

**STANDARDY
DIAGNOSTIKY A LÉČBY
IDIOPATICKÝCH STŘEVNÍCH ZÁNĚTŮ
2004**

Pracovní skupina pro ISZ

Koordinátor: Doc.MUDr.Milan Lukáš, CSc.

**Členové: Doc.MUDr.Vladimír Zbořil, CSc.
Doc.MUDr.Pavel Kohout, PhD
Doc.MUDr.Jiří Nevoral, CSc.
As.MUD.Radana Kotalová, CSc.
As.MUDr.Zuzana Šerclová
Prof.MUDr.František Antoš, DrSc.
MUDr.Aleš Novotný
Prim.MUDr.Michal Konečný, CSc.
As.MUDr.Jana Koželuhová**

Obsah:

Diagnostika Crohnovy nemoci <i>Doc.MUDr.Vladimír Zbořil, CSc.</i>	s. 3 - 6
Léčba Crohnovy nemoci <i>Doc.MUDr.Milan Lukáš, CSc., MUDr.Aleš Novotný</i>	s. 7 - 11
Biologická léčba infliximabem <i>Doc.MUDr.Milan Lukáš, CSc.</i>	s. 12 - 17
Diagnostika ulcerózní kolitidy <i>Prim.MUDr.Michal Konečný, CSc.</i>	s. 18 - 20
Léčba ulcerózní kolitidy <i>Doc.MUDr.Pavel Kohout, PhD</i>	s. 21 - 25
Diagnostický postup u Crohnovy nemoci u dětí <i>Doc.MUDr.Jiří Nevoral, CSc.</i>	s. 26 - 27
Léčba Crohnovy nemoci u dětí <i>As.MUDr.Radana Kotalová, CSc.</i>	s. 28 - 35
Diagnostický postup u ulcerózní kolitidy u dětí <i>Doc.MUDr.Jiří Nevoral, CSc.</i>	s. 36 - 37
Léčba ulcerózní kolitidy u dětí <i>As.MUDr.Radana Kotalová, CSc.</i>	s. 38 - 42
Chirurgická léčba ISZ <i>As.MUDr.Zuzana Šerclová, Prof.MUDr.Antoš, DrSc.</i>	s. 43 - 50
Fertilita a gravidita u ISZ <i>As.MUDr.Jana Koželuhová</i>	s. 51 - 54

Doporučený diagnostický postup u Crohnovy nemoci

Doc.MUDr.Vladimír Zbořil,CSc
Interní – gastroenterologická klinika
Masarykova Univerzita
Brno

Diagnostický algoritmus je pozitivní seznam vhodných vyšetření, která by měla být provedena pro stanovení diagnózy Crohnovy nemoci. Spektrum vyšetření je koncipováno tak, aby bylo možno stanovit diagnózu, lokalizaci a rozsah onemocnění, aktivitu choroby a klasifikaci Crohnovy nemoci. Uvedené klinické a laboratorní parametry umožňují retrospektivně stanovit index Crohnovy nemoci podle Besta (CDAI) a endoskopickou klasifikaci podle Blackstona. Zvláště jsou uvedena elektivní vyšetření, opírající se o speciální indikace, která nemusí být součástí základního diagnostického algoritmu.

Indexy aktivity Crohnovy nemoci nejsou standartní součástí k vyjádření aktivity v klinické praxi. Jejich přínos je nepochybný při kontrolovaných klinických zkouškách. Pro vyjádření aktivity Crohnovy nemoci se nejčastěji užívá CDAI (Crohn's Disease Acitivity Index) dle Besta.

Doporučený diagnostický algorytmus zahrnuje:

1. Anamnézu
2. Fyzikální vyšetření
3. Biochemická vyšetření
4. Morfologická vyšetření
5. Pomocná vyšetření
6. Diferenciálně diagnostická vyšetření
7. Diagnostický závěr

1. Anamnéza

- **Rodinný výskyt** Crohnovy nemoci, ulcerózní kolitidy, celiakie a autoimunních onemocnění
- **Předchorobí:** kouření cigaret, speciální dietní návyky, užívání léků (zejména nesteroidních antirevmatik, látek návykových), hormonální antikoncepce, radioterapie, chemoterapie
- **Nynější onemocnění:** počátek prvních příznaků, datace stanovení diagnózy, přehled dosavadních vyšetření a jejich výsledků, přehled dosavadní terapie
- **Nynější onemocnění – aktuální stav:**
 - bolesti břicha
 - průměrný počet stolic/24hod. za dobu posledních 7 dnů
 - přítomnost patologických příměsí hlenů a krve stolicí
 - přítomnost tenezmů
 - tělesná hmotnost (doba a hmotnostní změna)
 - registrované poruchy pasáže (konkretní popis)
 - registrované symptomy píštělí (konkretní popis)

- mimostřevní příznaky (kožní, kloubní, oční)
- teplota v posledních 7 dnech
- celkový subjektivní stav (dobrý, horší, špatný, velmi špatný)

2. Fyzikální vyšetření

- Váha, výška, orientační zhodnocení stavu výživy
- Přítomnost rezistence v břiše (popis)
- Přítomnost perianální afekce (píštěl, infiltrát, vřed)
- Nález na mimobřišních orgánech (klouby, oči, kůže)

3. Biochemická vyšetření

- **Ke stanovení diagnózy**
 - ANCA, ASCA
 - Bakteriologické vyšetření stolice na obligátní patogeny (*Salmonella enteritidis*, *Shigella flexneri*, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica a pseudotuberculosis*)
 - Parazitologické vyšetření stolice
 - Vyšetření klostridiového toxinu A
 - Vyšetření sérologie protilátek cytomegaloviru
- **Ke zjištění aktivity nemoci**
 - sedimentace
 - krevní obraz
 - C-reaktivní protein (event.orosomukoid, alga-globulin)
- **Ke zjištění komplikací**
 - ALP, GMT (event.celý soubor jaterních testů)
 - Prealbumin, celková bílkovina, albumin
 - Cholesterol
 - Fe, celková vazebná kapacita, Ca, ionizovaný Ca, Zn
 - Urea, kreatinin
 - Moč chemicky + sediment

4. Morfologická vyšetření

- **Endoskopie**
 - *totální koloskopie* s histologickým odběrem materiálu makroskopicky postižené i nepostižené sliznice
 - *gastroskopie* (event.histologický odběr makroskopicky postižené sliznice)
 - *enteroskopie* (nepatří do základního vyšetření, výběrová metoda pro zvláštní indikace)
 - *endosonografie* (nepatří do základního vyšetření, výběrová metoda pro zvláštní indikace)

Endoskopická klasifikace Crohnovy choroby dle Blackstona	
A – stadium klidové	Pozánětlivé změny, fibnróza, vymizelá slizniční kresba
B – stadium lehké aktivity	Fokální nebo difúzní erytém
C – stadium střední aktivity	Aftoidní vředy do 5mm v počtu nižším než 5 na segment 10cm střeva
D – stadium vysoké aktivity	Vředy větší než 5mm nebo v počtu vyšším než 5 na segment 10cm střeva

* užití typu klasifikace endoskopického nálezu je odvislé od zkušeností a zvyklostí vyšetřujícího lékaře, je-li však klasifikační schéma užito, mělo by být pro srovnatelnost nálezů dodrženo co nejpřesněji

- **Histologie**

Je nezbytnou součástí základní diagnostiky při endoskpii. Bioptické vzorky by měly být odebrány vždy nejméně po dvou vždy z makroskopicky postižené a nepostižené sliznice

- **Radiodiagnostické metody**

- *enteroklýza* (k posouzení rozsahu postižení tenkého střeva a méně pokročilých slizničních změn – postup první volby)
- *rtg žaludku a pasáž tenkým střevem* (k posouzení rozsahu postižení žaludku a duodena a zhodnocení proximálně lokalizovaných stenotických změn trávicí trubice – postup druhé volby)
- *irigografie* (k posouzení elasticity stěn tračníku, přítomnosti stenóz, komunikujících tračnickových píštělí, délky a stenóz lačnicko-tračnickových anastomóz)
- *fistulografie* (k posouzení píštělí ústících zevně na povrch tělní, zejména perianálních)
- *nativní snímek břicha* (k posouzení komplikací - toxického megalokon, perforace, ileozního stavu)
- *NMR pánevního dna* (výběrová metoda k posouzení píštělí, infiltrátů a abscesů periproktálně lokalizovaných)
- *Ultrasonografické* vyšetření střev – high resolution B mode scan 10Mhz (neinvazivní posouzení změn stěny střevní a záchytu komplikací)
- *CT břicha* (k posouzení komplikací – absces, infiltrát, postižení retroperitonea)
- *Metody kombinované* (CT-enteroklýza ve speciálních indikacích)

- **Metody nukleární medicíny**

- *scintigrafie* značenými leukocyty (výběrová metoda k posouzení komplikací a zánětlivé aktivity)

5. Pomocná vyšetření

Jsou indikována při klinickém podezření na možné mimostřevní projevy Crohnovy nemoci a/nebo komplikace léčby:

- oční vyšetření
- dermatologické vyšetření
- revmatologické vyšetření
- pneumologické vyšetření
- nefrologické vyšetření
- kardiologické vyšetření

6. Diferenciální diagnostická vyšetření

V rámci diferenciální diagnosy by měly být vyloučeny především:

- infekční entero-kolitidy (obligátní bakteriální patogeny, chlamydiová, herpetická, parazity, sexuálně přenosné nemoci)
- cytomegalovirová kolitida (imunokompromitovaní jedinci, sérologie protilátek proti cytomegaloviru, genetické vyšetření DNA/RNA cytomegalovirové infekce)
- kolitida při AIDS

- AAC (antibiotic – associated – colitis) včetně pseudomembranózní kolitidy klostridiové (anamnesa antibiotické terapie, vyšetření klostridiového toxinu A)
- NSAID entero-kolitida (entero-kolitidy při užívání nesteroidních antirevmatik)
- Ischemická kolitida (věk, rizikové faktory, lokalizace segmentu postižení, specifických iriografický obraz, histomorfologie)
- Kolitida při séronegativních spondylarthritidách
- Neutropenní kolitida
- Kolitida po transplantaci orgánů
- Postradiační kolitida

7. Diagnostický závěr

Měl by zahrnovat diagnózu, klasifikaci Crohnovy nemoci, lokalizaci, aktivitu.

- **Crohnova nemoc klasifikace**

Klasifikace Greenstein (De Dombal)	
Typ A – agresivní – perforující	Časté relapsy, chronická aktivita, komplikace abscesy, píštěle, častější mimostřevní projevy, častější nutnost chirurgické intervence
Typ B – indolentní	Řidší relapsy (průměrně 1x za 3-5 let), vzácně chronická aktivita, komplikace stenózy, řidší potřeba Chirurgické intervence

Vídeňská klasifikace	
Věk v době diagnózy	A1: méně než 40 let A2: více než 40 let
Lokalizace ¹	L1: terminální ileum ² L2: kolon L3: ileokolon L4: horní digestivní trakt ³
	B1: nestenozující, neperforující B2: stenozující ⁴ B3: perforující ⁵
¹ maximální extenze v době před první resekci ² limitace na terminální ileum s/bez přestupu na caecum ³ lokalizace orálně od terminálního ilea bez dalších lokalizací	⁴ konstantní lumenální nález (endoskopický, radiologický, chirurgický) stenózy s prestenotickou dilatací nebo známkami obstrukce, bez penetrace v minulosti ⁵ nález intraabdominálních nebo perianálních píštělí, zánětlivého tumoru a/nebo abscesů v průběhu nemoci

- **Lokalizace** (jícen, žaludek, jejunoileitida, ileitida, ileocekální forma, ileokolitida = terminální ileum + pravý tračník, kolitida, anorektální postižení, miliární forma)
- **Aktivita** (vyjádřená pomocí klinických známek aktivity empiricky jako lehká, střední, vysoká nebo pomocí indexů aktivity)
- **Komplikace** (krvácení, perforace, striktury, toxické megakolon, abscesy, píštěle, obstrukce, neoplazie, tromboembolické komplikace, poruchy růstu a pohlavní diference v dětském věku)

- *Mimosřevní příznaky* (kožní, oční, kloubní, jaterní, ledvinové, plicní srdeční)

Medikamentosní terapie Crohnovy nemoci

Doc.MUDr.Milan Lukáš,CSc., MUDr.Aleš Novotný

Gastroenterologické centrum VFN

IV.interní klinika VFN a 1.LF UK

Praha

Medikamentózní terapie Crohnovy nemoci zahrnuje následující léčiva, jejichž podání je závislé na aktivitě, lokalizaci střevního zánětu a také na subtypu choroby. K dispozici jsou přípravky těchto skupin:

Aminosalicyláty

Kortikoidy

Imunosupresiva

Antibiotika

Anticytokiny

Přípravky enterální a parenterální výživy

Léčiva k symptomatické a podpůrné terapii

1. Terapie CN - ileokolické postižení – vysoká zánětlivá aktivita

(CDAI > 400)

Hospitalizace je nutná:

- kortikoidy parenterálně (prednisolon, metylprednisolon) 1.0 – 1.5mg/kg
 - +
- antibiotika (metronidazol 2x500mg, nebo ciprofloxacín 2x 200-400mg) parenterálně
 - +
- parenterální výživa + enterální podpora
 - +
- symptomatická a podpůrná terapie, antisekreční léčba
- cyklosporin A, antiTNF – pouze v centrech s dostatečnými zkušenostmi a možností

monitorace komplikací

- zcela nevhodné léky : aminosalicyláty, imunosupresiva (azathioprin)
 - * nezbytná aktivní monitorace případných komplikací průběhu CN a terapie!!!

2. Terapie Crohnovy enteritidy – lehká až střední aktivita

(CDAI < 400)

většinou ambulantní léčba

- mesalazin 4.0-4.8g p.o (délka podávání: do klinické a laboratorní remise)
nebo
- budesonid 9mg denně (nejméně 3 měsíce, pak redukovat dávku na 6mg denně)
nebo
- antibiotika (ciprofloxacin 1.0g , nebo metronidazol 1.0 g, rifaximin? 2x400mg)
(délka podávání nejméně 3 měsíce)
- současně s výše uvedeným jedním léčebným postupem podpůrná a symptomatická terapie (substituce Fe, Ca, antidiarhoika, spasmolytika)

- * nebylo prokázáno, že kombinovaný postup je účinnější než monoterapie

1. Terapie Crohnovy kolitidy s vysokou aktivitou

(CDAI > 400)

hospitalizace nutná

- parenterální výživa + enterální podpora
 - kortikoidy (prednisolon, metylprednisolon) 1.0 – 1.5mg/kg parenterálně
 - antibiotika parenterálně (metronidazol/ornidazol 2x0.5-1g i.v. , ciprofloxacin 2x200-400mg i.v.)
 - podpůrná a symptomatická terapie
- nutno aktivně monitorovat vznik komplikací (toxické megakolon), při jeho průkazu postupovat max. 72 hodin konzervativně, pak volit chirurgickou léčbu

2. Terapie Crohnovy kolitidy s lehkou až střední aktivitou

(CDAI <400)

většinou ambulantní léčba

- bezsezbytková dieta
- mesalazin (3.0 – 4.8 g)
nebo
- sulfasalazin (4.0 – 6.0 g)
nebo
- prednisolon, metylprednisolon p.o. (32 mg – 60mg denně) 10-14 dnů pak postupně snižovat 5mg/týden

u jednostranného postižení:

mesalazin klyzmata 4.0g/d nebo budesonid 2 mg event. v kombinaci s perorální terapií mesalazinem po dobu 2-3 týdnů, pak snížit klyzmata na udržovací dávku

3. Terapie Crohnovy nemoci postihující rektum bez píštělí

- bezsezbytková dieta
- mesalazin klyzmata 4.0g/d 1x denně, po dobu 3 týdnů, pak dlouhodobá udržovací terapie
(např. 2-3x týdně)
nebo
- budesonid klyzmata 2mg , 1x denně po dobu 3 týdnů pak dlouhodobá udržovací terapie 2-3x týdně
nebo
- mesalazin supp. 1.0 –2.0g/d, pak event. dlouhodobá udržovací terapie

4. Terapie Crohnovy nemoci postihující rektum s píštělemi

vysoká aktivita (CDAI > 400) s projevy perineální sepse

- parenterální výživa
- antibiotika (ornidazol 2x1.0g, ciprofloxacin 2x400mg,)
- chirurgická intervence

vysoká aktivita (CDAI > 400) bez projevů perineální sepse

- enterální výživa
- antibiotika (viz výše)
- infliximab 5mg/kg ve třech infuzích (0-2-6. týden)
nebo
- cyklosporin A cca 5mg/kg/d 10 dnů intravenosně (dávku nutno upravovat podle plasmatické hladiny cyklosporinu!!), pak perorálně cca 7mg/kg 3 měsíce

lehká nebo střední aktivita (CDAI <400) s píštělemi

- bezezbytková dieta
- terapie antibiotika (ornidazol, ciprofloxacin p.o.) nejméně 3 měsíce
- azathioprin 2mg/kg/d (dlouhodobě nejméně 2 roky)
nebo
- metotrexát 25mg i.-m. 1x týdně do celkové kumulativní dávky 1500mg
nebo
- infliximab 5mg/kg/d ve třech infuzích (0.-2-6. týden)

5. Terapie kortiko-resistentní a kortiko-dependentní Crohnovy nemoci

Kortikoresistence: K potlačení zjevných známek aktivity Crohnovy nemoci (laboratorních a klinických) je nutné podávat prednisolon v dávce vyšší než 30mg denně, po dobu delší než více než 6 týdnů.

Kortikodependence: Není možné zcela vysadit kortikoidy jinak dochází k manifestním známkám aktivity střevního zánětu., nebo dojde k prudké aktivizaci nemoci do 6 měsíců po předchozím vysazení kortikoidů.

Základem léčby jsou imunosupresiva, která neovlivní bezprostředně aktivitu zánětu, ale nástup účinku s cca 2-9 měsíční latencí:

- azathioprin (2.0-3.0mg/kg/d)
nebo
- 6-merkaptopurin (1.0 –1.5mg/kg/d)

nebo

- metotrexát 25mg/1x týdně i.m. nebo s.c. (maxim. kumulativní dávka 1500mg)
- anti TNF alfa - ?

Nutné je pravidelně monitorovat KO 2, 4, 6, 8 a 10 týden od zahájené léčby, pak 1x za 2 měsíce, jaterní testy 3x do roka

6. Udržovací a profylaktická terapie recidivy Crohnovy nemoci

- nemocní po dosažení medikamentózní remise
- nemocní s počátkem choroby před 20. rokem života
- nemocní s perforujícím typem Crohnovy nemoci
- nemocní s extenzivním postižením tenkého střeva v anamnéze
- nemocní po opakovaných chirurgických zákrocích

doporučená medikamentózní udržovací a profylaktická terapie:

- mesalazin 3.0-4.8 g/d dlouhodobě (cca 3-4 roky)
- azathioprin 2.0-3.0mg/kg/d dlouhodobě (cca 3-5 let)

1x do roka kontrola urey, kreatinin, vyš. moče při dlouhodobé terapii mesalazinem

7. Podpůrná a symptomatická terapie

- antidiarhoika (difenyloxylát, loperamid, cholestyramin)
- vitaminy (B12 po ileocékální resekci střev)
- Calcium u všech nemocných s extenzivním postižením tenkého střeva, u nemocných s kortikosteroidy, u všech žen po menopauze event. v kombinaci s bifosfonáty v prevenci metabolické osteopenie, cholekalciferol 1x měsíčně
- železo p.o. po extenzivních resekcích tenkého střeva nebo při nesnášenlivosti parenterálně
- spasmolytika pouze při bolestech
- magnesium a zinek u nemocných s extenzivním postižením tenkého střeva
- anxiolytika a event. thymoleptika III.gen. u pacientů s vleklým nepříznivým průběhem nebo s větší psychickou nadstavbou

Biologická léčba Crohnovy nemoci infliximabem

Doc.MUDr.Milan Lukáš,CSc

Gastroenterologické centrum VFN

IV.interní klinika VFN a 1.LF UK

Praha

Cíle léčby

Kriteriem účinnosti **indukční léčby** infliximabem je dosažení alespoň jednoho z následujících cílů:

- navození klinické odpovědi nebo klinické remise onemocnění
- kompletní uzavření, zklidnění nebo snížení počtu aktivních perianálních, případně enterokutánních fistulí.
- snížení dávky nebo vysazení kortikosteroidů
- vyhnutí se léčbě kortikosteroidy jako takové, a to využitím rychlého nástupu účinku infliximabu s následnou udržovací léčbou azatioprinem, 6-merkaptopurinem nebo metotrexátem (toto platí zejména u pediatrických pacientů a v případě perianální formy CD i u dospělých pacientů)
- navození klinické odpovědi u mimostřevních projevů CD
- zlepšení histologického obrazu (zlepšení stavu sliznice, snížení skóre CDEIS)

Pro kontinuální **udržovací léčbu** infliximabem je požadováno dosažení alespoň jednoho z následujících cílů:

- udržení remise, zklidnění nebo snížení počtu secernujících perianálních, případně enterokutánních píštělí, které odpověděly na úvodní indukční léčbu infliximabem
- možnost snížení nebo vysazení kortikoidů u pacientů, kde se to za pomoci imunosupresivních léků nepodařilo

Kriteria pro zahájení indukční léčby:

- Středně těžká (CDAI 220-350) nebo těžká (CDAI >350) aktivita Crohnovy choroby refrakterní na úplnou a adekvátní léčbu využitím kortikosteroidů a imunosupresiv, případně intolerance nebo medicínská kontraindikace takovéto léčby
adekvátní léčbou se rozumí:
 1. Léčba trvající minimálně 3 měsíce v maximální doporučené nebo tolerované dávce
 2. Léčba kratší než 3 měsíce pokud musela být přerušena pro intoleranci, toxicitu nebo kontraindikaci
- Fistulující forma Crohnovy choroby rezistentní na medikamentózní léčbu (*antibiotika a imunosupresiva*)
- Mimostřevní projevy CD (orofaciální CD, esofageální CD, pyoderma gangrenosum...) nereagující na předcházející terapii kortikoidy a imunomodulanty

Vylučující kritéria:

Léčba nesmí být zahájena nebo musí být ukončena z těchto příčin:

- Těhotenství, laktace či nedodržování metod účinné antikoncepce
- TBC včetně latentního onemocnění
- Závažné a oportunní infekce v posledních 3 měsících
- Klinicky závažné, hematologické, kardiovaskulární, plicní, endokrinní, metabolické, jaterní nebo renální onemocnění
- Autoimunitní onemocnění v anamnéze
- Maligní onemocnění, i v anamnéze, s výjimkou malignant diagnostikovaných a léčených před více než 10 lety (u kterých lze předpokládat vysokou pravděpodobnost úplného vyléčení)
- Městnavé srdeční selhávání – NYHA třída III/IV
- Septické komplikace, rozvoj abscesového ložiska bez možnosti zajištění adekvátní drenáže
- Symptomatická stenosa nebo striktura střevní s proximální dilatací

Uspořádání léčby

Indukční léčba

U pacientů zařazených do léčby bude tato zahájena třemi infuzemi preparátu Remicade v dávce 5mg/kg tělesné váhy. Infuze se podávají v týdnu 0 (den 0), v týdnu 2 a v týdnu 6.

Udržovací léčba

Zhodnocení účinnosti úvodní indukční léčby bude provedeno v týdnu 12-14. Pacienti, kteří na úvodní léčbu odpověděli, mohou pokračovat v léčbě infliximabem ve stejné dávce 5 mg/kg každých 8 týdnů až do 46. týdne (týden 14, 22, 30, 38, 46).

/Celkově je tak aplikováno během indukční a udržovací léčby 8 infuzí/

Pacientům, kteří po indukčním režimu dosáhli klinické odpovědi a po další infuzi došlo k recidivě onemocnění, je možné podávat infliximab ve zvýšené dávce 10 mg/kg.

Konkomitantní léčba a chirurgický výkon

Konkomitantní léčba imunosupresivy prodlužuje příznivý efekt infliximabu. Současně se také snižuje pravděpodobnost alergických reakcí.

Bezpečnost a účinnost perioperačně (v intervalu 8 týdnů před a 6 týdnů po chirurgickém výkonu) podávaného infliximabu nebyla v klinické studii sledována. Zkušenosti

z některých pracovišť ukazují, že u tohoto postupu nehrozí vyšší riziko perioperativních infekcí nebo zhoršení hojení rány.

Přehled vyšetření a sledování prováděných v rámci léčby

	Screening	Týden 0, 2, 6	Týden * 14, 22, 30, 38 46	Týden * 54 závěrečné hodnocení
Infuze		X	X	
Anamnéza	X			
CDAI, PDAI	X	X	X	X
Fyzik.vyšetření	X	X	X	X
RTG plic (a) + Mantoux II	X			X
Kontrastní RTG / endoskopické vyšetření (b)	X			
Vyšetření píštělí (c)	X			X
Těhotenský test	X			
Vitální funkce (d)		X	X	
Kompletní KO	X	X	X	X
Biochemie	X	X	X	X
Vyšetření protilátek (e)	X			X
IBDQ	X			X

- * platí pro pacienty na udržovací terapii
- a) ne starší než 1 měsíc
- b) ne starší než 4 měsíce
- c) fistulografie, nebo NMR, nebo endosonografie rektu, ne starší než 4 měsíce
- d) vitální funkce (tj. tlak krve, tep a teplota) jsou kontrolovány před infuzí, ve 30., 60., a 120. minutě během aplikace a 30 minut po skončení infuze
- e) ANA, anti-dsDNA – vyšetření obligatorní

Prevence a zvládnání nežádoucích účinků

Jednou z možností, jak snížit výskyt reakcí na infuzi a opožděných hypersenzitivních reakcí je po indukční terapii infliximabem aplikovat udržovací dávkovací schéma (á 8 týdnů). S cílem navození imunologické tolerance infliximabu se doporučuje podat alespoň několik aplikací z udržovacího schematu v kombinaci s některým imunosupresivem (AZA, 6-merkaptopurin, metotrexát).

V případě předcházející nežádoucí reakce na infuzi nebo při aplikaci infliximabu po 6 a více měsících se doporučuje jako premedikace podání diphenhydraminu či obdobných

antihistaminik, acetaminophenu anebo kortikoidů. Premedikace, aby byla plně funkční, by měla být podána s předstihem cca 30 minut před vlastní aplikací infliximabu.

Mezi nežádoucí reakce na infuzi patří, podobně jako u ostatních i.v. aplikovaných proteinů včetně imunoglobulinů, dušnost, tíže na hrudi, kopřivka a bolest hlavy.

Incidence reakcí na infuzi je 22% vs. 9% u placebo (13) a je nižší u pacientů s konkomitantní imunosupresivní terapií.

Jen zřídka se při aplikaci vyvine těžká anafylaktická (nebo „anaphylactic-like“) reakce. Lékař by však měl být na tuto možnost připraven, aby včas podal adekvátní léčbu.

Současné zkušenosti poukazují na fakt vyššího výskytu nežádoucích reakcí u HACA pozitivních pacientů. U těchto pacientů může být též ovlivněn efekt léčby (14). Tyto negativní vlivy je možné alespoň částečně eliminovat konkomitantní léčbou imunosupresivou nebo kortikoidy a opakovaným podáváním infliximabu.

Doporučuje se připravit „Y“ spojku nebo „piggy back set-up“, aby bylo možné změnit požadovanou koncentraci infuze infliximabu pomocí roztoku.

První infuze infliximabu nebo předešlé infuze bez nežádoucích reakcí



Před zahájením infuze je možné pacienta premedikovat diphenhydraminem 25-50 mg p.o. nebo i.v. a/nebo acetaminophen 650 mg p.o. (pouze v případě nejméně druhé infuze)

Zahajte aplikaci rychlostí **250 ml za 2 hodiny** = **2ml za minutu** a každých 30 minut monitorujte životní funkce

nebo aplikujte

dle *doporučeného dávkovacího režimu*:

10ml/hod – 15 minut, poté zvyšte na

20ml/hod – 15 min

40ml/hod – 15 min

80ml/hod – 15 min

150ml/hod – 15 min

250ml/hod – 30 min.

30 min po ukončení infuze zaznamenejte pacientovy životní funkce

Infuze s výskytem nežádoucí reakce při některé z předcházejících aplikací



Použijte jednu nebo více následujících premedikací:

1. diphenhydramine 25-50mg p.o. nebo i.v.
2. acetaminophen 650 mg p.o.
3. prednisone 40mg p.o. nebo hydrocortison 200mg i.v.

Zahajte infuzi dle *doporučeného dávkovacího režimu* a každých 15 min monitorujte životní funkce :

10ml/hod – 15 minut, poté zvyšte na

20ml/hod – 15 min

40ml/hod – 15 min

80ml/hod – 15 min

150ml/hod – 15 min

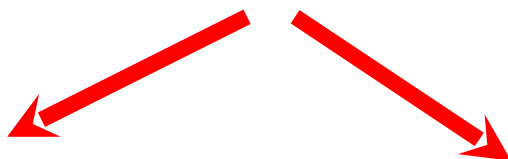
250ml/hod – 30 min.

30 min po ukončení infuze zaznamenejte pacientovy životní funkce

V případě výskytu nežádoucí reakce v průběhu aplikace:

Zastavit nebo zpomalit infuzi, aplikujte diphenhydramine 25-50 mg p.o. nebo i.v. a/nebo acetaminophen 650 mg p.o. (u pacientů s výskytem nežádoucí reakce na infuzi i přes premedikaci diphenhydraminem a u pacientů se závažnou reakcí na infuzi je vhodné aplikovat prednison 40 mg p.o. nebo hydrocortison 200 mg i.v.).

Obnovit aplikace infuze rychlostí 10ml/hodinu a pokračujte *doporučeným dávkovacím režimem*



Pokud nežádoucí **reakce vymizí** dokončete infuzi.

Pokud nežádoucí **reakce nevymizí** nebo se její závažnost dále prohlubuje zastavte infuzi a opakujte aplikaci diphenhydraminu.
V některých případech lze pokračovat v infuzi rychlostí 10ml/hodinu a poté *doporučeným dávkovacím režimem*.

Je zřídka, že s pomalejší rychlostí aplikace nelze infuzi dokončit.

Diagnostický postup u nemocných s ulcerózní kolitidou

MUDr. Michal Konečný, Ph.D.

II. interní klinika FN a LF UP OLomouc

Diagnostika ulcerózní kolitidy (UC) je v současné době založena, mimo pečlivého odběru anamnestických dat, klinického a základního laboratorního vyšetření, především na endoskopickém vyšetření tračníku s odběrem bioptických vzorků a jejich následném histologickém vyšetření. Sled vyšetření je nutno volit tak, abychom dospěli nejen k diagnóze onemocnění, ale i ke stanovení rozsahu, aktivity a případných komplikací UC.

Diagnostický postup:

1. Anamnéza
2. Fyzikální vyšetření
3. Laboratorní vyšetření
4. Vyšetření zobrazovacími metodami
5. Doplňující vyšetření
6. Diagnostický závěr

Anamnéza:

- *rodinná anamnéza* – výskyt NSZ, autoimunitních a zhoubných onemocnění v příbuzenstvu
- *osobní anamnéza* – prodělaná onemocnění trávicího traktu, operace v břišní dutině, užívání léků, abusus kouření a alkoholu
- *nynější onemocnění* – první příznaky střevního zánětu, denní počet stolic, patologické příměs ve stolici (krev, hlen, hnís), změny tělesné hmotnosti, teploty, charakter a lokalizace bolestí břicha, přítomnost mimostřevních příznaků (klouby, oči, kůže)

Fyzikální vyšetření:

- *somatometrická vyšetření* – výška, hmotnost, stav výživy, sekundární pohlavní znaky, tělesná teplota, posouzení vzhledu stolice
- *lokální nález na břiše* – bolestivost, peristaltika, charakter a lokalizace rezistence, vyšetření per rectum a okolí anu
- *manifestace extraintestinálních projevů* - oči kůže, klouby

Laboratorní vyšetření:

- *hematologické vyšetření* – kompletní krevní obraz včetně diferenciálu
- *biochemická vyšetření* – stanovení sérových hladin Na, K, Cl, urey, kreatininu, ALT, AST, ALP, GMT, AMS, lipáza, bilirubin, glykémie, CRP, ELFO bílkovin, Fe, FW, moč a močový sediment
- *mikrobiologická vyšetření* – bakteriologické a parazitologické vyšetření, stanovení toxinu Clostridium difficile
- *imunologická vyšetření* – ASCA, ANCA,

Zobrazovací metody:

- *endoskopická vyšetření – totální koloskopie s odběrem 6 bioptických vzorků (2x rektum, 2x místo nejtěžšího postižení, 2x přechod do normální sliznice)*

Endoskopická klasifikace rozsahu a aktivity UC:

- rozsah onemocnění:*
- rektální tvar
 - levostranný tvar
 - difúzní tvar

aktivita onemocnění:

- floridní fáze: stadium
- krvácivé
 - hnisání
 - vředů
 - ulcero-polypózní

- fáze remise: stadium
- granulární
 - úpravy
 - pseudo-polypózní
 - DALM (dysplasia associated mass or lesions)

- ERCP vyšetření (diagnostika primární sklerozující cholangitidy)

- *rentgenologická vyšetření*
nativní snímek břicha (toxické megakolon)
CT a USG (diagnostika komplikací)

Doplňující vyšetření:

- *oční, kožní, revmatologické, ortopedické, nefrologické, pneumologické – dle povahy uvažovaného mimostřevního projevu.*

Diagnostický závěr:

- *diagnóza*
- *lokalizace – rektum, levostranný tvar, extenzivní, difúzní postižení tlustého střeva*
- *aktivita – lehká, střední, vysoká*
- *komplikace – střevní, mimostřevní*

Aktivitu UC stanovujeme za pomoci klinických a endoskopických kritérií, která jak je všeobecně známo, většinou vzájemně nekorelují. Pro další průběh onemocnění má největší význam závažnost první ataky, rozsah postižení střeva a věk pacienta v době stanovení diagnózy a v průběhu prvních dvou let trvání UC. Existuje řada indexů aktivity hodnotící parametry klinické a laboratorní, popřípadě endoskopické. V padesátých letech dvacátého století byl vytvořen první klinický index Truelova a Wittse. Hodnotí počet stolic, přítomnost krve ve stolici, teplotu, pulsovou frekvenci, z laboratorních parametrů potom hodnotu sedimentace a hemoglobinu. Od roku 1989 je stále častěji užíván Rachmilewitzův index aktivity UC, který sestává ze dvou částí a hodnotí nález klinický a endoskopický. Klinický index aktivity hodnotí sedm položek – počet stolic za poslední týden, přítomnost krve ve stolici, celkový pocit zdraví, bolesti či křeče v břiše, horečka nad 38 st. C, přítomnost extraintestinálních manifestací (iritis, erythema nodosum, arthritus), posledními položkami jsou hodnoty sedimentace a hemoglobinu pod 100g/l. Každý údaj má dva až čtyři úrovně dle závažnosti, které jsou patřičně obodovány, od nejmírnější až po nejtěžší aktivitu s maximem 31 bodů. Část endoskopická je koncipována podobně a posuzuje přítomnost granulací, slizniční cévní kresby, slizniční krvácení kontaktní či spontánní a poškození sliznice s přítomností hlenu, fibrinu, erozí či vředů. Nezávažnější nález je ohodnocen maximem 12 bodů. Není mi však známo, že by některý z uvedených indexů aktivity našel širšího uplatnění v běžné klinické praxi.

Algoritmus léčby idiopatické proktokolitidy (ulcerózní kolitidy)

Doc.MUDr Pavel Kohout, Ph.D.

Léčba ulcerózní kolitidy (UC)

- 1. Útočná léčba
- 2. Udržovací léčba

Léčba ulcerózní kolitidy - útočná léčba

- A. Postižení rekta do 15 cm od svěračů

—lehká a středně těžká forma

—1, topická léčba :

- Mesalazin supp. 500 mg 1-2x denně

—2, pokud nezabere :

- Hydrocortison supp. 20 mg (nebo ekvivalent)

—3, pokud nezabere - viz dále (*těžká forma*)

—*těžká forma*

—1, kombinace topické léčby 5-ASA a kortikoidy:

- Mesalazin supp. 500 mg 1-2x denně +
- Hydrocortison supp. 20 mg (nebo ekvivalent)
- NEBO kortikoidy klysma (budesonid 2 mg, hydrocortison 100-200 mg, prednison 30 mg) případně pěna

—2, pokud nezabere :

- kortikoidy - Prednison 0,5-1,0 mg/kg/den per os

- B. Postižení rekta, sigmatu a descendentu (*do lienálního ohbí*)

—lehká a středně těžká forma

— podle toho, kterou léčbu lépe snáší :

— 1a, topická léčba :

- klysmata či pěny s Mesalazinem 4 g denně

— 1b, systémová léčba - 5-ASA p.o. :

- mesalazin 3-4,8 g/den
- sulfasalazin 3-4 g denně (není-li KI a je-li snášen)

— 2, topická léčba s kortikoidy :

- klysmata - budesonid 2 mg, hydrocortison 100-200 mg, prednison 30 mg denně, případně 10% hydrocortison pěna

— 3, není-li léčba úspěšná - přidat k topické léčbě systémovou léčbu a naopak

— *těžká forma* :

— 1, kombinace topické a systémové léčby :

topická : klysmata s mesalazinem 4 g denně střídat s klysmaty kortikoidů - budesonid 2 mg, hydrocortison 100-200 mg, prednison 30 mg denně

- systémová : prednison 1 mg/kg/den (do 80 kg)

— 2, při neúspěchu přidat ATB :

- chinolony (ofloxacin...) 1 g/den a/nebo metronidazol v dávce 10 mg/kg/den per os

— 3, přidat Cyclosporin 2-5 mg/kg/den p.o.

(vyhrazeno pro specializovaná gastroenterologická centra)

- C. Postižení tlustého střeva za lénální ohbí, resp. pankolitida

— *lehká a středně těžká forma* :

— 1, kombinace topické a systémové léčby 5-ASA :

- topická - klysmata s mesalazinem (4 g)

- **systémová : mesalazin 4 g denně, Sulfasalazin 3-4 g denně, nejsou-li KI a je-li snášen**

—2, přidat kortikoidy topicky :

- **klysmata s kortikoidy : budesonid 2 mg, hydrocortison 100-200 mg, prednison 30 mg, případně 10% hydrocortison pěna**

- *C. Postižení tlustého střeva za lienální ohbí, resp. pankolitida*

—*těžká forma :*

POZNÁMKA : Při fulminantním průběhu onemocnění nebo stavu, který splňuje kritéria toxického megakolon, neprodlužovat konzervativní terapii přes 48 hodin a indikovat k chirurgickému řešení !!

—1, kortikoidy systémově + ATB + parenterální výživa, přípravky enterální výživy :

- **methyprednisolon 1-1,5 mg/kg/den i.v.**
- **chinolony (ofloxacin, ciprofloxacin 1 g/den...), metronidazol 10 mg/kg/den**

—EV - sippingem 500 ml denně

—je-li konzervativní léčba neúčinná 7-10 dní :

—2a, chirurgická léčba - kolektomie

—2b, cyclosporin 2-5 mg/kg/den i.v.

(vyhrazeno pro specializovaná gastroenterologická centra)

- Léčba ulcerózní kolitidy - udržovací léčba

- *A. Postižení rekta do 15 cm :*

— **Mesalazin supp. v dávce 500 mg 1x denně nebo v intermitentních režimech**
- použití probiotik

- *B. Postižení tlustého střeva do oblasti lienálního ohbí :*

— Léčba podle snášenlivosti pacienta

—1, Preparáty 5-ASA per os : mesalazin 1-2 g denně, Sulfasalazin 2 g denně, nejsou-li KI a je-li snášen

—2, Mesalazin klyзма - 4 g 1x denně nebo v intermitentních režimech

—3, U vleklého průběhu imunosupresiva - kap.5

- 4, použít probiotika

● *C. Postižení tlustého střeva za lénální ohbí (pankolitida) :*

—1, Preparáty 5-ASA per os : mesalazin 1,5 – 4 g denně, Sulfasalazin 2-4 g denně, nejsou-li KI a je-li snášen

—2, U vleklého průběhu imunosupresiva - kap.5

Použití kortikoidů v udržovací léčbě

● *Nebyla prokázána účinnost léčby kortikoidy v udržovací léčbě UC při jejich topickém ani systémovém podání !!*

Použití imunosupresiv v udržovací léčbě

● *U všech rozsahů postižení : azathioprin 2-2,5 mg/kg/d nebo 6-merkaptopurin 1-1,5 mg/kg/d*

● *účinek se dostaví s latencí 8 týdnů - 3 měsíců*

● *Monitorovat : KO, leu, trombo, ALT, AST - 1x týdně po dobu 1 měsíce, dále po 3 měsících*

● *INDIKACE :*

— vleklý průběh proktitidy / kolitidy

— kortikodependentní pacienti

— kortikorezistentní pacienti

— opakované extraintestinální manifestace UC související s aktivitou onemocnění

Použití probiotik v udržovací léčbě nespecifických střevních zánětů

Jako **probiotika** označujeme přípravky obsahující živé bakteriální kmeny, které mají prokazatelně pozitivní efekt na zdravotní stav člověka. U pacientů s ulcerózní kolitidou byly ve studiích použity kmeny – E.coli ssp.Nissle 1917, Lactobacillus, Bifidobacteria, Saccharomyces boullardi. Pouze u nepatogenního kmene Escherichia coli kmen Nissle 1917 byla v kontrolovaných zkouškách prokázána účinnost v udržovací terapii srovnatelná s mesalazinem.

Léčba UC - *léčba pouchitidy*

● Útočná :

—1, antibiotika :

- chinolony (ofloxacin, ciprofloxacin) v dávce 1 g/den a/nebo metronidazol v dávce 10 mg/kg/den

—2, kortikoidy systémově :

- prednison per os v dávce 1 mg/kg/den do 80 kg

● Udržovací :

—1, čípky nebo vaginální globule s metronidazolem - do pouche

—2, probiotika - preparáty obsahující Lactobacillus sp.

—3, imunosupresiva - Azathioprin v dávce 2 mg/kg/den

Diagnostický postup u Crohnovy nemoci v pediatrii

Doc. MUDr. Jiří Nevorál, CSc,

Pediatrická klinika 2. LF UK a FNM

Praha

Diagnóza Crohnovy nemoci u dětí je založena v zásadě na stejných principech a stejných diagnostických postupech jako diagnóza u dospělých pacientů. Při hodnocení aktuálního stavu je však třeba přihlížet ke zvláštnostem dětských pacientů.

Anamnéza a klinické projevy

Zvláštností dětských pacientů je především **vliv onemocnění na růst a vývoj dítěte**, který může být negativně ovlivněn ještě také pozdější terapií kortikoidy. Pro úspěšnou diagnostiku je třeba si uvědomit, že nejčastějšími symptomy Crohnovy nemoci u dětí jsou bolesti břicha (75-86 %), průjemové stolice (65-78 %), úbytek hmotnosti (65-80 %), opoždění růstu (25-50 %), krev ve stolici (20-49 %), teploty (38 %), perianální změny (15-44 %), nauzea, zvracení (25 %), artralgie, artritidy (17 %), aftózní stomatitida (28 %), kožní změny (8 %), a snadná unavitelnost. Perianální onemocnění může být prvním projevem Crohnovy nemoci.

Systémové a mimostřevní projevy nespecifických střevních zánětů mohou předcházet symptomatologii spojenou s onemocněním trávicího ústrojí, což vede k mylným nebo opožděným diagnózám. Opoždění růstu může předcházet gastrointestinální symptomatologii o několik let.

Fyzikální vyšetření

Fyzikální vyšetření je zaměřeno především na vyšetření břicha a perianální krajiny. Nedostatečná pozornost bývá věnována stagnaci hmotnosti a růstu. Opoždění růstu je provázeno opožděným sexuálním zráním. Pečlivě musí být proto porovnána hmotnost a výška pacienta s percentilovými grafy. Adolescentní pacienti mají často normální hmotnost k výšce, ale malou výšku k věku. Na Crohnovu nemoc je třeba myslet u dítěte s nevysvětlitelnými teplotami, anémií nebo s nejasnými nálezy zvýšené sedimentace.

Laboratorní vyšetření

Laboratorní vyšetření jsou shodná s vyšetřeními u dospělých pacientů. V posledních letech se běžnou součástí laboratorního vyšetření stalo stanovení protilátek proti *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) a protilátek proti cytoplazmatickým komponentám

neutrofilních leukocytů (ANCA). Pozitivita ASCA je vysoce specifická pro Crohnovu nemoc, ale senzitivita vyšetření je poměrně nízká.

Endoskopické vyšetření

Endoskopické vyšetření používané u dospělých pacientů je velmi dobře proveditelné i u dětí. Ke kolonoskopii u menších dětí je používán dětský kolonoskop, od věku asi 13 let lze u eutrofických dětí vyšetřovat již přístrojem pro dospělé. Absolutně nezbytná je dobrá analgosedace dětských pacientů, respektive celková anestezie. Gastroskopie může být cenou pomoci v diagnóze. (v jedné studii až u 40% nově diagnostikovaných dětských pacientů s Crohnovou nemocí byl zjištěn patologický nález). Vyšetření endoskopickou kapslí je možné u dětí asi od 13 let, provádí se vyjimečně a přísně indikovaně.

Zobrazovací metody

Při podezření na Crohnovu nemoc má sonografické vyšetření vždy předcházet rtg vyšetření. Enteroklýza je dobře proveditelná i u malých dětí. V poslední době se ve světě začíná provádět enteroklýza i pomocí magnetické rezonance, toto vyšetření přináší velmi kvalitní zobrazení, navíc je bez radiační zátěže. Indikace k ostatním zobrazovacím vyšetřením jsou v podstatě stejné jako u dospělých pacientů.

Scintigrafické vyšetření pomocí leukocytů značených ^{111}In nebo ^{67}Ga není v pediatrii doporučováno pro dlouhý poločas rozpadu radionuklidu, v indikovaných vybraných případech se u dětí používají v poslední době leukocyty značené $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Terapie Crohnovy nemoci v dětském věku

Za Pracovní skupinu pro dětskou gastroenterologii a výživu ČPS
MUDr. R. Kotalová, CSc., doc. MUDr. J. Nevoral, CSc.,
MUDr. V. Valtrová, CSc., doc. MUDr. O. Pozler, CSc.

Pediatrická klinika UK 2. LF a FN Motol, Praha
Dětská klinika UK LF a FN Hradec Králové

Terapie Crohnovy nemoci u dětí vychází z terapeutických postupů pro dospělé pacienty, má však svá specifika shrnutá v následujících bodech:

1. chybění prospektivních studií stanovujících efektivní dávky pro děti a adolescenty
2. nedostatečné informace prokazující bezpečnost dlouhodobě podávaných léků
event. jejich nežádoucí účinky s odstupem delšího časového období
3. nutnost zajištění výživy u rostoucího organismu
4. závažnější vedlejší účinky steroidů + horší akceptibilita pro jejich kosmetický efekt
5. necht' užívat léky + hovořit o svých problémech

Kirschner B.S.: Differences in the management of inflammatory bowel disease in children and adolescents compared to adults. *Neth. J. Med.* 53, 1998, s 13-18.

Užívané léky:

aminosalicyláty, kortikoidy, imunosupresiva, chemoterapeutika, biologické léky
přípravky enterální a parenterální výživy, léčiva k symptomatické a podpůrné terapii

Hodnocení aktivity choroby :

Pediatric Crohn 's Disease Activity Index - PCDAI (bodové rozmezí 0 – 100 bodů)
orientační rozmezí aktivity onemocnění:

vysoká zánětlivá aktivita: PCDAI > 30 bodů

střední zánětlivá aktivita: PCDAI 29 – 20 bodů

lehká zánětlivá aktivita: PCDAI 19 – 11 bodů

remise: PCDAI < 10

Hyams J.S. et al.: Development and Validation of a Pediatric Crohn 's Disease Activity Index.
J Ped Gastroenterol Nutr 12, 1991, 439 - 447

Pediatrická literatura nepřináší terapeutická schémata detailně vypracovaná pro jednotlivá období onemocnění na určitých úsecích zažívacího traktu. Doporučení pro dospělé pacienty s Crohnovou chorobou lze pro dětský věk přijmout s jejich částečnou úpravou. V té je zdůrazněna enterální výživa, potřeba rychlého navození a udržení remise a časně užití dalších imunomodulancií v léčbě kortikorezistentní a kortikodependentní choroby.

Následná schémata jsou určitým rámcem pro léčbu aktivní choroby s cílem navození remise, dále jsou zaměřena na terapii kortikorezistentních a kortikodependentních forem a na terapeutické možnosti udržení remise onemocnění.

1. Terapie ileitidy, ileo - kolitidy nebo kolitidy – vysoká zánětlivá aktivita

hospitalizace nutná:

- kortikoidy parenterálně (metylprednisolon v dávce $1000\text{mg}/\text{m}^2$ podané
rozděleně do 3 bolusových dávek
/tyto jsou obvykle podávány ob den/),
dále p.o. prednison

- nebo perorálně prednison $1\text{mg}/\text{kg}/\text{den}$ p.o. max. $60\text{ mg}/\text{kg}/\text{den}$ max. 2 týdny,
- pak postupně dávku snižovat

- +
- parenterální výživa + enterální podpora sippingem nebo nasogastrickou sondou
(celkově výživa představuje 130-150% denní kalorické potřeby)

- +
- antibiotika - chemoterapeutika parenterálně
- (metronidazol $10 - 20\text{ mg}/\text{kg}/\text{den}$ max. 1 g
a/nebo ciprofloxacin $20\text{ mg}/\text{kg}$ max. 1 g)
- symptomatická a podpůrná terapie
- od podání aminosalicylátů a obvyklých imunosupresivv tomto stadiu nelze očekávat bezprostřední terapeutický efekt

- léčiva s neověřeným efektem: cyklosporin A

Výjimečně u velmi závažně probíhajících případů s vysokou zánětlivou aktivitou v době stanovení diagnózy i u dětí, pokud plně splňují požadovaná kritéria (viz. bod 7 C), je možná indukční léčba infliximabem v dávce 5 mg/kg/den ve třech infuzích (0.-2.- 6. týden)

* Při terapii nemoci s vysokou zánětlivou aktivitou je nutné monitorovat vznik možných komplikací / perforace, ileózní stav, nezvladatelné krvácení, toxické megakolon /. Při jejich rozvoji je další řešení již ve spolupráci s chirurgem. V případě toxického megakolon je konservativní postup doporučován na max. dobu 72 hodin a pokud není úspěšný pak volit chirurgickou léčbu.

2. Terapie ileitidy, ileo - kolitidy nebo kolitidy – lehká až střední aktivita

zpočátku terapie hospitalizace, následně ambulantní léčba

- enterální výživa 130 –150% denního požadovaného kalorického příjmu pro daný věk p.o. nebo nasogastrickou sondou – nejméně 6 týdnů
nebo
- mesalazin 50 - 70 mg/kg/den p.o. max. 4g (délka podávání: do klinické a laboratorní remise)
nebo
- budesonid 9 mg denně p.o. (nejméně 3 měsíce, pak postupně redukovat dávku)
nebo
- prednison 1mg/kg/den p.o.max. 60 mg /kg/den max. 2 týdny, pak postupně snižovat dávku
nebo
- antibiotika - chemoterapeutika (ciprofloxacin 20 mg/kg/den max. 1g nebo metronidazol 15 – 20 mg/kg /den max. 1g - délka podávání nejméně 3 měsíce)
- současně s výše uvedeným jedním léčebným postupem podpurná a symptomatická terapie

* Jsou studie, které dokazují samostatný efekt enterální výživy k navození remise u dětských pacientů. I když nebylo jednoznačně prokázáno, že kombinace uvedených možných postupů je účinnější než monoterapie, u dětí obvykle je kombinován mesalazin

s budesonidem nebo prednisonem. Vzhledem k problematice rostoucího organismu by ve schématu i při této kombinaci neměla chybět enterální výživa. Protože budesonid má méně vedlejších účinků než prednison, měl by být před ním preferován. Z chemoterapeutik je vhodné upřednostnit metronidazol. U dětí mladších 12 let musí podání ciprofloxacinu pro možné vedlejší účinky přesně splňovat jeho indikační podmínky.

3. Terapie Crohnovy nemoci postihující rektum bez píštělí

- bezzbytková dieta
- mesalazin klyzmata 4.0 g/den (ev. ½ dávky u dítěte do 40 kg) 1x denně, po dobu 3 - 4 týdnů, pak dlouhodobá udržovací terapie (např. 2 - 3x týdně)
nebo
- mesalazin supp. 1.0 –2.0 g/den, pak event. dlouhodobá udržovací terapie
nebo
- budesonid klyzmata 2 mg 1x denně po dobu 3 týdnů pak dlouhodobá udržovací terapie 2-3x týdně

při střední a vysoké aktivitě je lokální léčba mesalazinem a budesonidem kombinována, při vysoké aktivitě je ke zvážení celková terapie

4. Terapie Crohnovy nemoci postihující rektum s píštělemi

vysoká aktivita s projevy perineální sepse

- parenterální výživa (viz. výše)
- antibiotika - chemoterapeutika (ciprofloxacin 20 mg/kg/den max. 1 g a/nebo
metronidazol 15 – 20 mg/kg /den max. 1 g)
- chirurgická intervence

vysoká aktivita bez projevů perineální sepse

- enterální výživa (viz. výše)
- antibiotika - chemoterapeutika (viz. výše)
- cyklosporin A 5 mg/kg 10 dnů intravenózní, pak perorálně 5mg/kg 3 měsíce (nutné monitorovat hladinu v séru)

- nebo po splnění kritérií podávání (viz. bod 7A)
- infliximab 5 mg/kg ve třech infuzích (0.-2.- 6. týden)

lehká nebo střední aktivita s píštělemi

- enterální výživa (viz. výše)
- antibiotika- chemoterapeutika (ciprofloxacín p.o. a/nebo metronidazol)
nejméně 3 měsíce
- azathioprin 1 – 3 mg/kg/den (dlouhodobě nejméně 2 roky)
nebo
- methotrexát 10 – 15 mg /m² týdně
nebo po splnění kritérií je možné podat (viz bod 7 A)
- infliximab v indukční léčbě 5 mg/kg/den ve třech infuzích (0.-2.- 6. týden)

5. Terapie kortiko-resistentní a kortiko-dependentní Crohnovy nemoci

Kortikoresistence: K potlačení zjevných známek aktivity Crohnovy nemoci (laboratorních a klinických) je nutné podávat prednison v dávce vyšší než 30 mg denně, po dobu více než 6 týdnů

Kortikodependence: Není možné zcela vysadit kortikoidy - jinak dochází k manifestním známkám aktivity střevního zánětu nebo dojde k prudké aktivaci nemoci do 6 měsíců po předchozím vysazení kortikoidů.

V uvedených případech pro potřebu snížení zánětlivé aktivity a navození ev. již udržení remise jsou do terapie zaváděny následující imunosupresiva, jejichž efekt v ovlivnění zánětu lze očekávat až s latencí 2 - 9 měsíců

- azathioprin 1 - 3 mg/kg/den
nebo
- 6-merkaptopurin 1.0 –1.5 mg/kg/den
nebo
- methotrexát 10 – 15 mg /m² týdně

Nutné je pravidelně monitorovat KO 2, 4, 6, 8 a 10 týden od zahájené léčby, pak 1x za 2 měsíce, jaterní testy, amylázy a kreatinin 3x do ročně. Kontrola antropometrických parametrů 3x ročně.

U závažně probíhajících případů v situaci kortikorezistence nebo kortikodependence i u dětí, pokud splňují požadovaná kritéria (viz. bod 7B, je možná indukční léčba infliximabem v dávce 5 mg/kg/den ve třech infuzích (0.-2.- 6. týden)

6. Udržovací a profylaktická terapie recidivy po dosažení remise Crohnovy nemoci

Rychlé navození remise a dále její dlouhodobé udržení je základním cílem terapie Crohnovy nemoci, proto i v remisi je terapie u dětských pacientů doporučována s požadavkem zajištění optimálního vývoje.

Snahou je udržení remise bez podávání kortikoidů.

U řady dětí k udržení remise dostačuje podávání:

- mesalazin - dlouhodobě 50 mg/kg/den (cca 3-4 roky)
- + trvalé monitorování antropologických parametrů s ev. podporou enterální výživou

V případě, že k udržení remise výše uvedená terapie nestačí (tj. nelze vysadit kortikoidy), je nutné podání imunosupresiva.

I když kortikoidy mnohdy dokáží udržet remisi onemocnění v dávce 0,2 –0,5mg /kg/den prednisonu, mají

škálu negativních účinků na rostoucí organizmus. Jejich denní podávání je kontraindikováno, výhodnější

alternativní podávání ob den také nezůstává bez vedlejších účinků. Pro podávání topických kortikoidů v

remisi chybí studie objasňující jejich efekt např. na lineární vzrůst dítěte.

Proto v době dosažení remise současně s dalším podáváním kortikoidů přecházíme na základ léčby - imunosupresiva. Jejich nástup účinku je ale oddálený cca s 2 – 9 měsíční latencí. Po nástupu jejich účinků je snaha kortikoidy plně vysadit.

Podávaná imunosupresiva:

- azathioprin 1 - 3 mg/kg/den dlouhodobě (cca 3-5 let)

nebo

- 6 - merkaptopurin 1.0 –1.5 mg/kg/den

nebo

- methotrexát 10 – 15 mg /m² týdně

Kontrola laboratorních a antropometrických parametrů viz. výše + vyšetření moče při dlouhodobé terapii mesalazinem.

pozn:

U některých pacientů, které do remise přivedla indukční léčba třech infuzí infliximabu je k udržení remise kromě podávání obvyklého imunosupresiva nutné podávání dalších infuzí infliximabu (5 mg/kg) každých 8 týdnů cca do 46. týdne

7. Indikace k léčbě infliximabem

K terapii infliximabem u dětí můžeme přistoupit u:

A. fistulující formy Crohnovy choroby, která je po dobu 3 měsíců rezistentní k medikamentózní léčbě

B. ileitidy, ileo-kolitidy nebo kolitidy s vysokou aktivitou (PCDAI nad 30 bodů), která je známa minimálně 6 měsíců a k potlačení aktivity choroby je nutné podávat:

- prednison 30mg/den a více nejméně 6 předcházejících týdnů (kortikoresistence)

a

azathioprin (minimálně 1.5mg/kg/den) nejméně 4 měsíce a stabilní dávka nejméně 8 předcházejících týdnů nebo 6 -mercaptapurin (minimálně 0.8mg/kg/den)

nebo

methotrexat (minimálně 4 měsíce při stabilní dávce nejméně 10mg/m²/týden minimálně předcházejících 6 týdnů

a

chirurgická léčba není vhodná

C. u jedinců, kdy v době stanovení diagnózy Crohnovy ileitidy, ileo-kolitidy nebo kolitidy s vysokou aktivitou (PCDAI nad 30 bodů)

je výška pacienta k jeho hmotnosti nebo věku je nižší než 2 sigma a / nebo růstová

rychlost v posledních 12 měsících je nižší než 2sigma.

Další indikací v tomto období jsou všechny situace kontraindikující indukční léčbu kortikoidy

D. mimostřevní projevy Crohovy choroby nereagující na předcházející terapii kortikoidy a imunosupresivy

Terapie infliximabem je realizovaná jen v určených centrech ve fakultních nemocnicích. Terapii předchází vyšetření pacienta dle doporučení, informovaný souhlas pacienta a zákonného zástupce před zahájením terapie, schválení léčby zdravotní pojišťovnou.

K terapii je přistupováno s vědomím, že u dětí se v současné době jedná o neregistrované použití léčebného přípravku a že dle literárních údajů může dojít k potřebě opakovaného podávání pro udržení remise onemocnění.

viz. www.gastroped.cz

8. Podpůrná a symptomatická terapie

- bezsezbytková dieta
- enterální výživa (sipping k hrazení zvýšené kalorické potřeby, cca 500 kcal/den)
- antidiarhoika (difenyloxylát, loperamid)
- antagonisté H₂ blokátorů, antagonisté protonové pumpy (u vysoké zánětlivé aktivity a podávání vysokých dávek kortikoidů)
- vitaminy (B₁₂ po ileocékální resekci střev nebo závažném postižení této oblasti)
- calcium a vitamin D u všech nemocných s extenzivním postižením tenkého střeva, u dětí s kortikosteroidy
- železo p.o. při rozsáhlých postiženích, vysoké a střední zánětlivé aktivitě nebo resekcích tenkého střeva
- spasmolytika pouze při bolestech
- deflatulencia dle potřeby
- magnesium a zinek u nemocných s rozsáhlým postižením tenkého střeva
- anxiolytika u pacientů s vleklým nepříznivým průběhem nebo s větší psychickou nadstavbou
- vedení psychologem u závažných případů

Diagnostický postup u ulcerózní kolitidy v pediatrii

Doc. MUDr. Jiří Nevoral, CSc,

Pediatrická klinika 2. LF UK a FNM,

Praha

Většina vyšetření diagnostických postupů u ulcerózní kolitidy je v pediatrii totožná s vyšetřovacími postupy u dospělých pacientů. Asi 20 % všech pacientů s ulcerózní kolitidou je diagnostikováno již před 20. rokem. Ulcerózní kolitida je u dětí nejčastěji zjištěna ve věku 5-16 let. Pacienti do 10 let tvoří asi 20 % všech dětských pacientů, relativně vzácná je u dětí mladších než pět let, i když byla pozorována i v kojeneckém věku.

Anamnéza a klinické projevy

Familiární výskyt onemocnění je dobře znám a je pozorován asi u čtvrtiny pacientů. Nejčastějším projevem onemocnění u dětí jsou: krev ve stolici (95 %), průjmy (93 %), bolest břicha (69 %), úbytek tělesné hmotnosti (55 %), teploty (15 %), perianální projevy (7 %), artralgie nebo artritidy (8 %), aftózní stomatitida (8 %) a kožní projevy (2 %). Asi u poloviny dětí je začátek onemocnění plíživý, přibližně u jedné třetiny je začátek dramatičtější, asi v 10 % má onemocnění fulminantní průběh.

Fyzikální vyšetření dítěte

Břicho a perianální krajina musí být zvláště pečlivě vyšetřeny. Úbytek na hmotnosti nebývá tak častý a velký jako u Crohnovy nemoci. Opoždění růstu je popisováno pouze u 6-12 % pacientů.

Laboratorní vyšetření

Všechna vyšetření prováděná u dospělých pacientů jsou prováděna i u dětských pacientů. V širším měřítku se používá k diferenciaci diagnostice mezi Crohnovou nemocí a ulcerózní kolitidou stanovení protilátek proti *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) a protilátek proti cytoplazmatickým komponentám neutrofilních leukocytů (ANCA).

Endoskopická vyšetření

Endoskopické vyšetření prováděné u dospělých je velmi dobře možné i u dětí. Místo klasické rektoskopie rigidním rektoskopem je dávana v poslední době přednost

proktosigmoideoskopii, která je přínosnější a pro děti šetrnější. Kolonoskopie se provádí dětským kolonoskopem, asi od 13 let u eutrofických dítěte lze použít již kolonoskop pro dospělé. U dětí se kolonoskopie provádí v celkové anestezii.

Radiodiagnostická vyšetření

Jsou totožná s vyšetřeními u dospělých pacientů

Radionuklidová vyšetření

Radionuklidové vyšetření se v pediatrii k diagnóze ulcerózní kolitidy nepoužívá, pokud by byla v diferenciální diagnostice použito dává se u dětí přednost leukocytům značeným ^{99m}Tc .

Terapie ulcerózní kolitidy v dětském věku

Za Pracovní skupinu pro dětskou gastroenterologii a výživu ČPS

MUDr. R. Kotalová, CSc., doc. MUDr. J. Nevoral, CSc.,

MUDr. V. Valtrová, CSc., doc. MUDr. O. Pozler, CSc.

Pediatrická klinika UK 2. LF a FN Motol, Praha

Dětská klinika UK LF a FN Hradec Králové

Terapie ulcerózní kolitidy u dětí vychází z doporučení pro dospělé pacienty. V pediatrické literatuře nebývá kromě dělení na léčbu aktivní nemoci a léčbu k udržení remise terapie onemocnění již dále členěna. Lze tedy přijmout s určitou modifikací schémata pro dospělé pacienty, při znalosti rozsahu a aktivity choroby. Léčba ulcerózní kolitidy v dětském věku akcentuje užití azathioprinu v definovaných situacích a podporu celkového stavu enterální výživou. Podávání chemoterapeutik se řídí pokyny uvedených v kapitole Terapie Crohnovy nemoci.

Užívané léky:

aminosalicyláty, kortikoidy, imunosupresiva, chemoterapeutika,

přípravky enterální a parenterální výživy, léčiva k symptomatické a podpůrné terapii

Léčba aktivní choroby

1. Postižení rekta (proktitida) – do 15 cm od svěračů

a. lehká až středně těžká aktivita nemoci

1. lokální léčba : mesalazin čípky – 500 mg 1-2x denně
2. při neúspěchu - kortikoidy čípky – odpovídající dávce 20 - 40 mg hydrocortisonu
3. při neúspěchu - pokračovat podle dalšího schématu (těžká forma proktitidy)

b. těžká aktivita

1. kombinace topické léčby mesalazinem – čípky 2x denně 500 mg a kortikoidů – čípky, při neúspěchu čípků klyzmata s kortikoidy

(budesonid 2 mg nebo hydrocortison 100-200 mg nebo prednison 30 mg)

2. při neúspěchu – kortikoidy p.o. (prednison v dávce 0,5 – 1,0 mg/kg/den)

2. Postižení konečníku, esovitě kličky, případně sestupného tračníku (do oblasti lienálního ohbí)

a. lehká a středně těžká aktivita

Rozhodující pro výběr terapie je individuální snášenlivost topické nebo systémové léčby.

1. topická léčba : mesalazin klyzmata 4 g denně (ev. ½ dávky u dítěte do 40 kg)
systémová léčba: sulfasalazin 50 - 70 mg/kg/den max. 4 g denně
mesalazin 50 -70 mg/kg/den max.4 g denně
2. topická léčba kortikoidy (budesonid 2 mg nebo hydrocortison 100-200 mg nebo prednison 30 mg/den)
3. není-li jeden z výše uvedených postupů úspěšný je vhodná jejich vzájemná kombinace – přidat k léčbě topické léčbu systémovou a naopak

b. vysoká aktivita

1. kombinace topické a systémové léčby :
topická : klyzmata s mesalazinem (4 g, ½ dávky u dítěte do 40 kg) střídat s klyzmaty s kortikoidy
(budesonid 2 mg nebo hydrocortison 100-200 mg nebo prednison 30 mg)
systémová : prednison v dávce 1 mg/kg/den
2. není-li úspěšná – přidat chemoterapeutika - ciprofloxacin
v dávce 20 mg/kg/den max.1 g denně a / nebo metronidazol v dávce
10 – 20 mg/kg /den max.1g
3. přidat cyklosporin A v dávce 3-5 mg/kg/den per os
(nutné monitorovat hladinu v séru)
4. vhodná podpora enterální výživou-sipping v dávce 500kcal/den

3. Postižení tlustého střeva za lienální ohbí (extenzivní kolitida) nebo postižení celého střeva (pankolitida)

a. lehká a středně těžká aktivita

1. kombinace topické a systémové léčby mesalazinem :
topická : mesalazin klyzmata – 4 g (½ dávky u dítěte do 40 kg) denně
systémová : sulfasalazin 50 -70 mg/kg/den max.4g denně
mesalazin 50 -70 mg/kg/den max. 4 g denně
2. ke stávající perorální terapii mesalazinem (max. 4g/d) nebo sulfasalazinem (max.4 g/den) přidat lokální léčbu kortikoidy ve formě klyzmat:
 - budesonid 2 mg
 - hydrocortison 100-200 mg
 - prednison 30 mg

b. vysoká aktivita

1. - kortikoidy parenterálně (metylprednisolon v dávce 1000mg/m² podané rozděleně do 3 bolusových dávek /tyto jsou obvykle podávány ob den/),
dále prednison perorálně
 - antibiotika/ chemoterapeutika – ciprofloxacin 20 mg/kg/den max.1 g/den
a /nebo metronidazol 10 – 20 mg/kg/den max.1g/den
 - parenterální výživa + enterální výživa (celkově 130 –150% denního požadovaného příjmu pro daný věk)

Je-li léčba neúčinná 7-10 dní

2. - cyklosporin A v dávce 3-5 mg/kg/den i.v. po dobu 10-14dnů pak přechod na perorální léčbu (nutné monitorovat hladinu v séru)
3. - chirurgické řešení – kolektomie – jako krajní vyjíméčné řešení

4. Udržovací léčba

a. Postižení konečníku do 15 cm od svěračů

- mesalazin ve formě čípků v dávce 500 mg 1x denně nebo v intermitentních režimech

dlouhodobě (1 rok)

b. Postižení tlustého střeva do oblasti lienálního ohbí

- perorální terapie : sulfasalazin 50 mg/kg/den max. 3g/den
mesalazin 50 mg/kg/den max. 3 g/den

- lokální terapie : mesalazin klyzmata 4 g (½ dávky u dítěte do 40 kg) denně nebo v intermitentním režimu

- u vleklého průběhu použít imunosupresivní léčbu (viz níže)

c. Postižení tlustého střeva za lienální flexuru (extenzivní kolitida) nebo postižení celého tračníku (pankolitida)

peorální léčba : sulfasalazin 50 mg/kg/den max.3g/den
mesalazin 50 mg/kg/den max. 3g/den

u vleklého průběhu použít imunosupresivní léčbu (viz níže)

5. Použití kortikoidů v udržovací léčbě :

Nebyla prokázána účinnost léčby kortikoidy v udržovací léčbě při jejich topickém ani systémovém podání. Pro jejich vedlejší účinky (v dětském věku navíc s negativním ovlivněním růstu) je jejich užití nevhodné.

6. Použití imunosupresiv v udržovací léčbě :

V indikovaných případech: vleklý průběh choroby

kortikodependence

kortikorezistence

extraintestinální manifestace související s aktivitou onemocnění
všech uvedených forem nemoci je možná indikace k léčbě

azathioprinem 1 - 3 mg/kg/den

nebo

6 - merkaptopurinem 1,0 – 1,5 mg/kg/den

Účinek se dostaví s latencí 2 – 9 měsíců.

Nutné je pravidelně monitorovat KO 2, 4, 6, 8 a 10 týden od zahájené léčby, pak 1x za 2

měsíce, jaterní testy, amylázy a kreatinin 3x do roka. Kontrola antropometrických parametrů 3x ročně (+ vyšetření moče při ev. dlouhodobé terapii mesalazinem).

U velmi závažných stavů nereagujících na výše uvedenou terapii je ke zvážení léčba infliximabem.

7. Podpůrná a symptomatická terapie

- bezsezbytková dieta
- enterální výživa (sipping k hrazení zvýšené kalorické potřeby, cca 500 kcal/den)
- antidiarhoika (difenyloxylát, loperamid)
- antagonisté H₂ blokátorů, antagonisté protonové pumpy (u vysoké zánětlivé aktivity a podávání vysokých dávek kortikoidů)
- vitaminy (B₁₂ po ileocékální resekci střev nebo závažném postižení této oblasti)
- calcium a vitamin D u všech nemocných s extenzivním postižením tenkého střeva, u dětí s kortikosteroidy
- železo p.o. při rozsáhlých postiženích, vysoké a střední zánětlivé aktivitě nebo resekcích tenkého střeva
- spasmolgetika pouze při bolestech
- deflatulencia dle potřeby
- magnesium a zinek u nemocných s rozsáhlým postižením tenkého střeva
- anxiolytika u pacientů s vleklým nepříznivým průběhem nebo s větší psychickou nadstavbou
- vedení psychologem u závažných případů

Doporučené postupy chirurgické léčby ISZ

As.MUDr.Z. Šerclová,CSc; Prof.MUDr. F. Antoš, CSc

Chirurgická klinika 1.LF UK

Nemocnice Na Bulovce

Praha

Chirurgická léčba patří do základního spektra terapeutických postupů nemocných s ISZ . Asi 50 – 70 % nemocných s ISZ je během života operováno z důvodů komplikovaného průběhu onemocnění. Výsledky jsou závislé na správné indikaci k chirurgické terapii, vhodné operační taktice a provedení. Pooperační komplikace nemocných s ISZ se významně neliší od komplikací u pacientů s jiným střevním onemocněním, pokud má pracoviště s chirurgickou léčbou ISZ dostatečnou zkušenost. Chirurgická léčba zpravidla navodí velmi rychlou remisi, což je v některých situacích výhodné (akcelerace růstu v pubertě, zlepšení nutričního stavu atd.)

Ulcerózní kolitida (UC)

Chirurgická léčba je pro nemocné s UC jedinou kurativní léčebnou modalitou. Indikace k operaci je nutné však přesně zvažovat. Následkem chirurgického „ vyléčení UC “ je trvalá ztráta tlustého střeva s možnými metabolickými i jinými následky. Na druhé straně dlouhodobá neúspěšná konzervativní léčba se svými vedlejšími nežádoucími účinky je iracionální.

Elektivní indikace k operaci

1. Selhání konzervativní terapie.

- perzistence symptomů či opakované relapsy nemoci i při řádné medikaci
- nutnost dlouhodobého podávání vysokých dávek steroidů
- nežádoucí účinky či nesnášenlivost konzervativní terapie
- na konzervativní léčbu refrakterní extraintestinální manifestace závislé na aktivitě nemoci (pyoderma gangraenosum, růstová retardace)

2. Kolorektální karcinom nebo prekancerózní léze

- kolorektální karcinom
- dysplazie těžkého stupně
- DALM (dysplazia associated lesions or mass)

3. Vleklé krvácení

4. Inkompletní obstrukce

Akutní indikace k operaci

1. Fulminantní kolitida, toxická kolitida neodpovídající na konzervativní léčbu

- při progresi symptomů přes adekvátní terapii (absolutní indikace k operaci)
- nedojde –li k jednoznačné regresi do 3- 7 dnů (dle typu maximální konzervativní terapie)
- operační řešení jako metoda volby i při stabilizovaném stavu a regresi symptomů (poměrně častá rekurence fulminantní ataky)

sledování chirurgem je nezbytné i při konzervativním postupu (včasné rozpoznání progresse onemocnění, hrozící perforace)

2. Toxické megakolon

- nereagující na konzervativní komplexní léčbu (intenzivní péče, ATB, kortikoidy či cyclosporin, desuflace střeva....)
- nedojde - li k regresi příznaků do 24 – 72 hod , či progreduje –li lokální nález nebo zhorší –li se celkový stav (urgentní indikace k operaci - hrozící perforace)
- operační řešení je metodou volby při stabilizovaném stavu a regresi symptomů (častá rekurence toxického megakola)
Hospitalizace na chirurgickém oddělení či trvalé sledování chirurgem je nezbytné.

3. Perforace

4. Masivní krvácení

- je nepřilíš častou urgentní indikací k operaci

5. Obstrukce

Typy operací u UC

1 . Kolektomie subtotální s ileorektální anastomózou

Indikace :

- minimální postižení rekta
- dostatečná kapacita a compliance ampuly rekta
- dobrá funkce svěračů

pacient souhlasí s doživotní dispenzarizací

Nevýhoda :

trvalé sledování s rizikem recidiv zánětu v rektu a možností malignizace
možnost nutnosti následné proktektomie (reoperace s vyšší frekvencí komplikací)

2. Kolektomie s terminální ileostomií se slepým uzavřením rektosigmatu či mukózní píštělí

Jedná se o operaci většinou prováděnou z urgentní či akutní indikace, při které by byla pánevní fáze výkonu a konstrukce anastomózy příliš riziková.

Indikace :

toxická kolitida
intraabdominální absces, krvácení, perforace, peroperační komplikace
polymorbidita nemocného, zvyšující neúměrně pooperační komplikace
inkontinence

nevýhoda:

následná rekonstrukce střevní kontinuity (IPAA) je obtížnější s vyšší frekvencí komplikací než při jednodobém výkonu.
nutnost trvalého sledování pahýlu rekta, pokud rekonstrukce nenásleduje.

3. Proktokolektomie s terminální ileostomií

Je operace považovaná dříve za zlatý standard, kompletně řeší UC.

Indikace :

inkontinence před operací
karcinom distální třetiny rekta
přání pacienta (definitivní kurativní řešení UC)

Nevýhoda :

definitivní ileostomie
časté zánětlivé komplikace hojení perinea

4. Proktokolektomie s ileopouchanální anastomózou

Je zlatým standardem chirurgické léčby UC zachovávajícím kontinenci stolice při úplném odstranění postiženého tračníku a rekta.

Indikace :

dobrá funkce svěračů
postižení tračníku i rekta
Pozn.: Pacient je s výkonem a jeho riziky dobře seznámen a souhlasí.

Nevýhoda:

vyšší počet pooperačních komplikací v oblasti ileopouchanální anastomózy
možnost vzniku funkčních (outlet syndrom, syndrom dráždivého pouče, poruchy

kontinence..) a zánětlivých (pouchitis, cuffitis ..) onemocnění v oblasti pouče.
časté pooperační sledování
trvalé sledování ileopouchanální anastomózy 1x / 1-3 roky dle rizika (dysplazie)

Ve speciálních situacích jsou základní typy operačních výkonů modifikovány (např. otázka mukosektomie, protektivní ileostomie, hemikolektomie či pouze segmentální resekce u generalizovaného karcinomu v terénu kolitidy, Turnbullova operace z akutní indikace u velmi rizikových nemocných...)

Optimálního výsledku s dobrou kvalitou života nemocných lze dosáhnout pouze pomocí skutečně úzké spolupráce chirurga a gastroenterologa (načasování operace, typ operačního výkonu) a velmi podrobné informovanosti nemocného.

Crohnova nemoc (CN)

Crohnova nemoc je onemocnění chirurgicky i konzervativně definitivně nevléčitelné. Operačně se řeší komplikace či komplikované projevy Crohnovy nemoci a konzervativní léčby. Chirurgicky lze s výhodou navodit rychlou remisi onemocnění. Recidivující charakter onemocnění vede k obavám z navození syndromu krátkého střeva opakovanými resekčními výkony. Častější je však funkční malnutrice způsobená ztrátou resorpční plochy tenkého střeva poškozeného zánětem, obstrukcí či zkraty z přítomnosti píštělí. Další obavou z chirurgické intervence pro nemocného je nutnost relativně frekventnější konstrukce stomie, někdy i trvalé (proktokolitida, perianální forma nemoci). Kvalita života nemocných se však po včas a správně indikované derivaci stolice významně zlepší.

Cílem chirurgické terapie je rychlé snížení symptomů CN při nízké frekvenci pooperačních komplikací, zachování co možná nejdelšího úseku střeva a snížení nebo dokonce vysazení medikamentózní terapie.

Operační taktika

1. Preference resekčních výkonů.

2. Široké střevní anastomózy typu konec ke konci nebo stranou ke straně bez slepého vaku.

3. By-passové operace jsou indikovány ***výjimečně*** pro ponechaný trvalý zdroj zánětu a možnost vzniku karcinomu v exkludovaném segmentu (gastroduodenální forma choroby neřešitelná resekci či strikturoplastikou, rozsáhlá inflamace v ileokolické oblasti s postižením velkých cév, některé akutní stavy..).

4. Délku střeva šetřící operace :

A) konzervativní přístup k hranicím resekce (resekce přímo v makroskopicky nepostiženém úseku, i když mikroskopicky jsou zánětlivé změny prokazatelné v ponechaném úseku střeva.)

B) strikturoplastika nahrazující násobný či příliš extenzivní resekční výkon tenkého střeva (fibrostenozující typ choroby, mnohočetné skip léze tenkého střeva,

symptomatické striktury při synchronní resekci, krátká recidivující stenóza ileokolické anastomózy, stenóza duodena)

- C) preference konzervativní terapie u nefistulujícího a neobstrukčního typu CN .
- D) správné načasování výkonu a limitované resekce
- E) segmentální resekce tlustého střeva při krátkém postižení

5. **Resekce primárně postižené** (zdrojové) části střeva a pouze excize cílového orgánu u fistulující formy.
6. **Konstrukce dočasné stomie** z důvodů ohroženého hojení anastomózy - intraabdominální sepse, nemožnost kompletní sanace zánětlivých ložisek, hypoproteinémie, významná peroperační krevní ztráta.
7. **Konstrukce stomie** (dočasné či trvalé) – z důvodů závažného distálního postižení, zejména proktitidy, pánevní sepse, análního postižení, perianální fistule.

Indikace k operaci

Akutní či urgentní indikace

1. Volná perforace

2. Masivní krvácení

3. Toxická kolitida, megakolon

4. Absces

- při neúspěchu preferované perkutánní drenáže pod CT nebo USG kontrolou
- peroperačně je provedena zásadně pouze drenáž a definitivní ošetření CN je odloženo do odeznění zánětlivého tumoru.

5. Obstrukce

- tenkého střeva nereagující na intenzivní konzervativní terapii
- obstrukce tlustého střeva v terénu kolitidy Crohnova typu.

Elektivní indikace k operaci

1. Neúspěšnost konzervativní terapie, či její komplikace

- přetrvávání symptomů, projevy malnutrice, růstové či vývojové retardace, některé rezistentní extraintestinální manifestace

2. Nutnost dlouhodobého podávání vysokých dávek **steroidů**

3. Obstrukce tenkého střeva nereagující na konzervativní terapii

4. Obstrukce tlustého střeva

- je-li podezření z malignity
- může být příčinou toxické dilatace tračnicku

5. Fistulující forma CN

- enterokutánní, enterokolické, enterogastrické, enterovesikální, enterovaginální –
- symptomatické enteroenterální píštěle

6. Perianální píštěle a pánevní sepse

- vyžadují zvláštní přístup – viz níže

7. Karcinom či podezření z malignity

8. Obstrukce močových cest (obstrukční uropathie)

- způsobená útlakem ze střevního zánětu

Chirurgický přístup dle specifické lokalizace CN

Gastroduodenální lokalizace CN

- je většinou sdružená s jiným postižením
- preference konzervativního postupu
- chirurgická terapie nejčastěji z indikace obstrukce (resekce, strikturoplastika, by- pass) či fistulace (excize, resekce, by-passová operace)

Crohnova nemoc tenkého střeva

A) difúzní postižení tenkého střeva (5 % nemocných)

- jednoznačná preference konzervativního postupu
- velmi špatná prognóza
- chirurgická terapie – většinou vynucená závažnými komplikacemi (by-passová operace s rizikem pokračování choroby a vzniku Ca, resekce s rizikem syndromu krátkého střeva, podélné strikturoplastiky u fibrostenozujícího typu)

B) Primárně postižený segment s proximálně uloženými „skip“ stenotickými úseky

- resekce primárního ložiska
- strikturoplastiky proximálních stenotických úseků či krátké resekce
- asymptomatické proximální léze bez zúžení se ponechávají bez chirurgického řešení
- fistulace- dekonexe píštělí, resekce primárně postiženého střeva, excize ústí píštěle v cílovém orgánu.

C) Ileo-cékální Crohnova nemoc (40 % operovaných)

- symptomatická stenóza či fistulace je absolutní indikací k operačnímu výkonu po řádné přípravě
- absces – drenáž, ATB, nutriční podpora a operace po odeznění příznaků abdominální sepse
- flegmóna – ATB, nutriční podpora a operace po odeznění příznaků abdominální sepse.
- chirurgická terapie - ileocékální resekce s primární anastomózou
 - by- passová operace či derivační stomie– výjimečně u vynucené operace s nálezem fixované flegmóny, resekcí výkon ve 2. době.

Crohnova nemoc tlustého střeva

- segmentální resekce - krátký postižený úsek tračníku
 - preferováno u nemocných nad 50 let (větší riziko dehydratace)
 - vysoká frekvence recidivy
- subtotální kolektomie s ileorektální anastomózou
 - postižení tračníku relativně šetřící rektum
 - bez těžké perianální formy nemoci
 - velmi dobré funkční výsledky
 - vysoká frekvence recidiv nad anastomózou
- subtotální kolektomie s terminální ileostomií
 - kolitida s proktitidou a/ anebo perianální formou nemoci, případně pelvickou sepsí
 - obnovení kontinuity střevní je možné spíše výjimečně
 - frekvence recidiv je nízká, je však třeba sledovat pahýl rekta
- proktokolektomie s terminální ileostomií
 - kolitida se závažným postižením rekta, pánve, perianální oblasti
 - nízká frekvence recidiv, ale většinou zdlouhavé hojení perinea
 - riziko poškození nervových plexů při operaci v inflamovaném terénu malé pánve (urogenitální funkce, fertilita)
- proktokolektomie s ileopouchanální anastomózou
 - výjimečná moderní indikace u nemocných s proktokolitidou Crohnova typu bez postižení tenkého střeva a perianálních píštělí
 - vysoká frekvence zánětlivých a funkčních komplikací
 - výhodou je zachovaná kontinuita střevní

Perianální Crohnova nemoc

- může být známkou aktivity proximální střevní formy, která vyžaduje konzervativní a/či chirurgickou léčbu, bez níž nelze očekávat dlouhodobé zlepšení perianálních projevů
- perianální asymptomatické projevy nevyžadují medikamentózní či chirurgickou terapii
- symptomatická perianální forma Crohnovy nemoci se léčí kombinací konzervativní a chirurgické terapie s cílem :
 1. zabránit septickým projevům (pelvická sepse)
 2. uchovat kontinence
 3. zajistit únosnou kvalitu života nemocných

Taktika terapie :

- vyloučení proximálního onemocnění tenkého či tlustého střeva (RTG, endoskopie)
- vyloučení pánevní sepse (biochemické vyšetření, NMR, CT, UZ)
- abscesy v pánevní oblasti je třeba drénovat (cave – mitigované projevy pro abusivní imunosupresiv či ATB)

- symptomatické píštěle – souběžná medikamentózní a konzervativní chirurgická terapie :
 - vyšetření chirurgem v anestezii (EUA) – odběr tkáně k histologickému vyšetření (Ca !!), incize abscesů, otevření sekundárních traktů k sekundárnímu zhojení, dlouhodobé trasovací transrektální drenáže (ne elastické !)
 - jednoduché, simplexní, píštěle (nealterující svěrače) - fistulotomie či fistulektomie
 - komplexní píštěle , větvené a / či procházející sfinkterovým komplexem či anovaginální píštěle :
 1. dlouhodobá drenáž, sekundární zhojení vedlejších traktů
 2. je-li minimálně zánětlivě postiženo rektum - advancement flap ve 2. době
 3. zánětlivé postižení rekta - pouze drenáž
 4. stomie - pokud není možné trakty redukovat a dochází k opakovaným projevům pánevní sepse, či nemocný trpí inkontinencí
 5. exstirpace rekta - chronický zánět s celkovými projevy, komplexní píštěle, podezření na malignitu či nález karcinomu

Fertilita, gravidita a idiopatické střevní záněty

MUDr. Jana Koželuhová

Gastroenterologické oddělení

Interní klinika FN UK

Plzeň

V našich ordinacích se vyskytuje vysoký počet nemocných žen s diagnózou idiopatického střevního zánětu, které jsou v reprodukčním věku. Z toho důvodu se často dostáváme k otázkám, které se týkají jejich potencionálního těhotenství. Podstatné je s ženami probrat vše, co se týče schopnosti početí a vlastního těhotenství, které je vhodné plánovat.

Nejčastější otázky:

- vliv ISZ na průběh těhotenství
- vliv těhotenství na ISZ
- vliv terapie na těhotenství a plod

V dřívějších letech převládaly názory, že u žen s ISZ je snižená fertilita. V současné době je však potvrzeno, že **fertilita žen s ISZ je zcela normální s výjimkou žen s aktivní Crohnovou chorobou**, kdy aktivita nemoci a její eventuální komplikace (malnutrice, hnisavé komplikace v malé pánvi, endokrinní poruchy atd.) snižují fertilitu nemocných s CN.

Prokázalo se, že nemocné s ISZ mají **méně těhotenství a menší počet dětí** (schopnost početí stejná jako u zdravých žen). Zde hrají roli zejména **psychosociální faktory** - obava z těhotenství, strach ze ztráty pracovního místa, obava ze vzplanutí onemocnění atd.

Vliv ISZ na graviditu, porod a plod

ISZ v remisi v době koncepce

U 85% pacientek s ISZ -normální průběh gravidity, spontánní porod v termínu, zdravý plod s normální porodní hmotností

ISZ aktivní v době koncepce (více u CN)

Předčasný porod (do 37.týdne gravidity)

nižší porodní hmotnost novorozence (do 2500g)

intrauterinní retardace růstu (IUGR = SGA–small for gestational age)

Vliv gravidity na průběh ISZ

nejdůležitější faktor ovlivňující průběh onemocnění je aktivita ISZ v době koncepce

ISZ v remisi v době koncepce

Riziko relapsu UC a CN v průběhu gravidity je stejné jako u netěhotných žen s ISZ (20-35% během 1 roku sledování)

UC aktivní v době koncepce

45% stejný či zhoršující se průběh UC během těhotenství

25% aktivita UC se během gravidity nemění

30% s vyšším stupněm gravidity zlepšení UC či remise

Relaps UC nastává nejčastěji v 1.trimestru gravidity někdy až v šestinedělí (prudký pokles

hladiny kortizolu a těhotenských hormonů po porodu)

CN aktivní v době koncepce

70% - aktivita se nemění v graviditě

30% - snižování aktivity CN v graviditě

K relapsu CN dochází nejčastěji v 3.trimestru , u 15% žen až v šestinedělí.

K „prvozáhytu“ ISZ v graviditě a šestinedělí dojde u 20-30% pacientek.

Ulcerózní kolitida propukne nejčastěji v 1.a 2.trimestru gravidity, zatímco Crohnovu nemoc diagnostikujeme poprvé zejména v šestinedělí.

Terapie ISZ v graviditě a době laktace

Důležité je plánovat těhotenství a pokusit se o koncepci v době remise ISZ. Pokud dojde ke koncepci v době aktivního ISZ, pak medikamentózní terapie navozující remisi má menší riziko než pokračovat v těhotenství bez terapie. **Medikace podávaná v průběhu gravidity k zajištění snížení aktivity nemoci a potažmo navození remise má méně závažné důsledky na průběh těhotenství a plod než aktivita vlastní nemoci.**

Udržovací terapie, zejména aminosalicyláty, by měla pokračovat během těhotenství beze změn a relaps nemoci by měl být vyšetřen (s výjimkou RDG metod s vysokou radiační zátěží – např.CT, irrigoskopie atd.) a léčen jako u netěhotných žen.

Léky první řady

sulfasalazin

prokázané bezpečné podávání

hladina sulfapyridinu v mateřském mléce je asi 40% podané dávky

pouze teoreticky: sulfapyridin vytěšňuje bilirubin z vazby na albumin - nebezpečí vzniku jádrového ikteru (není však vyšší výskyt ikteru u novorozenců matek s ISZ).

- inhibuje aktivitu folátkonjugázy v kartáčkovém lemu enterocytů - vznik selektivní malabsorpce kyseliny listové u matky i plodu - saturovat foláty

mesalazin

je bezpečný v udržovací i indukční terapii, dávkování jako u netěhotných žen s ISZ; terapie mesalazinem a sulfasalazinem v konvenčních dávkách během gravidity není spojena s vyšším výskytem malformací plodu a průběh těhotenství je srovnatelný se zdravými ženami.

kortikosteroidy

procházejí placentární bariérou, ale jsou rychle metabolizovány na méně aktivní kortizon a prednisolon

U střední a vysoké aktivity ISZ se kortikosteroidy užívají k navození remise ve stejném režimu jako u netěhotných žen.

V těhotenství jsou většinou dobře tolerovány a není popsán vyšší výskyt fetálních komplikací. Vyšší dávky mohou navodit supresi produkce endogenního kortizolu u plodu a dávají možnost vzniku poporodní adrenální insuficience - je nutná spolupráce s neonatologem – někdy je po porodu nutná substituce matky i plodu hydrokortizonem.

Léky druhé řady

imunosupresiva

6-merkaptopurin, azathoprin (na zvířatech prokázán teratogenní efekt)

AZA, 6MP není spojen s vyšším výskytem kongenitálních malformací u člověka

Existuje snad určité riziko snížení imunity plodu, retardace růstu plodu a riziko předčasného porodu.

AZA, 6-MP rozhodně nevysazujeme u dlouhodobě zavedené terapii udržující ISZ v remisi, po 32.týdnu gravidity je možno snížit dávku na polovinu.

cyclosporin A

není sám teratogenní, ale jedná se o vysoce toxickou látku s nežádoucími účinky ve smyslu hypertenze, nefrotoxicity a hepatotoxicity.

Terapie cyclosporinem A je spojena s rizikem nižší porodní hmotnosti, je vyšší riziko předčasného porodu.

Je doporučeno nasadit v běžném dávkování pouze v případě fulminantní ulcerózní kolitidy, kde selhala terapie kortikosteroidy, ve snaze zabránit chirurgickému řešení.

infiximab

není k dispozici dostatek studií ke zhodnocení bezpečnosti podávání v graviditě.

metotrexát

podávání těsně před koncepcí a v graviditě je kontraindikováno - má abortivní efekt a vysoké riziko malformace plodu.

antibiotika

metronidazol, ciprofloxacín a ostatní chinolony

nevykazují vedlejší účinky v těhotenství, není prokázáno zvýšení rizika spontánního abortu a vrozených malformací u plodu. V graviditě a době laktace se však dlouhodobá terapie (např. u fistulizující CN) nedoporučuje (nebezpečí muskuloskeletální komplikací u plodu).

cefalosporiny, PNC - bezpečné a užívané.

Klíčovou úlohu hraje **nutriční stav** pacientky s ISZ - **proteinoenergetická malnutrice matky vede ke komplikacím v graviditě a vývojovým poruchám plodu.**

Průměrný váhový přírůstek během těhotenství je 11-16 kg a doporučuje se i u žen s ISZ.

Včasná nutriční intervence je indikovaná u žen s aktivním ISZ, které nedosahují požadovaného váhového přírůstku.

Terapie ISZ a kojení

Aminosalicyláty a sulfasalazin jsou špatně absorbovány ze střeva a velmi malá část se dostává do mateřského mléka. Medikace 5ASA a sulfasalazinem je bezpečná v období kojení. Pozor však na vysoké dávky 5ASA – popsány případy zhoršení renálních funkcí u dětí kojených matkou užívající dávky nad 4,5g/den mesalazinu.

Kortikosteroidy jsou také málo koncentrované v mateřském mléce, je vhodné dodržet 4 hodinový interval od užití kortikosteroidů do doby kojení (již méně aktivní metabolity).

Terapie azathioprinem a 6 merkaptopurinem se během kojení nedoporučuje.

Operace ISZ a gravidita

kolektomie s ileostomií

kolektomie s ileorektoanastomózou

neovlivňují fertilitu, průběh gravidity a způsob vedení porodu

-není vyšší počet porodů kleštěmi či sekci

-většinou porod vaginální cestou

-asi ve 20- 40% u CN (po předchozím rozsáhlém výkonu v malé pánvi ,u aktivní perianální CN) je někdy nutnost volit porod císařským řezem.

U inaktivní perianální CN a CN v jiné lokalizaci – porod běžně vaginální cestou
v 10% problémy se objevují se stomií (prolaps, obstrukce..), zejména jako komplikace hyperemézy

akutní chirurgické výkonu pro komplikace ISZ jsou spojeny s vysokým výskytem komplikací

- spontánní abortus (až v 60%)

- předčasný porod

- krvácení z rodidel

Ileo-anální anastomóza (IPAA)

Většina žen s IPAA má normální průběh gravidity a způsob vedení porodu se neliší ve srovnání se zdravými ženami. Po provedeném výkonu je však prokazatelně snižená fertilita žen.

Mohou se objevit přechodné poruchy anorektální funkce zejména v posledním trimestru, kdy může dojít ke zvýšení frekvence stolic a nutnosti zvýšení tlaku k vyprázdnění.