Novinky v léčbě zánětlivých střevních onemocnění u dětí

MUDr. Katarína Mitrová, Ph.D.

Pediatrická klinika FN v Motole, Praha

Zánětlivá střevní onemocnění, ke kterým řadíme Crohnovu nemoc a ulcerózní kolitidu, mohou negativně ovlivňovat zdravý vývoj i kvalitu života dítěte. Nízký věk v době diagnózy bývá spojen se závažnějším průběhem onemocnění a vyšší mírou komplikací. Díky správně indikované ačasné léčbě lze předejít strukturálním a nezvratným změnám střeva.

Klíčová slova: Crohnova nemoc, ulcerózní kolitida, enterální výživa, imunosupresiva, biologická terapie.

News in treatment of inflammatory bowel diseases in children

Inflammatory bowel diseases, which include Crohn's disease and ulcerative colitis, can negatively affect child development and quality of life. Early age at diagnosis is associated with more severe disease course and higher complication rate. Appropriate and early treatment can prevent structural and irreversible changes of intestine.

Key words: Crohn's disease, ulcerative colitis, enteral nutrition, immunomodulators, biologic treatment.

Úvod

V posledních letech se hlavním terapeutickým cílem léčby zánětlivých střevních onemocnění (IBD) stalo dosažení tzv. slizničního hojení, a tím také dlouhodobé remise nemoci. Cílem již tedy není pouze potlačení aktivity zánětu, ale hlavně vyhojení sliznice zabraňující vzniku nezvratných strukturálních změn střeva. S ohledem na tento fakt se do popředí léčby dostávají léky, které jsou schopny tohoto efektu dosáhnout.

Enterální výživa

Exkluzivní enterální výživa (EEV) je v současné době považována za léčbu I. volby při navození remise u aktivní Crohnovy nemoci (1, 2). EEV bývá standardně podávána po dobu 6–8 týdnů, a to formou popíjení (tzv. sippingu) nebo cestou nazoenterální sondy. V případě nazogastrické sondy lze EV podávat bolusově, do tenkého střeva je EV aplikována pouze kontinuálně. Na rozdíl od dříve používaných kortikosteroidů postrádá EEV závažné

nežádoucí účinky a vede nejenom k vyhojení sliznice, ale také ke zlepšení nutričního stavu pacienta (2, 3). Přestože přesný mechanismus účinku nebyl zatím odhalen, předpokládá se, že zde sehrává roli vyloučení řady antigenů ze stravy, úprava střevní permeability i mikroflóry, a tím následné snížení produkce zánětlivých cytokinů. Množství podané EEV by mělo pokrýt přibližně 120 % denní kalorické potřeby, nicméně za účelem předcházení vzniku tzv. refeeding syndromu podáváme pacientovi po dobu prvních dnů pouze cca 50–75 % denní kalorické potřeby. Bylo prokázáno, že není rozdíl v efektivitě při podávání polymerní, oligomerní či elementární výživy, nicméně polymerní přípravky jsou v případě sippingu lépe tolerovány pro lepší chuťové vlastnosti (4). Nedojde-li v průběhu 2–3 týdnů podávání EEV ke klinické odpovědi, přistupujeme ke změně terapie.

Kortikosteroidy

Postavení kortikosteroidů (KS) v léčbě IBD u dětí se v posledních letech významně změ-

nilo. KS jsou sice pořád využívány v indukční léčbě UC se střední a vysokou aktivitou (5), u CD je však již nahradila EEV. KS jsou v léčbě CD využívány pouze v případech, že je léčba EEV neefektivní nebo není pacientem tolerována nebo také v případech, že není indikováno použití biologické terapie. Lékem volby zůstává i nadále prednison (1–2 mg/kg), alternativu pak představuje metylprednisolon v ekvivalentní dávce. Při velmi vysoké aktivitě nemoci lze KS použít i v parenterální formě, nicméně nepřekračujeme dávku 40–60 mg, jelikož při vyšších dávkách nebyla popsána vyšší účinnost, ale pouze vyšší míra nežádoucích účinků (5). Topické KS (budesonid) jsou u dětí podstatně méně účinné než u dospělých a jejich použití v indukční léčbě CD u dětí není paušálně doporučováno (6). Použití KS v udržovací terapii IBD u dětí je považováno za zcela nevhodné vzhledem k řadě závažných nežádoucích účinků (porucha růstu, metabolické komplikace, cushingoidní vzhled, akné, atd.). Vzniku kortikodependence lze předejít časným zahájením imunosupresivní terapie.

Případná kortikodependence či kortikorezistence u pacientů s UC na udržovací terapii imunosupresiv je pak jednoznačnou indikací k zahájení biologické terapie.

Aminosalicyláty

Aminosalicyláty jsou v současné době využívány v terapii UC. Jejich bezpečnostní profil je sice velice dobrý, nicméně jejich účinnost v terapii IBD u dětí je omezená. Lze je využít u velmi mírné formy UC, nebo v kombinaci s KS u středně těžké nebo těžké formy UC v dávkách 60–80 mg/kg tělesné hmotnosti (5, 6). Nadále je využívána i lokální léčba, a to zejména u postižení typu proktitidy, se kterou se ale v izolované formě u dětí setkáváme velice vzácně (cca v 5 %). Velice výhodné se ale jeví použití kombinované (systémové + lokální) terapie aminosalicyláty, jelikož bylo prokázáno, že její efektivita je vyšší než u monoterapie (7).

Imunosupresiva

Imunosupresiva (**azathioprin, 6-merkaptopurin, metotrexát**) jsou v léčbě IBD používány již více než 30 let. Na základě dosavadních zkušeností lze říci, že se jedná o bezpečnou a účinnou terapii (8, 9). Jelikož nástup účinku thiopurinů se zpravidla dostavuje až po cca 2–3 měsících léčby, je důležité na daný fakt myslet již při zahajování indukční terapie a s jejím nasazením u dětských pacientů neotálet.

Terapie thiopuriny může být doprovázena nežádoucími účinky, a to jak závislými na dávce (myelosuprese, elevace aminotransferáz), tak i dávkově nezávislými (pankreatitida, nauzea, zvracení). U pacientů s projevy intolerance (GIT symptomy vyjma pankreatitidy) je v poslední době často využívána možnost kombinace terapie azathioprinu (AZA) s alopurinolem (který je schopen optimalizovat produkci účinného metabolitu 6-thioguaninu a redukovat hladinu nepříznivě působícího 6-metylmerkaptopurinu), při které je dávka AZA obvykle redukována na 25 % standardní dávky. Limitovat případné závažné nežádoucí účinky typu myelosuprese umožnila v současné době již dostupná možnost stanovení genotypu TPMT (thiopurinmethyltransferázy). Takto je možné včas odhalit pacienty, u kterých je léčba kontraindikována (pacienti s homozygotní mutací a tudíž s nulovou aktivitou TPMT) a ty, u kterých je léčba bezpečná v redukované dávce (heterozygoti)

(6). Nicméně s výskytem cytopenie se ale můžeme setkat i u pacientů s normální aktivitou TPMT. Pečlivá monitorace pacienta je tudíž vždy na místě. Vzhledem k tomu, že léčba thiopuriny je spojena s vyšším rizikem nemelanomových nádorů kůže, která přetrvává i po ukončení terapie, je u všech takto léčených pacientů indikována celoživotní ochrana před slunečním zářením a pravidelné kontroly dermatologem. Často diskutované riziko vzniku lymfoproliferativních onemocnění (lymfomy non-hodgkinovského typu) je sice také zvýšené, nicméně u dětských pacientů tato čísla nejsou nijak znepokojivá. Hepatosplenický lymfom (HSCTL), který představuje nezávažnější a nejobávanější komplikaci, byl zatím popsán celosvětově pouze u 40 mladých pacientů (zejména mužů mladších 20 let), což představuje vzhledem k celkovému počtu léčených pacientů v globálním měřítku velice nízké riziko, které navíc po vysazení klesá k hodnotám popisovaným u běžné populace.

Léčba metotrexátem představuje u dětí imunosupresi 2. volby, přistupujeme k ní v případě chronicky aktivní CD, v případě že je léčba thiopuriny neúčinná nebo netolerována (9). Parenterální aplikace je účinnější a řeší také případnou non-compliance pacienta. K častým nežádoucími účinkům patří hepatotoxicita. Za účelem snížení toxicity je pacientům den po aplikaci podávána kyselina listová. Vzhledem k teratogenním účinkům je však tento lék i nadále kontraindikován v graviditě, a proto je při zvažování léčby u adolescentů na místě pečlivá edukace pacienta i jeho rodičů.

Biologická terapie

S nástupem biologické terapie došlo k významné změně v přístupu a vedení léčby IBD u dětských pacientů. Biologická terapie představuje v současné době nejefektivnější léčebnou modalitu IBD. Svoje výsadní postavení získala díky potentnímu a velice promptně nastupujícímu účinku při dobrém bezpečnostním profilu. Zásadním způsobem změnila přístup k léčbě perianálního postižení u pacientů s CD nebo v případě fulminantní ataky UC, kde vzhledem k lepšímu bezpečnostnímu profilu nahradila dosud využívaný cyklosporin A. Aktuálně jsou v klinické praxi u dětí využívány zejména dva přípravky působící proti tumor nekrotizujícímu faktoru alfa (TNF- α) – a to rekombinantní chi-

mérická protilátka třídy IgG1, infliximab a plně humánní protilátka adalimumab.

Infliximab (IFX) je v léčbě IBD u dětí využíván od roku 2007 (10), jeho použití u dětí je v současné době již možné jak v indikaci CD, tak i UC (10, 11). Je podáván formou intravenózních infuzí, a to nejprve v indukčním režimu v 0., 2. a 6. týdnu, v dávce 5 mg/kg. V případě, že dojde při hodnocení v 10. týdnu k dosažení klinické odpovědi, pokračujeme v léčbě udržovací dlouhodobě v intervalu 8 týdnů (7). Je již obecně dobře známo, že dlouhodobá udržovací terapie je efektivnější než epizodické podávání. V případě potřeby (sekundární ztráta odpovědi) je možné terapii intenzifikovat, a to jak zkrácením intervalu (až na 4 týdny) nebo navýšením dávky (až na 10 mg/kg) nebo kombinací obojího. Světlo do problematiky případné ztráty odpovědi vnesla také možnost stanovení hladiny i protilátek daného biologika v séru, což umožnilo určit, jestli budou pacienti z intenzifikace profitovat či nikoliv.

Účinnost i bezpečnost **adalimumabu (ADA)** v léčbě CD u dětí jednoznačně prokázala klinická randomizovaná studie publikovaná již v roce 2012 (12), přičemž byl zaznamenán efekt i u pacientů s perianálním postižením. Na rozdíl od IFX je ADA podáván formou subkutánních injekcí, a to nejdříve podáním indukční dávky odpovídající 100 mg/m², následně pak s odstupem dvou týdnů podáním dávky 50 mg/m² a dva týdny poté třetí dávkou odpovídající 25 mg/m² (7). Při pozitivní odpovědi na terapii je podobně jako v případě IFX pokračováno v léčbě udržovací v dávce 25 mg/m² v intervalu dvou týdnů. V případě sekundární ztráty odpovědi je možná intenzifikace terapie zkrácením intervalu na týdenní podávání. Účinnost adalimumabu v terapii UC u dětí popisuje zatím řada kazuistických sdělení (13, 14).

V posledních letech se ve světě objevily další látky biologické povahy využívané v terapii IBD. V ČR je zatím třetím oficiálně povoleným léčivem plně humanizovaná protilátka – **golimumab**, která se také aplikuje subkutánně a je určena zejména k léčbě středně závažné UC u dospělých pacientů. Jeho použití u dětských pacientů zatím není schváleno, nicméně byly již publikovány zprávy o jeho účinnosti i v dětské populaci (15). Naději pro pediatrické pacienty se závažnou formou IBD by mohl představovat **vedolizumab**, plně humanizova-

ná anti-integrinová protilátka IgG1 (anti $\alpha 4\beta 7$). Její výhodou je, že působí selektivně zejména v gastrointestinálním traktu (GIT). Je podávána intravenózně a jeho účinnost v terapii CD i UC u dospělých pacientů (i u těch, kteří selhali na předchozí anti-TNF terapii) již byla prokázána klinickými studiemi (16, 17). Zatím se zdá, že efektivita vedolizumabu je vyšší u pacientů s UC než u CD. Nedávno byla již publikována i epizodická data poukazující na efektivitu a bezpečnost vedolizumabu u dětských pacientů (18, 19). Přestože zatím vedolizumab nebyl oficiálně schválen pro léčbu dětských pacientů s UC a CD, lze jej použít v režimu „off-label“ u jedinců, kteří selhali na předchozí anti-TNF terapii, nebo u kterých musela být léčba z důvodu nežádoucích účinků ukončena. Z dalších biologických léků je v současné době u dospělých pacientů (zatím také v režimu „off-label“) používán také **ustekinumab**, monoklonální protilátka proti IL-12 a IL-23, jehož efektivita byla prokázána v léčbě středně a vysoce aktivní CD. U dětských pacientů jsou zatím k dispozici pouze epizodické zkušenosti (20), nicméně u dětí je již běžně používán v léčbě psoriázy.

Antibiotika

Antibiotika (ATB) byla donedávna v léčbě IBD u dětí používána pouze k řešení septických, fistulujících a abscedujících komplikací. K nejčastěji používaným patří i nadále širokospektrální fluorochinolon ciprofloxacin a imidazolové ATB metronidazol, a to díky své dobré vstřebatelnosti a průniku do tkání. Nadále platí, že v případě potřeby ATB terapie u pacientů s IBD (z jiné než GIT indikace, např. respirační či uroinfekce) je potřeba vyhnout se použití potencovaných aminopenicilinů, které zvyšují riziko potencionální klostridiové infekce.

V posledních letech však byla publikována data popisující možnost využití antibiotik v léčbě refrakterních forem IBD. Kupříkladu

8týdenní perorální **kombinace azitromycinu s metronidazolem** může být účinná při navození remise u dětí s lumenální formou CD (21). Naproti tomu u aktivní refrakterní UC lze u dětí starších 7 let zahájit perorální terapii **trojkombinací amoxicilin + metronidazol + doxycyklin** po dobu 2–3 týdnů (22). U dětí mladších 7 let je doxycyklin nahrazen ciprofloxacinem a u dětí mladších dvou let gentamycinem. U hospitalizovaných pacientů je navíc do terapie přidáván i perorálně podávaný vankomycin.

Ostatní možnosti terapie

U pacientů nereagujících na standardně používanou imunosupresivní nebo biologickou terapii, u kterých není indikováno chirurgické řešení lze využít i jiné přípravky z řad imunosupresiv, jako jsou **cyklosporin A**, **takrolimus**, **mykofenolát** nebo **thalidomid**, které jsou však pro svoji vysokou potenciální toxicitu vyhrazené pro zvláštní případy. U některých závažných refrakterních forem CD může být účinná **aferéza granulocytů**, která se u dětí jeví jako bezpečná a dobře tolerovaná (23). Další slibnou možností pro pacienty s těžkou refrakterní formou CD se zdá být **autologní transplantace krvetvorných buněk**, o které se předpokládá, že může měnit přirozený průběh CD (24). **Fekální transplantace** zatím není vzhledem k nedostatku dat podporujících její účinnost v terapii IBD u dětí běžně používána.

Závěr

Jak již bylo zmíněno, léčba IBD u dětí je v současnosti zaměřená na dosažení slizničního hojení a dlouhodobé remise onemocnění. Vzhledem k neustále narůstající incidenci s posunem do stále nižších věkových kategorií, výskytu závažnějších a extenzivních forem onemocnění a rozšiřujícím se spektrem nových léčiv se mění také dosud zavedené přístupy k léčbě. Na rozdíl od donedávna

využívané „step-up“ strategie (kdy jsou do léčby postupně zaváděny stále účinnější léčiva), častěji přistupujeme hned v úvodu léčby k co nejintenzivnější možné léčbě v duchu tzv. akcelerovaného „step-up“ nebo dokonce „top-down“ přístupu, kdy je nejintenzivnější medikace (biologická terapie) zahajována hned v době diagnózy. Tento přístup bývá vyhrazen pro zvlášť závažné formy nemoci, doprovázené signifikantními rizikovými faktory jakými je u CD perianální postižení, rozsáhlé postižení horní části GIT, závažná porucha růstu, přítomnost mimostřevních projevů nebo extenzivní postižení či kortikodependentní průběh závažné formy UC. V případě zmiňované „step-up“ strategie začínáme u CD indukční léčbu EEV, u UC kortikoidy a zároveň zahajujeme imunosupresivní léčbu (zpravidla thiopuriny), tak aby při vysazení indukční terapie již bylo zajištěno efektivního působení léčby udržovací. V případě, že se nedaří dosáhnout klinické remise či alespoň odpovědi na standardní terapii, nevyčkááme dle akcelerovaného „step-up“ přístupu na dosažení plného efektu imunosupresiv a rovnou přistupujeme k zahájení terapie biologické. V takovém případě volíme často kombinovanou imunosupresi (imunosupresivum + biologikum), která má prokazatelně vyšší účinnost a navzdory potenciálním nežádoucím účinkům bývá u dětí velice dobře tolerována. Pracovní skupina pro dětskou gastroenterologii, hepatologii a výživu při České pediatričké společnosti publikovala v roce 2012 praktická doporučení pro diagnostiku a léčbu IBD v dětském věku (7), koncem tohoto roku by pak měla být publikována jejich aktualizace zohledňující nejnovější poznatky. Nadále však platí, že péče o tyto pacienty by měla být vyhrazena pro centra dětské gastroenterologie zabývající se danou problematikou, která mají zkušenosti nejen s diagnostikou a léčbou IBD u dětí, ale i s řešením případných komplikací.

LITERATURA

1. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2014; 8(10): 1179–1207.
2. Grover Z, Muir R, Lewindon P. Exclusive enteral nutrition induces early clinical, mucosal and transmural remission in paediatric Crohn's disease. *J Gastroenterol*. 2014; 49(4): 638–645.
3. Gupta K, Noble A, Kachelries KE, et al. A Novel Enteral Nutrition Protocol for the Treatment of Pediatric Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1374–1378.

4. Dziechciarz P, Horvath A, Shamir R, Szaiewska H. Meta-analysis: enteral nutrition in active Crohn's disease in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;15: 795–806.
5. Turner D, Levine A, Escher JC, et al. Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *JPGN* 2012; 55: 340–361.
6. Doporučení Pracovní skupiny dětské gastroenterologie a výživy ČPS pro diagnostiku a léčbu nespecifických střevních zánětů u dětí. *ČS pediatrie* 2012; 67: 1–48.

7. Ford AC, Khan KJ, Achkar JP, et al. Efficacy of oral vs. topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates, in Ulcerative Colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 167–176.
8. Dubinsky MC. Azathioprine, 6-mercaptopurine in inflammatory bowel disease: pharmacology, efficacy, and safety. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 731–743.
9. Turner D, Grossman AB, Rosh JR, et al. Methotrexate following unsuccessful thiopurine therapy in pediatric Crohn

disease. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2804–2812.

10. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, et al. REACH Study group: Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007; 132: 863–873.

11. Hyams JS, Lerer T, Griffiths A, et al. Outcome following infliximab therapy in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1430–1436.

12. Hyams JS, et al. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterol.* 2012; 143(2): 365–374.

13. Russell RK, Wilson ML, Loganathan S, et al. A BSPGHAN survey of the effectiveness and safety of adalimumab in Children with Inflammatory Bowel Disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 946–953.

14. Volonaki E, Mutalib M, Kiparissi F, et al. Adalimumab as

a second-line biological therapy in children with refractory ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015; 27(12): 1425–1428.

15. Merras-Salmio L, Kolho KL. Golimumab Therapy in Six Patients with Severe Pediatric Onset Crohn's Disease. *JPGN.* 2016 Feb 15. [Epub ahead of print]

16. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013; 369(8): 711–721.

17. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2013; 369(8): 699–710.

18. Singh N, et al. Abstract 321. Presented at: Digestive Disease Week, May 16–19, 2015; Washington, D.C.

19. Stein R, et al. Abstract 322. Presented at: Digestive Disease Week, May 16–19, 2015; Washington, D.C.

20. Cameron FL, Garrick V, Russell RK. Ustekinumab in Treatment Refractory Paediatric Crohn's Disease. *JPGN* 2016; 62(3): e30.

21. Levine A, Turner D. Combined azithromycin and metronidazole therapy is effective in inducing remission in pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2011; 5(3): 222–226.

22. Turner D, Levine A, Kolho KL, et al. Combination of oral antibiotics may be effective in severe pediatric ulcerative colitis: A preliminary report. *J Crohns Colitis* 2014; 8(11): 1464–1470.

23. Fukuda Y, Matsui T, Suzuki Y, et al. Adsorptive granulocyte and monocyte apheresis for refractory Crohn's disease: an open multicenter prospective study. *Journal of gastroenterology* 2014; 39(12): 1158–1164.

24. Cassinotti A, Annaloro C, Ardizzone S, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation without CD34+ cell selection in refractory Crohn's disease. *Gut* 2008; 57(2): 211–217.