

Analýza farmakoterapie Crohnovej choroby v pediatrickej a dospeljej populácii

Mária Kolesárová¹, Anita Vassová¹, Dana Marcinčáková¹, Ján Kyselovič^{1, 2}, Andrea Gažová³

¹Katedra farmakológie a toxikológie, Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie, Košice, Slovenská republika

²V. interná klinika, Lekárska fakulta Univerzity Komenského a Univerzitná nemocnica Bratislava, Nemocnica Ružinov, Bratislava, Slovenská republika

³Ústav farmakológie a klinickej farmakológie, Lekárska fakulta Univerzity Komenského, Bratislava, Slovenská republika

Crohnova choroba (MC – *morbus Crohn*) je chronické zápalové ochorenie gastrointestinálneho traktu neznámeho pôvodu charakterizované obdobiami relapsu a remisie.

Cieľom štúdie bola analýza farmakologickej terapie MC u dospelých a pediatrických pacientov prostredníctvom preskripcí na Slovensku za rok 2021.

Údaje boli získané z Národného centra zdravotníckych informácií Slovenskej republiky. Počet preskripcí predstavoval 21 834 preskripčných záznamov (PZ), z ktorých 988 (4,53 %) bolo pre pediatrických pacientov (do 18 rokov) a 20 846 (95,47 %) pre dospelých pacientov. Zo získaných PZ boli vyhodnotené vek a pohlavie pacientov, predpísané liečivá na liečbu MC u dospelých a pediatrických pacientov vrátane biologických liečiv.

Z vyhodnotených výsledkov preskripcie vyplýva, že MC na Slovensku najčastejšie postihuje mužskú populáciu. Najčastejší výskyt MC sa zaznamenal v pediatrickej populácii od 11 do 17 rokov a u mladých dospelých do 45 rokov. Farmakologická analýza ukázala, že v terapii MC bol preferovaný konvenčný terapeutický prístup vo forme aminosalicylátov, imunosupresív a kortikosteroidov v pediatrickej aj dospeljej populácii pacientov. Biologická liečba bola predpisovaná v pediatrickej populácii na úrovni 10,83 % a u dospelých pacientov na úrovni 14,91 %. Z biologických liečiv sa najčastejšie aplikovali liečivá ako adalimumab a infliximab ako u detí, tak aj u dospelých pacientov. Preskripciu liečiv mohli ovplyvniť viaceré faktory, medzi ktoré patrí aktivita a rozsah ochorenia, dostupnosť liečiva a jeho spôsob podávania, preferencie a compliance pacienta či finančná náročnosť liečby.

Kľúčové slová: Crohnova choroba, terapia, detská populácia, dospelá populácia.

Analysis of Crohn's disease pharmacotherapy in the child and adult population

Crohn's disease (MC – *morbus Crohn*) is a chronic inflammatory disease of the gastrointestinal tract of unknown origin characterized by periods of relapse and remission.

The aim of the study was the analysis of pharmacological therapy of MC in adults and pediatric patients through prescription in Slovakia for the year 2021.

The data were obtained from the National Center for Health Information of the Slovak Republic. The number of prescriptions represented 21 834 prescription records (PZ), of which 988 (4.53 %) were PZ for pediatric patients (up to 18 years) and 20 846 (95.47%) for adult patients. Information such as the age and gender of the patients, the drugs prescribed for the treatment of MC in adults and pediatric patients, including biological drugs in the therapy of MC, were evaluated from the obtained PZ.

The evaluated prescription results show that MC in Slovakia most often affects the male population. The most frequent occurrence of MC was recorded in the pediatric population from 11 to 17 years old and in young adults up to 45 years old. Pharmacological analysis showed that the conventional therapeutic approach in the form of aminosalicylates, immunosuppressants and corticosteroids was preferred in the therapy of MC in both pediatric and adult patient populations. Biological treatment was prescribed in the pediatric population at the level of 10.83 % and in adult patients at the level of 14.91 %. Of the biological drugs, drugs such as adalimumab and infliximab were most often used in both children and adult patients.

The prescription of drugs could be influenced by several factors, among which are the activities and extent of diseases, the availability of drugs and its method of administration or patient preferences and compliance, or the financial year of treatment.

Key words: Crohn's disease, therapy, pediatric population, adult population.

Úvod

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

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

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

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

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

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

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

Ciele práce

Cieľom štúdie bola analýza preskripcie liečiv v terapii MC v dospeléj a pediatrickej populácii za rok 2021 na Slovensku.

Metodika práce

Výsledky boli získané z Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) Slovenskej republiky. NCZI poskytlo všetky záznamy o preskripcii liekov na diagnózu K50–K50.9 Crohnova choroba podľa Medzinárodnej klasifikácie chorôb 10 (MKCH 10) za rok 2021, čo predstavovalo 21 834 preskripcii. Pojem preskripcia predstavuje 1 preskripčný záznam (PZ). Z 21 834 PZ bolo 988 preskripcii pre pediatrických pacientov (do 18 rokov) a 20 846 preskripcii pre dospelých pacientov.

Zo získaných PZ pre MC za rok 2021 boli vyhodnotené informácie ako vek a pohlavie pacientov, predpísané liečivá na liečbu MC u dospelých a pediatrických pacientov vrátane biologických liečiv používaných na terapiu MC. Pri spracovaní informácií boli dodržané všetky zásady o ochrane osobných údajov pacientov.

Informácie získané z NCZI sa zaznamenali do tabuľkového procesora Microsoft Excel 2017, v ktorom boli jednotlivé PZ spracované do tabuliek a následne z nich vytvorené grafy s percentuálnym vyhodnotením výsledkov.

Výsledky

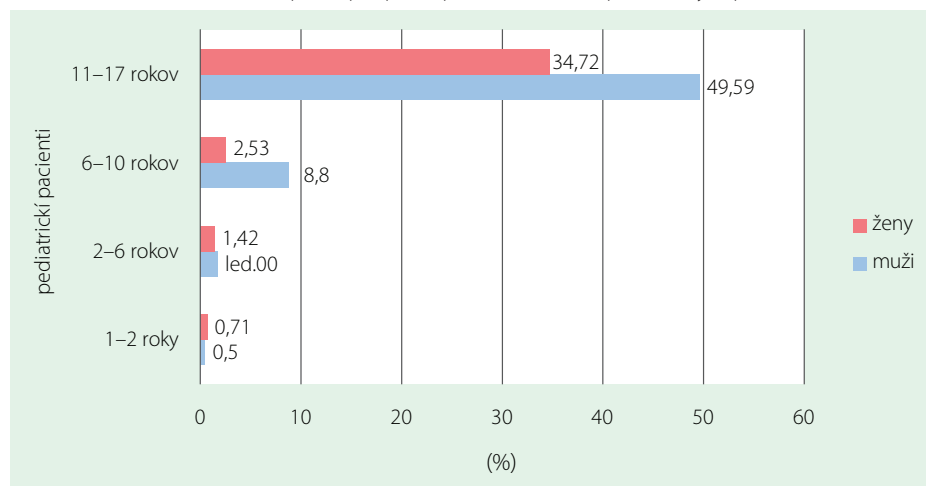
Vek a pohlavie pacientov

Celkový počet preskripcii pri diagnóze K50–K50.9 Crohnova choroba podľa MKCH 10 bol v roku 2021 na Slovensku 21 834. Z celkového počtu preskripcii bolo 988 (4,53 %) predpísaných pre pediatrickú populáciu a 20 846 (95,47 %) pre dospelých pacientov. MC najčastejšie postihuje mužské pohlavie vo všetkých pediatrických vekových kategóriách (Graf 1). U dospelých vo vekovej kategórii od 18 do 55 rokov sa MC vyskytovala prevažne u mužov. Nad 56 rokov bola častejšia prevalencia MC u žien. Najviac preskripcii na MC bolo vo veku 36 až 45 rokov (Graf 2).

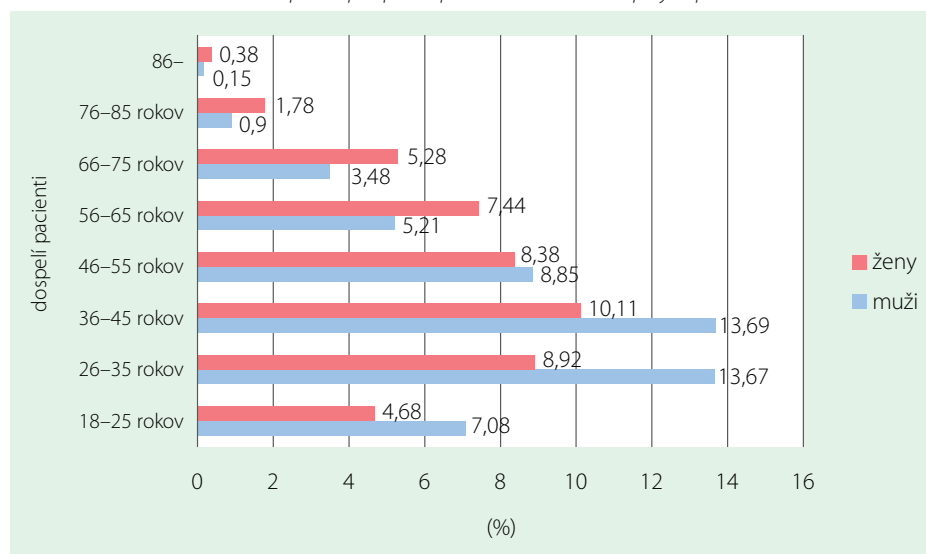
Analýza farmakoterapie

Z 988 PZ na MC pre pediatrických pacientov boli najčastejšie predpísované imunosupresíva (22,27 %) a aminosalicyláty (17 %) (Graf 3). Okrem terapie na MC boli u pacientov

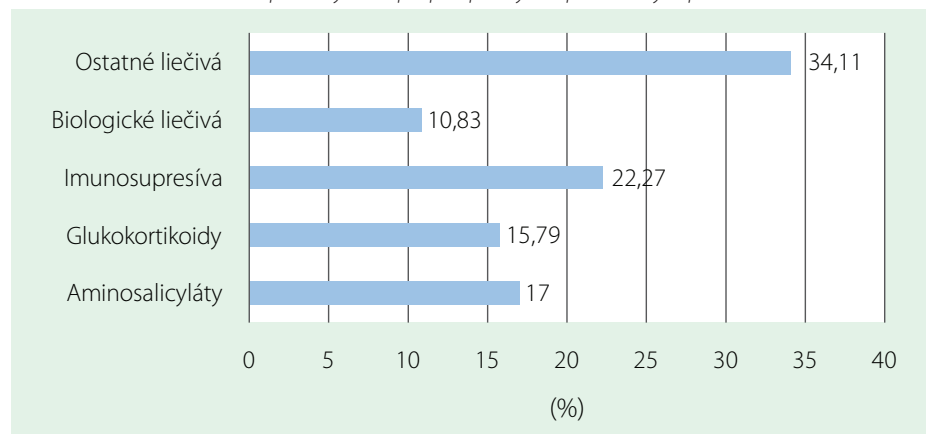
Graf 1. Percentuálne zloženie preskripcii podľa pohlavia a veku u pediatrických pacientov MC



Graf 2. Percentuálne zloženie preskripcii podľa pohlavia a veku u dospelých pacientov MC

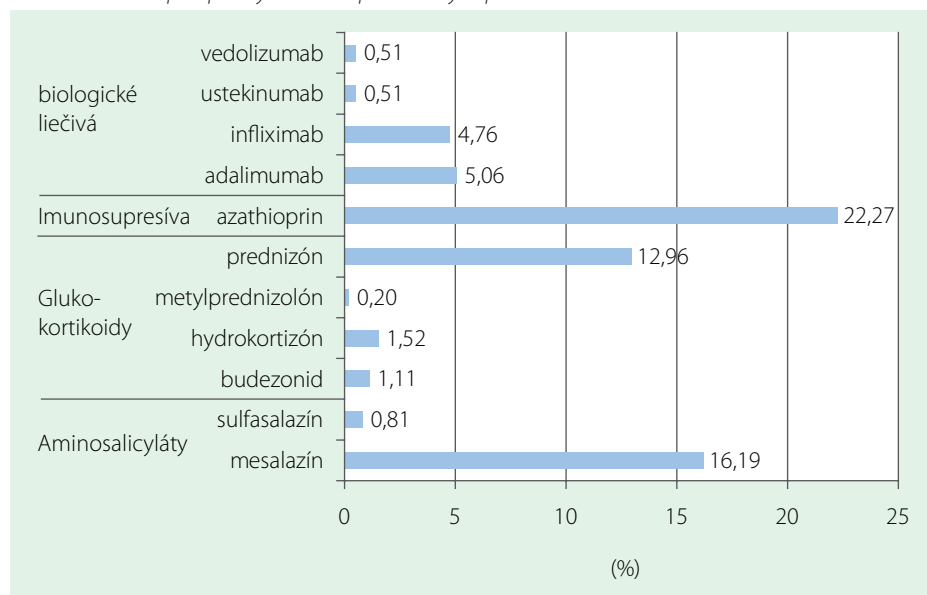
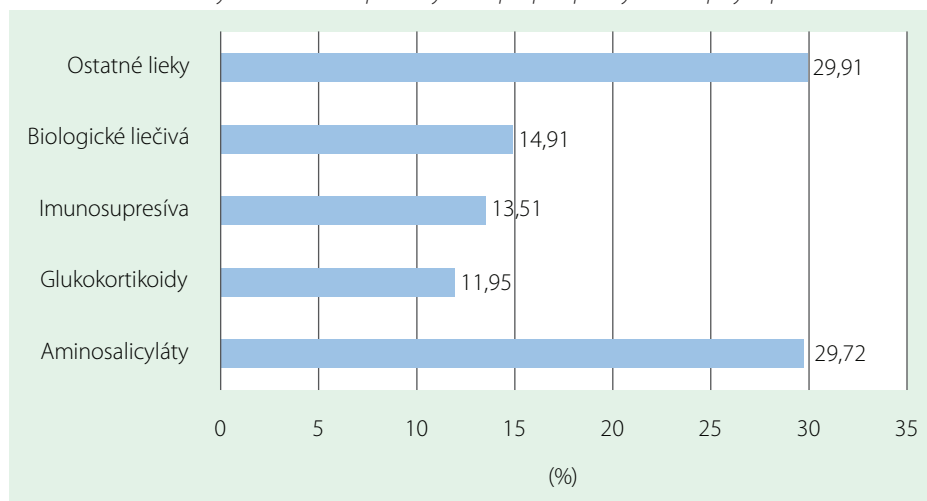
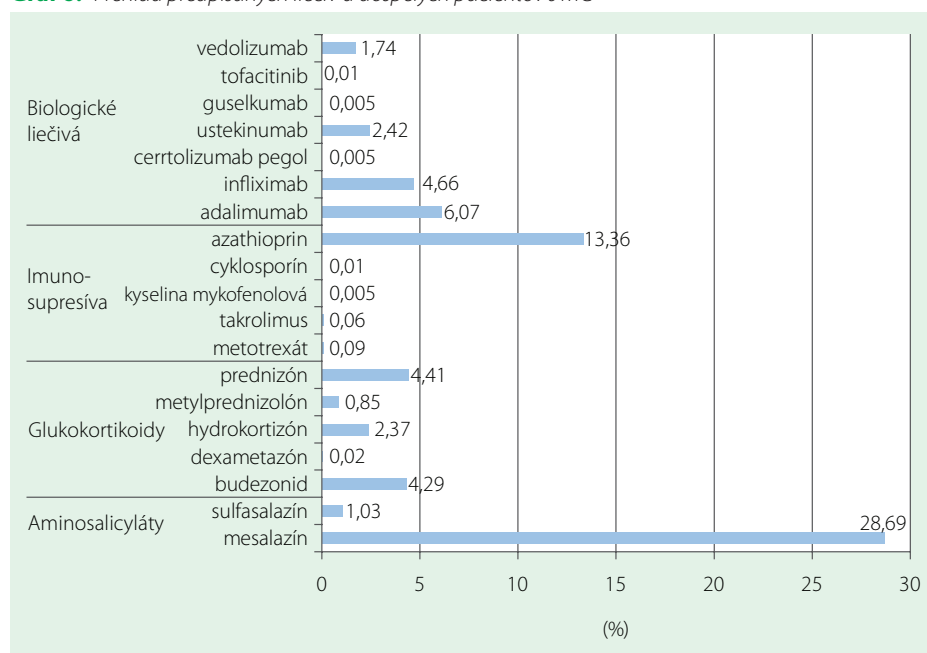


Graf 3. Prehľad farmakoterapeutických skupín predpísaných u pediatrických pacientov s MC



predpísované aj ostatné liečivá (34,11 %), ktoré zahŕňali antibiotiká, antimykotiká, antihistaminiká, laxatíva, inhibítory protónovej pumpy, spazmolytiká, prokinetiká, antianemiká, multienzymy, minerálne doplnky, antidiaroidné mikroorganizmy, erytrocyty a plazma, parasymptomimetiká, hepatoprotektíva.

Z konkrétnych liečiv bol v terapii MC u detí najčastejšie predpísaným liečivom azatioprin (22,27 %) a mesalazín (16,19 %), z glukokortikoidov hlavne prednizón (12,96 %). V prípade biologickej liečby sa najčastejšie predpisoval IFX (4,76 %) a ADA (5,06 %) (Graf 4).

Graf 4. Prehľad predpísaných liečiv u pediatrických pacientov s MC**Graf 5.** Prehľad hlavných farmakoterapeutických skupín predpísaných u dospelých pacientov s MC**Graf 6.** Prehľad predpísaných liečiv u dospelých pacientov s MC

V terapii MC v dospeljej populácii boli najčastejšie predpisované aminosalicyláty v 29,72 % a biologické liečivá v 14,91 % (Graf 5). Z ostatných liečiv (29,91 %) boli u pacientov predpisované antibiotiká, antimykotiká, antivirotiká, antiparazitiká, opioidné analgetiká, analgetiká-antipyretiká, laxatíva, antihistaminiká, inhibítory protónovej pumpy, spazmolytiká, prokinetiká, antianemiká, multienzymy, vitamíny, nesteroidné antiflogistiká, minerálne doplnky, antidiaroidné mikroorganizmy, erytrocyty a plazma, parasymptomimetiká, hepatoprotektíva, antiemetiká, cytokíny, roztoky na parenterálnu výživu.

Najčastejšie predpísaným liečivom v terapii MC bol mesalazín (28,69%), azathioprin (13,36%) a z glukokortikoidov hlavne prednizón (4,41%). V prípade biologickej liečby išlo najčastejšie o IFX (4,66%) a ADA (6,07%) (Graf 6).

Diskusia

Cieľom štúdie bola analýza farmakoterapie MC v dospeljej a pediatrickej populácii prostredníctvom preskripcie.

Celkový počet preskripcií získaných z NCZI na diagnózu MC podľa MKCH 10 za rok 2021 bol 21 834 receptov. Vyhodnotené výsledky preskripcie ukazujú, že incidencia MC v populácii v priebehu roka 2021 bola vyššia u dospelých pacientov (95,47%) oproti pediatrickej populácii (4,53 %). Aj keď je podiel výskytu MC oveľa nižší v pediatrickej populácii, malnutícia sprevádzajúca MC má oveľa väčší dopad na rastúce dieťa ako na dospelého pacienta. Strata hmotnosti sa prejavuje u 40–90 % detí, taktiež býva pozorovaná sekundárna amenorea u pacientok s úbytkom hmotnosti (5).

V súbore detských pacientov sa MC častejšie manifestovala u chlapcov (59,89 %), čo koreluje aj so štúdiami, ktoré potvrdzujú, že MC u detí do 15 rokov sa častejšie vyskytuje u chlapcov ako u dievčat (5). Výsledky výskumu ukazujú, že väčšina pediatrických pacientov bola vo veku 11–17 rokov (84,31 %). Podobné výsledky zaznamenávajú aj iné štúdie, z ktorých vyplýva, že približne 10 % pacientov s MC je diagnostikovaných pred dovŕšením 17. roku života (22). Iná štúdia uvádza, že najvyšší výskyt potvrdennej diagnózy MC je medzi 12. a 25. rokom života (23).

V porovnaní s výsledkami u pediatrických pacientov postihovala MC v dospelosti takisto

častejšie mužov, hlavne vo vekovej kategórii 18–55 rokov. Nad 56 rokov sa MC častejšie vyskytovala u žien, čo môže byť spôsobené dlhším priemerným vekom u žien. V prípade MC v dospeljej populácii bolo najviac receptov predpísaných pre vekovú kategóriu 36–45 rokov (23,80 %).

Vzhľadom na kľúčovú úlohu cytokínov pri rozvoji črevného zápalu sa všetky súčasné terapie IBD zameriavajú na následné mechanizmy v zápalovej odpovedi hostiteľa (24). Základ farmakologickej terapie MC tvoria aminosalicyláty (mesalazín a sulfasalazín), kortikosteroidy, imunomodulátory (tiopuríny a metotrexát) a antibiotiká (9). V posledných troch desaťročiach sa v terapeuticknej stratégii MC využívalo viacero biologických liečiv vrátane látok proti TNF- α (infliximab, adalimumab a certolizumab), antiintegrínových látok (vedolizumab) a anti-IL-12/IL-23 liečiv (ustekinumab) (25).

Súčasným cieľom v starostlivosti o pacientov s IBD pre všetky vekové kategórie je dosiahnutie hojenia sliznice čreva (26). Zvlášť u detí je docielenie skorej remisie veľmi žiaduce, lebo má pozitívny vplyv na normálny rast a vývoj dieťaťa, kvalitu jeho života, čím sa znižuje aj psychická záťaž (27). IBD ochorenie u detí má agresívnejší priebeh, preto by sa v terapii mali najčastejšie používať imunomodulátory a biologiká (27). Mnohé štúdie a ich dôkazy poukazujú na to, že včasné zavedenie imunomodulátorov a biologických terapií („zhora nadol“) vedie k hlbokšej remisii u vysokorizikových pediatrických pacientov, ktorí napr. nereagujú na štandardnú liečbu, majú spomalený rast alebo oneskorenú pubertu. Hlboká remisia charakterizuje stav pacienta, u ktorého je liečba schopná vyvolať a udržať endoskopické hojenie sliznice čreva, čo má pozitívny vplyv na priebeh ochorenia, znižuje počet klinických relapsov, hospitalizácií a chirurgických výkonov (28). Zatiaľ čo konvenčný „step up“ terapeutický prístup, ktorý sa zakladá na aminosalicylátoch, kortikosteroidoch a imunomodulátoroch, sa u vysokorizikových pediatrických pacientov s MC javí čoraz zastaralejší (29, 30).

Na Slovensku boli v roku 2021 v terapii MC v pediatrickej populácii predpisované imunosupresíva (22,27 %) a aminosalicyláty (17 %), po nich boli v terapii indikované glukokortikoidy (10,83 %) a biologiká v 10,83 %, čo

môže poukazovať na konvenčný terapeutický prístup alebo menší výskyt vysokorizikových pediatrických pacientov.

U dospelých pacientov boli najčastejšie predpisované aminosalicyláty (29,72 %), biologiká (14,91 %), imunosupresíva (13,51 %) a kortikosteroidy boli indikované v 11,95 % prípadov.

Z imunosupresív bolo u detí predpisované jediné liečivo azatioprin. V prípade dospelých pacientov sa zo skupiny imunomodulátorov okrem azatioprínu (13,36 %) využívali aj ďalšie liečivá, ako napr. metotrexát, takrolimus, cyklosporín a kyselina mykofenolová. Azatioprin patrí medzi tiopuríny, čo sú purínové analógy používané na udržanie remisie ochorenia u pacientov s MC a UC (31, 32). Azatioprin sa neenzymaticky rozkladá na 6-MP, ktorý sa potom metabolizuje na svoju aktívnu zložku 6-tioguanín nukleotid (6-TGN) (33). 6-TGN inhibuje proliferáciu T a B lymfocytov, čo vedie k zníženiu počtu cytotoxických T buniek a plazmatických buniek (33). Tieto liečivá sú schopné blokovat rýchlu proliferáciu buniek podieľajúcu sa na zápalových procesoch, čo vedie k imunosupresii (32). Tiopuríny sú látky šetriace steroidy a prejavili sa ako účinná udržiavacia liečba u pediatrických pacientov s IBD. Štúdie potvrdili výrazne nižšie kumulatívne dávky steroidov a mieru relapsov po 18 mesiacoch u detí liečiacich sa 6-MP v porovnaní s placebom (9 % oproti 47 %), ako aj zníženú potrebu operácie pri MC (26, 34).

Napriek tomu, že sa používanie aminosalicylátov v terapii MC už veľmi neodporúča pre ich obmedzenú účinnosť, v našom súbore pediatrických a dospelých pacientov sa predpisovali často (1). Lekári uprednostňovali konkrétne liečivo mesalazín, ktorý pôsobí lokálne na sliznicu tráviaceho traktu, s minimálnym systémovým účinkom. Napriek tomu, že presný mechanizmus účinku ešte nie je komplexne pochopený, medzi mechanizmy, o ktorých je známe, že sa podieľajú na antiflogistickom účinku, patrí blokáda produkcie IL-1 a receptora TNF- α , inhibícia cyklooxygenázy a 5-lipoxygenázy a blokáda prozápalového prostaglandínu E2 a leukotriénov. Okrem inhibície viacerých zápalových dráh a supresie jadrového faktora kapa B (NF-kappa B)

majú aminosalicyláty tiež silné antioxidačné vlastnosti (35). Úspešnosť liečby mesalazínom v dávke 4 g denne sa v jednej štúdii vyhodnotila len ako o málo vyššia od placeba, ale bola štatisticky významná. Kým iné systematické štúdie, metaanalýzy účinnosť mesalazínu nepotvrdili. Z toho vyplýva, že dôkazy o účinnosti vysokých dávok mesalazínu v liečbe MC sú nejednoznačné (35, 36, 37).

Súčasťou terapie MC u detí aj dospelých boli tiež kortikosteroidy, ktoré sa používajú ako liečba prvej línie na navodenie remisie pri MC (38). Naše výsledky ukázali, že za rok 2021 boli na Slovensku predpisované u detí s MC na úrovni 15,79 % a u dospelých v 11,95 %. Mechanizmus účinku kortikosteroidov spočíva v inhibícii syntézy a transkripcie proteínov, čo v konečnom dôsledku vedie k down-regulácii prozápalových cytokínov, ako sú NF-kappa B, TNF- α , IL-1 a IL-6 (39). Miera klinickej remisie MC je až 80 % (1). Kortikosteroidy síce rýchlo a účinne zlepšujú príznaky a symptómy ochorenia pri MC, ale nie sú vhodné na udržiavaciu liečbu (29). Systémové kortikosteroidy sú spojené s nežiaducimi účinkami, ako je mesačkovitá tvár, akné, hypertenzia, diabetes mellitus, osteoporóza, sivý zákal, glaukóm a zlyhanie rastu u detí, preto sa v terapii používajú čo najkratší možný čas (40). Napriek tomu sú kortikosteroidy základom liečby akútneho vzplanutia MC u detí aj dospelých. Keďže miera relapsov MC je vysoká, niektorí pacienti sa môžu stať závislými od kortikosteroidov alebo rezistentnými na kortikosteroidy. Uvádza sa, že miera závislosti od steroidov je oveľa vyššia u detí ako u dospelých (45 % vs. 8 %) (41). Z tejto farmakoterapeutickej skupiny bol u detí najčastejšie predpisovaný prednizón (12,96 %), u dospelých takisto prednizón (4,41 %) a lokálne pôsobiaci kortikosteroid budezonid (4,29 %). Budezonid sa javí ako účinná liečba ohraničenej lumenálnej MC najmä v ileocekalnej oblasti (42). Taktiež aj v prípadoch stredne ťažkej aktivity MC lokalizovanej v ileocekalnej oblasti bol budezonid ekvivalentnou alternatívou oproti systémovým kortikosteroidom, ale s nižším rizikom nežiaducich účinkov (39).

Zavedenie biologickej liečby zacielennej proti prozápalovému cytokínu TNF- α zmenilo stratégiu a ciele liečby MC a významne prispie-

lo k zlepšeniu dlhodobej prognózy pacientov. Rozhodovanie o nasadení biologickej liečby závisí predovšetkým od rozsahu postihnutia, od stupňa aktivity choroby a od odpovede na predchádzajúcu liečbu (43).

Za akcelerovanú terapiu sa považuje začatie biologickej liečby (najčastejšie v kombinácii s imunosupresívami) v krátkom odstupe od stanovenia diagnózy u pacientov, ktorí majú nepriaznivú prognózu priebehu ochorenia (3). Tento postup je vhodný u pacientov, ktorí majú nižší vek, perianálne postihnutie, extenzívne postihnutie tenkého čreva a hornej časti tráviaceho traktu, ktoré progreduje do komplikácií spôsobených penetrujúcou formou MC (3). Výber liečiva závisí od dostupnosti, preferencie pacienta, spôsobu podávania, compliance a ceny (45, 46).

V súčasnosti sú na Slovensku pre deti a dospievajúcich schválené len dve biologické látky, IFX a ADA (47). Zo získaných preskripcií vyplýva, že v liečbe pediatrickej MC sa aplikovali obe biologické liečivá – ADA (5,06 %) a IFX (4,76 %). Používanie VDZ a ustekinumabu v pediatrii je naďalej mimo schválenej indikácie (off-label) a údaje o bezpečnosti a účinnosti sú stále obmedzené. Európska organizácia pre Crohnovu chorobu a kolitídu (ECCO) a Európska spoločnosť pre detskú gastroenterológiu, hepatológiu a výživu (ESPGHAN) odporučili VDZ pre MC u pediatrických pacientov, ktorí nedosiahli alebo neudržali klinickú remisiu pomocou anti-TNF- α liečiv aj napriek optimalizácii dávky (41). Z našich výsledkov vyplýva, že v roku 2021 sa v niektorých prípadoch využívali na

liečbu pediatrickej MC tzv. liečivá nad rámec povolenia (off-label) VDZ (0,51 %) a ustekinumab (0,51 %).

V prípade biologickej liečby MC dospelých boli najčastejšie predpisované liečivá ADA (6,07 %), IFX (4,66 %), ustekinumab (2,42 %), VDZ (1,74 %) a tofacitinib (0,01 %). Dokázalo sa, že pacienti naivní voči terapii anti-TNF- α majú pri podaní VDZ alebo ustekinumabu vyššiu úspešnosť liečby v navodení alebo udržaní remisie oproti pacientom, u ktorých liečba anti-TNF- α zlyhala v minulosti (48, 49). Napriek tomu, že sa klinický vývoj tofacitinibu pri MC prerušil, na Slovensku bol tofacitinib za rok 2021 na terapiu MC u dospelých (21) predpísaný trikrát.

Neustále sa zvyšujúca prevalencia MC, ktorá sa čoraz častejšie vyskytuje v skupine mladších jedincov, vedie k domnienke, že adekvátna úprava stravy môže podporiť farmakologickú liečbu a zlepšiť klinický stav pacientov (9). Nutričné nedostatky sú pri MC bežné a prejavujú sa až u 85 % osôb. Až 60 % novodiagnostikovaných pediatrických pacientov s MC má podvýživu. Pacienti s MC často trpia nedostatkom zinku, niacínu, medi, kyseliny listovej, vitamínu D, vápnika, železa, horčíka a vitamínu C. Taktiež sú dokumentované nižšie hladiny vitamínu B1, vitamínu K a selénu. Preto sa pri zohľadnení zápalového procesu čoraz viac venuje osobitná pozornosť pozitívnemu vplyvu výživy, najmä výhodám konzumácie takzvaných nutraceutických výrobkov v skupine pacientov s MC. Dlhodobá zdravá strava v súlade s princípmi racionálnej výživy znižuje hladinu

IL-6, čo má výrazný vplyv na priebeh zápalovej reakcie (50).

Záver

Z vyhodnotených výsledkov vyplýva, že aj na Slovensku sa MC vyskytuje hlavne v pediatrickej populácii 11–17-ročných a u mladých dospelých do 45 rokov. MC postihuje prevažne mužské pohlavie. V liečbe MC v pediatrickej aj v dospeljej populácii prevažoval konvenčný terapeutický prístup v podobe aminosalicylátov, kortikosteroidov a imunosupresív.

Biologická liečba bola častejšie predpísaná u dospelých, čo môže korelovať aj s väčším výskytom ochorenia v dospeljej populácii. Z biologík boli pacientom najčastejšie indikované IFX a ADA. V terapii MC sa využívali aj novšie biologické liečivá, ako VDZ a ustekinumab. Biologická liečba aj napriek zaznamenaným nežiaducim účinkom jednoznačne zlepšuje zdravotný stav pacientov, navodzuje klinickú remisiu, čím znižuje výskyt relapsov a rôznych komplikácií ochorenia. Preskripciu liečiv v terapii MC mohla ovplyvniť jednak aktivita ochorenia, jej rozsah, dostupnosť liečiva, spôsob podávania, preferencie a compliance pacienta a v neposlednom rade aj finančné náklady na terapiu.

Okrem indikovanej farmakoterapie treba pozornosť pacientov upriamiť aj na pozitívny vplyv výživy, hlavne na konzumáciu takzvaných nutraceutických výrobkov, pretože dlhodobá racionálna, zdravá výživa znižuje hladinu IL-6, čo má výrazný vplyv na priebeh zápalovej reakcie.

LITERATÚRA

- Guariso G, Gasparetto M. Treating children with inflammatory bowel disease: current and new perspectives. *World J Gastroenterol*. 2017;23(30):5469-5485.
- Koller T, Tóth J, Hlavatý T, et al. Pracovná skupina pre IBD SGS. Odporúčania Pracovnej skupiny pre IBD Slovenskej gastroenterologickej spoločnosti pre liečbu Crohnovej choroby. *Gastroent Hepatol*. 2018;71(1):27-40.
- Kužela L, Zakuciová M. Štandardný diagnostický a terapeutický postup. 53. metodický list racionálnej farmakoterapie. Racionálna liečba chronických nešpecifických zápalov čreva. Metodický list racionálnej farmakoterapie a liekovej politiky MZ SR. Edícia: Odborné odporúčania pre klinickú prax. 2012;15(5-7).
- Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390(10114):2769-2778.
- Lukáš K, Hoch J. Nemoci střev. Grada Publishing; 2018.
- Wilson DC, Russel RK. Overview of paediatric IBD. In *Semin Pediatric Surg*. 2017;26(6):344-348.
- Chen Y, Wang Y, Shen J. Role of environmental factors in the pathogenesis of Crohn's disease: a critical review. *Int J Colorectal Dis*. 2019;34(12):2023-2034.
- Mitsuyama K, Niwa M, Takedatsu H, et al. Antibody markers in the diagnosis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22(3):1304-1310.
- Kikut J, Konecka N, Maciej Ziętek M, et al. Diet supporting therapy for inflammatory bowel diseases. *Eur J Nutr*. 2021;60(5):2275-2291.
- Gade AK, Douthit NT, Townsley E. Medical Management of Crohn's Disease. *Cureus*. 2020;12(5):e8351.
- Neurath MF. Current and emerging therapeutic targets for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(5):269-278.
- Pudipeddi A, Kariyawasam V, Haifer C, et al. Safety of drugs used for the treatment of Crohn's disease. *Expert Opin Drug Saf*. 2019;18(5):357-367.
- Traboulsi C, Ayoub F, Silfen A, et al. Upadacitinib Is Safe and Effective for Crohn's Disease: Real-World Data from a Tertiary Center. *Digestive Diseases and Sciences*. 2023;68:385-388.
- Conrad MA, Kelsen JR. The treatment of pediatric inflammatory bowel disease with biologic therapies. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020;22(36):1-9.
- Armuzzi A, Pugliese D. Biologic Therapy of Crohn's Disease: Certolizumab. In *Crohn's Disease and Ulcerative Colitis*. 2nd ed. Springer; 2017. p.351-356.
- Lobatón T, Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Anti-adhesion therapies for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(6):579-94.
- Scribano ML. Vedolizumab for inflammatory bowel disease: from randomized controlled trials to real-life evidence. *World J Gastroenterol*. 2018;24(23):2457-2467.
- Schneider A, Weghuber D, Hetzer B, et al. Vedolizumab use after failure of TNF- α antagonists in children and adolescents with inflammatory bowel disease. In *BMC gastroenterology*. 2018;18(140):1-7.
- Almradi A, Hanzel J, Sedano R, et al. Clinical trials of IL-12/IL-23 inhibitors in inflammatory bowel disease. *BioDrugs*. 2020;34(6):713-721.

20. SPC Xeljanz 1 mg/ml perorálny roztok. Databáza Európskej liekovej agentúry, ŠUKL. 2023.
21. Rogler G. Efficacy of JAK inhibitors in Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2020;14(Supplement_2):S746-S754.
22. van Rheenen PF, Aloï M, Assa A, et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2021;171-194.
23. Sharma S, Eckert D, Hyams JS, et al. Pharmacokinetics and exposure-efficacy relationship of adalimumab in pediatric patients with moderate to severe Crohn's disease: results from a randomized, multicenter, phase-3 study. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:783-792.
24. Sigall-Boneh R, Pfeffer-Gik T, Segal I, et al. Partial enteral nutrition with a Crohn's disease exclusion diet is effective for induction of remission in children and young adults with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:1353-1360.
25. Shen JL, Zhou Z, Cao JS, et al. Biologic therapy for Crohn's disease over the last 3 decades. *World J Clin Cases*. 2022;10(2):594-606.
26. Kammermeier J, Morris MA, Garrick V, et al. BSPGHAN IBD Working Group. Management of Crohn's disease. *Arch Dis Child*. 2016;101:475-480.
27. Kolho KL, Ainamo A. Progress in the treatment and outcome of pediatric inflammatory bowel disease patients. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12:1337-1345.
28. Grover Z, Burgess C, Muir R, et al. Early Mucosal Healing with Exclusive Enteral Nutrition is Associated with Improved Outcomes in Newly Diagnosed Children with Luminal Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10:1159-1164.
29. Grossi V, Hyams JS. The safety of treatment options for pediatric Crohn's disease. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15:1383-1390.
30. Nuti F, Civitelli F, Bloise S, et al. Prospective Evaluation of the Achievement of Mucosal Healing with Anti-TNF- α Therapy in a Paediatric Crohn's Disease Cohort. *J Crohns Colitis*. 2016;10:5-12.
31. Roberts RL, Barclay ML. Update on thiopurine pharmacogenetics in inflammatory bowel disease. *Pharmacogenomics*. 2015;16:891-903.
32. Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(10):CD000067.
33. Gordon M, Taylor K, Akobeng AK, Thomas AG. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(8):CD010233.
34. Stocco G, Cuzzoni E, De Iudicibus S, et al. Thiopurine metabolites variations during co-treatment with aminosaliclates for inflammatory bowel disease: effect of N-acetyl transferase polymorphisms. *World J Gastroenterol*. 2015;21:3571-3578.
35. Lim WC, Wang Y, MacDonald JK, Hanauer S. Aminosaliclates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7:CD008870.
36. Moja L, Danese S, Fiorino G, et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy and safety of budesonide and mesalazine (mesalamine) for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(11):1055-1065.
37. Tromm A, Bunganič I, Tomsová E, et al. Budesonide 9 mg is at least as effective as mesalamine 4,5 g in patients with mildly to moderately active Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2011;140(2):425-434.
38. Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, et al. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2008;2:CD006792.
39. Sherlock ME, MacDonald JK, Griffiths AM, et al. Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(10):CD007698.
40. Kuenzig ME, Rezaie A, Kaplan GG, et al. Budesonide for the Induction and Maintenance of Remission in Crohn's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis for the Cochrane Collaboration. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2018;1(4):159-173.
41. Fang S, Song Y, Zhang C, Wang L. Efficacy and safety of vedolizumab for pediatrics with inflammatory bowel disease: a systematic review. *BMC Pediatr*. 2022;22(1):175.
42. Dignass A, Stoykov S, Dorofeyev AE, et al. Once versus three times daily dosing of oral budesonide for active Crohn's disease: A double-blind, double-dummy, randomised trial. *J Crohns Colitis*. 2014;8(9):970-980.
43. Gomollón F, Dignass A, Annese V, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: part 1: diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1):3-25.
44. Feagan BG, Panaccione R, Sandborn WJ, et al. Effects of adalimumab therapy on incidence of hospitalization and surgery in Crohn's disease: results from the CHARM study. *Gastroenterol*. 2008;135(5):1493-1499.
45. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, et al. Remission in patients with Crohn's disease is associated with improvement in employment and quality of life and a decrease in hospitalizations and surgeries. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(1):91-96.
46. Calvet X, Panés J, Alfaro N, et al. Delphi consensus statement: Quality indicators for inflammatory bowel disease comprehensive care units. *J Crohns Colitis*. 2014;8(3):240-251.
47. Choi SY, Kang B. Adalimumab in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Front. Pediatr*. 2022;10:852580.
48. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterol*. 2014;147(3):618-627.
49. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Eng J Med*. 2016;375(20):1946-1960.
50. Kaenkumchorn T, Kesavan A. Dietary Management of Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Med Food*. 2019;22(11):1092-1099.