,

hematochezie, perianální onemocnění a aftózní vředy dutiny ústní, může se vyskytnout porucha průchodnosti na tenkém střevě. Většinou je postiženo kolon, velmi časté je perianální postižení.

Sérologie (ASCA a p-ANCA) je do 2 let málo výtežná. V nejnižších věkových kategoriích je vyšší výskyt silných málo častých genetických variant („private mutation“).

Prognóza

Tito pacienti mají riziko vyšší mortality, častěji a dříve bývá nutná chirurgická léčba. Průběh je těžko predikovatelný, časté je velmi těžké postižení refrakterní k terapii. Alespoň jeden relaps značí těžký průběh.

Léčba

Neexistují studie porovnávající léčbu samostatně u velmi malých dětí (do 2 let či do 6 let). Léčba se tedy řídí obecným doporučením pro děti s IBD. Některá níže zmíněná specifika léčby jsou založena na publikovaných zkušenostech na malých souborech těchto pacientů:

- **navození remise**
KS jsou často popisované jako úspěšné v navození remise. EV u CD do 2 let bývá méně úspěšná v navození remise než u starších dětí. IFX má velmi rozporuplné výsledky a často nedostatečnou odpověď. 5-ASA jsou v naprosté většině neúspěšné v navození remise. Dále je v literatuře zmiňován takrolimus, thalidomid a cyklosporin.
- **udržovací léčba**
Velká většina pacientů vyžaduje trvale AZA. V literatuře je také popsána udržovací léčba 5-ASA a MTX.

V některých případech je nutné zvážit **transplantaci hematopoetických kmenových buněk** (IL10 deficit, CGD) či terapii kolchicinem (mutace v *MEFV*).

20 – CHIRURGICKÁ LÉČBA CD

1. **Chirurgická léčba je indikována při selhání medikamentózní léčby nebo komplikacích IBD, kterými jsou: striktura střeva a ileózní stav, píštěl střeva s nitrobřišním(i) abscesem(y), entero-enterální, entero-kutánní nebo entero-orgánová píštěl.**
2. **Aktivní onemocnění tenkého střeva s nitrobřišním abscesem by mělo být léčeno antibiotiky s perkutánní drenáží a v případě potřeby následnou plánovanou resekcí. Pokud není perkutánní drenáž možná, je vhodná drenáž chirurgická event. doplněná o resekční výkon.**
3. **Laparoskopický přístup lze při dostatečných zkušenostech použít při ileocékální resekci a segmentální resekci na tenkém střevě.**
4. **Strikturoplastika je alternativou k resekci střeva při mnohočetném jejuno-ileálním onemocnění (včetně ileocékální recidivy).**
5. **Pro krátké postresekční striktury (do 4 cm) je možno použít endoskopickou dilataci.**
6. **V případě nutnosti chirurgické léčby lokalizované kolické formy je nejvhodnější provést jen resekci postižené části.**
7. **Při rozsáhlém postižení tlustého střeva zůstává nejbezpečnějším řešením proktokolektomie.**
8. **Léčba jednoduché symptomatické perianální píštěle spočívá v kombinaci chirurgické léčby (fistulotomie) a antibiotické terapie (metronidazol a/nebo ciprofloxacín). Pokud je přítomen absces, je v první řadě třeba provést drenáž.**
9. **Pro léčbu komplexního perianálního onemocnění u dětí doporučujeme kombinaci léčby chirurgické a medikamentózní (IFX a ATB). Existují omezená data o účinnosti AZA a 6-MP k léčbě perianálních fistulí. Při úporných, rozsáhlých a nehojících se píštělích je na místě střevní vývod tlustého nebo tenkého střeva.**
10. **Předoperační užívání KS (≥ 20 mg prednisolonu denně) po dobu delší než 6 týdnů je spojeno s vyšším výskytem komplikací. KS by proto měly být před operací vysazeny.**
11. **AZA může být bezpečně užíván před i během operace.**
12. **Anti-TNF léčba v předoperačním období není riziková. Zda zvyšuje perioperační anti-TNF léčba riziko komplikací, zatím není jasné.**
13. **Terminální ileitida podobající se CD, která je nalezena během laparotomie pro akutní apendicitidu, by neměla být rutinně resekována, dokud nebude stanovena definitivní diagnóza.**

Akutní výkony

Akutní chirurgické výkony pro CD nejsou časté, týkají se většinou náhlé progresy nitrobřišních abscesů, krvácení při kolické formě CD nebo náhle vzniklého **ileózního stavu**.

U pacientů v akutním stadiu s nitrobřišním **abscesem**, který je přístupný transabdominální drenáží pod CT či USG kontrolou, je vhodné takto absces drénovat a spolu s cílenou ATB terapií dosáhnout převedení pacienta do skupiny elektivních výkonů s následnou resekci postiženého úseku střeva.

Elektivní výkony

Operace u CD lze rozdělit do 3 skupin. První nej-

početnější skupinu (55–60 %) tvoří pacienti se **strikturující ileocékální formou** CD. Standardní chirurgickou léčbou je ileocékální (IC) resekce. IC resekci nebo segmentální resekci tenkého střeva lze provést i asistovanou laparoskopickou technikou. Pravé kolon, cékum a terminální ileum se uvolní laparoskopicky a následně z krátké (do 3 cm) suprapubické incize v místě zavedeného laparoskopického portu se provede vlastní střevní resekce. Při otevřené operaci se používá střední laparotomie pod pupkem.

Druhou skupinu tvoří pacienti s **kolorektálním postižením** nebo s perianální formou CD. U většiny pacientů je v pozdější době nutné provést proktokolektomii a trvalou ileostomii.

Třetí nejméně početná skupina je s mnohočetným postižením **tenkého střeva** včetně duodena.

Strikтуры střeva

Typickým projevem CD a komplikací po IC resekci jsou strikтуры střeva. Standardní léčba strikтуры střeva je chirurgická a spočívá v její **resekci**. Takto lze v případě CD postupovat u krátkých a izolovaných striktur. U rozsáhlých a mnohočetných striktur je třeba použít **strikturoplastiku** střeva, aby se zabránilo ztrátě střeva a následnému syndromu krátkého střeva. U krátkých striktur se používá klasická strikturoplastika podle Heineke-Mickulicze nebo Finneye s podélným protětím a příčným sešitím. U dlouhých striktur lze použít modifikovanou techniku podle Michelassiho. Fleg-

móna stěny střeva, krvácení s postižením mukózy jsou kontraindikací strikturoplastiky.

Endoskopickou dilataci, která se považuje za bezpečnou a efektivní, lze využít u mírných a středních striktur do 4 cm délky na pracovištích s trvalým chirurgickým zázemím. Perforace při dilataci strikтуры se vyskytly do 2 %.

Lokalizované **postižení kolon** při CD je možné léčit segmentální resekci (jsou-li ostatní úseky kolon bez makroskopických změn) a tak se vyhnout proktokolektomii a trvalé ileostomii, přestože pravděpodobnost rekurence je relativně vysoká. Strikturoplastika na kolon se nedoporučuje pro zvýšené riziko lokálního adenokarcinomu.

21 – CHIRURGICKÁ LÉČBA UC

1. **Urgentním výkonem při ASC je subtotální kolektomie s uzavřením rekta nebo jeho vyvedením v podobě mukózní píštěle.**
2. **Současným standardním plánovaným výkonem v chirurgické léčbě UC je dvoudobá restorativní proktokolektomie s ileoanálním pouchem (IPAA) a pojistnou ileostomií.**
3. **U vybraných pacientů lze použít restorativní proktokolektomii s IPAA bez pojistné ileostomie.**
4. **Proktokolektomie s trvalou ileostomií může být v případech selhání předchozích technik definitivním řešením.**
5. **Kolektomie s přímou endorectal pull-through anastomózou bez pouche stejně jako kolektomie s ileorektální anastomózou a pravidelnými endoskopickými kontrolami ponechaného rekta mohou mít své individuální indikace.**
6. **Elektivní kolektomie je doporučena při těžké kolitidě refrakterní k medikamentózní léčbě.**
7. **Před plánovanou operací by měla být opětovně potvrzena diagnóza UC včetně ileokoloskopie.**
8. **Laparoskopický přístup je považován za možný a bezpečný.**
9. **Předoperační užívání KS (≥ 20 mg prednisolonu denně) po dobu delší než 6 týdnů je spojeno s vyšším výskytem komplikací. KS by proto měly být před operací vysazeny.**
10. **Pacienti, kteří v dětském věku podstoupili IPAA, by měli být dále sledováni.**

Indikace

Chirurgická léčba UC by měla být indikována u dětských pacientů, kteří trpí symptomy choroby i přes mnohonásobnou imunosupresivní medikaci, a zejména u těch s kortikodependencí. **Nejčastější indikací chirurgické léčby je chronicky probíhající onemocnění závislé na KS.** Obecně platí, že u pacientů s mírně až středně těžkou UC se mají vyzkoušet efektivní dávky imunomodulačních látek a IFX před chirurgickou léčbou.

Předoperační fáze

Na základě zkušeností s dospělými pacienty není nutná předoperační příprava střeva. Předoperační užívání vysokých dávek KS je sdruženo až s dvakrát vyšším počtem komplikací. IFX se má vysadit 8 týdnů před chirurgickou léčbou. Thiopuriny a kalcineurinové inhibitory nejspíše komplikace neovlivňují. Riziko tromboembolických komplikací u dětských ambulantních pacientů s UC je nízké a rutinní profylaxe není nutná.

Typy výkonů

Kolektomie a **ileorektální anastomóza** s ponechaným rektum je v současnosti považována za kontroverzní, protože vyžaduje trvalé endoskopické kontroly ponechaného rekta, při relapsu UC v rektu pokračování medikamentózní léčby a přináší riziko maligního zvratu. Při porovnání kolektomie s přímou endorectal pull-through ileoanální anastomózou a kolektomie s použitím **J pouche a IPAA** byly shledány lepší výsledky u pacientů, u kterých byl použit J pouch.

Trojdobá operace (kolektomie s ileostomií, vytvoření J pouche a IPAA s pojistnou ileostomií a následně uzavření ileostomie) má své místo u pacientů s vysokou dávkou KS, u těch, kteří trpí těžkou malnutricí, kteří vyžadují urgentní kolektomii pro refrakterní ASC a v případech, kdy nebyla zcela vyloučena diagnóza CD.

Restorativní proktokolektomie bez pojistné ileostomie (**jednodobá operace**) byla publikována v léčbě dospělých pacientů již v roce 1986 a postupně se prosadila také u pediatrických nemocných. Je vhodná pro vybrané pacienty s nízkou aktivitou onemocnění, kteří jsou v dobrém nutričním stavu a nejsou léčeni KS. Je však spojena s vyšším výskytem komplikací. U jednodobého postupu je zřetelně kratší doba operace a menší počet nutných dilatací IPAA. Problematický je výběr pacientů pro jednodobý postup, skutečný přínos pro kvalitu života (QOL) a náklady v případě komplikací. Podskupina pacientů operovaných **laparoskopicky** byla demonstrována autory na Annual Meeting of the International Pediatric Endosurgical Group v květnu 2011 v Praze.

Na základě srovnávacích studií se v současnosti dětskými chirurgy **upřednostňuje dvojdobá restorativní proktokolektomie s J pouchem, IPAA**

a pojistnou ileostomií před přímým pull-through. Metaanalýza pěti pediatrických studií s 306 pacienty uvedla, že přímý ileoanální pull-through byl spojen s vyšším rizikem rozpadu anastomózy (15 % u pull-through versus 8 % u IPAA s J pouchem), s vyšším výskytem perianálních abscesů (20 % vs. 10 %) a i s vyšší frekvencí komplikací po operaci. Podobný počet časných a pozdních komplikací ukázala i multicentrická studie se 112 pacienty po přímém pull-through a 91 pacienty po IPAA s J pouchem. Počet stolic byl ve skupině pacientů po přímém pull-through vyšší, i když se rozdíl během delší doby sledování (po 24 měsících) snížil na 6,2 stolice denně u pacientů s pouchem a 8,4 stolic u pacientů s přímým pull-through). Počet stolic a kontinence stolice jsou významným faktorem QOL a svědčí ve prospěch restorativní proktokolektomie s IPAA. Vytvoření pouche je však spojeno s rizikem vzniku pouchitidy, zvláště u velmi mladých pacientů, a proto v této věkové skupině má technika přímého pull-through stále své opodstatnění.

U kteréhokoliv z výše zmíněných postupů je vhodná a bezpečná i **laparoskopicky asistovaná kolektomie.**

Kolektomie s **ileorektální anastomózou** je bezpečná a pacient může dosáhnout i dobrou kontinenci stolice. Avšak pacienti mají vyšší procento urgencí stolice a téměř polovina z nich musela v následujících 20 letech podstoupit dodatečnou resekci rekta. Ileorektální anastomóza může přicházet v úvahu **u mladých pacientek**, protože metaanalýza publikovaných sdělení o riziku ženské neplodnosti v závislosti na použité operační technice ukázala, že riziko neplodnosti bylo u 411 žen s ileorektální anastomózou 15%, zatímco u 481 žen po IPAA s J pouchem stoupl až na 48 %.

22 – POUCHITIDA

1. Pouchitida je nejčastější komplikace restorativní proktokolektomie u pacientů s UC a postihuje až 53 % těchto pacientů.
2. Diagnóza pouchitidy se stanoví podle klinických projevů a endoskopického a histologického nálezu. Pouchitida má akutní nebo chronickou formu.
3. Léčba pouchitidy je medikamentózní (metronidazol, ciprofloxacín, probiotika) a chirurgická – spočívající v odstranění pouche zhruba u 2 % pacientů.
4. Zánět sliznice ponechané části anorekta (cuffu) pod pouchem je znám pod názvem cuffitida. Léčí se lokální aplikací mesalazinu.
5. Pouchitida se může vyskytovat též u pacientů s UC léčených Kockovou kontinentní ileostomií.

Výskyt a klinický obraz

Pouchitida, idiopatický zánět ileálního rezervoáru, je nejčastější komplikací po IPPA a vyskytuje se až u 55 % pacientů s UC. U dětí mladších 10 let se pouchitida vyskytne až u 75 % z nich.

Klinický obraz zahrnuje vodnaté, krvavé stolice s bolestivým častým nutkáním na stolicí a křečemi v břiše. Endoskopie ukáže difuzní nebo roztroušený erytém, edém, zrnitost, drolivost, ztrátu cévní struktury, spontánní nebo kontaktní krvácení, eroze a ulcerace. Na rozdíl od UC eroze a ulcerace nemusí být kontinuální a malé ulcerace by neměly být považovány za CD. Histologický obraz pouchitidy zahrnuje akutní a chronické zánětlivé změny, abscesy v kryptách a ulcerace. Biopsie mukózy by měly být odebrány z pouche a přívodné kličky ilea, nikoliv však z místa sutury.

Léčba

Léčba pouchitidy ATB je uznávána jako metoda první volby. **Metronidazol** je spojen s rychlejší odpovědí, ale **ciprofloxacín** je považován za efektivnější, s menším počtem nežádoucích účinků. Kombinovaná ATB terapie je možná u chronické pouchitidy. Malé studie u dospělých předpokládaly, že chronická pouchitida by měla být léčena kombinací ciprofloxacínu a imidazolu nebo rifaximinu, nebo perorálním budesonidem v dávce 9 mg denně

po dobu 8 týdnů. IFX prokázal efekt u neustupující pouchitidy a CD-related komplikací pouche v sérii dospělých pacientů.

Efekt **probiotik VSL#3** v udržení remise u pacientů s chronickou pouchitidou prokázaly dvě dvojitě zaslepené placebem kontrolované studie provedené u dospělých pacientů. VSL#3 bylo pro prevenci pouchitidy účinnější než placebo v jedné studii, zatímco v druhé studii příznivý účinek na prevenci prokázán nebyl.

Chirurgické léčení pouchitidy spočívá v excizi – odstranění pouche a bylo provedeno u dětských pacientů s UC od 1 do 2 %. U dospělých pacientů byla excize pouche indikována až v 8 %.

Diferenciální dagnostika

V případě chronicky trvajících (déle než 4 týdny) nebo neustupujících symptomů připomínajících pouchitidu by se mělo pátrat po jiných diagnózách včetně cuffitidy, nepoznané CD, vředu v anastomóze, syndromu dráždivého pouche, infekční pouchitidy a striktury anastomózy.

Cuffitida může způsobit symptomy podobné pouchitidě, především krvácení. Vyskytuje se hlavně u pacientů se staplerovou anastomózou. Od pouchitidy se odliší endoskopickým vyšetřením. U dospělých pacientů byl prokázán v léčbě cuffitidy dobrý efekt mesalazinových čípků.

23 – INFEKČNÍ KOMPLIKACE A PROBLEMATIKA VAKCINACE

1. **Biologická a imunosupresivní léčba je rizikovým faktorem vzniku infekčních komplikací, a to především oportunních infekcí.**
2. **Vakcinace neživými vakcínami je možná v jakékoliv fázi imunosupresivní a biologické terapie.**
3. **Vakcinace živými vakcínami je možná 3 týdny před zahájením nebo 3 měsíce po ukončení imunosupresivní nebo biologické terapie.**
4. **U pacientů léčených imunosupresivou nebo BL je vhodné zvážit očkování proti HBV, HPV, VZV, chřipce a pneumokoku.**
5. **Efekt vakcinace může být u pacientů na imunosupresivní terapii změněný. Tvorba protilátek je často snižena a „booster efekt“ nedostatečný. Vhodné je proto sérologické ověření titru protilátek, ev. přeočkování pacienta.**

Infekční komplikace

Pacienti s IBD bez imunosupresivní terapie nejsou obecně považováni za imunokompromitované. Imunosupresivní léčba, včetně BL, je rizikovým faktorem vzniku infekčních komplikací, zejména oportunních infekcí. Riziko infekce významně stoupá v případě kombinované terapie (BL, imunosupresivum, KS). Malnutrice je pak dalším významným rizikovým faktorem oportunních infekcí, nutriční rehabilitace je tedy u takových pacientů naprosto zásadní. BL bývá spojena s vyšším rizikem rozvoje intracelulárních infekcí (např. TBC), a jiných bakteriálních (pneumokok), virových (herpetické viry) nebo mykotických infekcí. Při BL se relativně často objevují kožní a respirační infekce. U pacientů s relapsem UC je pak důležité pomýšlet na infekci CMV a *Clostridium difficile*.

Infekce virem hepatitidy B

U každého pacienta je před zahájením imunosupresivní terapie (včetně KS) a/nebo BL nutné vyšetření přítomnosti HBV infekce.

- U séronegativních pacientů je před zahájením imunosupresivní a/nebo biologické terapie doporučována vakcinace z důvodu možné infekce v průběhu léčby.
- Účinnost očkování proti HBV bývá u imunosuprimovaných pacientů méně efektivní. V takových případech je nutné podání další dávky vakcíny a po ukončení očkování je doporučováno sérologicky ověřit titr anti-HBs protilátek.
- U chronických nosičů HBsAg je doporučována profylaktická léčba antivirotiky. Měla by být zahájena dva týdny před podáním imunosupresivní a/nebo biologické terapie, trvat po celou dobu léčby a být ukončena za šest měsíců po vysazení imunosupresivní a/nebo biologické terapie.

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), které mohou být spojeny s fatálním průběhem. Před zahájením imunosupresivní léčby je proto důležité ověřit, zda byl nemocný očkovaný proti VZV nebo jestli onemocnění již v minulosti prodělal.

- V případě negativní anamnézy je nutné doplnit očkování dvěma dávkami vakcíny.
- Pokud pacient jeví příznaky infekce (neštovice, pásový opar), je indikováno podání antivirové terapie a přerušení imunosupresivní léčby.
- U imunosuprimovaného neimunizovaného pacienta, který byl v kontaktu s VZV infekcí, je doporučeno do 96 hodin od expozice provést pasivní imunizaci hyperimunním imunoglobulinem VZV-IgG a následně pacienta pečlivě monitorovat po dobu 28 dnů, jelikož v důsledku pasivní imunizace může dojít k prodloužení inkubační doby nemoci.

Infekce lidským papilomavirem

Očkování proti HPV je určeno dívkám a ženám ve věku od 9 do 26 let pro prevenci prekancerózních nebo dysplastických lézí, které jsou způsobené HPV typu 1, 6, 11 a 16. Je vhodné zahájit toto očkování ještě před prvním sexuálním kontaktem, tj. před první možnou expozicí HPV.

Infekce virem H1N1

U pacientů s IBD na imunosupresivní nebo biologické terapii bylo popsáno zvýšené riziko komplikací při onemocnění virem chřipky A (H1N1). Vakcinace proti viru sezonní chřipky nechrání proti

viru H1N1, avšak vzhledem k riziku nákazy tímto typem viru je vakcinace taktéž doporučena u všech imunosuprimovaných pacientů.

Pacientům na imunosupresivní nebo biologické terapii by měla být aplikována vakcína proti viru sezonní chřipky, viru H1N1 a pneumokoková polysacharidová vakcína, která by mohla snížit riziko komplikací při nákaze virem H1N1.

Pacienti na imunosupresivní nebo biologické terapii, kteří přišli do kontaktu s osobou s potvrzenou nebo suspektní infekcí virem H1N1, by měli obdržet profylaktickou antivirovou terapii.

Antivirová terapie by měla být zahájena u všech pacientů s infekcí H1N1, kteří jsou na imunosupresivní nebo biologické terapii. Profy-

laktické podávání antivirotik v případě, že pacient nebyl vystaven expozici H1N1, se nedoporučuje.

Infekce TBC

Očkování ani přeočkování není v současné době povinné a jeho případná aplikace by se měla řídit zásadami pro podání živé vakcíny u pacientů léčebných imunosupresiv a BL. Vzhledem ke zvýšenému riziku intracelulárních infekcí v průběhu BL je nutné monitorování pacientů à 6 měsíců s cílem vyloučení aktivní či latentní formy TBC (IGRA test – Quantiferon nebo T-SPOT test), která by byla důvodem k vysazení terapie.

24 – ANEMIE U IBD

1. **Anemie je nejčastější systémovou komplikací u nemocných s IBD.**
2. **Deficit Fe a chronický zánět jsou nejvýznamnější příčiny vzniku anemie u IBD.**
3. **Při pátrání po anemii a sideropenii je nutné vyšetřit KO, celkovou sérovou hladinu Fe, ferritin, transferin a jeho saturaci, nebo solubilní transferinový receptor (sTfR) a kalkulovaný index sTfR/log ferritin.**
4. **Screening anemie u nemocných s aktivním onemocněním je vhodné provádět každé 3 měsíce, u nemocných v remisi nebo s lehkou aktivitou nemoci každých 6 měsíců.**
5. **Léčba anemie u IBD by měla být zahájena, když klesne Hb pod hranici normy.**
6. **Lékem volby u pacientů s aktivním IBD a/nebo v případě závažné anemie z deficitu Fe (Hb <100 g/l) je intravenózní železo.**
7. **Perorální suplementace železa je často špatně tolerovaná, má špatnou compliance a může vést k relapsu onemocnění. Indikovaná je v případě lehké anemie z deficitu železa v době remise základního onemocnění.**
8. **P.o. substituce železem je indikována i u pacientů v remisi při normálním hemoglobinu a současně zjištěné sideropenii.**
9. **Léčba anemie chronických chorob (ACD) spočívá v léčbě základního onemocnění. Krevní transfuze je indikována pouze v případě život ohrožující anemie.**
10. **Substituce vit. B12 a kyseliny listové se provádí jen tehdy, je-li laboratorně prokázán jejich deficit.**

Anemie u IBD

Anemie je nejčastější systémovou komplikací IBD (6,2–75 % u CD a 8,8–81 % u UC). Je definována jako -2 SD průměrných normálních hodnot Hb vzhledem k věku a pohlaví. Až 1/3 pacientů s IBD má tzv. závažnou anemii (hemoglobin <100 g/l) a přibližně 30 % nemocných má anemii trvale. Anemie je způsobena deficitem Fe (slizniční krvácení, malabsorpce) – viz tab. 7 – a chronickým zánětem (vliv cytokinů), méně často dalšími faktory – deficit kyseliny listové a vitamínu B12, autoimunní hemolytická anemie, lékové vlivy (AZA, sulfasalazin), chirurgický výkon.

Diagnostika

Postup při diagnostice anemie u IBD je přehledně uveden na schématu 3. Vyšetřujeme KO, sérové Fe, ferritin, transferin a jeho saturaci, nebo sTfR a kalkulovaný index sTfR/log ferritin. Interval screeningu je u nemocných s aktivním onemocněním každé 3 měsíce, u nemocných v remisi/s lehkou aktivitou nemoci každých 6 měsíců.

Diagnostická kritéria ACD a kombinované ACD a deficitu železa (ACD/ID) u nemocných s IBD jsou uvedena v tab. 8–9. V nejasných případech je vhodné konzultovat hematologa.

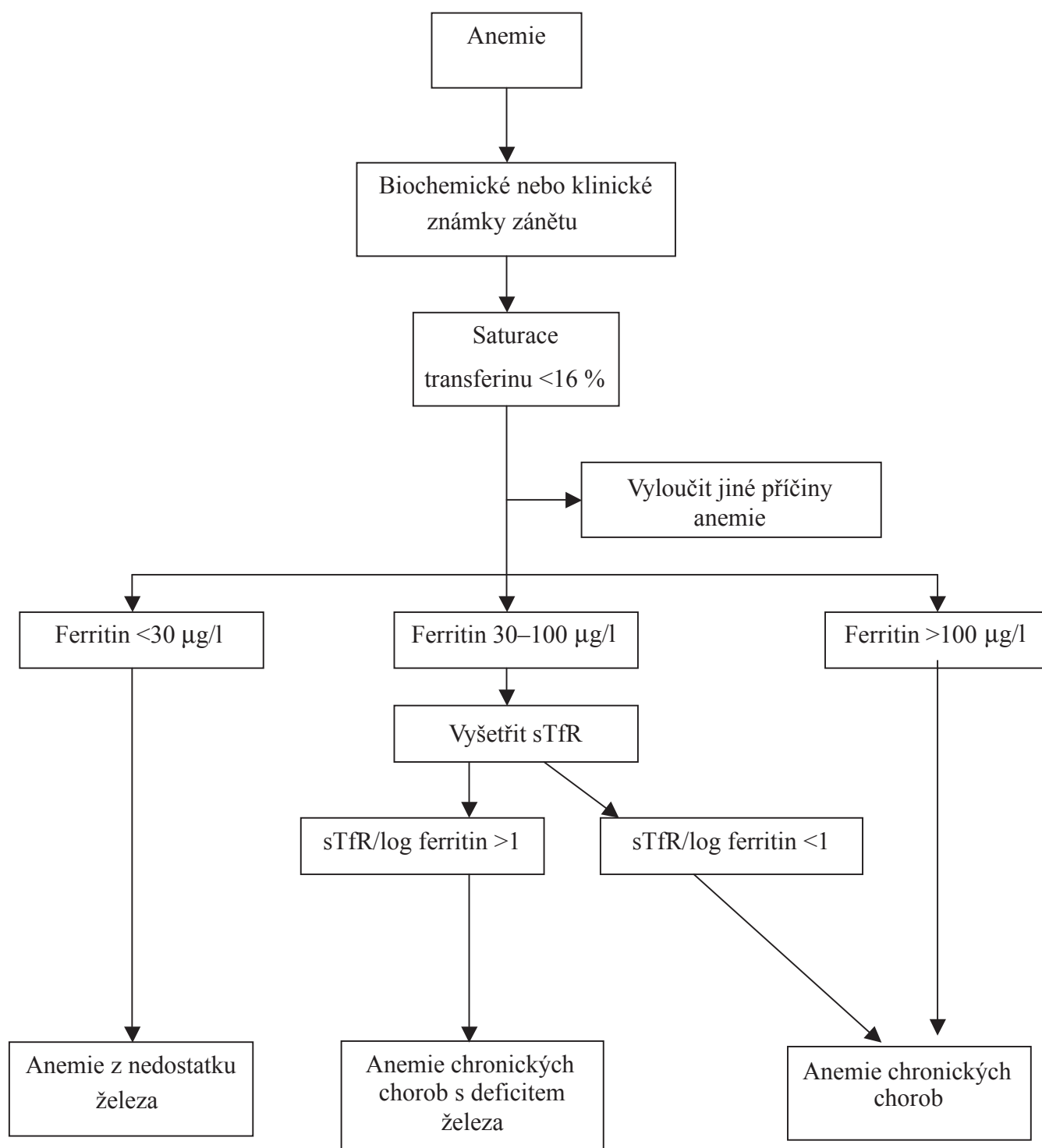


Schéma 3. Algoritmus pro diagnostiku anemie z nedostatku železa a anemie chronických chorob.

sTfR = solubilní transferinový receptor

Léčba anemie chronických chorob

Nejdůležitějším opatřením je léčba základního onemocnění – potlačení zánětlivé aktivity, prevence

krevních ztrát střešní sliznicí a dosažení remise. Transfuze krve je indikována pouze v případě život ohrožující anemie.

Tab. 7. Stupeň deficitu železa podle hodnoty ferritinu v séru a saturace transferinu u dospělých.

| | Ferritin $\mu\text{g/l}$ | Saturace transferinu % |
|---|--------------------------|------------------------|
| Deplece zásob železa u zdravých dospělých nebo u nemocných s IBD v remisi | <30 | <16 |
| Deplece železa u nemocných s aktivním IBD | <100 | <16 |
| Přiměřené zásoby železa | >100 | >16–50 |
| Riziko přetížení železem | >800 | >50 |

IBD = nespecifický střevní zánět

Tab. 8. Hematologické a biochemické ukazatele u IDA a ACD.

| | IDA | ACD | ACD/ID |
|------------------------------|---------|---------------|-------------|
| Hemoglobin (g/l) | ↓ | ↓ | ↓ |
| MCV (fl) | ↓ | N, ↓ (>72 fl) | ↓ |
| MCH (g/dl) | N/↓ | ↓/↓↓↓↓ | ↓ |
| RDW | ↑ | N/↑ | ↑ |
| Fe v séru | ↓ | ↓ | ↓ |
| Ferritin ($\mu\text{g/l}$) | ↓ (<30) | N, ↑ | N, ↓ (<100) |
| CVK | ↑/↑↑ | N, ↓ | ↓, N |
| Saturace transferinu (%) | ↓ | ↓, N | ↓ |
| sTfR | ↑ | N | N - ↑ |
| sTfR/F index | >2 | <1 | >1 (2) |
| Kostní dřev – siderofágy | ↓ - 0 | N - ↑ | ↓ - 0 |
| Kostní dřev – sideroblasty | ↓ | ↓ (<20) | ↓ |
| CRP | N | ↑ | ↑ |
| Hepcidin | ↓ | ↑ | ↓ |

Zkratky: ACD = anemie chronických onemocnění, IDA = anemie z nedostatku železa, ACD/ID = kombinovaná anemie chronických chorob a deficitu železa (ID = deficit železa), CVK = celková vazebná kapacita, MCV = střední objem erytrocytu, RDW = distribuční šíře erytrocytů, MCHC = průměrná hmotnost hemoglobinu v krvince, sTfR = solubilní transferinový receptor, sTfR/F index = solubilní transferinový receptor/log ferritin, N = normální hodnota, Fe = železo

Tab. 9. Hodnocení laboratorních nálezů u IDA a ACD.

| | IDA bez přítomnosti známek zánětu | IDA v přítomnosti známek zánětu | ACD |
|-------------------|-----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|
| ST % | <16 % | <16 % | <16 % |
| ferritin | <30 $\mu\text{g/l}$ | <100 $\mu\text{g/l}$ | >100 $\mu\text{g/l}$ |
| sTfR/log ferritin | >1 | >1 | <1 (ferritin 30–100 $\mu\text{g/l}$) |

Zkratky: ACD = anemie chronických onemocnění, IDA = anemie z nedostatku železa, ST = saturace transferinu, sTfR = solubilní transferinový receptor

Ferroterapie

Cílem je normalizace hladiny Hb. Terapii zahajujeme při poklesu Hb pod hranici normy nebo při nálezů sideropenie.

Intravenózní léčba a erythropoetin

I.v. léčba je u pacientů s aktivním IBD metodou volby. Je efektivnější, lépe tolerována a vede k výraznějšímu zlepšení kvality života ve srovnání

s p.o. léčbou. Odpověď na i.v. léčbu se udává u 70–80 % léčených pacientů. Indikací je aktivita IBD, Hb <100 g/l, intolerance nebo nedostatečný efekt p.o. suplementace, současná terapie erythropoetinem (EPO), preference pacienta.

Při nedostatečné odpovědi na i.v. suplementaci Fe lze léčbu kombinovat s EPO – příznivá odpověď na kombinovanou léčbu je u 75 až 100 % případů (vzestup Hb o >20 g/l, nebo jeho normalizace během 4 týdnů léčby). Prozánetlivé cytokiny indukují nedostatečnou tvorbu EPO a sníženou odpověď na endogenní EPO.

Přípravky k i.v. terapii deficitu Fe

- **Venofer inj.** – 1 amp. (5 ml) = 100 mg Fe³⁺
Dávka musí být stanovena na základě celkového deficitu železa, podle následujícího vzorce:

$$\text{Celkový deficit Fe (mg)} = \text{tělesná hmotnost (kg)} \times (\text{cílový Hb} - \text{současný Hb (g/l)}) \times 0,24 + \text{depotní Fe (mg)}$$

Do 35 kg tělesné hmotnosti: depotní železo = 15 mg/kg tělesné hmotnosti

Nad 35 kg tělesné hmotnosti: cílové depotní železo 500 mg

Max. jednorázová dávka: dospělý 200 mg, **děti 3 mg/kg (= 0,15 ml/kg) 1–3x týdně**

Aplikace: infuze v ředění 1 ml (20 mg Fe) max. v 20 ml 0,9% roztoku NaCl

Rychlost aplikace: 100 mg minimálně 15 min.

- **Ferlecit inj.** – 1 amp. (5 ml) = 62,5 mg Fe³⁺
Dávka musí být stanovena na základě celkového deficitu železa, podle následujícího vzorce:

$$\text{Požadované množství Fe (mg)} = \text{tělesná hmotnost (kg)} \times (16 - \text{akt. Hb}) \times 2,5$$

Max. jednorázová dávka: dospělý 200 mg Fe³⁺, **děti 1,5 mg/kg, 3x týdně**

- **Ferrinject inj.** – 1 amp. (10 ml) = 500 mg Fe³⁺
Max. jednotlivá dávka je 1000 mg 1x týdně. **Nesmí se překročit kumulativní dávka Fe** uvedená v tab. 10. Podávání přípravku Ferrinject u dětí nebylo hodnoceno, proto se u dětí do 14 let nedoporučuje.

Tab. 10. Maximální kumulativní dávka preparátu Ferrinject inj.

| Hb (g/dl) | Pacienti s tělesnou hmotností | Pacienti s tělesnou hmotností |
|-----------|-------------------------------|-------------------------------|
| | 35 kg až 70 kg | ≥70 kg |
| <10 | 1500 mg | 2000 mg |
| ≥10 | 1000 mg | 1500 mg |

Hb = hemoglobin

Tab. 11. Dávkování preparátu Maltofer sir.

| | Manifestní deficit Fe | Latentní deficit Fe | Preventivní léčba |
|---|-----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Děti do 1 roku | 2,5–5 ml denně (25–50 mg Fe) | - | - |
| Děti 1–12 let | 5–10 ml denně (50–100 mg Fe) | 2,5–5 ml denně (25–50 mg Fe) | - |
| Děti nad 12 let, dospělí a kojící ženy | 10–20 ml denně (100–200 mg Fe) | 5–10 ml denně (50–100 mg Fe) | - |
| Těhotné ženy | 20 ml denně (200 mg Fe) | 10 ml denně (100 mg Fe) | 5–10 ml denně (50–100 mg Fe) |

Fe = železo

Perorální suplementace Fe

Perorální terapie Fe je indikována pouze u pacientů s mírnou aktivitou IBD nebo v remisi onemocnění, s mírným stupněm anemie. Perorální suplementace nekompensuje dostatečně pokračující krevní ztráty a má řadu negativních GIT účinků (pálení žáhy, nauzea, tlak v žaludku, zvracení, nechutenství, průjem, zácpa, tmavý povlak na zubech). Non-compliance se udává až u 1/3 pacientů. **Cca 90 % p.o. přijatého Fe se nevstřebává.** Nevstřebaň Fe zvyšuje oxidativní stres a může agravovat symptomy IBD. Perorální Fe se nesmí podávat při současném parenterálním podávání Fe.

Resorpci Fe snižují antacida obsahující Mg, Ca, Al, Na-hydrokarbonát, dále přípravky s obsahem Ca, cimetidin, deferoxamin, oxaláty, fosfáty. Pokud je nevyhnutelné současné podávání, je třeba zachovat alespoň 4 hodiny odstup mezi podáním Fe a dalšího léku. Resorpci železa snižují také některé potraviny (např. celozrnný chléb a obilniny obsahující fytáty, vejce) a nápoje (mléko, káva, alkalické minerálky, černý nebo zelený čaj). Dimerkaprol zvyšuje toxicitu Fe. Fe snižuje absorpci cefdiniru, tetracyklinů, fluorochinolonů, etidronátu a penicilaminu, levodopy, methyldopy a kaptoprilu.

Léčba je efektivnější, pokud se přípravky s obsahem Fe podávají 1/2 hodiny před jídlem nebo 2 hodiny po jídle. Vzhledem k možnému dráždění GIT se však přípravky Fe mohou podávat i při jídle nebo po jídle, a to i za cenu určitého snížení resorpce a prodloužení doby terapie.

Manifestní deficit Fe léčíme 3–5 měsíců až do dosažení normálních hodnot Hb. Poté v léčbě ještě několik týdnů pokračujeme k doplnění zásob Fe. Latentní deficit Fe léčíme 2–3 měsíce.

Perorální přípravky s obsahem Fe:

- **Aktiferrin, perorální kapky** – 1 ml (= 18 kapek) obsahuje 9,48 mg Fe²⁺. Obvyklá dávka pro děti je 5 kapek (tj. 2,63 mg Fe²⁺)/kg tělesné hmotnosti a den, rozdělených do 2–3 jednotlivých dávek.
- **Aktiferrin, sirup** – 1 kávová lžička (= 5 ml) sirupu obsahuje 34,2 mg Fe²⁺. Obvyklá dávka pro děti je 0,4 ml/kg tělesné hmotnosti a den, rozdělených do 2–3 jednotlivých dávek, nejvýše 3x denně 5 ml.
- **Aktiferrin, měkké tobolky** – 34,5 mg Fe²⁺ v jedné tobolce. Děti starší 12 let: při manifestní sideropenii 2–3x denně 1 tobolka, při prelatentní a latentní sideropenii nebo dráždění GIT 1x denně 1 tobolka. Děti od 6 do 12 let: 1 tobolka denně.
- **Maltofer, sirup** – 10 mg Fe³⁺ v 1 ml. Dávku rozdělit do 2–3 dávek. Dávkování je uvedeno v tab. 11.
- **Sorbifer Durules tbl.** – 100 mg Fe²⁺ a acidum ascorbicum 60 mg v jedné potahované tabletě. Děti nad 12 let věku: 1–2x 1 tbl. denně (max. 3–4 tbl. denně ve dvou dávkách). Sorbifer snižuje resorpci a dostupnost chinolonových ATB.
- **Tardyferon tbl.** – tablety s řízeným uvolňováním – 80 mg Fe v 1 tbl. U lehkých forem sideropenické anemie a u latentního nedostatku Fe: 1 tbl. denně – ráno. U těžké sideropenické anemie 2x 1 tbl. denně – ráno a večer. U dětí starších 10 let: 1 tbl. denně – ráno. Tablety se zapíjejí vodou nerozkousané, 1/2–1 hodinu před jídlem nebo 2 hodiny po jídle.

LITERATURA

1. **Sandhu BK, Fell JM, Beattie RM, et al.** Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in children in the United Kingdom. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: S1–S13.
2. **Wilson D, Thomas A, Croft N, et al.** Systematic review of the evidence base for the medical treatment of paediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: S14–S34.
3. **Turner D, Levine A, Escher JC, et al.** Management of pediatric ulcerative colitis: A Joint ECCO and ESPGHAN Evidence-Based Consensus Guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Jul 4 [Epub ahead of print].
4. **Turner D, Travis SP, Griffiths AM, et al.** Consensus for managing acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review and joint statement from ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group of ESPGHAN. *Am J Gastroenterol* 2011; 106 (4): 574–588.
5. **Turner D, Mack D, Leleiko N, et al.** Severe pediatric ulcerative colitis: a prospective multicenter study of outcomes and predictors of response. *Gastroenterology* 2010; 138 (7): 2282–2291.
6. **Turner D, Griffiths AM.** Acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17 (1): 440–449.
7. **Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH, et al.** World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. *Inflammatory Bowel Diseases* 2010; 16 (1): 112–124.
8. **Van Assche G, Dignass A, Panes J, et al.** The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2010; 4 (1): 7–27.
9. **Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al.** The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis* 2010; 4 (1): 28–62.
10. **Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, et al.** The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis* 2010; 4 (1): 63–101.
11. **Stange EF, Travis SP, Vermeire S, et al.** European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2008; 2 (1): 1–23.
12. **Travis SP, Stange EF, Lemann M, et al.** European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis* 2008; 2 (1): 24–62.
13. **Biancone L, Michetti, P, Travis, S, et al.** European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Special situations. *Journal of Crohn's and Colitis* 2008; 2: 63–92.
14. **IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.** Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis – the Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41 (1): 1–7.
15. **Levine A, Wilson DC, Turner D, et al.** Diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents: The Revised Porto Criteria. V tisku.
16. **de Bie CI, Buderus S, Sandhu BK, et al.** Diagnostic workup of paediatric patients with inflammatory bowel disease in Europe: results of a 5-year audit of the EUROKIDS registry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 374–380.
17. **van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, et al.** Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008; 135 (4): 1114–1122.
18. **Levine A, de Bie CI, Turner D, et al.** Atypical disease phenotypes in pediatric ulcerative colitis: 5-year analyses of the EUROKIDS Registry. *Inflamm Bowel Dis* 2012 May 8 [Epub ahead of print].
19. **Bousvaros A, Antonioli DA, Colletti RB, et al.** Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults: report of a working group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44 (5): 653–674.
20. **Levine A, Griffiths A, Markowitz J, et al.** Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17 (6): 1314–1321.
21. **Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, et al.** Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12: 439–447.
22. **Turner D, Otley AR, Mack D, et al.** Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology* 2007; 133 (2): 423–432.
23. **Turner D, Hyams J, Markowitz J, et al.** Appraisal of the pediatric ulcerative colitis activity index (PUCAI). *Inflammatory Bowel Diseases* 2009; 15 (8): 1218–1223.
24. **Braegger C, Decsi T, Dias JA, et al.** Practical approach to paediatric enteral nutrition: A comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51 (1): 110–122.
25. **Critch J, Day AS, Otley A, et al.** Use of enteral nutrition for the control of intestinal inflammation in pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54 (2): 298–305.
26. **Andrews JM, Travis SPL, Gibson PR, Gasche C.** Systematic review: does concurrent therapy with 5-ASA and immunomodulators in inflammatory bowel disease improve outcomes? *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2009; 29 (5): 459–469.
27. **Timmer A, McDonald JW, Macdonald JK.** Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane database of systematic reviews* 1: CD000478, 2007.
28. **Gisbert JP, Linares PM, McNicholl AG, et al.** Meta-analysis: the efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30 (2): 126–137.

29. **Yamamoto S, Nakase H, Matsuura M, et al.** Tacrolimus therapy as an alternative to thiopurines for maintaining remission in patients with refractory ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45 (6): 526–530.
30. **Khan KJ, Dubinsky MC, Ford AC, et al.** Efficacy of immunosuppressive therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106 (4): 630–642.
31. **Sandborn WJ.** A review of immune modifier therapy for inflammatory bowel disease: azathioprine, 6-mercaptopurine, cyclosporine, and methotrexate. *Am J Gastroenterol* 1996; 91 (3): 423–433.
32. **Bortlík M, Ďuricová D, Kohout P, et al.** Doporučení pro podávání biologické terapie u idiopatických střevních zánětů. 2. vyd. *Gastroent Hepatol* 2012; 66: 12–22.
33. **Mahadevan U, Cucchiara S, Hyams JS, et al.** The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: pregnancy and pediatrics. *Am J Gastroenterol* 2011; 106 (2): 214–223.
34. **Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, et al.** Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007; 132 (3): 863–873.
35. **Hyams J, Walters TD, Crandall W, et al.** Safety and efficacy of maintenance infliximab therapy for moderate-to-severe Crohn's disease in children: REACH open-label extension. *Curr Med Res Opin* 2011; 27 (3): 651–662.
36. **Hyams J, Damaraju L, Blank M, et al.** Induction and maintenance therapy with Infliximab for children with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 391–399.
37. **Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK.** Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 3: CD005112, 2006.
38. **Afif W, Loftus EV Jr, Faubion WA, et al.** Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105 (5): 1133–1139.
39. **Russell RK, Wilson ML, Loganathan S, et al.** A British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition survey of the effectiveness and safety of adalimumab in children with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33 (8): 946–953.
40. **Hyams J, Griffiths A, Markowitz J, et al.** Induction and maintenance adalimumab therapy for the treatment of moderate to severe Crohn's disease in children. 6th Congress of ECCO, Dublin, Ireland, 2011.
41. **Rosh JR, Lerer T, Markowitz J, et al.** Retrospective evaluation of the safety and effect of Adalimumab therapy (RESEAT) in pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (12): 3042–3049.
42. **Heyman MB, Kirschner BS, Gold BD, et al.** Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): analysis of a pediatric IBD consortium registry. *J Pediatr* 2005; 146 (1): 35–40.
43. **Ruemmele FM, El Khoury MG, Talbotec C, et al.** Characteristics of inflammatory bowel disease with onset during the first year of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43 (5): 603–609.
44. **Mamula P, Telega GW, Markowitz JE, et al.** Inflammatory bowel disease in children 5 years of age and younger. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2005–2010.
45. **Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, et al.** Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106 (4): 661–673.
46. **Naidoo K, Gordon M, Fagbemi AO, et al.** Probiotics for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD007443, 2011.
47. **Patel HI, Leichtner AM, Polodny AH, Shamberger RC.** Surgery for Crohn disease in infants and children. *J Pediatr Surg* 1997; 32: 1063–1068.
48. **Fraser JD, Garey CL, Laituri CA, et al.** Outcome of laparoscopic and open total colectomy in the pediatric population. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2010; 20 (7): 659–660.
49. **Mattioli G, Pini-Prato A, Barabino A, et al.** Laparoscopic approach for children with inflammatory bowel diseases. *Pediatr Surg Int* 2011; 27 (8): 839–846.
50. **da Luz Moreira A, Kiran RP, Lavery I.** Clinical outcomes of ileorectal anastomosis for ulcerative colitis. *Br J Surg* 2010; 97 (1): 65–69.
51. **Gray BW, Drongowski RA, Hirschl RB, Geiger JD.** Restorative proctocolectomy without diverting ileostomy in children with ulcerative colitis. *J Pediatr Surg* 2012; 47: 204–208.
52. **Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, et al.** European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2009; 3: 47–91.
53. **De Greef E, Vandenplas Y, Veereman-Wauters G.** Opportunistic infections in paediatric inflammatory bowel disease patients. *Arch Dis Child* 2012; 97 (1): 5–7.
54. **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.
55. **Gasche Ch, Berstad A, Befrits R, et al.** Guidelines on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anemia in Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases* 2007; 13 (12): 1545–1553.